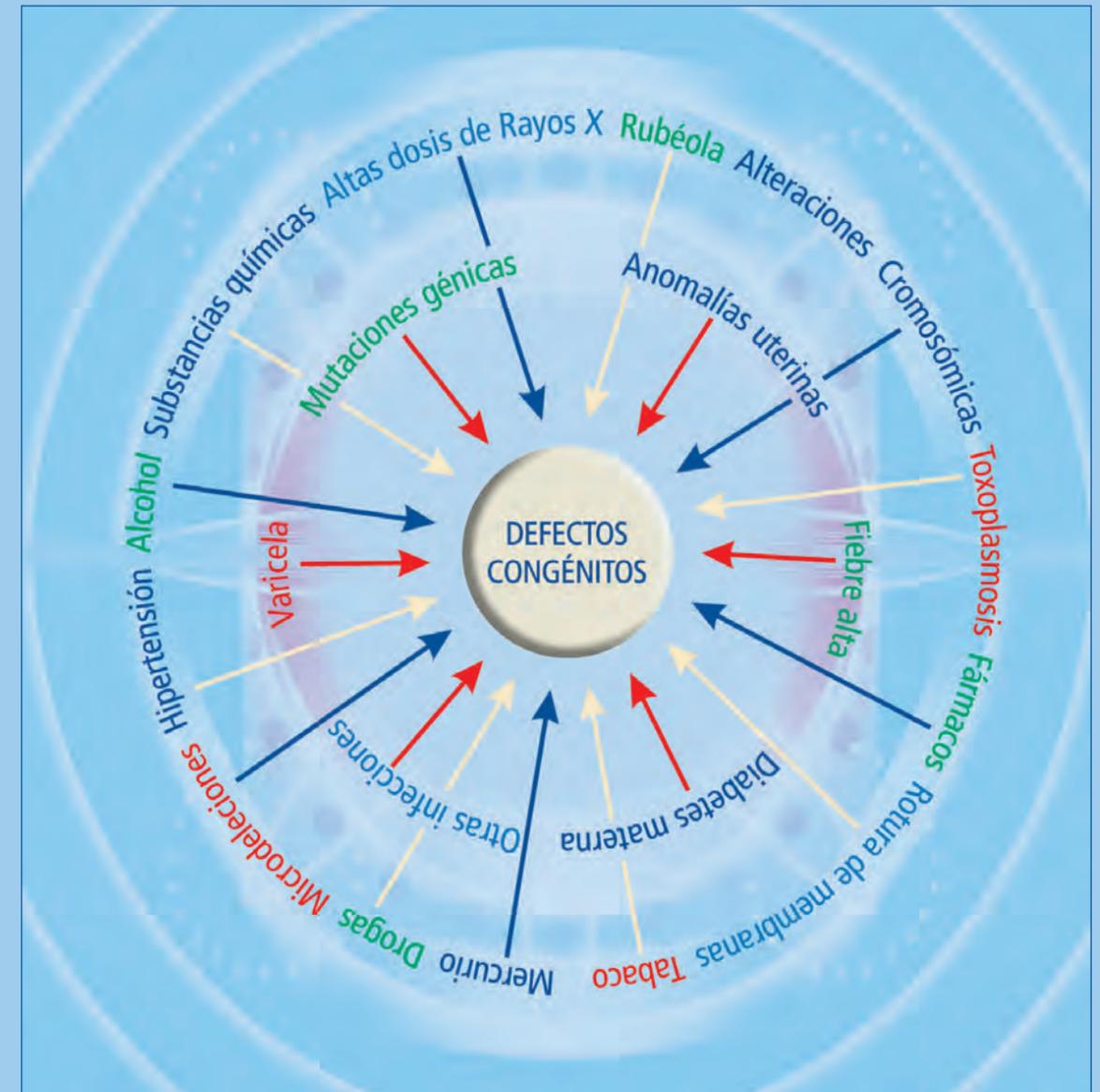


# BOLETÍN DEL ECEMC:

Revista de Dismorfología y Epidemiología

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología



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

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

Fecha de Impresión: Octubre de 2007

Tirada: 7.000 ejemplares

© Boletín del ECEMC

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

# **BOLETÍN DEL ECEMC:**

Revista de Dismorfología y Epidemiología

## **Memoria Anual del año 2007**

Datos correspondientes al año 2006

**Disponible en Internet:** [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_06.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf)

Serie V, nº 6  
2007

# CONSEJO EDITORIAL

## EDITORA

MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS.

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

## COMITÉ CIENTÍFICO EDITORIAL

### Pediatría/Genética/Dismorfología:

#### JOHN C. CAREY.

Profesor University of Utah, Department of Pediatrics.  
Director Pregnancy Riskline - Utah State Department of Health.  
Salt Lake City, Utah. EE.UU.

#### MICHAEL COHEN JR.

Escuela de Odontología, Facultad de Medicina de Halifax, Canadá.

#### ALFONSO DELGADO RUBIO.

Catedrático de Pediatría. Universidad del País Vasco.  
Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Basurto. Bilbao.

#### JAIME L. FRÍAS.

Centro de Defectos Congénitos de la Universidad de South Florida. Profesor de Pediatría. Universidad de South Florida. Tampa, EE.UU.

#### JOHN M. OPITZ.

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

#### FRANCISCO PALAU.

Investigador Científico Instituto de Biomedicina, CSIC, y Director Científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Valencia.

### Neonatología:

#### ALFREDO GARCÍA-ALIX.

Servicio de Neonatología, Hospital La Paz. Madrid.

#### JOSÉ QUERO JIMÉNEZ.

Catedrático de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid. Servicio de Neonatología, Hospital La Paz. Madrid.

### Genética/Citogenética:

#### JOSÉ FERNÁNDEZ PIQUERAS.

Catedrático de Genética. Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid.

#### THOMAS LIEHR.

Institut für Humangenetik und Anthropologie. Jena, Alemania.

#### MARCELLA ZOLLINO.

Profesora del Istituto di Genetica Medica. Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico "A. Gemelli". Roma, Italia

## EQUIPO DE REDACCIÓN

Directora de Redacción  
MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS

Sección de Epidemiología  
EVA BERMEJO SÁNCHEZ  
M<sup>a</sup> LOURDES CUEVAS CATALINA  
JACOBO MENDIOROZ PEÑA

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

### Farmacología/Teratología Clínica:

#### FRANCISCO J. de ABAJO IGLESIAS.

Jefe de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

#### FERNANDO GARCÍA ALONSO.

Vocal Asesor. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

#### CHRISTOF SCHAEFER.

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

#### JUAN TAMARGO MENÉNDEZ.

Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

### Epidemiología de defectos congénitos:

#### PIERPAOLO MASTROIACOVO.

Profesor de Pediatría. Director of the Centre of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Roma, Italia.

### Ginecología:

#### SAGRARIO MATEU.

Servicio de Salud Materno-Infantil. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

### Endocrinología/Nutrición:

#### LUIS FELIPE PALLARDO SÁNCHEZ.

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz. Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

### Ortopedia infantil:

#### JORGE DÍAZ-FAES.

Servicio de Cirugía Ortopédica Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

### Bioestadística:

#### DAVID PRIETO MERINO.

Medical Statistics Unit, London School of Hygiene & Tropical Medicine. Londres, Reino Unido.

#### LUIS PRIETO VALIENTE.

Profesor del Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

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

Informática  
MARIANO LLORENTE CERRO

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

# ÍNDICE

## Nota de la Editora:

Modificación del Comité Editorial .....	V
---	---

## Editorial:

Reflexiones sobre las Bases Físico-Matemáticas de los Sistemas Biológicos y del Genoma. <i>María Luisa Martínez-Frías</i> .....	VII
---	-----

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

<b>1</b>
----------

• Síndrome de Smith-Lemli-Opitz .....	2
<i>I. Arroyo Carrera.</i>	
• Deleción parcial 5p y duplicación parcial 5q derivadas de una inversión pericéntrica familiar .....	12
<i>E. Mansilla, L. Rodríguez, M.L. Martínez-Fernández, A. Lara Palma, A. Torres, L. Morcillo, M.V. Esteban Marfil, M.L. Martínez-Frías.</i>	
• Aspectos clínicos y distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC .....	20
<i>E. Rodríguez-Pinilla, E. Bermejo, J. Mendioroz, L. Cuevas.</i>	
• Síndromes muy poco frecuentes .....	36
<i>L. Cuevas y colaboradores.</i>	
— Síndrome de Crouzon	
— Síndrome Pfeiffer	
— Síndrome de Apert	
— Síndrome de Saethre-Chotzen	
— Síndrome de Carpenter	
— Síndrome de Muenke	

## II.- Teratología .....

<b>43</b>
-----------

• Vitamina A y embarazo: Revisión de la literatura y estimación del riesgo teratogénico .....	44
<i>C. Mejías Pavón, E. Rodríguez-Pinilla, P. Fernández Martín, M.L. Martínez-Frías.</i>	

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

<b>53</b>
-----------

• Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Análisis de los datos del ECEMC en el período 1980-2006 ..	54
<i>E. Bermejo, L. Cuevas, J. Mendioroz, M.L. Martínez-Frías y Grupo Periférico del ECEMC.</i>	

## IV.- Artículo especial .....

<b>81</b>
-----------

• El Genoma Humano. Un Sistema Altamente Complejo .....	82
<i>M.L. Martínez-Frías.</i>	

## V.- Resultados de otras actividades del ECEMC .....

<b>93</b>
-----------

• Resultados de la actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2006 y análisis de la edad materna y del número de embarazos planeados. ....	94
<i>E. Rodríguez-Pinilla, C. Mejías Pavón, P. Fernández Martín.</i>	
• Posters presentados en la XXX Reunión del ECEMC .....	100

## VI.- Otros aspectos .....

<b>111</b>
------------

• Hot Spots (Investigaciones importantes) .....	112
• Trabajos de lectura recomendada .....	114
• Noticias del ECEMC .....	115
• In Memoriam .....	116
• Fundación 1000 sobre defectos congénitos .....	117

## VII.- Publicaciones del ECEMC 2005-2007 .....

<b>119</b>
------------

## VIII.- Equipo de Colaboradores del Grupo Periférico del ECEMC en 2007 .....

<b>123</b>
------------

## IX.- Centros hospitalarios participantes en el ECEMC (1976-2007) .....

<b>129</b>
------------

## ORGANISMOS Y ENTIDADES QUE DURANTE EL AÑO 2007, HAN CONTRIBUIDO AL MANTENIMIENTO DEL ECEMC Y SUS ACTIVIDADES INCLUYENDO LOS DOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA

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

- Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.
- Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- Consejerías de Sanidad y Servicios de Salud de las siguientes Comunidades Autónomas:
  - Andalucía
  - Aragón
  - Principado de Asturias
  - Cantabria
  - Castilla-La Mancha
  - Castilla y León
  - Comunidad Valenciana
  - Extremadura
  - Galicia
  - Islas Baleares
  - La Rioja
  - Región de Murcia
- Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales "Por Solidaridad Otros fines de Interés Social".
- Fundación 1000 sobre Defectos Congénitos.
- Universidad Complutense de Madrid.
- Fondo de Investigación Sanitaria: PI 042703.
- CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Raras), del Instituto de Salud Carlos III.

# NOTA DE LA EDITORA

## MODIFICACIÓN DEL COMITÉ EDITORIAL

Este año 2007, que está siendo muy rico en nuevos descubrimientos sobre la estructura y funcionamiento del Genoma Humano, para nosotros marca también el inicio efectivo del caminar del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), del que el grupo del ECEMC forma parte. El CIBERER posibilita la investigación de la(s) causa(s) de una misma patología desde muchos enfoques diferentes. Esta aproximación multidisciplinar no ha sido ajena al funcionamiento del ECEMC ya que, desde sus inicios, la investigación de este grupo se ha venido realizando desde distintas áreas de conocimiento, como citogenética, genética clínica, epidemiología descriptiva y analítica, y teratología clínica. Sin embargo, con la participación en el CIBERER, no sólo se podrá abordar la investigación molecular en la búsqueda de las causas y mecanismos que dan lugar a los distintos defectos congénitos, sino que ésta podrá realizarse con las más modernas técnicas que están disponibles actualmente y aplicando los nuevos conocimientos. Por otra parte, la base de datos del ECEMC, ofrece la gran ventaja que supone disponer de un importante número de pacientes con el mismo tipo de defectos congénitos, de los que la gran mayoría tienen tan poca frecuencia, que es muy difícil disponer de varios casos, a menos que se disponga de un registro como el del ECEMC.

Estos nuevos aspectos y posibilidades nos han decidido a modificar el Comité Editorial del *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, para ampliarlo y transformarlo en el **Comité Científico Editorial**, con la incorporación de científicos de primera línea y de distintas especialidades relacionadas, que refleje un enfoque multidisciplinar más amplio, con el que se debe afrontar la investigación biomédica actual, y mucho más si se refiere a patologías de muy baja frecuencia. Esto es importante también, porque el *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, desde hace unos pocos años se encuentra disponible en internet a través de la Biblioteca Virtual de la Salud del Instituto de Salud Carlos III, por lo que está teniendo una difusión mucho mayor que la que representa su tirada de 7.000 ejemplares.

Como Editora y fundadora de esta revista, quiero dar la bienvenida a los nuevos integrantes del Comité Científico y agradecerles, desde estas páginas, la respuesta unánime que hemos recibido de todos ellos. Me consta que todos, sin excep-

ción, están sobrecargados de trabajo y altas responsabilidades. Por ello, nuestro agradecimiento es aún mayor, y estamos seguros de que las recomendaciones y críticas que esperamos recibir de ellos, harán que nuestro trabajo sea cada vez mejor.

El nuevo Comité Científico Editorial, se estructura por las distintas disciplinas entre las que se incluyen los integrantes del mismo.

Madrid, Septiembre de 2007

## EDITORIAL

# REFLEXIONES SOBRE LAS BASES FÍSICO-MATEMÁTICAS DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS Y DEL GENOMA

## REFLECTION ON THE PHYSICAL-MATHEMATICAL BASES OF THE BIOLOGICAL SYSTEMS AND GENOME

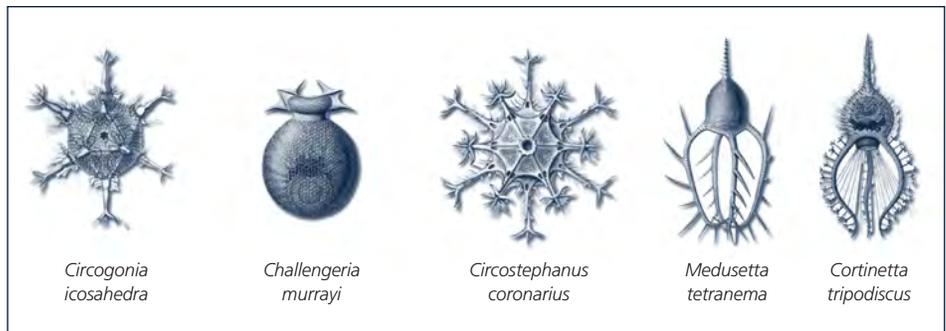
Thompson, zoólogo y matemático, en un trabajo que publicó en el año 1941<sup>1</sup> concluía que el mundo orgánico está regido y estructurado en un modo tan matemático como lo está el inorgánico, y que se comporta siguiendo uno de los grandes principios de la Física: *en la forma que requiera la menor energía*. Por ejemplo, destacó que las células, durante el proceso de división, siguen los mismos principios físicos que forman las burbujas de jabón, o que la primera división del huevo del gusano *Cerebratulus* mostraba pautas aritméticas en la disposición de los cromosomas, ya que se ordenaban en la misma forma que los campos de fuerza que se establecen cuando se enfrentan dos polos eléctricos iguales. Otro ejemplo que muestra la economía energética en los procesos biológicos se observa en la formación de la mórula, que consiste en que las células resultantes de las divisiones sucesivas que se producen tras la fecundación, se agrupan formando una esfera, que es la estructura que requiere menor energía.

Las consideraciones de Thompson se basaban en la reflexión sobre las pautas físico-matemáticas que regían la naturaleza viva, siendo las relativas a los diversos tipos de estructuras, y su geometría -que se observan en muchos seres vivos- uno de los ejemplos más claros. Entre ellas podemos enumerar las formas en hélice y espiral (zarcillos de ciertas plantas, estructura del ADN, cuernos, caparazones de ciertos animales...), en hexágono (ojos de insectos, panales de las abejas...), en cono (espinas, dientes, cuernos...), o la extraordinaria y fascinante variedad de formas de los esqueletos de seres microscópicos como los foraminíferos (Figura 1), o los radiolarios, que incluso en su denominación científica se hace referencia a su estructura matemática (Figura 2), así como la ordenación numérica de ciertas partes de algunos organismos, entre otros muchos ejemplos. Un paradigma de la ordenación numérica lo encontramos en que numerosas estructuras de las plantas siguen claramente la serie de Fibonacci (en la que cada número comenzando en el 3 se obtiene de la suma de los dos anteriores; por tanto, después del 3 vendría el 5, luego el 8, 13, 21, 34, etc.). De hecho, si se cuentan los pétalos que tienen distintas flores salvajes, se observará que sus números se ajustan a esta serie.

FIGURA 1. Foraminíferos: Algunas formas de sus caparazones. Sus dimensiones varían entre 1 y 6 mm. (Tomada de E. Haeckel, 1904).



FIGURA 2. Radiolarios: Algunas formas de sus esqueletos (distintos subórdenes). Sus tamaños varían desde 50µ a algunos centímetros. (Tomada de E. Haeckel, 1904).



Por otra parte, hoy día también se ha detectado que las reglas físico-matemáticas que rigen el comportamiento de los sistemas complejos del mundo inorgánico, como las estructuras fractales (observadas en formaciones de cristales, nubes, nieve,...), también lo hacen en seres vivos tanto vegetales como animales (un ejemplo entre los vegetales serían algunas brasicáceas como la coliflor—*Brassica oleracea*—), o el romanescu (Figura 3) y, en los seres vivos superiores, los vasos sanguíneos. La ventaja de las estructuras fractales radica en que permiten llegar en la misma forma a todos los puntos del espacio disponible.

Aunque los componentes materiales de los seres vivos son iguales a los de la materia inorgánica, no difieren en los tipos y las partes que los conforman sino en su organización funcional. Por tanto, cabría pensar que su comportamiento en el mundo orgánico debería estar dentro del contexto de las leyes físicas y de las matemáticas que las formulan, como postuló Thompson. Sin embargo, aun-

FIGURA 3. Romanesco (híbrido de coliflor y brócoli). Ejemplo de una estructura FRACTAL en un ser orgánico.



que la Física y los esquemas matemáticos rígidos pueden dar lugar a resultados muy flexibles, es claro que el mundo orgánico no tiene un comportamiento que se ajuste plenamente a esas leyes y reglas. La diferencia está impuesta por el ADN del genoma de los seres vivos, que "actúa" en un modo que los hace ser diferentes del resto del universo físico-químico, aunque estén constituidos por los mismos componentes del mundo inorgánico y, de alguna manera, siguiendo sus reglas básicas. A pesar de todo, por el momento, no es posible excluir que su funcionamiento pueda ajustarse a las leyes que regulan los sistemas complejos (Caóticos) naturales.

El ADN, mediante un código molecular (físico-químico) propicia el crecimiento, la forma y, en cierto modo, el comportamiento de los seres vivos, y tiene también la posibilidad de cambios (mutaciones) que permiten la evolución de esos organismos. Para ese crecimiento y funcionamiento, el ser vivo utiliza los procesos de la Física, aunque en direcciones concretas, escogiendo sustancias químicas, estructuras, y procesos, basado en la ventaja que supone su gran flexibilidad para controlar y seleccionar los patrones físicos que el organismo necesita para su desarrollo. Por ejemplo, utilizando la espiral consigue comprimir estructuras muy grandes y reducir extraordinariamente su tamaño, como ocurre con la propia -larga- cadena de ADN; con los hexágonos posibilita que los seis círculos (o células) con los que se puede rodear a un círculo del mismo tamaño, se unan sin dejar espacio entre ellos; o con las estructuras en ángulo (como las que tienen forma de cono en las espinas, caninos...) que pueden concentrar toda la fuerza en el vértice. Además, como se ha mencionado antes, también es claro que desde los primeros pasos del desarrollo embrionario se siguen las leyes físicas básicas. Así lo encontramos en el inicio de la formación estructural de muchos seres pluricelulares que tiene su origen en la situación espacial (o localización) de los patrones morfogenéticos. Por ejemplo, tras la fecundación y el crecimiento celular subsiguiente, desde el mismo momento del inicio de la formación del

blastocisto, las células embrionarias reconocen su posición por la concentración que exista de ciertos morfogenes. Esto se demostró para el gradiente Bicoide en la determinación del eje anteroposterior en estadios embrionarios precoces de la *D. melanogaster*. Este mismo año, se han publicado los resultados de dos trabajos de experimentación,<sup>2,3</sup> en los que se ha podido determinar que existe un control preciso de las concentraciones de esos morfogenes, que siguiendo determinados principios físicos responden completamente a pequeñas diferencias de concentración. Más recientemente<sup>4</sup> se ha observado que para la especificación posicional, también son cruciales ciertos mecanismos implicados en las interacciones célula-célula durante el desarrollo.

No obstante, y a pesar de que la flexibilidad permite al genoma encontrar la mejor forma de aprovechar las leyes físicas, no puede quebrantarlas, por lo que éstas, a su vez, imponen límites a lo que el genoma puede hacer.

Aunque hoy se puede afirmar que el conocimiento existente sobre las bases estructurales y funcionales del ADN es enorme, aún es muy pequeña la parte del mismo que conocemos, y muy especialmente en lo que se refiere a las pautas físico-químicas que lo rigen. Cramer, en un reciente artículo sobre la actividad de la ARN-polimerasa<sup>5</sup> lo inicia diciendo "*La vida es química -bueno, al menos lo es para el biólogo molecular. Pero los detalles químicos permanecen confusos incluso para algunos de los procesos biológicos fundamentales, tales como la transcripción*".

En la historia de la evolución científica, hemos pasado de unos inicios en los que una persona podía acumular el conocimiento existente en diversas áreas como la Física, las Matemáticas, la Naturaleza, o la Fisiología, a una situación en la que un científico llega a tener un conocimiento muy amplio y profundo pero de una pequeña parcela en alguna de esas grandes disciplinas. Esto se traduce en que mientras la reflexión sobre cualquier problema científico en esas épocas pretéritas era obligadamente **relacional**, porque surgía del propio conocimiento individual de todas esas áreas, en la actualidad estamos en el lado opuesto. Esa reflexión ha de hacerse, o debe resultar, del diálogo entre grupos de científicos que abarquen múltiples especialidades, incluyendo algunas que hasta hace relativamente poco tiempo no considerábamos relacionadas. Hoy día es impensable realizar la investigación molecular de la estructura y funcionamiento del genoma con los nuevos y potentes *arrays* genómicos, sin la ayuda de la Bioinformática, la Bioquímica, la Física y las Matemáticas. Sin embargo las facilidades tecnológicas no deben sustituir, ni disminuir, nuestra profunda reflexión sobre los conocimientos que se generan en cada grupo y su correlación con los obtenidos en otras disciplinas, ni su interpretación en el contexto de las leyes de la naturaleza a las que también se encuentran sometidos.

Los estudios sobre el genoma se han transformado en una parte esencial de la investigación biomédica; incluso, a veces, despertando expectativas basadas más en el deseo que en realidades objetivas y observables. Sin embargo, este espectacular avance está dando lugar a una super-especialización y, en cierto

modo, relegando a un segundo, o tercer lugar, el enfoque de otros aspectos con menor proyección médica -aunque no con menor interés desde el punto de vista del conocimiento científico- entre los que es necesario destacar el de la evaluación relacional de los resultados individuales en el contexto de los grandes procesos y leyes que los regulan, o deben regular, y que no son completamente ajenos a los que rigen para la propia naturaleza, sea orgánica o inorgánica. La super-especialización ha llevado a la necesidad de establecer grupos multidisciplinarios de investigación para abordar pequeñas parcelas de los procesos biológicos. Pero aún con la visión general que puede aportar el enfoque de esos grupos, la limitación natural de los conocimientos individuales de sus integrantes, podría dificultar el abordaje razonado y relacional de los resultados individuales y colectivos, a menos que se incluya ese enfoque como uno de los objetivos de la investigación multidisciplinar.

En mi opinión, se debería potenciar la reflexión sobre el significado de los resultados de cualquier aspecto de la investigación biomédica, dentro del contexto funcional de un sistema biológico altamente complejo, que actúa en interdependencia con el entorno en el que se mueve y en armonía con los sistemas físico-matemáticos que lo controlan. Reflexión relacional que se debería enseñar mejor e impulsar, al menos, en el nivel de estudios universitarios.

Por último, y sin llegar a la rotunda afirmación de Rutherford de que "*La ciencia es la Física; lo demás es coleccionismo de estampillas*" (aunque estoy de acuerdo con la esencia de la frase, obviando la literalidad de la misma)\*, creo importante insistir en que en la era de la investigación sobre el funcionamiento del genoma humano, la necesidad de realizar una profunda reflexión, evaluando e interpretando los resultados obtenidos en cada tipo de investigación con los observados en otras áreas, es más necesaria que nunca. Sobre todo en los estudios causales de cualquier tipo, incluyendo los epidemiológicos, de patologías humanas tan complejas como los defectos congénitos. De lo contrario, podríamos errar al no seguir las indicaciones que utilizó Andrew Lang, refiriéndose al uso de las técnicas (en su caso las estadísticas) con su famosa frase de que se usaran "*como el borracho utiliza la farola, como punto de apoyo y no como fuente de luz*".

**María Luisa Martínez-Frías**

Beas de Segura (Jaén), 10 de Agosto de 2007

\* La Física es la base del funcionamiento de todos los procesos naturales incluyendo los biológicos, empezando por el propio ADN, su estructura, su enrollamiento,... Los interesados pueden consultar un reciente resumen editorial aparecido en el número del 30 de Agosto de la revista Nature [Maher B. Springing theory. Nature 448;984-986], y sus referencias.

### Referencias

1. Thompson DW. On growth and form. Cambridge University Press, Cambridge, 1942. En castellano: Sobre el crecimiento y la forma. H. Blume, Madrid, 1980.
2. Gregor T, Wieschaus EF, McGregor AP, Bialek W, Tank DW. Stability and nuclear dynamics of the bicoid morphogen gradient. *Cell*. 2007 Jul 13;130(1):141-52.
3. Gregor T, Tank DW, Wieschaus EF, Bialek W. Probing the limits to positional information. *Cell* 2007;130:153-164.
4. Kerszberg M, Wolpert L. Specifying positional information in the embryo: looking beyond morphogens. *Cell*. 2007 Jul 27;130(2):205-9.
5. Cramer P, Gene transcription. Extending the message. *Nature* 2007;448:142-143.

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

---

# SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

I. Arroyo Carrera

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Servicio Extremeño de Salud. Cáceres.

## Summary

### Title: Smith-Lemli-Opitz syndrome.

The Smith-Lemli-Opitz syndrome is an autosomal recessive multiple congenital anomaly/mental retardation pattern caused by an inborn error of cholesterol metabolism. Deficient cholesterol synthesis is caused by inherited mutations of 7-dehydrocholesterol reductase gene, that catalyzes the final step of the pathway: the conversion of 7-dehydrocholesterol to cholesterol. To date, more than 125 different mutations have been identified and more than 750 patients have been reported with an extremely broad clinical spectrum.

This paper describes two patients with a neonatal diagnosis and reviews the syndrome with special insights into genetics, pathogenesis, diagnosis, prenatal included, and treatment.

## Introducción

Aunque el colesterol es fundamentalmente conocido por sus efectos perjudiciales para la salud, es necesario para múltiples funciones celulares y para el desarrollo embrionario normal. Desde el descubrimiento en 1993,<sup>1</sup> de que el síndrome de Smith-Lemli-Opitz está originado por un déficit de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa (3 $\beta$ -hidroxiesterol  $\Delta$ 7-reductasa; DHCR7; EC 1.3.1.21), se ha ido ampliando el número de alteraciones de la biosíntesis del colesterol que ocasionan síndromes malformativos congé-

nitos. Hasta la fecha se han descrito seis que son producidos por deficiencias de enzimas específicas en la vía de síntesis post-esqualeno que forma colesterol a partir del lanosterol<sup>2-4</sup> que son: la displasia HEM o de Greenberg (OMIM 215140), el síndrome CHILD (OMIM 308050), el síndrome de Conradi-Hünemann o condrodisplasia punteada tipo 2 (OMIM 302960), latosterolosis (OMIM 607330), desmosterolosis (OMIM 602398) y el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) (OMIM 270400) (Tabla 1 y Figura 1).

De manera simultánea al reconocimiento del origen de estas patologías, se han ido ampliando nuestros conoci-

TABLA 1

### ENFERMEDADES POR ALTERACIÓN EN LA BIOSÍNTESIS POST-ESQUALENO DEL COLESTEROL

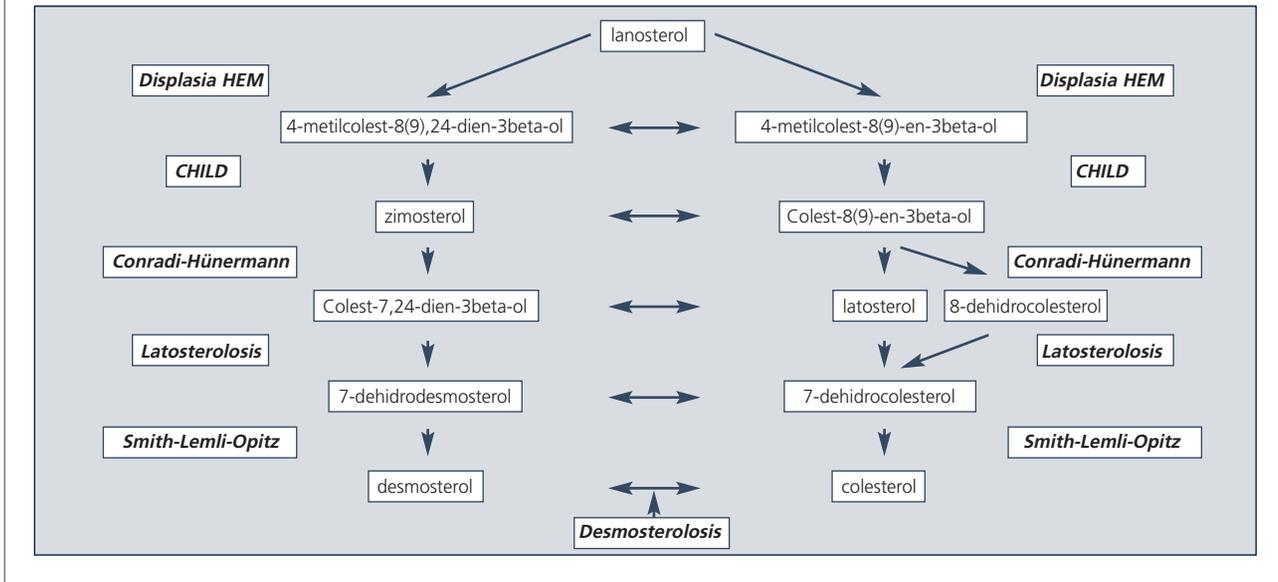
ENFERMEDAD	OMIM	HERENCIA	ENZIMA	GEN	CROMOSOMA
Displasia HEM o de Greenberg <sup>1</sup>	215140	AR	3 $\beta$ -hidroxiesterol- $\Delta$ 14 reductasa	LR	1q32
Síndrome CHILD <sup>2</sup>	308050	Ligada a X	3 $\beta$ -hidroxiesterol deshidrogenasa	NSDHL	Xq28
Síndrome de Conradi-Hünemann <sup>3</sup>	302960	Ligada a X	3 $\beta$ -hidroxiesterol- $\Delta$ 8, 7 reductasa	EBP	Xp11
Latosterolosis	607330	AR	3 $\beta$ -hidroxiesterol- $\Delta$ 5 reductasa	SC5D	11q23
Desmosterolosis	602398	AR	3 $\beta$ -hidroxiesterol- $\Delta$ 24 reductasa	DHCR24	1p33-31
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	270400	AR	3 $\beta$ -hidroxiesterol- $\Delta$ 7 reductasa	DHCR7	11q13

<sup>1</sup> HEM, *hydrops-ectopic calcification-moth-eaten* (hidrops-calcificaciones ectópicas-aspecto radiológico apolillado).

<sup>2</sup> CHILD, *congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma and limb defects* (hemidysplasia congénita, eritrodermia ictiosiforme y defectos de miembros).

<sup>3</sup> CDPX2, condrodisplasia punteada tipo 2.

FIGURA 1. Biosíntesis post-esqualeno del colesterol con las enfermedades resultantes de las alteraciones en los pasos enzimáticos.



mientos acerca del papel esencial que tiene el colesterol en la embriogénesis, en especial en la formación del cerebro. El colesterol es un regulador muy importante de las propiedades de las membranas de las células eucariotas de las que forma parte<sup>5</sup>, y es un precursor de los ácidos biliares, las lipoproteínas y las hormonas esteroideas. Además, es necesario para la activación de las proteínas hedgehog, muy importantes durante las primeras fases de la embriogénesis. Se cree que éste es un mecanismo patogénico implicado en el origen de los rasgos dismórficos presentes en estas patologías<sup>6-7</sup>.

Aunque la alteración de las vías morfogenéticas como la hedgehog están implicadas en la patogénesis del fenotipo de estos síndromes, hay otros mecanismos que también intervienen. Por ejemplo la función del colesterol en la sinaptogénesis, que es independiente de la vía hedgehog<sup>8</sup>; y, probablemente, existen otras vías patogénicas todavía no conocidas.

## Casos Clínicos

### Caso 1

Varón, producto de la 1ª gestación de una madre de 39 años de edad, y un padre de 40 que son consanguíneos (la abuela materna del recién nacido y el abuelo paterno son primos hermanos). No tienen antecedentes familia-

res de defectos congénitos. El embarazo, que fue controlado, presentó una metrorragia en el tercer mes, una candidiasis vaginal tratada en el 5º mes, y no hubo exposición conocida a tóxicos y/o teratógenos, aunque la madre tuvo diabetes gestacional no insulino-dependiente. El reconocimiento de los primeros movimientos fetales se realizó con más de 5 meses, pero la madre no sabe valorar retrospectivamente su intensidad. Se realizó amniocentesis por la edad y el resultado fue normal (46,XY). Ecografías prenatales normales. Parto hospitalario, inducido, presentación cefálica. Apgar 1' = 8. 5' = 9. Edad gestacional 41 + 3/7 semanas. Peso 2.940 g (P 25). Talla 48 cm (P 25). Perímetro cefálico 32 cm (P 10).

Al nacimiento se observa una frente estrecha, ptosis palpebral, narinas antevertidas (Figuras 2, 3 y 4), fisura palatina en línea media que afecta a paladar blando (Figura 5), leve micrognatia, pliegue palmar único transversal bilateral (Figura 6), sindactilia cutánea parcial que afecta a 1ª y 2ª falange de los dedos 2º-3º de ambos pies que muestran una forma de uve (Figura 7) e hipospadias escrotal (Figura 8). Presenta dificultad para la alimentación desde el nacimiento precisando aporte por sonda nasogástrica.

Ante la sospecha clínica del síndrome de Smith-Lemli-Opitz, se realiza determinación de colesterol en el laboratorio del hospital, obteniéndose niveles bajos (65 mg/dL). Con este dato se inicia suplemento de la alimentación con colesterol exógeno (Cholesterol module®) a dosis inicial de 80 mg/kg/día, y se envían muestras para estudio de la vía metabólica: colesterol 0,7 mmol/L (valores normales: 1,7 -

FIGURA 2. Fenotipo craneofacial (visión de frente).



FIGURA 3. Fenotipo craneofacial (visión de perfil).



FIGURA 4. Narinas antevertidas.

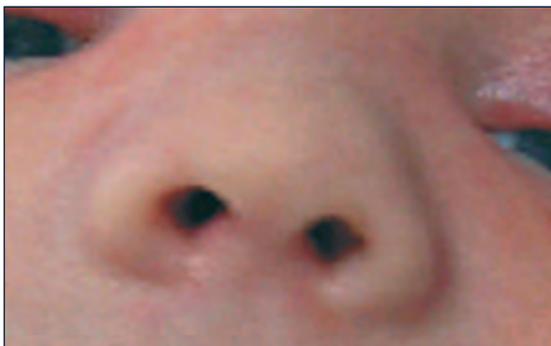


FIGURA 5. Fisura palatina.



FIGURA 6. Pliegue palmar único transverso.



FIGURA 7. Sindactilia cutánea parcial 2º-3º dedo de ambos pies.



FIGURA 8. Anomalia genital (hipospadias escrotal).



6,6 mmol/L), 7-dehidrocolesterol 131,3 micromol/L (valores normales: 0 - 7,5 micromol/L) y beta-colesterol 205,2 micromol/L (valores normales: 2,0 - 12,6 micromol/L).

Pruebas complementarias realizadas: en la ecocardiografía-doppler se objetivó una comunicación interauricular tipo ostium secundum sin repercusión hemodinámica. Las ecografías cerebral y renal neonatal no presentan hallazgos patológicos. En el ECEMC se realizó el cariotipo de alta resolución (550-850 bandas), y el análisis de telómeros con técnicas de FISH, con resultados normales (46,XY. ish Multiprobe-T). Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral realizados a los 4 meses de edad, mostraron una hipoacusia grave bilateral de tipo neurosensorial.

En el estudio del gen para la 7-dehidrocolesterol reductasa (DHCR7) se encontró que el paciente es homocigoto para la mutación G410S. En el estudio de los padres se demostró que ambos son portadores heterocigotos de la misma mutación G410S, que es lo esperado siendo consanguíneos.

La exploración neurológica fue patológica desde el nacimiento, con hipotonía e hipoactividad. Evolutivamente, muestra afectación profunda del desarrollo, presentando una tetraparesia espástica con desconexión del medio y epilepsia difícil de controlar. Presenta también microcefalia progresiva con perímetro cefálico ya inferior al percentil 3 a los 2 meses de vida, y 41,5 cm (- 6,5 cm respecto a percentil 3) en el control a los 31 meses.

Precisó aumento progresivo del suplemento exógeno de colesterol, hasta 200 mg/kg/día a los 7 meses, para conseguir cifras de colesterol en el límite inferior de la normalidad para su edad, que luego fue posible disminuir. Buen crecimiento ponderal que llegó al percentil 97 a los 19 meses de edad, con talla simultánea en el percentil 25, se realizó restricción posterior del aporte calórico. En último control, a los 31 meses de vida, el peso se encuentra en el percentil 50-75, y la talla por debajo del percentil 3.

Entre sus procesos intercurrentes destaca un fracaso multiorgánico con shock hipovolémico y cardiogénico secundario a deshidratación hipernatrémica a los 7 meses de vida.

## Caso 2

Mujer (clínicamente), producto de la cuarta gestación (un aborto espontáneo y dos hijos sanos) de padres rumanos de etnia no gitana, que no reconocen consanguinidad, ambos de 39 años de edad. No refieren historia familiar de defectos congénitos. La gestación fue controlada de forma incompleta, con una ecografía al 4º mes que era estructuralmente normal aunque con decalaje de 1-2 semanas en el crecimiento fetal. No se realiza nuevo control ecográfico hasta la semana 36 observándose edema nucal y ante-

brazos cortos. Se realizó una cesárea por presentación de nalgas. Edad gestacional 40 + 4/7 semanas. Apgar 1 = 7. 5 = 10. Peso 2.700 g (P 10-25). La talla fue de 44 cm (< P 10), y el perímetro cefálico de 35 cm (P 75).

El fenotipo al nacimiento mostró una talla corta con cuello muy corto y piel redundante en nuca (Figuras 9 y 10), nariz pequeña con narinas antevertidas (Figura 11), dos zonas redondeadas de aplasia cutis en vertex menores de 1 cm de diámetro cada una (Figura 12), fisura de paladar blando en línea media, microrretrognatia con encías hipertróficas, lengua pequeña y glosoptosis, pequeñas lesiones a nivel sublingual lateral compatibles con hamartomas, polidactilia postaxial de la mano izquierda con dos dedos extra hipoplásicos, camptodactilia de 2º dedo y pliegue palmar único transversal (Figura 13); la mano derecha, sin polidactilia, presenta camptodactilia de 2º dedo y pliegue palmar único transversal. El pie derecho tiene una polidactilia postaxial y en ambos pies se observa una sindactilia cutánea parcial entre los dedos 2º-3º que tienen forma de uve (Figura 14). Los genitales externos son femeninos normales con ligera hipoplasia de labios menores e introito (Figura 15), fosita cóxigea con fondo no visualizable, tejido subcutáneo grueso de forma generalizada con mínimo edema y empastamiento a la movilidad articular sin artrogriposis. Neurológicamente se observa gran hipoactividad con exploración patológica.

Se realiza un análisis del colesterol en el laboratorio del hospital que muestra cifras muy bajas (38 mg/dL). Se enviaron muestras para cuantificación de metabolitos precursores, cuyos resultados mostraron un valor para el 7-dehidrocolesterol de 227,55 micromol/L (valores normales: 0 - 7,5 micromol/L).

Pruebas complementarias: ecografía cerebral, abdominal y ecocardiografía-doppler sin hallazgos patológicos. El cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) realizado en el ECEMC fue 46,XY, masculino normal (Figura 16).

El paciente muestra un deterioro clínico progresivo desde el nacimiento, con fallecimiento a los 5 días de vida. Los padres no autorizaron la necropsia, por lo que no disponemos de material para estudio genético, que no pudo realizarse en sangre del paciente.

## Discusión

El SSLO fue descrito por primera vez en 1964 por estos autores, de los que recibe su nombre<sup>9</sup>, en tres varones no relacionados que presentaban una combinación similar de defectos congénitos. El descubrimiento, en el año 1993, del déficit de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa como el factor causal del síndrome<sup>1,10</sup> convirtió al SSLO en el primer

FIGURA 9. Aspecto fenotípico general.



FIGURA 10. Fenotipo craneofacial.



FIGURA 11. Narinas antevertidas.



FIGURA 12. Zonas de aplasia cutis en vértex.



FIGURA 13. Polidactilia postaxial en mano izquierda.



FIGURA 14. Sindactilia cutánea parcial 2º-3º dedos de ambos pies + polidactilia postaxial del pie derecho.

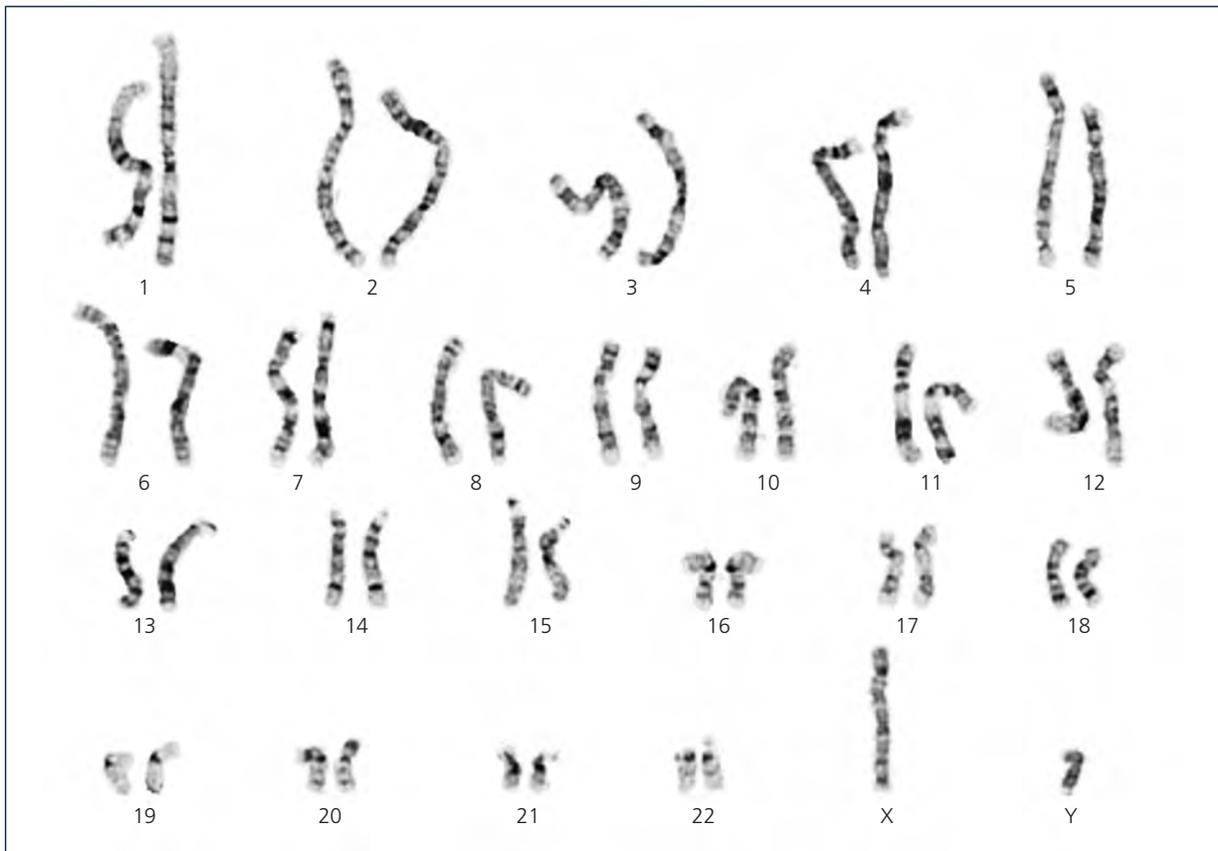


FIGURA 15. Genitales externos femeninos, normales con ligera hipoplasia de labios menores e introito.



patrón malformativo congénito conocido debido a un error congénito del metabolismo. El gen que codifica esta enzima está localizado en 11q<sup>12-13</sup>, y tres grupos describieron de forma simultánea mutaciones en pacientes con el síndrome<sup>11-13</sup>. Desde entonces, se han descrito más de 125 mutaciones diferentes en más de 700 pacientes<sup>14-17</sup>.

FIGURA 16. Cariotipo del Caso 2, realizado en el ECEMC. Fórmula cromosómica: 46,XY (inversión sexual).



### Diagnóstico Genético. Frecuencia de las mutaciones

Como en la mayoría de las enfermedades con herencia autosómica recesiva, aproximadamente el 85% de las mutaciones descritas<sup>14</sup> son por error de sentido (misense), aunque también se han identificado con menor frecuencia mutaciones nulas (sin sentido, defectos de la transcripción alternativa -splicing-, inserciones y deleciones) y un pequeño número de casos con una única mutación. Estas mutaciones se encuentran en todas las regiones codificantes y la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, es decir portan diferentes mutaciones en los dos alelos del gen.

Las mutaciones más frecuentes descritas son las siguientes: IVS8-1G>C (27,3%), originaria de las Islas Británicas, T93M (10,4%) originaria del Mediterráneo, W151X (5,7%) y V326L (4,8%) ambas de origen centroeuropeo y R404C (4,5%). Estas cinco mutaciones representan el 50-60% de

los alelos mutados descritos<sup>14,17</sup> y su frecuencia en los diferentes países refleja claramente las migraciones poblacionales en el tiempo.

La frecuencia en 20 pacientes españoles<sup>16</sup> es del 30% de los alelos mutados con la mutación IVS8-1G>C, 23% T93M y 10% F302L. La mutación encontrada en el caso 1 (G410S) estaba presente en el 7,5% de los alelos de esa serie publicada<sup>16</sup>.

### Características epidemiológicas del SSLO

Ambos sexos se afectan por igual, aunque están descritos más varones, probablemente por el reconocimiento más fácil de su anomalía genital. El SSLO es una de las anomalías más frecuentes con herencia autosómica recesiva en la población caucásica, sólo superada por la fibrosis quística y la fenilcetonuria, con una frecuencia clínica de 1/10.000-70.000 recién nacidos vivos según las regiones<sup>2-3,17</sup>, y 1/10.000-20.000 en poblaciones de origen del Norte y Centroeuro-

pa<sup>18-20</sup>. Es muy infrecuente en poblaciones de origen asiático o africano.

Un estudio de diagnóstico prenatal en el que se utilizó el estriol no conjugado materno como marcador del SSLO, ofreció una incidencia del síndrome de 1/60.000 nacimientos,<sup>21</sup> y un estudio prospectivo de vigilancia poblacional llevado a cabo durante 3 años en Canadá dio una incidencia mínima de 1/70.358 nacidos vivos<sup>22</sup>.

Existe, sin embargo, una gran discrepancia entre estos estudios de incidencia poblacional y las altas tasas de prevalencia de alelos mutados del gen DHCR7 en poblaciones caucásicas. Diferentes estudios<sup>3,14,17,23-25</sup> dan unas frecuencias ligeramente superiores al 1% para la mutación más frecuente encontrada en los pacientes con SSLO, la IVS8-1G>C. Si tenemos en cuenta que esta mutación se encuentra en aproximadamente el 30% de los casos, y extrapolamos los datos, obtenemos una frecuencia de portadores de mutaciones en el gen DHCR7 del 3-4% de la población, con una predicción de incidencia del síndrome de 1/2.500-4.500 nacimientos si asumieramos la no existencia de pérdidas fetales.

Esta discrepancia sugiere que la incidencia real puede ser más alta que la reflejada en los estudios clínicos o de población debido a pérdidas fetales no identificadas o a pacientes levemente afectados que no se diagnostican. Algunas mutaciones, por ejemplo los alelos nulos en homocigosis, pueden dar lugar a abortos, mortinatos o muertes neonatales. Se estima que la mortalidad prenatal para los casos más graves del SSLO puede ser hasta del 80%<sup>25-26</sup>.

### *Alteración del metabolismo*

El paradigma clínico de la patogénesis de un error congénito del metabolismo incluye la acumulación de un precursor tóxico y/o el déficit de un producto como consecuencia del defecto enzimático. En el caso del SSLO la acumulación de esteroides precursores como el 7-dehidrocolesterol (7DHC) puede ser potencialmente tóxica aunque no se ha demostrado con certeza,<sup>27</sup> y la deficiencia de colesterol es claramente perjudicial,<sup>28</sup> aunque los mecanismos que conducen a la alteración dismórfica no son totalmente conocidos.

La gravedad del fenotipo se correlaciona inversamente con los niveles sanguíneos de colesterol y con la actividad de la enzima DHCR7, aunque existe variedad fenotípica entre pacientes con la misma mutación. Deben existir otros factores además del genotipo y los niveles de colesterol y 7DHC, que influyan en la expresión del fenotipo. Posiblemente el aporte de colesterol durante la embriogénesis es el factor más importante que determina el fenotipo del síndrome; este colesterol del embrión en desarrollo es producto de la síntesis endógena (que es deficiente en el SSLO) y

de fuentes exógenas, como el transporte de lipoproteínas desde la madre. La apolipoproteína E es una de las sustancias implicadas en este sistema de transporte de colesterol materno-fetal<sup>29</sup>. Se ha demostrado<sup>30</sup> que el genotipo materno de apolipoproteína E influye en el fenotipo, asociándose los fenotipos graves con el alelo E2 materno y los menos graves con la ausencia del alelo ApoE2. Esta asociación con la gravedad del fenotipo persistía después de estratificar para los genotipos de DHCR7, y no se asociaba con el genotipo ApoE del paciente ni paterno<sup>30</sup>. Sin embargo, es probable que otros factores influyan en esta variabilidad, incluyendo genes modificadores o la implicación de otras enzimas en la reducción del C7-8 de los precursores del colesterol, aunque sea en pequeña proporción<sup>17</sup>.

### *Aspectos clínicos del SSLO*

El espectro clínico de los pacientes con SSLO es muy amplio, desde la no viabilidad embrionaria precoz a pacientes que únicamente tienen problemas de aprendizaje, alteración del comportamiento y rasgos dismórficos menores<sup>31-32</sup>. Las manifestaciones fenotípicas más características incluyen microcefalia, anomalías estructurales cerebrales, rasgos dismórficos faciales (ptosis, raíz nasal ancha, narinas antevertidas, filtro largo, fisura de paladar o úvula, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja y rotados posteriormente), anomalías genitales (desde grados variables de hipospadias en el varón hasta la reversión sexual, como en el Caso clínico 2), de miembros (pulgares de implantación proximal, polidactilia, sindactilia cutánea de los dedos 2º-3º de los pies que suele tener forma de uve), cardiopatía, anomalías renales, dificultades para la alimentación, retraso de crecimiento, hipotonía, epilepsia y retraso mental<sup>2-3,17,31-32</sup>.

El retraso psicomotor global es característico del SSLO, con un cociente intelectual que varía entre 20 y 40 en la mayoría de los casos, aunque un 10% de los pacientes están menos afectados. El lenguaje comprensivo está habitualmente menos afectado que el expresivo, y existe un fenotipo conductual de estos pacientes con hiperreactividad sensorial, irritabilidad, trastornos del sueño, conductas de agresión y autolesión, movimientos motores anómalos y reciprocidad social limitada, que entran dentro del espectro autista<sup>33-34</sup>.

El diagnóstico bioquímico se realiza mediante el estudio de los esteroides en plasma. En la mayoría de los casos existen unos niveles de colesterol disminuidos y niveles aumentados de sus precursores: 7-dehidrocolesterol y 8-dehidrocolesterol (8DHC). Sin embargo hay un pequeño número de casos con colesterol en el rango normal y niveles sólo ligeramente elevados de 7DHC y 8DHC3. Por lo tanto, un va-

lor normal de colesterol no excluye el diagnóstico. Este debe confirmarse por el déficit enzimático de DHCR7 en fibroblastos y el estudio de mutaciones del gen.

Desde un punto de vista de práctica clínica, aunque la sindactilia cutánea de los dedos 2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> de los pies es una variante de la normalidad, debemos valorar su presencia en un niño con alteraciones conductuales, sobre todo del espectro autista, y considerar el SSLO como posible diagnóstico porque esta anomalía es la más descrita en pacientes con el síndrome, con una frecuencia del 97%<sup>32</sup>.

### *Diagnóstico prenatal y cribado (screening)*

El diagnóstico prenatal del SSLO puede realizarse en gestaciones de riesgo (antecedentes previos de pacientes afectados y/o hallazgos ecográficos prenatales compatibles con el síndrome) determinando niveles elevados de 7DHC y del cociente 7DHC/colesterol en células de biopsia corial<sup>35</sup> o líquido amniótico. Existe una correlación directa entre los niveles de 7DHC en líquido amniótico y la gravedad clínica del síndrome<sup>36</sup>. Se puede realizar la confirmación de la mutación familiar en ADN de las células de la biopsia corial.

Los hallazgos ecográficos prenatales de malformaciones compatibles con el SSLO son muy útiles como sospecha diagnóstica, pero deben siempre confirmarse bioquímica y/o molecularmente. En una revisión de una serie de 30 casos<sup>37</sup> los autores proponen sospechar el SSLO con la combinación prenatal de retraso de crecimiento intrauterino más una malformación (edema nucal, polidactilia o anomalía renal, cardíaca o genital).

El cribado (screening) de la población puede realizarse midiendo niveles de estríol no conjugado materno ( $\mu$ E3) en sangre u orina. La síntesis de esta hormona de la gestación es dependiente del colesterol producido por el feto, y sus niveles son bajos o indetectables en madres con fetos afectados del SSLO. Esta prueba puede ser discriminante a partir de las 12 semanas de gestación. Aunque el  $\mu$ E3 es una de las sustancias que se determinan en el cribado serológico de aneuploidías del segundo trimestre, y podría ser utilizado de manera aislada para el cribado específico del SSLO, la práctica clínica está abandonando el cribado serológico de aneuploidías en el segundo trimestre por el más precoz de primer trimestre, que no incluye el  $\mu$ E3 entre las sustancias a cuantificar.

El hallazgo de niveles maternos bajos de  $\mu$ E3 puede completarse determinando en plasma y/u orina materna hormonas esteroideas fetales anómalas (tipo equino) sintetizadas a partir de 7DHC: dehidroestríol y dehidropregnanetriol<sup>38</sup>, su presencia eleva mucho el grado de sospecha de afectación fetal por el SSLO. Estas sustancias son detectables por espectrometría de masas en tandem<sup>39</sup>. Con la generaliza-

ción de esta técnica en las Unidades Autonómicas de Diagnóstico de Metabolopatías Congénitas en nuestro país, debería contemplarse la inclusión de este síndrome dentro de los programas de cribado prenatal, además de los neonatales ya en funcionamiento y ampliación.

### *Tratamiento*

Después del reconocimiento de la alteración metabólica, se iniciaron tratamientos con suplementos de colesterol sintético en forma de suspensión oleosa o acuosa en los niños más pequeños y/o alimentos ricos en colesterol en niños más mayores. De esta forma se consiguen aumentar los niveles de colesterol disponibles y disminuir secundariamente los niveles de 7DHC/8DHC por inhibición de la HMG-CoA reductasa.

Aunque el suplemento de colesterol es actualmente una práctica clínica habitual después del diagnóstico de un paciente con SSLO, no hay estudios controlados que demuestren su eficacia<sup>17</sup>. En la literatura, la respuesta al tratamiento varía mucho de unos pacientes a otros y entre diferentes protocolos. Hay estudios observacionales que describen respuestas beneficiosas que incluyen mejoría del crecimiento, de la conducta, disminución de las infecciones<sup>40-41</sup> y fotosensibilidad,<sup>42</sup> aunque otro trabajo con mejor diseño metodológico<sup>43</sup> no confirma estos resultados de mejoría en el desarrollo neurológico, a pesar de mejorar significativamente las alteraciones bioquímicas referidas (aumento de los niveles de colesterol y disminución de los niveles de 7DHC).

Una posible explicación de la ausencia de respuesta en el neurodesarrollo es la presencia frecuente de malformaciones cerebrales en el síndrome y la incapacidad del colesterol para atravesar la barrera hematoencefálica.

Los suplementos utilizados varían entre 30 mg/kg/día (síntesis endógena en la infancia) y > 125 mg/kg/día, con mayores requerimientos en los primeros años de vida, la adolescencia y períodos de stress, infecciones o cirugía<sup>41</sup>.

Aunque la síntesis de sales biliares no está significativamente disminuida en los pacientes con SSLO,<sup>44</sup> se ha propuesto asociar sales biliares al tratamiento con colesterol, al menos en el primer año de vida, pero lo cierto es que no existe ningún dato bioquímico ni de experimentación animal que apoye este tratamiento.

Otro tratamiento propuesto es la utilización de simvastatina, un inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa, que bloquea un paso previo de la vía de síntesis de colesterol, evitando la formación de grandes cantidades de los esteroides precursores: 7DHC/8DHC, limitando la exposición a sus potenciales metabolitos tóxicos. La simvastatina, además, cruza la barrera hematoencefálica,<sup>45</sup> pudiendo tratar

el defecto bioquímico presente en el cerebro de los pacientes con SSLO. Otro efecto de la simvastatina es la regulación de la transcripción de genes controlados por el factor de transcripción SREBP, uno de los cuales es DHCR7. Por lo tanto, si existe alguna actividad residual en el DHCR7 mutado, la regulación de su transcripción puede aumentar parcialmente la síntesis de colesterol.

Sin embargo, se han descrito complicaciones y/o efecto paradójico del tratamiento con simvastatina, con disminución de la síntesis de los esteroides endógenos en pacientes gravemente afectados<sup>46</sup>. La cuantificación de la actividad enzimática residual de DHCR7 puede ser útil para seleccionar aquellos pacientes que teóricamente pueden tener buena respuesta a la simvastatina y también aquellos con ninguna o poca actividad residual que, en teoría pueden presentar efectos negativos del tratamiento. Hasta la fecha, las publicaciones de respuesta al tratamiento con simvastatina son series de casos, algunas con efectos positivos<sup>47</sup> y otras no<sup>48</sup>. Hacen falta ensayos con un número elevado de casos para poder cuantificar sus efectos, tanto beneficiosos como los potencialmente perjudiciales.

Un problema no totalmente resuelto es si la afectación del sistema nervioso central en los pacientes con SSLO es una lesión fija ya establecida o si es un problema funcional debido a la anormal composición de los esteroides de las membranas. Si fuera así, la corrección de la alteración bioquímica podría tener efecto terapéutico positivo. Dos trabajos en modelos animales apoyan que algunas manifestaciones clínicas neurológicas pueden ser reversibles<sup>49-50</sup>. Ante este dato, podría postularse el hipotético beneficio terapéutico de la infusión directa de colesterol en el sistema nervioso central para obviar la incapacidad de paso del mismo a través de la barrera hematoencefálica, u otros métodos que permitan este paso.

En resumen, en el momento actual no existe tratamiento curativo para el SSLO y además de lo referido previamente debemos realizar medidas de soporte en el aspecto nutricional, rehabilitador, atención temprana y cirugía correctora de las malformaciones presentes. Hemos de individualizar el tratamiento en función de la situación clínica de cada paciente, valorando en cada caso la adecuación del esfuerzo terapéutico. Es también muy importante ofrecer a la familia apoyo psicológico, ayuda social, estudio familiar de portadores y diagnóstico prenatal.

## Referencias

- Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet* 1993;341:1414.
- Hennekam RCM. Congenital brain anomalies in distal cholesterol biosynthesis defects. *J Inher Metab Dis* 2005;28:385-392.
- Porter FD. Human malformation syndromes due to inborn errors of cholesterol synthesis. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:607-613.
- Herman GE. Disorders of cholesterol biosynthesis: prototypic metabolic malformation syndromes. *Hum Mol Genet* 2003;12:R75-R88.
- Simons K, Ikonen E. How cells handle cholesterol. *Science* 2000;290:1721-1726.
- Koide T, Hayata T, Cho KW. Negative regulation of Hedgehog signaling by the cholesterologenic enzyme 7-dehydrocholesterol reductase. *Development* 2006;133:2395-2405.
- Cooper MK, Wassif CA, Krakowiak PA, et al. A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis. *Nat Genet* 2003;33:508-513.
- Goritz C, Mauch DH, Pfrieger FW. Multiple mechanisms mediate cholesterol-induced synaptogenesis in a CNS neuron. *Mol Cell Neurosci* 2005;29:190-201.
- Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1964;64:210-217.
- Tint GS, Salen G, Batta AK, et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:107-113.
- Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M, et al. Mutations in the Delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8181-8186.
- Wassif CA Maslen C, Kachilele-Linjewile S, et al. Mutations in the human sterol delta7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;63:55-62.
- Waterham HR, Wijburg FA, Hennekam RCM, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. *Am J Hum Genet* 1998;63:329-338.
- Correa-Cerro LS, Porter FD. 3 $\beta$ -hydroxysterol  $\Delta$ 7-reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab* 2005;84:112-126.
- Jira PE, Waterham HR, Wanders RJA, Smeitink JAM, Sengers RCA, Wevers RA. Smith-Lemli-Opitz syndrome and the DHCR7 gene. *Ann Hum Genet* 2003;67:269-280.
- Witsch-Baumgartner M, Clayton P, Clusellas N, et al. Identification of 14 novel mutations in DHCR7 causing the Smith-Lemli-Opitz syndrome and delineation of the DHCR7 mutational spectra in Spain and Italy. *Hum Mutat* 2005;25:412-419.
- Yu H, Patel SB. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 2005;68:383-391.
- Bzdúch V, Beluchová D, Skodová J. Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Slovakia. *Am J Med Genet* 2000;90:260.
- Witsch-Baumgartner M, Ciara E, Loëffler J, et al. Frequency gradients of DHCR7 mutations in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome in Europe: evidence for different origins of common mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:945-950.
- Ciara E, Popowska E, Piekutowska-Abramczuk D, et al. SLOS carrier frequency in Poland as determined by screening for Trp151X and Val326Leu DHCR7 mutations. *Eur J Med Genet* 2006;49:499-504.
- Schoen E, Norem C, O'Keefe J, Krieger R, Walton D, To TT. Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions. *Obstet Gynecol* 2003;102:167-172.
- Nowaczyk MJM, Zeesman S, Wayne JS, Douketis JD. Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Canada: results of three-year population surveillance. *J Pediatr* 2004;145:530-535.

23. Battaile KP, Battaile BC, Merkens LS, et al. Carrier frequency of the common mutation IVS8-1G>C in DHCR7 and estimate of the expected incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab* 2001;72:67-71.
24. Nowaczyk MJ, Nakamura LM, Eng B, et al. Frequency and ethnic distribution of the common DHCR7 mutation in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2001;102:383-386.
25. Opitz JM, Gilbert-Barnes E, Ackerman J, et al. Cholesterol and development: the RSH ("Smith-Lemli-Opitz") syndrome and related conditions. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21:153-181.
26. Nowaczyk MJ, Wayne JS, Douketis JD. DHCR7 mutation carrier rates and prevalence of the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: where are the patients?. *Am J Med Genet A* 2006;140:2057-2062.
27. Gaoua W, Wolf C, Chevy F, Ilien F, Roux C. Cholesterol deficit but not accumulation of aberrant sterols is the major cause of the teratogenic activity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome animal model. *J Lipid Res* 2000;41:637-646.
28. Ohashi K, Osuga J, Tozawa R, et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase gene. *J Biol Chem* 2003;278:42936-42941.
29. Solc A, Pandit B, Yu H, Tint GS, Patel SB. Loss of apolipoprotein E exacerbates the neonatal lethality of the Smith-Lemli-Opitz syndrome mouse. *Mol Genet Metab* 2007;91:7-14.
30. Witsch-Baumgartner M, Gruber M, Kraft HG, et al. Maternal apoE genotype is a modifier of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2004;41:577-584.
31. Cunniff C, Kratz LE, Moser A, Natowicz MR, Kelley RI. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. *Am J Med Genet* 1997;68:263-269.
32. Kelley RI, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000;37:321-335.
33. Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, et al. Behaviour phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2001;98:191-200.
34. Sikora DM, Pettit-Kekel K, Penfield J, Merkens LS, Steiner RD. The near universal presence of autism spectrum disorders in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:1511-1518.
35. Nowaczyk MJ, Heshka T, Kratz LE, Kelley RE. Difficult prenatal diagnosis in mild Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2000;95:396-398.
36. Dallaire L, Mitchell G, Giguere R, Lefebvre F, Melancon SB, Lambert M. Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome is possible by measurement of 7-dehydrocholesterol in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1995;15:855-858.
37. Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, et al. Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome: a retrospective survey of 30 cases. *Am J Med Genet A* 2004;124:423-426.
38. Shackleton CH, Roitman E, Guo LW, et al. Identification of 7(8) and 8(9) unsaturated adrenal steroid metabolites produced by patients with 7-dehydrocholesterol-delta7-reductase deficiency (Smith-Lemli-Opitz syndrome). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;82:225-232.
39. Pitt JJ. High-throughput urine screening for Smith-Lemli-Opitz syndrome and cerebrotendinous xanthomatosis using negative electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2007;380:81-88.
40. Nwokoro NA, Mulvihill JJ. Cholesterol and bile acid replacement therapy in children and adults with Smith-Lemli-Opitz (SLO/RSH) syndrome. *Am J Med Genet* 1997;68:315-321.
41. Irons M, Elias ER, Abuelo D, et al. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome: results of a multicenter trial. *Am J Med Genet* 1997;68:311-314.
42. Azurdia RM, Anstey AV, Rhodes LE. Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Dermatol* 2001;144:143-145.
43. Sikora DM, Ruggiero M, Petit-Kekel K, Merkens LS, Connor WE, Steiner RD. Cholesterol supplementation does not improve developmental progress in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr* 2004;144:783-791.
44. Steiner RD, Linck LM, Flavell DP, Lin DS, Connor WE. Sterol balance in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Reduction in whole body cholesterol synthesis and normal bile acid production. *J Lipid Res* 2000;41:1437-1447.
45. Saheki A, Terasaki T, Tamai I, Tsuji A. In vivo and in vitro blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors. *Pharm Res* 1994;11:305-311.
46. Starck L, Lovgren-Sandblom A, Bjorkhem I. Simvastatin treatment in the SLO syndrome: a safe approach?. *Am J Med Genet* 2002;113:183-189.
47. Jira PE, Wevers RA, de Jong J, et al. Simvastatin. A new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 2000;41:1339-1346.
48. Haas D, Garbade SF, Vohwinkel C, et al. Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *J Inher Metab Dis* 2007;30:375-387.
49. O'Brien WT, Xu G, Batta A, et al. Developmental sensitivity of associative learning to cholesterol synthesis inhibitors. *Behav Brain Res* 2002;129:141-152.
50. Fliesler SJ, Vaughan DK, Jenewein EC, Richards MJ, Nagel BA, Peachey S. Partial rescue of retinal function and sterol steady-state in a rat model of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res* 2007;61:273-278.

# DELECIÓN PARCIAL 5p Y DUPLICACIÓN PARCIAL 5q DERIVADAS DE UNA INVERSIÓN PERICÉNTRICA FAMILIAR

Elena Mansilla<sup>1</sup>, Laura Rodríguez<sup>1,5</sup>, María Luisa Martínez-Fernández<sup>1</sup>, Ana Lara Palma<sup>2</sup>, Antonio Torres<sup>2</sup>, Leonor Morcillo<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Victoria Esteban Marfil<sup>3</sup>, María Luisa Martínez-Frías<sup>1,4,5</sup>.

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

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda. Jaén.

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Jaén. Jaén.

<sup>4</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

<sup>5</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

## Summary

**Title: Partial deletion 5p and partial duplication 5q due to paternal pericentric inversion.**

During the meiotic process, most of the structural balanced chromosome alterations will affect either the specific chromosome pairing, or the chromosome and chromatids segregation, due to the number and type of chiasmata of the chromosomes implicated in those balanced rearrangements. Thus, the major clinical significance for normal carriers is the risk of transmission to their offspring unbalanced derivative.

Here we present a malformed newborn infant with an abnormal chromosome 5 consisting in a partial deletion 5p and a partial duplication 5q. This abnormal chromosome 5 was a recombinant chromosome derived from a large paternal pericentric inversion. The cytogenetic study of the family showed that there were some other members who were carriers of the same balanced inversion.

The clinical features of this patient are a mixture of some anomalies clearly related to the 5p deletion or "Cri-du-Chat" syndrome, like the crying and facial appearance, together with other that are describe on patients with 5q duplication, like the cardiac malformation. Nevertheless, he also shows some congenital defects as preauricular tags and anal atresia that, as far as we know, have not been previously described in patients with a similar chromosomal alteration.

A literature review was performed of the genes localize at the chromosome regions involve in the inversion, in an effort to establish a relation with the patient phenotype.

## Introducción

La pérdida de material del brazo corto del cromosoma 5 (5p) se asocia fenotípicamente a uno de los síndromes de delección más frecuentes (1/50.000 nacidos vivos), el llamado síndrome de "Cri-du-Chat" o maullido de gato (OMIM 123450), debido al llanto característico que presentan los recién nacidos con esta alteración<sup>1-4</sup>. Los rasgos clínicos de este síndrome incluyen, aparte del llanto débil y monótono (que suele hacer sospechar el diagnóstico), microcefalia, cara redonda, hipertelorismo, epicanthus, micrognatia, puente nasal prominente, retraso del crecimiento y un grave retraso psicomotor<sup>1,2,5</sup>.

Aproximadamente el 80-85% de los casos con síndrome de "Cri-du-Chat" son debidos a delecciones "de novo" que afectan sólo al brazo corto del cromosoma 5 (5p); un 10-15% son derivados de translocaciones de origen parental, por lo que existe además otro cromosoma involucrado en el reordenamiento; y menos del 5% de los casos son el resultado de una inversión familiar del cromosoma 5<sup>6</sup>. Esta

consiste en una alteración estructural que se produce a partir de dos puntos de rotura en el mismo cromosoma seguido de la inversión del segmento situado entre ambos puntos. Si el segmento invertido incluye el centrómero la inversión se denomina "pericéntrica" y cuando no lo incluye "paracéntrica". En las inversiones pericéntricas cuando los puntos de rotura son muy terminales, el segmento invertido es de gran tamaño y, como consecuencia, el patrón de bandas apenas se modifica, siendo difícil de diagnosticar mediante técnicas de citogenética convencional.

Los portadores de una inversión no suelen tener manifestaciones fenotípicas pero, durante la meiosis, el trozo invertido dificulta el apareamiento entre los cromosomas homólogos, dando lugar a la producción de gametos desequilibrados, tanto con pérdidas como con ganancias de segmentos de diferentes tamaños, lo que se traduce en historias reproductivas de múltiples abortos y/o niños con malformaciones.

En este artículo se describe un niño recién nacido con una alteración cromosómica derivada de una inversión

pericéntrica del cromosoma 5 de origen paterno. Además, se realiza una revisión de los genes localizados en las regiones del cromosoma 5 involucradas en la alteración cromosómica y su relación con el fenotipo que presenta el paciente.

## Caso Clínico

Recién nacido varón, producto de la segunda gestación de una pareja sana, cuyo primer embarazo resultó en un aborto espontáneo. Los padres son de etnia gitana y consanguíneos (primos hermanos), sus edades en el momento del nacimiento eran de 17 años la madre y 22 el padre. Entre los antecedentes del embarazo destaca una candidiasis vaginal, diagnosticada en la 8ª semana de gestación, que fue tratada con antimicóticos, así como dos episodios de infección del tracto urinario que requirieron tratamiento antibiótico.

El parto fue en la semana 38 mediante cesárea. El recién nacido pesó 2.450g (p3), tenía una talla de 49,5cm (p3-p10), y un perímetro cefálico de 32,5cm (p10-p25). En la exploración clínica neonatal se apreció un llanto que recordaba

al maullido de un gato y un fenotipo peculiar, que consistía en microrretrognatia, paladar ojival, boca pequeña con labios finos, filtrum largo, hipertelorismo con raíz nasal ancha, epicantus, apéndices preauriculares pequeños y pabellones auriculares displásicos (Figura 1a-d). Es importante resaltar, como se observa en la Figura 1d, la gran profundidad que muestra el paladar ojival producida por la rugosidad del mismo, lo que indica una disminución importante de los movimientos de la lengua y de la deglución durante la vida fetal, como consecuencia de la existencia de daño neurológico. Ambas manos tenían pliegue simiesco, y tanto la muñeca como los dedos se encontraban hiperflexionados (Figura 1e). Además, presentaba desplazamiento proximal del ano con atresia y fístula.

En la ecografía cerebral se identificó una colpocefalia y una agenesia parcial del cuerpo calloso, y la ecocardiografía detectó una tetralogía de Fallot.

## Estudio citogenético y molecular

Ante los hallazgos clínicos del recién nacido, se realizó un estudio citogenético de alta resolución (550-850 ban-

FIGURA 1. Fotos clínicas del paciente en el momento del nacimiento: a) de frente, b) de perfil, c) detalle del pabellón auricular displásico, d) se muestra que el paladar es ojival, e) hiperflexión de los dedos de las manos.



das) que mostró 46 cromosomas con fórmula sexual XY y un patrón de bandas en uno de los cromosomas del par 5 que sugería la existencia de una alteración en su brazo corto. Por este motivo, se aplicó la sonda de FISH (hibridación in situ con fluorescencia) específica del síndrome de "Cri-du-Chat", que marca en rojo la región crítica del síndrome en 5p12, y en amarillo la región terminal del brazo largo (5q) que permite reconocer a los dos cromosomas del par 5. El resultado puso de manifiesto (Figura 2) que uno de los cromosomas 5, era normal con una señal roja y una señal amarilla en brazo corto y brazo largo respectivamente, mientras que el otro cromosoma 5 no presentaba la señal roja y, sin embargo, tenía 2 señales amarillas (una en brazo corto y otra en brazo largo). Por lo tanto, en este cromosoma existía una delección del brazo corto (5p), que incluía la región crítica del síndrome, y una duplicación del brazo largo (5q).

Se realizó el cariotipo de alta resolución a los padres del recién nacido, que fue normal en la madre; mientras que en el padre mostró un patrón de bandas anómalo en uno de los cromosomas 5. Al aplicar técnicas de FISH con la sonda para la región del síndrome de "Cri-du-Chat" en el padre, se observó que uno de los cromosomas 5 era normal, con las señales roja y amarilla en posición correcta, pero el otro cromosoma 5 tenía la señal roja en el brazo largo y la amarilla en el brazo corto (Figuras 3 y 4) lo que indicaba que ese cromosoma 5 había sufrido una inversión pericéntrica. Por tanto el padre era portador de una inversión de gran ta-

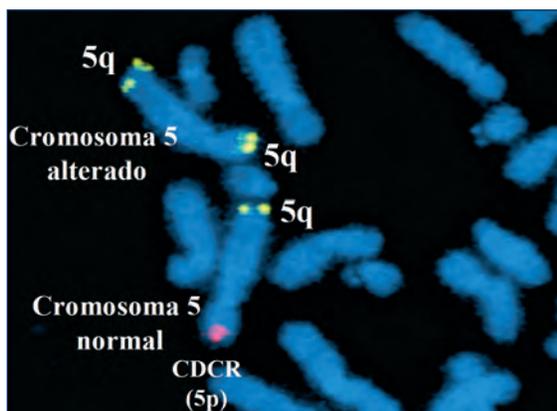
maño, cuya fórmula cromosómica era: 46, XY, inv(5)(p15.1;q35.1).ish inv(5)(CDCR+)tel(5q+). Como consecuencia, la alteración observada en el niño era un recombinante del cromosoma 5 invertido que se había producido durante la meiosis paterna, siendo su fórmula: 46,XY,rec(5)dup(5q)inv(5)(p15.1;q35.1). ish rec(5)(CDCR-)tel(5qx2)pat.

El estudio citogenético de otros familiares puso de manifiesto, que ambas abuelas (que son hermanas) y otros miembros de la familia, eran portadores de la misma inversión pericéntrica de un cromosoma 5 (Figura 5).

## Discusión

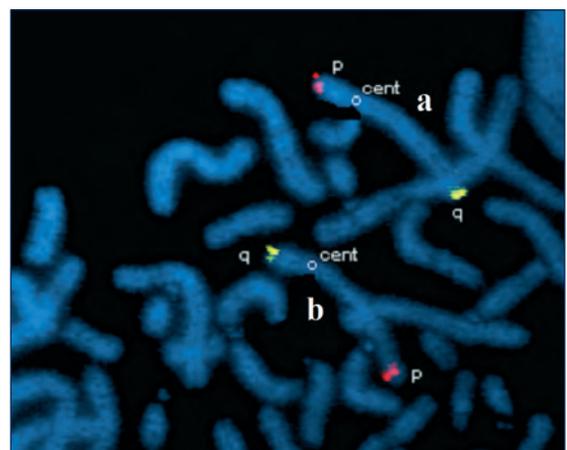
La inversión pericéntrica del cromosoma 5 puede dar lugar a diferentes recombinantes, dependiendo del tamaño del segmento invertido, y del número y tipo de intercambios cromosómicos (quiasmas) producidos durante la meiosis. En este paciente el recombinante formado dio lugar a la pérdida de la región crítica del síndrome de "Cri-du-Chat" y a la duplicación de la región subtelomérica 5q. Las características clínicas de los 11 casos descritos en la literatura con un recombinante similar al que aquí se describe se resumen en la Tabla 1<sup>4,7-14</sup>. Como se muestra en esta Tabla, la mayoría son recién nacidos a término (8/10), de los cuales 7 tienen un peso al nacimiento inferior a 2.500g (7/8). El único recién nacido a término con un peso adecuado (2.950g),

FIGURA 2. Resultados del FISH del propositus.



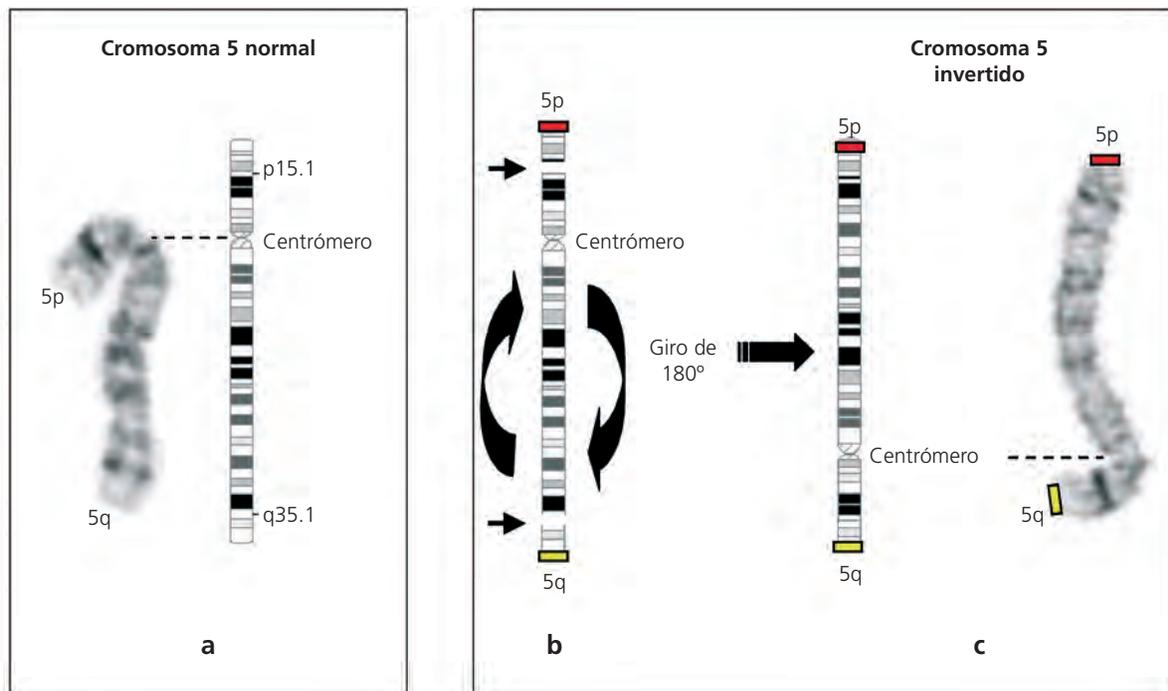
Se observa un cromosoma 5 normal que se marca con una señal amarilla en la parte final del brazo largo (5q), y con una señal roja en brazo corto (5p) correspondiente a la región crítica del síndrome de Cri-du-Chat (CDCR). Mientras el cromosoma 5 alterado, ha perdido la señal roja y tiene doble amarilla, indicando una delección de 5p y una duplicación de 5q.

FIGURA 3. Resultados del FISH del padre.



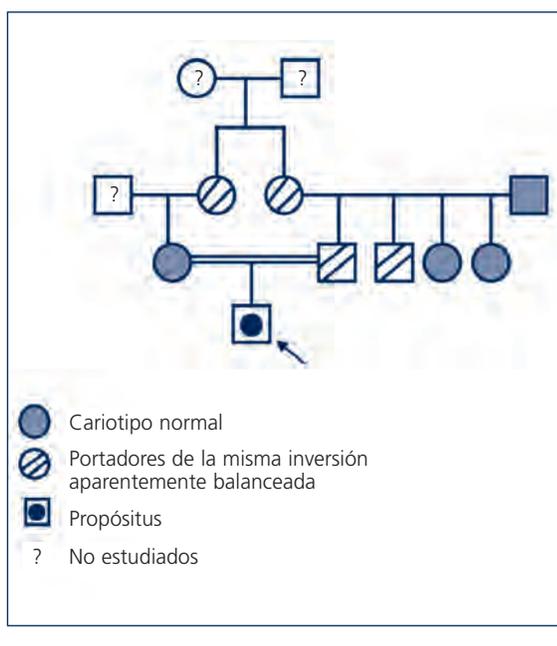
a) Cromosoma 5 normal, se marca con una señal roja el brazo corto (5p), y con una señal amarilla la parte final del brazo largo (5q), b) Cromosoma 5 invertido, la señal roja en lugar de estar en el brazo corto, está en el brazo largo y la señal amarilla en lugar de estar en el brazo largo, está en el brazo corto.

FIGURA 4. Esquema de la inversión del cromosomas 5 del padre.



a) Idiograma y cromosoma 5 normales, b) Idiograma en el que se representa la formación de la inversión pericéntrica, con dos puntos de rotura en las regiones terminales de brazo corto y brazo largo (5p y 5q), seguida de la inversión del segmento situado entre ambos puntos, c) Idiograma y cromosoma 5 invertidos.

FIGURA 5. Árbol genealógico.



es el que presenta un menor tamaño tanto del segmento monosómico como del trisómico. La microcefalia es un rasgo casi constante (11/12), ya que el único que no presenta dicha característica es nuestro paciente, aunque es muy probable que la desarrolle durante su evolución clínica. Otras manifestaciones comunes son el retraso psicomotor (8/8) y los defectos cardiacos (11/12).

### Delección 5p

Desde que, en el año 1978, Niebuhr<sup>2</sup> publicara una serie de 35 pacientes definiendo, mediante cariotipo convencional, la región crítica del síndrome de "Cri-du-Chat" a nivel de la región terminal 5p15.2-p15.3, se han realizado múltiples estudios intentando delimitar las regiones responsables de las diferentes manifestaciones clínicas asociadas a la delección 5p (llanto débil y monótono, microcefalia, dismorfias faciales, retraso del crecimiento y un grave retraso psicomotor)<sup>1,2,5</sup>. El último de estos trabajos lo realizaron Zhang y cols.<sup>15</sup> en el año 2005, estudiando 94 pacientes mediante hibridación genómica comparada (CGH), lo que les permi-

TABLA 1  
RASOS CLÍNICOS DE PACIENTES CON MONOSOMÍA 5p Y TRISOMÍA 5q DERIVADOS DE UNA INVERSIÓN FAMILIAR.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	SCHROEDER Y COLS. [1986]	KUMAR Y COLS. [1987]	SONIDA Y COLS. [1989]	CHERNOS Y COLS. [1992]	ONO Y COLS. [1993]	LEVY Y COLS. [2002]	BOGAN Y COLS. [2005]	AKALIN Y COLS. [2006]	PRESENTE CASO	TOTAL	%
Origen parental	?	?	?	?	?	paterna	paterna	paterna	materna	paterna	"de novo"	paterna		
Region monosómica	5p?	5p?	5p?	5p?	5p?	5p15-pter	5p?	5p15.1-pter	5p15.3-pter	5p15.33-pter	5p14-pter	5p15.1-pter	8/10	91,66%
Region trisómica	5q33-qter	5q33-qter	5q35-qter	5q35-qter	5q35-qter	5q35.1-qter	5q35-qter	5q35.1-qter	5q34-qter	5q35.3-qter	5q33-qter	5q35.1-qter	4/5	80%
Citogenética molecular	no	no	no	no	no	?	no	?	CGH	FISH/CGH	FISH/CGH	FISH	8/8	100%
Semanas de gestación	A término	A término	A término	33	A término	?	37	?	31	A término	A término	38	8/9	88,88%
Peso al nacimiento	2360	2010	2020	1950	2268	?	2340	?	1330	2950	2350	2450	5/7	71,43%
Microcefalia	+	?	?	+	-	+	+	+	+	+	+	-	11/12	91,66%
Fronte prominente	?	?	?	+	-	?	+	?	+	?	?	?	4/5	80%
Orejas de implantación baja	+	+	+	+	+	?	+	?	+	?	+	?	8/8	100%
Nariz bulbosa	+	+	+	+	+	?	+	?	+	+	+	?	8/9	88,88%
Filtrum corto	?	?	?	-	+	?	+	?	+	+	-	-	3/5	60%
Clinodactilia	-	+	+	?	+	?	-	?	+	+	?	+	5/7	71,43%
Anomalías cardíacas	+	+	+	+	+	+	+	?	+	-	+	+	11/12	91,66%
Retraso del crecimiento	+	+	+	?	+	+	?	?	+	?	?	?	6/6	100%
Retraso del desarrollo psicomotor	+	+	+	?	+	+	?	+	+	+	?	?	8/8	100%

? : Dato no especificado

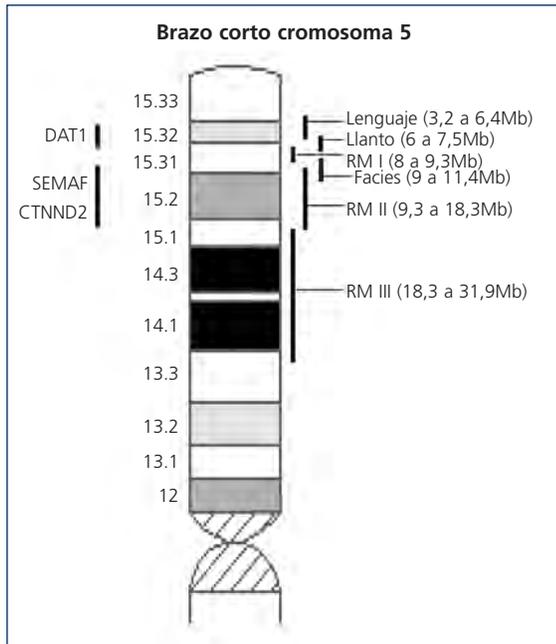
tió establecer una correlación entre algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome y las distintas regiones del brazo corto del cromosoma 5, que se han resumido en la Figura 6:

- La región asociada al retraso del lenguaje es la más distal y se ha situado a una distancia del telómero de entre 3,2-6,4Mb. A este nivel se encuentra el gen DAT1 (transportador de dopamina tipo1) como posible gen relacionado con el déficit en el habla, que se expresa en varias regiones del cerebro y desempeña un importante papel como regulador de la neurotransmisión dopaminérgica<sup>16</sup>.
- La región asociada al llanto ("maullido de gato") se ha situado a 6-7,5Mb del telómero. Se considera que este llanto tan peculiar, que presentan los pacientes con síndrome de "Cri-du-Chat", no es debido a alteraciones en la estructura de la laringe sino a alteraciones en su función, por lo que es posible que a este nivel existan genes involucrados con su fisiología<sup>17</sup>.
- Región asociada al retraso mental (RM): aunque en la mayoría de los pacientes la gravedad del retraso mental se correlaciona con el tamaño de la deleción, esto no siempre es así. De hecho, Zhang y cols<sup>15</sup> sugieren la existencia de 3 regiones relacionadas con el retraso mental, a las que llaman RMI, RMII, RMIII. La región RMII, es la más distal de las tres, se sitúa a 8-9,3Mb del telómero, y su deleción produciría un RM moderado; más proximal se localiza la región RMIII cuya deleción daría lugar a un RM leve, mientras que la región RMIII es la más proximal y la de mayor tamaño y su deleción no se asocia a un patrón de retraso mental distinguible. Se han propuesto los genes SEMAF (Semaforina F) y CTNND2 (Delta Catenina 2), localizados en 5p15.2, como responsables del retraso mental asociado a la deleción de la región RMIII; el primero de ellos está involucrado en la orientación del axón durante el desarrollo neuronal, y el segundo codifica una proteína específica de la neurona que se expresa precozmente en el desarrollo embrionario y parece estar relacionada con la migración celular<sup>18,19</sup>.
- La región asociada a las dismorfias faciales se ha localizado en una única región situada a 9-11,4 Mb del telómero.

### Duplicación 5q

Los rasgos más comunes asociados a la duplicación distal 5q aislada incluyen: microcefalia, dismorfias faciales (hendiduras antimongoloides, estrabismo, puente nasal prominente y orejas displásicas de implantación baja), craneosinostosis, braquidactilia y/o clinodactilia, anomalías cardíacas, y retra-

FIGURA 6. Idiograma del brazo corto del cromosoma 5 (5p).



A la derecha, definición de las diferentes regiones cromosómicas asociadas a las manifestaciones fenotípicas del Síndrome de Cri-du-Chat, mediante CGH, incluyendo entre paréntesis sus distancias al telómero en megabases (Zhang y cols, 2005). A la izquierda los posibles genes candidatos responsables del retraso del lenguaje (DAT1) y del retraso mental asociado a la región RMII.

so del crecimiento y psicomotor<sup>9,20</sup>. Sólo hemos identificado 11 casos publicados con duplicación 5q terminal aislada<sup>21-27</sup>, lo que dificulta poder establecer relaciones genotipo-fenotipo. Además, los segmentos trisómicos comprenden diferentes regiones del brazo largo (5q) y han sido definidos, en la mayoría de los casos, mediante técnicas de citogenética convencional<sup>4,27</sup>. A pesar de ello, se han establecido una serie de posibles genes candidatos para algunas de las manifestaciones clínicas descritas en estos pacientes (cardiopatías congénitas, microcefalia, talla baja, y craneosinostosis), representados en la Figura 7.

Las anomalías cardíacas que incluyen estenosis de la válvula aórtica<sup>21</sup>, comunicación interauricular<sup>23</sup>, cardiopatía compleja<sup>24</sup> y defectos del tabique interventricular<sup>25</sup>, se han relacionado con el gen NKX2-5 (Cardiac-specific Homeobox) localizado en la región 5q34-q35.1, que juega un papel crucial durante el desarrollo embrionario del corazón a través de la activación del péptido natriurético atrial, que es esencial para la correcta tabicación cardíaca. Se ha obser-

vado que tanto deleciones como mutaciones de este gen NKX2-5, son causa de anomalías cardíacas, sobre todo de defectos del tabique interauricular, tetralogía de Fallot y trastornos de la conducción. El hecho de la presencia de cardiopatías en las duplicaciones 5q podría explicarse por efecto de la dosis génica, ya que se ha propuesto que el incremento de la expresión de este gen daría lugar también a defectos cardíacos<sup>28,29</sup>. El caso que aquí se describe tiene una duplicación del segmento 5q35.1-qter, que podría generar una sobreexpresión del gen NKX2-5 y explicar la aparición de la tetralogía de Fallot.

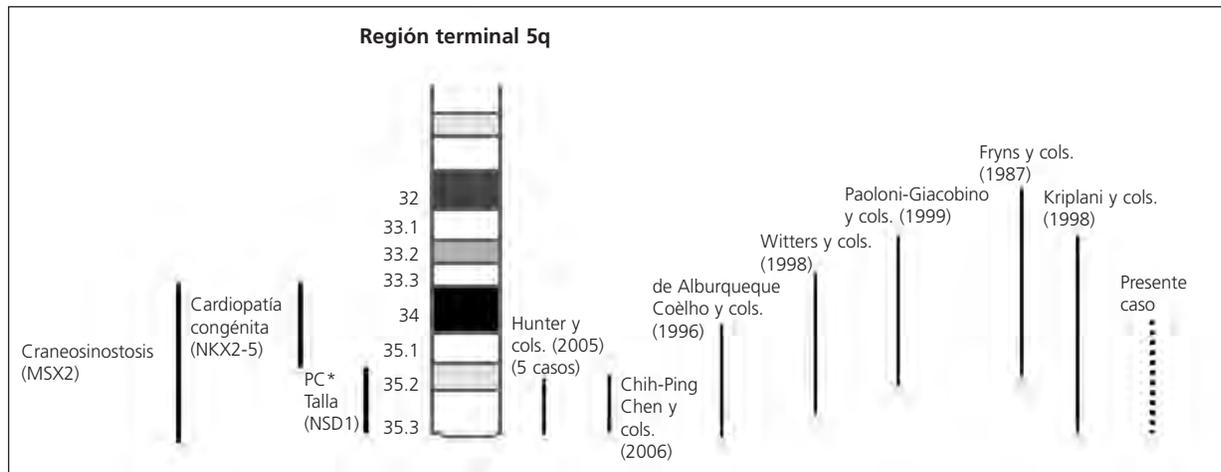
Se ha sugerido que la microcefalia y la estatura corta podrían relacionarse con el gen NSD1 (gen regulador de los receptores de esteroides) localizado en 5q35.2-q35.3. Mutaciones de este gen causan el síndrome de Sotos (OMIM 117550) que cursa con gigantismo cerebral, macrocefalia y sobrecrecimiento<sup>30,31</sup>. Sin embargo, los pacientes con duplicación 5q presentan microcefalia y talla baja, por lo que algunos autores han sugerido que la sobreexpresión de dicho gen podría producir un fenotipo contrario a las mutaciones o deleciones del mismo<sup>27</sup>. Sin embargo, nuestro paciente con una duplicación del segmento 5q35.1-qter no muestra, en el momento del nacimiento, ni microcefalia ni talla corta, aunque es probable que pueda desarrollarlas durante su crecimiento.

La craneosinostosis se ha observado en algunos pacientes con duplicación 5q<sup>26</sup>, y podría estar relacionada con la sobreexpresión del gen MSX2 (Muscle Segment Homeobox) que esta involucrado en la osificación de la calota y mapeado en 5q34-q35<sup>32-36</sup>. No obstante, como se observa en la Figura 7, la región que se propone para su localización es muy amplia, y el hecho de que nuestro paciente con una duplicación 5q35.1-qter, no esté afectado, podría indicar una localización más proximal del gen al centrómero.

Otras manifestaciones descritas en algunos de los pacientes con duplicación 5q son: hernias inguinales, anomalías renales, y polidactilia<sup>21-25,27</sup>. Hasta ahora no se han definido genes candidatos relacionados con estas alteraciones, ya que se trata de casos aislados.

En el paciente que aquí se describe es difícil definir qué manifestaciones clínicas son debidas a la deleción 5p y cuales a la duplicación 5q, ya que ambas alteraciones comparten algunas manifestaciones clínicas. No obstante las dismorfias faciales y el maullido de gato son característicos de la deleción 5p, y la cardiopatía congénita es más frecuente en la duplicación 5q. Un aspecto a resaltar, es la existencia en el propositus de apéndices preauriculares y atresia de ano, defectos que no han sido descritos anteriormente en otros pacientes con un recombinante similar, lo cual podría explicarse por los tamaños de las regiones ganadas y pérdidas. De hecho, hasta hace poco tiempo sólo se diag-

FIGURA 7. Idiograma de la región terminal del brazo largo del cromosoma 5 (5q).



A la derecha, los fragmentos implicados en cada uno de los trabajos publicados con duplicación 5q aisladas. Con línea discontinua, se ha incluido el fragmento duplicado en nuestro paciente. A la izquierda, las regiones cromosómicas en las que se han localizado los posibles genes candidatos.

\* PC: Perímetro cefálico.

nosticaban aquellas alteraciones cromosómicas que eran visibles con microscopía óptica (>4-5 Mb), y la variabilidad clínica existente entre pacientes que aparentemente tenían la misma alteración, se explicaba por la probable diferencia en el tamaño de los segmentos cromosómicos ganados y/o perdidos. Actualmente, con el continuo avance de las técnicas moleculares, y sobre todo con el descubrimiento de la compleja estructura funcional del genoma, se podría comprobar, entre otras cosas, si las alteraciones son iguales, si son realmente balanceadas, diagnosticar alteraciones cromosómicas cada vez más pequeñas, definir regiones críticas, y determinar los genes presentes en dichas regiones.

## Referencias

- Niebuhr E. The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features. *Hum Genet* 1978a;44:227-275.
- Niebuhr E. Cytologic observations in 35 individuals with a 5p- karyotype. *Hum Genet* 1978b;42:143-156.
- Higurashi M, Oda M, Iijima K, Iijima S, Takeshita T, Watanabe N, Yoneyama K. Livebirths prevalence and follow-up of malformations syndromes in 27.472 newborns. *Brain Dev* 1990;12:770-773.
- Levy B, Dunn TM, Kern JH, Hirschhorn K, Kardon NB. Delineation of the dup 5q phenotype by molecular cytogenetic analysis in a patient with dup5q/del5p (Cri du Chat). *Am J Med Genet* 2002;108:192-197.
- Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin R. Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. *CR Acad Sci Paris* 1963;257:3098-3102.
- Overhauser J, Huang X, Gersh M, Wilson W, McMahon J, Bengtsson U, Rojas K, Meyer M, Wasmuth JJ. Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome. *Hum Mol Genet* 1994;3:247-252.
- Beemer FA, de France HF, Rosina-Angelista JJ, Gerards LJ, Cats BP, Guyt R. Familial partial monosomy 5p and trisomy 5q; three cases due to paternal pericentric inversion 5(p15.1q33.3). *Clin Genet* 1984;26:209-215.
- Schoreder HW Jr, Forbes S, Mack L, Davis S, Norwood TH. Recombination aneusomy of chromosome 5 associated with multiple severe congenital malformations. *Clin Genet* 1986;30:285-292.
- Kumar D, Heath PR, Blank CE. Clinical manifestations of trisomy 5q. *J Med Genet* 1987;24:180-184.
- Sonoda T, Kawaguchi K, Ohba K, Madokoro H, Ohdo S. Partial monosomy 5p and partial trisomy 5q due to paternal pericentric inversion 5(p15.1q35.1). *Jinrui Idengaku Zasshi* 1989;34:129-134.
- Chernos JE, Fowlow SB, Cox DM. Cri du chat syndrome due to meiotic recombination in a pericentric inversion 5 carrier. *Clin Genet* 1992;41:266-269.
- Ono K, Ohashi Y, Nakano H, Togashi H, Kannari Y, Isono S. Partial monosomy 5p and partial trisomy 5q due to paternal pericentric inversion of chromosome 5. *Jpn J Hum Genet* 1993;38:319-328.
- Bocian E, Suchenek K, Obersztyn E, Nowakowska B, Mazurczak T. Recombination aneusomy of subtelomeric regions of chromosome 5, resulting from a large familial pericentric inversion inv(5)(p15.33q35.3). *J Appl Genet* 2005;46:109-114.
- Akalin I, Yararbas K, Akgul N, Babaoglu E, Akay GG, Dyer S, Kutlay NY, Ruhi HI, Kog G, and Tukun A. Del5p/dup5q in a 'Cri du Chat' patient without parental chromosomal rearrangement. *Am J Med Genet Part A* 2006;140A:1016-1020.

15. Zhang X, Snijders A, Seagraves R, Zhang X, Niebuhr A, Albertson D, Yang H, Gray J, Niebuhr E, Bolund L, Pinkel D. High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet* 2005;76: 312-326.
16. Shimada S, Kitayama S, Walther D, and Uhl G. Dopamine transporter mRNA: Dense expression in ventral midbrain neurons. *Mol Brain Res* 1992;13: 359-362.
17. Church DM, Bengtsson U, Nielsen KV, Wasmuth JJ, Niebuhr E. Molecular definition of deletions of different segments of distal 5p that result in distinct phenotypic features. *Am J Hum Genet* 1995;56:1162-1172.
18. Simmons AD, Pueschel AW, McPherson JD, Overhauser J, Lovett M. Molecular cloning and mapping of human Semaphorin F from the cri-du chat candidate interval. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;242:685-91.
19. Medina M, Marinescu RC, Overhauser J, Kosik SK. Hemizygosity of  $\beta$ -catenin (CTNND2) is associated with severe mental retardation in cri-du-chat syndrome. *Genomics* 2000;63:157-64.
20. Rodewald A, Zankl M, Gley EO, Zang KD. Partial trisomy 5q: Three different phenotypes depending on different duplication segments. *Hum Genet* 1980;55:191-198.
21. Fryns JP, Kleczkowska A, Borghgraef M, Raveschot J, Van den Berghe H. Distinct dysmorphic syndrome in a child with inverted distal 5q duplication. *Ann Genet* 1987;30:186-188.
22. de Albuquerque Gelho K-EF, Egashira M, Kato R, Fujimoto M, Matsumoto N, Rerkamnuaychoke B, Abe K, Harada N, Ohashi H, Fukushima Y, Niikawa N. Diagnosis of four chromosome abnormalities of unknown origin by chromosome microdissection and subsequent reverse and forward painting. *Am J Med Genet* 1996;63:468-471.
23. Kriplani A, Banerjee N, Jobanputra V, Kucheria K. Mosaic partial trisomy of chromosome 5 (q33-qter) associated with fetal polycystic kidneys. *Acta Genet Med Gemellol* 1998;47:125-129.
24. Witters I, Van Buggenhout G, Moerman P, Fryns JP. Prenatal diagnosis of de novo distal 5q duplication associated with hygroma colli, fetal oedema and complex cardiopathy. *Prenat Diagn* 1998;18:1304-1307.
25. Paolino-Giacobino A, Bottani A, Dahoun SP. Pure partial trisomy 5q33-5q35 resulting from the adjacent-1 segregation of a paternal (5;14)(q33;p12) translocation. *Ann Genet* 1999;42:166-169.
26. Hunter AGW, Dupont B, McLaughlin M, Hinton L, Baker E, Ade's L, Haan E, Schwartz CE. The Hunter-McAlpine syndrome results from duplication 5q35-qter. *Clin Genet* 2005;67:53-60.
27. Chih-Ping C, Shuan-Pei L, Chyi-Chyang L, Yann-Jang C, Schu-Rern C, Yueh-Chun L, Lie-Jiau H, Chen-Chi L, Chen-Wen P, and Wayseen W. Molecular Cytogenetic Analysis of De Novo dup(5)(q35.2q35.3) and Review of the Literature of Pure Partial Trisomy 5q. *Am J Med Genet Part A* 2006;140A:1594-1600.
28. Schott J-J, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, Maron BJ, Seidman CE, Seidman JG. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998;281:108-111.
29. Reamon-Buettner SM, Borlak J. Somatic NKX2-5 mutations as a novel mechanism of disease in complex congenital heart disease. *J Med Genet* 2004;41:684-690.
30. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T, Ohashi H, Naritomi K, Tsukahara M, Makita Y, Sugimoto T, Sonoda T, Hasegawa T, Chinen Y, Tomita H, Kinoshita A, Mizuguchi T, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Fukushima Y, Niikawa N, Matsumoto N. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 2002;30:365-366.
31. Kurotaki N, Harada N, Shimokawa O, Miyake N, Kawame H, Uetake K, Makita Y, Kondoh T, Ogata T, Hasegawa T, Nagai T, Toyama M, Shenhav R, Ohashi H, Medne L, Shiihara T, Ohtsu S, Kato Z, Okamoto N, Nishimoto J, Lev D, Miyoshi Y, Ishikiriyama S, Sonoda T, Sakazume S, Fukushima Y, Kurosawa K, Cheng JF, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N. Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: Low copy repeats possibly mediate the common deletion. *Hum Mutat* 2003;22:378-387.
32. Jabs EW, Muller U, Li X, Ma L, Luo W, Haworth IS, Klisak I, Sparkes R, Warman ML, Mulliken JB, Snead ML, Maxson R. A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 1993;75:443-450.
33. Li X, Ma L, Snead M, Haworth I, Sparkes R, Jackson C, Warman M, Mulliken J, Maxson R, Muller U, Jabs E. A mutation in the homeodomain of the MSX2 gene in a family affected with craniosynostosis, Boston type. (Abstract) *Am J Hum Genet* 1993;53 (suppl.):A213.
34. Muller U, Warman ML, Mulliken JB, Weber JL. Assignment of a gene locus involved in craniosynostosis to chromosome 5qter. *Hum Molec Genet* 1993;2:119-122.
35. Van der Burgt CJAM, Merx GFM, Janssen AH, Mulder JC, Suijkerbuijk RF, Smeets, DF. Partial trisomy for 5q and monosomy for 12p in a liveborn child as a result of a complex five breakpoint chromosome rearrangement in a parent. *J Med Genet* 1992;29:739-741.
36. Warman ML, Mulliken J.B, Hayward PG, Muller U. Newly recognized autosomal dominant disorder with craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1993;46:444-449.

# ASPECTOS CLÍNICOS Y DISTRIBUCIÓN ETIOLÓGICA DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL ECEMC

E. Rodríguez-Pinilla<sup>1,2</sup>, E. Bermejo<sup>1,2</sup>, J. Mendioroz<sup>1,2</sup>, L. Cuevas<sup>1</sup>.

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

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

## Summary

**Title: Clinical aspects and etiologic distribution of the newborn infants with congenital defects registered in the ECEMC.**

An epidemiological analysis of the main clinical aspects of the infants with congenital defects registered by the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) between 1980 and 2006, has been performed. Among a total of 2,254,439 newborn surveyed, 35,246 (1.56%), had congenital defects detected during the first 3 days of life. This group of malformed infants was distributed according to their clinical presentation as isolated (74.01%), multiply malformed (13.43%), and syndromes (12.56%). The etiologic distribution of infants with congenital anomalies in the ECEMC showed a 20.42% of genetic cause, 21.03% multifactorial, 1.22% produced by environmental cause, and in the remaining 57.33% the etiology of the defects was unknown. The secular distribution of the 3 main groups of clinical presentation (isolated, multiply malformed and syndromes) was studied and all of them showed a decreasing trend along the years, probably as a consequence of the impact of the interruption of pregnancy of some affected fetuses. The different types of syndromes and their minimal frequency values were also presented separated by type of cause.

## Introducción

Según la definición de la Unión Europea, se entiende por **enfermedades raras** aquellas que tienen una frecuencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes y que cursan con peligro de muerte o de invalidez crónica. Por ello, la gran mayoría de los **defectos congénitos**, tanto por su baja frecuencia como por su implicación en la salud de los afectados, son considerados una parte importante dentro del amplio grupo de las enfermedades raras. Sin embargo, los defectos congénitos, a pesar de su baja frecuencia de forma individual, constituyen como conjunto la primera causa de mortalidad y morbilidad infantil en los países desarrollados.

Dentro de los defectos congénitos, se consideran **mayores**, aquellos que conllevan una repercusión médica (sea quirúrgica o no) o cosmética importante para el paciente que las padece y, por tanto, están considerados como enfermedades raras. Por su parte, se consideran defectos congénitos **menores**, aquellos que no conlleven ninguna implicación médica o cosmética seria, siempre que su frecuencia en la población general no sea superior al 4%. Los defectos menores cuya frecuencia en la población general sea superior al 4%, pasan a considerarse variantes de la normalidad

y no una patología. Esta clasificación de los defectos congénitos, según su gravedad (mayores y menores) tiene, sin duda, importancia para el paciente que padece el defecto congénito, su familia y la sociedad que le acoge. No obstante, desde el punto de vista de la investigación patogénica y etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos, los considerados "menores" por su menor o inexistente repercusión sobre la salud o la estética del afectado, son también, de una gran importancia.

El grupo del ECEMC, viene trabajando en el análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos, e insistiendo desde sus comienzos, en la importancia, para un diagnóstico acertado, de la descripción detallada de todos aquellos defectos o rasgos menores en el niño. La presencia o no de uno de estos defectos en un niño con malformaciones mayores, puede ser crucial para el diagnóstico de un determinado síndrome y, por tanto, para el pronóstico y para el asesoramiento genético. Igualmente, la presencia de uno o varios de estos defectos menores en un recién nacido sin defectos mayores, pueden ser la punta de lanza que indique la presencia de un síndrome de difícil diagnóstico durante los primeros días de vida. Este diagnóstico precoz es también, como todos sabemos, de una decisiva importancia para el pronóstico del afectado. Es más, la descrip-

ción de un defecto menor, incluso de uno solo, nos puede llevar al diagnóstico de un problema genético familiar, con numerosos miembros de la familia no diagnosticados y con riesgo de transmisión a su descendencia, incluso en su expresión más grave.

Estos motivos, entre otros, hacen que el programa del ECEMC no sólo recoja también los recién nacidos con defectos menores (incluso aislados), sino que éstos, junto con los mayores, juegan un importante papel en el análisis clínico que se realiza en todos los casos del ECEMC, con el consecuente avance en el conocimiento de la etiopatogenia de los defectos congénitos.

En este artículo se resume la metodología de este análisis clínico, y se muestran los resultados de la clasificación de los recién nacidos con defectos congénitos en base a este análisis.

## Material y Métodos

### 1. Material

#### Población estudiada en el presente análisis:

El periodo analizado en este trabajo ha sido el comprendido entre enero de 1980 (año en el que el ECEMC empezó a recoger los datos sobre recién nacidos muertos además de los de los recién nacidos vivos), hasta diciembre de 2006. A lo largo de dicho período, se ha controlado un total de 2.254.439 recién nacidos, de los que 35.246 presentaban defectos congénitos detectados durante los 3 primeros días de vida (1,56%), que es el período de detección del registro del ECEMC.

### 2. Métodos

#### Metodología de análisis estadístico:

Para el estudio de las distribuciones temporales se ha llevado a cabo un análisis de regresión lineal, mediante la prueba de la ji-cuadrado con un grado de libertad (que en las gráficas aparece abreviada como  $\chi^2_{TEND.}$ ), calculando también la pendiente ("**b**") de la recta de regresión a la cual se ajusta la distribución. Cuando **b** es positiva indica que la tendencia es creciente, y adquiere un valor negativo cuando la tendencia es decreciente. En las gráficas de distribución temporal en las que se ha incluido el valor de **b**, éste se ha expresado en tanto por 10.000, indicando el número medio de casos que se incrementan o restan (dependiendo del sentido de la tendencia) al pasar de un período al siguiente, por cada 10.000 nacimientos. La prueba de tendencia lineal

se complementa con el valor de la ji-cuadrado con k-2 grados de libertad, donde k es el número de clases estudiadas (en este caso, períodos de tiempo), que si es estadísticamente significativa indica que la distribución no se ajusta a un modelo lineal, sino que se desvía significativamente del mismo. El valor de dicha ji-cuadrado (abreviado como  $\chi^2_{DES.}$ ) sólo se ha incluido en las gráficas si es estadísticamente significativo.

#### Metodología del Análisis Clínico:

Uno de los pilares básicos sobre los que se asienta la investigación en el ECEMC es el análisis detallado y multidisciplinario de las características clínicas de los recién nacidos con anomalías congénitas. Este "análisis clínico" se realiza a todos los recién nacidos registrados en el ECEMC tras seguir las pautas metodológicas detalladas en el Manual Operacional<sup>1</sup>. Entre esas pautas se encuentra la exploración de cada recién nacido y la realización de una exhaustiva descripción de todos los defectos, mayores o menores, que presenta cada niño con anomalías. Dicha exploración y descripción se complementan con las imágenes y resultados de las pruebas necesarias para el diagnóstico en cada caso, y son realizadas por los médicos que integran el denominado *Grupo Periférico del ECEMC*. Los médicos del Grupo Periférico son los encargados de la detección de los casos, de la selección de los controles y la recogida de la información correspondiente, tanto para los casos como para los controles, que queda reflejada en unos protocolos propios del ECEMC. En total se recogen unos 312 datos por cada niño (datos demográficos, de la historia familiar, historia obstétrica y exposiciones de todo tipo durante el embarazo, e incluso previas al mismo). Toda la información obtenida es enviada al *Grupo Coordinador del ECEMC*, quien se encarga de procesarla, incluyendo en ese proceso la codificación de todas las anomalías. Para ello se utiliza un sistema desarrollado por el grupo del ECEMC, que se basa en una versión modificada y ampliada (para incrementar su especificidad), de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Una vez codificados todos los defectos, se emplea un sistema propio de codificación global de cada niño en 3 niveles<sup>2-5</sup>, y ahí es donde realmente comienza el análisis clínico y dismorfológico, que en el ECEMC se realiza en varias etapas:

1º. Se intenta establecer posibles relaciones patogénicas entre los defectos presentes en cada niño, procurando identificar el tipo de procesos ocurridos a lo largo del desarrollo prenatal. Se trata de definir los diversos patrones dismorfogénicos, teniendo en cuenta los más modernos conceptos de los errores de la morfogénesis<sup>6,7</sup> y, en caso de que unos defectos hayan podido dar lugar a otros de manera secuencial, definir los defectos primarios y los defectos secunda-

rios derivados de ellos. Una vez hecho esto, se asignan los códigos correspondientes a cada uno de esos patrones dismorfogénicos.

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

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

- **Aislados:** Pueden ser: Aislados en sentido estricto (codificados mediante uno o varios códigos), Secuencias malformativas, Secuencias deformativas (de origen extrínseco, intrínseco, o desconocido), Secuencias o procesos disruptivos, y lo que se ha denominado en el ECEMC "Aislados con un defecto de una Zona de desarrollo", que como su propio nombre indica presentan un único defecto resultante de la alteración de una zona de desarrollo embrionaria<sup>5,7</sup>. En la edición del Boletín del ECEMC publicada en 2004<sup>8</sup> puede consultarse la definición detallada y ejemplos de cada uno de los subgrupos anteriores.
- **Polimalformados:** Se pueden distinguir una o varias de las siguientes categorías o patrones dismorfogénicos, que también se han descrito previamente<sup>5,8</sup>: Defectos de Zona de Desarrollo (DZD), Asociaciones de Alta Frecuencia (AAF), y Complejos malformativos (también llamados "Espectros"). Los niños que presentan combinaciones de varios de estos patrones, o los que tienen múltiples defectos sin que se haya podido identificar en el conjunto de ellos alguno de tales patrones, se incluyen en el grupo de Polimalformados en sentido estricto.
- **Síndromes:** Los subgrupos en los que se clasifican los síndromes, generalmente se establecen en base a su etiología. En realidad, para llegar al diagnóstico de algún síndrome, hay que hacer una valoración global de todo lo anterior, junto con los resultados de los estudios complementarios (incluyendo el estudio citogenético de alta resolución, y citogenética molecular si procede, que también se realizan en el laboratorio del ECEMC), el estudio prenatal y de la historia familiar.

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

## Resultados

### 1. Análisis del tipo de presentación clínica

La Tabla 1 muestra la distribución de los 35.246 recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC en el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2006, según el tipo de presentación clínica.

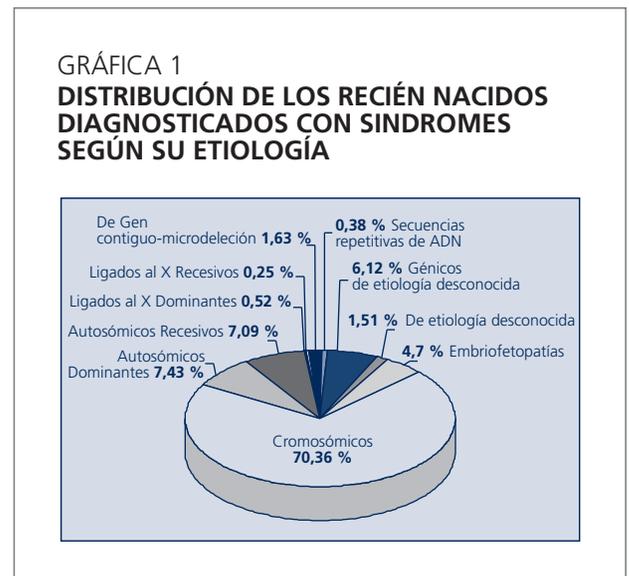
La forma de presentación clínica más frecuente es la **Aislada**, que supone el 74,01% del total de niños recién nacidos con defectos congénitos. El segundo y tercer lugar lo ocupan, con porcentajes sensiblemente inferiores, los **Polimalformados** (13,43%) y los recién nacidos en los que se diagnosticó algún tipo de **Síndrome** (12,56%).

En cuanto a la distribución de los síndromes según su etiología (Gráfica 1), destaca la gran proporción de síndro-

TABLA 1

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

GRUPOS	PERIODO 1980 - 2006	
	Nº	%
Aislados	26086	74,01
Polimalformados	4734	13,43
Síndromes	4426	12,56
<b>TOTAL NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS</b>	<b>35246</b>	<b>100.-</b>



mes cromosómicos, que representan el 70,36% del total de síndromes. Les siguen, en orden de frecuencia, los *autosómicos dominantes* (7,43%), los *autosómicos recesivos* (7,09%), los *génicos de etiología desconocida* (6,12%), y las *embriofetopatías* (4,70%), teniendo los otros tipos etiológicos una frecuencia considerablemente inferior a la de los anteriormente mencionados.

En la Tabla 2, se muestra la distribución por tipo de presentación clínica para 17 defectos congénitos seleccionados. Como viene siendo habitual, dicha selección se ha efectuado teniendo en cuenta tres criterios: su frecuencia relativamente elevada, la morbi-mortalidad que conllevan para las personas afectadas, y el hecho de ser defectos que también están sometidos a una especial vigilancia en la mayoría de los registros de defectos congénitos de todo el mundo. Se han establecido para dichos defectos cuatro grandes grupos de presentación clínica: **aislados**, **secundarios a otros defectos** (es decir, que son producidos como consecuencia de un defecto primario o de un proceso disruptivo, por lo que no representan una alteración intrínseca del desarrollo), **polimalformados** y **síndromes**. Sobre el total de niños registrados con cada defecto se han calculado los porcentajes observados para cada tipo de presentación clínica. De los datos de la Tabla 2 se deduce la gran heterogeneidad de los defectos estudiados en cuanto a su presentación en el recién nacido, ya que casi todos

se pueden encontrar en cualquiera de los cuatro grupos mencionados. Disponer de esta distribución es de una enorme utilidad, no sólo para investigación, sino también desde el punto de vista del diagnóstico prenatal, de la información a la familia y del manejo del recién nacido. Por ejemplo, algunos de los defectos analizados tienden a presentarse aislados, como la gastrosquisis (se presenta aislada en el 94,9% de los casos) o el hipospadias (en el 89,2% de los casos). Este es un dato importante porque, si en el diagnóstico prenatal se detecta alguno de estos defectos, lo más probable es que no estén asociados a otras alteraciones del desarrollo, y ello comporta una información útil tanto para el especialista que está haciendo el diagnóstico prenatal como para el asesoramiento que deben recibir los padres.

También es importante diferenciar aquellos defectos que se presentan como "secundarios" o consecuencia de la presencia de otro (como por ejemplo en el caso de la fisura del paladar secundario a una micrognatia), ya que si se detecta alguno de ellos, debe descartarse la presencia de los defectos primarios que son los que los originan secuencialmente.

Por su parte, los defectos que se presentan más frecuentemente en cuadros polimalformativos no sindrómicos, como los defectos de la pared abdominal, la agenesia renal bilateral, o la anoftalmía/microftalmía, indican la necesidad de efectuar el despistaje de otras anomalías siempre que se detecte alguno de estos defectos. En cuanto al grupo de sín-

TABLA 2

**DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA (AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2006**

MALFORMACIÓN	AISLADOS(a)		SECUNDARIOS		POLIMALFORMADOS		SÍNDROMES		TOTAL (b)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Anencefalia	281	88,4	1	0,3	32	10,1	4	1,3	318
Espina bífida	489	76,4	2	0,3	117	18,3	32	5,0	640
Encefalocele	45	33,8	3	2,3	55	41,4	30	22,6	133
Hidrocefalia	150	18,0	168	20,2	321	38,5	194	23,3	833
Anoftalmía o microftalmía	36	9,4	7	1,8	212	55,6	126	33,1	381
Anotia/Microtia (c)	193	59,0	0	0,0	105	32,1	29	8,9	327
Fisura paladar	475	47,1	178	17,7	229	22,7	126	12,5	1008
Labio leporino ± fis. paladar	882	73,6	2	0,2	196	16,3	119	9,9	1199
Atresia/estenosis de esófago	230	51,5	0	0,0	168	37,6	49	11,0	447
H. diafragmática	253	66,6	1	0,3	104	27,4	22	5,8	380
Atresia/estenosis de ano/recto	208	42,8	9	1,9	221	45,5	48	9,9	486
Hipospadias	3077	89,2	0	0,0	310	9,0	62	1,8	3449
Onfalocele	106	46,5	0	0,0	77	33,8	45	19,7	228
Gastrosquisis	94	94,9	0	0,0	5	5,1	0	0,0	99
Reducción extremidades	634	47,4	45	3,4	422	31,5	237	17,7	1338
Defecto de la pared corporal(d)	0	0,0	5	13,9	31	86,1	0	0,0	36
Agnesia renal bilateral	44	51,8	2	2,4	35	41,2	4	4,7	85

(a): Aislados: Si el defecto considerado es el único que presenta el R.N., o se acompaña de un defecto menor, o de otros secundarios a él.

(b): Todos los casos con el defecto. Los porcentajes están calculados sobre este total.

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

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

dromes, únicamente destacar que la gastrosquisis y los defectos de la pared corporal (antiguamente denominados "celosomía/pleurosomía"), no han sido diagnosticados en síndrome alguno.

## 2. Evolución secular por tipo de presentación clínica

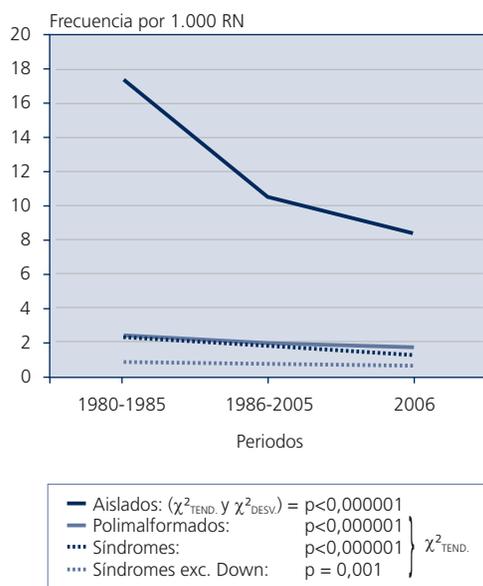
En la Gráfica 2 se ha representado la distribución de los 3 grupos principales de presentación clínica (aislados, polimalformados y síndromes), en 3 periodos de tiempo, con objeto de apreciar su evolución secular. Además, se ha incluido en la gráfica la distribución de los síndromes tras excluir el síndrome de Down (que ha seguido una distribución temporal decreciente y que, por ser el más frecuente, tiene una fuerte influencia en la distribución del total de síndromes). El primer periodo (1980-1985) corresponde a los años anteriores a la aprobación en España de la ley por la que se reguló la interrupción del embarazo en varios supuestos, entre los que se encuentra la detección de alteraciones en el feto. Esto significa que en dicho periodo la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento no estaba modificada por la posibilidad de interrumpir el embarazo, por lo que repre-

senta la *frecuencia base* de nuestra población. Como se observa en la Gráfica 2, todas las formas de presentación clínica han disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo de los 3 periodos estudiados. Estos descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto que sobre la frecuencia neonatal están teniendo las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) tras la detección de anomalías fetales. Al ser los defectos congénitos aislados los más frecuentes, la bajada de la frecuencia, es la más llamativa. Sin embargo, tras una disminución más pronunciada desde el primer periodo al segundo, la siguiente es más suave, por lo que se observa una desviación del ajuste a una línea recta.

En el grupo del total de síndromes, el descenso es atribuible, principalmente, al nacimiento de un menor número de niños con síndrome de Down, para cuya detección, desde hace tiempo, se han establecido planes específicos dirigidos, no sólo a la población de mayor riesgo (madres añosas), sino también a la población de bajo riesgo. Por ello, las IVEs están teniendo un considerable impacto en su frecuencia. De hecho, como se aprecia claramente en la gráfica, al representar la distribución de los síndromes tras excluir el síndrome de Down, aunque se sigue manteniendo una evolución decreciente y estadísticamente significativa, el descenso es mucho menor, siendo la distribución mucho más horizontal.

En la Gráfica 3 se muestra la distribución anual de la frecuencia de defectos blastogénicos. Estos defectos se producen en los 28 primeros días del desarrollo intrauterino, (correspondientes a 6 semanas de amenorrea), y su análisis es especialmente importante porque se trata de malformaciones graves que se producen muy al comienzo de la gestación, por lo que su detección es más probable que para otros defectos más leves o de aparición más tardía. En esta gráfica se aprecia que la frecuencia de estos defectos al nacimiento ha disminuido (de forma estadísticamente significativa) a lo largo del tiempo, como consecuencia del mencionado impacto de las IVEs, sobre todo con la generalización de la ecografía morfológica de las semanas 18-20. Sin embargo, conviene resaltar que su frecuencia sigue siendo relativamente alta, aun en los puntos más bajos de la distribución. Por ello, es importante insistir en promover medidas de prevención desde antes del embarazo, para evitar en lo posible exposiciones a potenciales factores de riesgo durante la blastogénesis, periodo durante el cual un porcentaje alto de mujeres aún no sabe que están embarazadas.

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



## 3. Análisis etiológico

En la Tabla 3 se incluye la distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos registrados por el

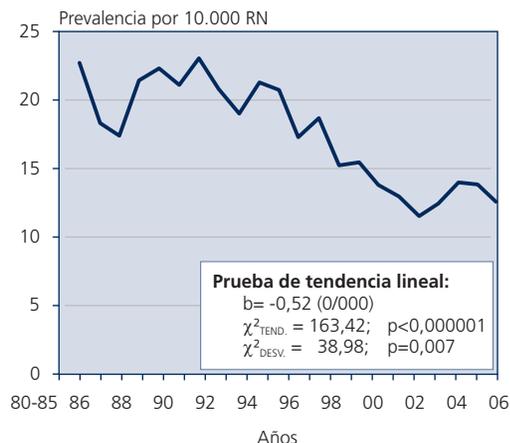
TABLA 3

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

CAUSAS	PERIODO 1980 - 2006	
	Nº	%
<b>GENÉTICA</b>		
Autosómica dominante	1907	5,41
Autosómica recesiva	613	1,74
Gen contiguo-microdelección	72	0,20
Sínd. Secuencias repetitivas de ADN	17	0,05
Otras etiologías génicas	1475	4,18
Cromosómica	3114	8,84
<b>Total de causa genética</b>	<b>7198</b>	<b>20,42</b>
<b>AMBIENTAL</b>		
Alcohol	46	0,13
Diabetes	56*	0,16
Infecciones	31	0,09
Medicamentos	76*	0,22
Otros factores ambientales	221	0,63
<b>Total de causa ambiental</b>	<b>429*</b>	<b>1,22</b>
<b>MULTIFACTORIAL</b>	<b>7413</b>	<b>21,03</b>
<b>CAUSA DESCONOCIDA</b>	<b>20206</b>	<b>57,33</b>
<b>GRAN TOTAL</b>	<b>35246</b>	<b>100.-</b>

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

**GRÁFICA 3**  
**DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON ALGÚN DEFECTO BLASTOGENÉTICO**



ECEMC en todo el período analizado. Se han establecido 4 grandes grupos de causas: *genética*, *ambiental*, *multifactorial*, y *desconocida en sentido estricto*. Los grupos de causa genética y ambiental se han desglosado a su vez en varios subgrupos. Hay que tener en cuenta que las cifras calculadas para los grupos de etiología conocida son estimaciones mínimas de su frecuencia real, ya que dentro del grupo de etiología desconocida se encuentran incluidos niños en los que por no haberse completado su estudio, por no contar aún con los resultados de ciertas pruebas complementarias, por haber fallecido, o resultar imposible su seguimiento, no se ha llegado a un diagnóstico final.

Como se puede apreciar, en el 57,33% de los niños registrados no se ha podido determinar la causa de sus defectos. Sin embargo, si consideramos que en el grupo etiológico mayoritario, el multifactorial, en el que se combinan factores genéticos y ambientales, la causa última es desconocida, el total sin diagnóstico supone el 78,36% de los niños con defectos congénitos. Le sigue en importancia numérica el de origen genético (que representa el 20,42% de los niños con anomalías) y, a mucha distancia, el de origen ambiental (con sólo el 1,22% de los recién nacidos registrados).

Por lo que se refiere al grupo de causa ambiental, llama la atención el porcentaje relativamente bajo, puesto que representan sólo el 1,22% de los recién nacidos con defectos congénitos, y ello a pesar de que en el subgrupo denominado "Otros factores ambientales" se incluyen los niños con deformaciones de origen extrínseco conocido (como aquellas que son consecuencia de la compresión intrauterina por tener la madre útero bicorne, etc.). Este bajo porcentaje pone de manifiesto la necesidad de investigar acerca de los posibles efectos sobre el desarrollo prenatal, de la exposición a la gran variedad de sustancias con las que hoy día es posible tener contacto.

En las Tablas 4 a 8 se detalla la relación de síndromes identificados en el ECEMC durante el período analizado, según su etiología. Las cinco tablas tienen una estructura similar, y en todas ellas figura, para cada síndrome, su localización génica si se conoce (de acuerdo con la información obtenida de la base de datos "On-line Mendelian Inheritance in Man"<sup>9</sup>, en Julio de 2007), el número de casos registrados en el ECEMC, y la frecuencia obtenida a partir de esa cifra, por cada 10.000 nacimientos. Dicha frecuencia, como ya se ha comentado antes, es una estimación mínima de la frecuencia real de cada uno de ellos en nuestra población. Los síndromes incluidos en cada tabla aparecen por orden de frecuencia decreciente.

En la Tabla 4 se especifican los 79 síndromes autosómicos dominantes diferentes que han sido identificados a lo largo del período analizado, en 352 recién nacidos. Dado

TABLA 4

## SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Acondroplasia .....	4p16.3	54	0,240
Síndrome de Crouzon .....	10q26	24	0,106
Enanismo tanatofórico.....	T-1:4p16.3	21	0,093
Síndrome de Apert.....	10q26	20	0,089
Síndrome de Brachmann-De Lange.....	5p13.1	18	0,080
Síndrome de Treacher-Collins.....	5q32-q33.1	17	0,075
Síndrome de Adams-Oliver.....	--	14	0,062
Disostosis cleido-craneal .....	6p21	11	0,049
Síndrome de Townes-Bröcks.....	16q12.1	10	0,044
Enanismo campomélico .....	17q24.3-q25.1	9	0,040
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville) .....	9q34; 12q14; 16p13.3	8	0,035
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado .....	I:2q35; IIA:3p14.1-p12.3; IIB:1p21-p13.3; IIC:8p23; IID:8q11	8	0,035
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante) .....	7q22.1; 17q21.31-q22	7	0,031
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicanthus .....	T-1,T-2:3q23	5	0,022
Síndrome de Greig .....	7p13	5	0,022
Síndrome de Holt-Oram .....	12q24.1	5	0,022
Síndrome de Pfeiffer .....	8p11.2-p11.1; 10q26	5	0,022
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A (Gordon) .....	--	4	0,018
Braquidactilia tipo C.....	20q11.2	4	0,018
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado.....	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,018
Síndrome de Beals .....	5q23-q31	4	0,018
Síndrome de Noonan .....	12q24.1	4	0,018
Síndrome velo-cardio-facial sin microdelección en región CATCH-22....	--	4	0,018
Acondrogénesis tipo II .....	12q13.11-q13.2	3	0,013
Braquidactilia tipo B .....	9q22	3	0,013
Displasia espón-dilo-epifisaria dominante tipo no determinado .....	12q13.11-q13.2	3	0,013
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen .....	2p22-p21; 17q11.2	3	0,013
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II A .....	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,013
Síndrome de Freeman-Sheldon (Artrogriposis distal DA2A) .....	17p13.1	3	0,013
Síndrome de Hay-Wells .....	3q27	3	0,013
Síndrome de Kingston .....	--	3	0,013
Síndrome de Marfan (aracnodactilia) .....	15q21.1	3	0,013
Síndrome de Saethre-Chotzen .....	7p21; 10q26	3	0,013
Síndrome de Van Der Woude .....	I:1q32-q41; II:1p34	3	0,013
Síndrome velo-cardio-facial (Región CATCH-22 no estudiada) .....	--	3	0,013
Braquidactilia tipo A-1 .....	2q33-q35; 5p13.3-p13.2	2	0,009
Osteogénesis imperfecta tipo II-A .....	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,009
Poliquistosis renal del adulto.....	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,009
Síndrome de microftalmia-catarata.....	T-1:16p13.3; T-4:22q11.2-q13.1	2	0,009
Síndrome de Stickler tipo no determinado .....	T-I:12q13.11-q13.2; T-II:1p21; T-III:6p21.3	2	0,009
Síndrome de Waardenburg tipo I .....	2q35	2	0,009
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fistula traqueoesofágica y alteraciones de manos).....	2p24.1	2	0,009
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado.....	--	1	0,004
Albinoidismo .....	--	1	0,004
Atelosteogénesis tipo I .....	I:3p14.3	1	0,004
Branquio-oto displasia .....	1:8q13; 2:1q31; 3:14q23	1	0,004
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA) .....	20q13.11	1	0,004
Disostosis espón-dilo-costal.....	--	1	0,004
Displasia de Kniest .....	12q13.11-q13.2	1	0,004
Enfermedad de Rendu-Osler tipo 2 .....	12q11-q14	1	0,004
Epidermolisis bullosa autosómica dominante de tipo no determinado	--	1	0,004
Epidermolisis bullosa simple .....	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21	1	0,004
Epidermolisis bullosa simple tipo II (Koebner) .....	17q12-q21; 12q13	1	0,004
Eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa .....	12q13; 17q21-q22	1	0,004
Ictiosis vulgar o simple .....	1q21	1	0,004

(Sigue)

TABLA 4 (Continuación)

**SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2006)**

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Pseudoartrosis de clavícula .....	--	1	0,004
Síndrome branquio-óculo-facial .....	--	1	0,004
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) .....	7q34	1	0,004
Síndrome de Aase .....	19q13.2; 8p23.3-p22	1	0,004
Síndrome de aniridia tipo I .....	--	1	0,004
Síndrome de aniridia-plus .....	--	1	0,004
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante .....	--	1	0,004
Síndrome de ectrodactilia + alteraciones ectodérmicas, de tipo no determinado, autosómico dominante .....	--	1	0,004
Síndrome de exostosis múltiples tipo no determinado .....	T-I:8q24.11-q24.13; T-II:11p12-p11; T-III*:19p	1	0,004
Síndrome de Gordon (camptodactilia, paladar hendido y pie zambo) ..	--	1	0,004
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar .....	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,004
Síndrome de Klein-Waardenburg .....	2q35	1	0,004
Síndrome de Laurin-Sandrow .....	14q13	1	0,004
Síndrome de mano-pie-genital .....	7p15-p14.2	1	0,004
Síndrome de Martínez-Frias (Afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite) .....	--	1	0,004
Síndrome de Muenke .....	4p16.3	1	0,004
Síndrome de paquioniquia .....	T-1,T-2:12q13; 17q12.q21	1	0,004
Síndrome de Proteus .....	10q23.31	1	0,004
Síndrome de pterigium poplíteo .....	--	1	0,004
Síndrome descrito por Hoyme .....	--	1	0,004
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia) .....	1q42.2-q43	1	0,004
Síndrome EEC tipo no determinado .....	T-1:7q11.2-q21.3; T-3*:3q27	1	0,004
Triada de Currarino .....	7q36	1	0,004
Variante de Síndrome de Adams-Oliver .....	--	1	0,004
<b>TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSOMICOS DOMINANTES .....</b>		<b>352</b>	<b>1,561</b>

T: Tipo

\*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

que la frecuencia global de estos síndromes es relativamente alta (1,56 por 10.000), se ha podido estudiar la evolución de su frecuencia a lo largo del tiempo (Gráfica 4). En esta gráfica, se muestra la distribución del total de casos, junto a las distribuciones de ese total en dos grupos: aquellos en los que había antecedentes familiares con el mismo síndrome y aquellos en los que no hay familiares afectados. Sólo para el grupo de casos sin antecedentes familiares se ha observado una tendencia decreciente estadísticamente significativa, que no se observa en el grupo de casos en los que hay algún familiar afectado. Este hecho podría estar reflejando que en las familias en las que ya hay un caso, se produjera un menor número de IVEs debido a que al estar más familiarizados con la patología que va a presentar el recién nacido, fueran más reacios a la interrupción de la gestación, que aquellas familias en las que no hay antecedentes.

La Tabla 5 incluye los 88 síndromes diferentes con herencia autosómica recesiva, diagnosticados en 311 niños. Al igual que se hizo con los síndromes autosómicos dominantes, en la Gráfica 5 se ha representado la distribución quinquenal de la frecuencia de los síndromes autosómicos recesivos. En esta gráfica se muestra, junto con la distribución del total de casos con este tipo de síndromes, la distribución por separado de los casos en los que había consanguinidad entre los padres (dado que ésta es una variable claramente asociada a las patologías recesivas), y de aquellos en los que no hay evidencias de que exista consanguinidad en la pareja. Se puede apreciar el descenso estadísticamente significativo que ha experimentado la frecuencia global de estos síndromes, a expensas del subgrupo de niños con este tipo de patología cuyos padres no son consanguíneos. Sin embargo, el descenso que se observa en el grupo en el que existe parentesco entre los padres no alcanza

significación estadística, aunque el número de casos es menor, lo que puede afectar a la distribución.

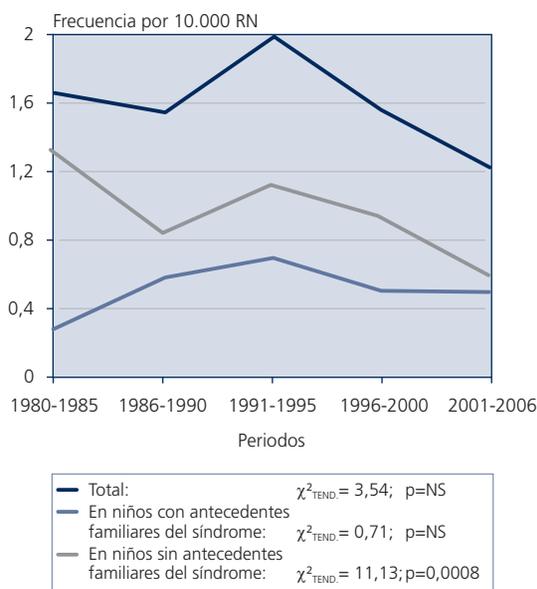
En la Tabla 6 se especifican los 73 síndromes diferentes con "otras etiologías génicas" (diferentes de las autosómicas, dominante y recesiva, ya comentadas), que han sido diagnosticados en 377 recién nacidos. Este grupo de síndromes engloba los ligados al cromosoma X, los de imprinting genómico, los de secuencias repetitivas de ADN, los de gen contiguo-microdelección, y los diversos cuadros de etiología génica en los que no se ha llegado a determinar el tipo de herencia.

En la Tabla 7 figuran los 18 síndromes o entidades de etiología desconocida diagnosticados en un total de 66 recién nacidos.

La Tabla 8 incluye los 208 casos diagnosticados de embriofetopatías junto a sus cifras de frecuencia mínima al nacimiento. Las más frecuentes son la embriofetopatía por diabetes crónica materna, la causada por la ingestión materna de bebidas alcohólicas (con una frecuencia muy similar a la anterior), la producida por tratamiento materno con anticonvulsivantes en politerapia, la causada por ácido valproico y la relacionada con diabetes gestacional, teniendo el resto una frecuencia inferior a 0,05 por 10.000.

En la Gráfica 6 se ha representado la distribución quinquenal de la frecuencia global de las embriofetopatías, así como la de las tres más frecuentes. En ella se aprecia que la frecuencia global ha disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, compartiendo dicha tendencia la embriofetopatía por alcohol y la producida por anticonvulsivantes en politerapia. Esta evolución puede ser reflejo no sólo del impacto de las IVEs realizadas tras la exposición a un factor de riesgo conocido, sino también del mayor conocimiento, tanto por el colectivo médico como por la población, acerca de los factores de riesgo para el embarazo y de las medidas preventivas existentes. Tal y como ya se comentó el año pasado, en un trabajo realizado sobre los datos del ECEMC<sup>10</sup>, se constató un descenso progresivo en el consumo de cantidades elevadas de alcohol por las mujeres embarazadas en España en las dos últimas décadas, aunque más notable en los grupos de mayor nivel cultural materno, e inapreciable en madres con alcoholismo crónico. Sin embargo, el consumo de cantidades más bajas de alcohol no ha seguido esa evolución, quizá como consecuencia de un efecto no deseado de las campañas que hablan de su efecto cardiosaludable. Es importante señalar que dosis bajas de alcohol también pueden incrementar el riesgo para defectos congénitos<sup>11</sup>.

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



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

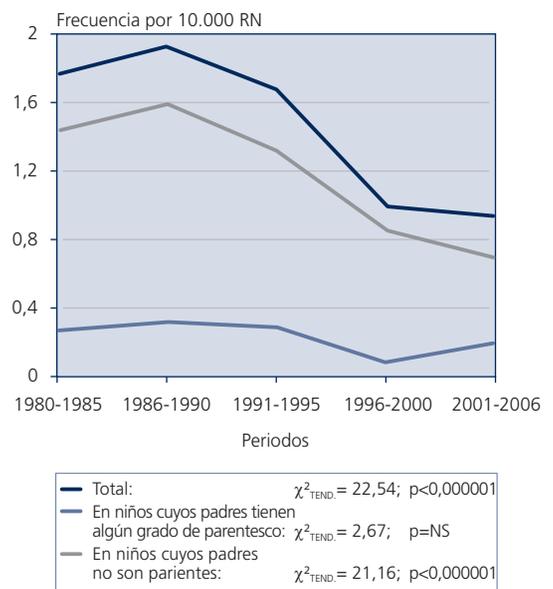


TABLA 5

## SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome adrenogenital.....	6p21.3	39	0,173
Poliquistosis renal infantil.....	6p21.1-p12	28	0,124
Síndrome de Meckel-Gruber.....	T-1:17q23; T-2*:11q13; T-3*:8q21.13-q22.1	17	0,075
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.....	11q12-q13	13	0,058
Síndrome de Ellis Van Creveld.....	4p16	9	0,040
Síndrome de Jeune.....	15q13	9	0,040
Síndrome de Walker-Warburg.....	9q31; 9q34.1; 19q13.3; 14q24.3	9	0,040
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR.....	14q11.2	8	0,035
Síndrome de cerebro-hepato-renal (Zellweger).....	1; 1q22; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3; 22q11.2; 1p36.2	8	0,035
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos).....	4p21; 13q13.3	8	0,035
Fibrosis quística (mucoviscidosis).....	7q31.2; 19q13.1	7	0,031
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado.....	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12; T-III:9p23; T-IV:5p13.3	6	0,027
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva.....	--	6	0,027
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR).....	1q21.1	6	0,027
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado.....	17q12-q21	5	0,022
Síndrome de Casamassima.....	--	5	0,022
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr).....	--	5	0,022
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva.....	T-1:6q22-q24; T-2:1q42; T-3*:2q31	4	0,018
Disostosis espondilo-torácica (Jarcho Levin).....	T1:19q13	4	0,018
Displasia mesomélica tipo Langer.....	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	4	0,018
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado.....	1q31; 3p21.3	4	0,018
Hipoplasia pontocerebelosa tipo I.....	--	4	0,018
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica).....	17q11-qter; crom 2	4	0,018
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo.....	5q12.2-q13.3	4	0,018
Enanismo diastrófico.....	5q32-q33.1	3	0,013
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado.....	18q11.2; 17q11-qter; q32; 1q25-q31; 10q24.3	3	0,013
Gangliosidosis GM1.....	3p21.33	3	0,013
Hipofosfatasa.....	1p36.1-p34	3	0,013
Ictiosis eritrodérmica no bullosa autosómica recesiva.....	I:17p13.1; 14q11.2	3	0,013
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo no determinado.....	--	3	0,013
Síndrome de Peters-Plus.....	--	3	0,013
Acidemia metilmalónica.....	6p21	2	0,009
Anemia de Fanconi tipo no determinado.....	T-A:16q24.3; T-B:Xp22.31; T-C:9q22.3; T-D:13q12.3; 3p25.3; T-E*:6p22-p21; T-F*:11p15; T-G*:9p13; T-J:17q22; T-L:2p16.1; T-M:14q21.3	2	0,009
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado.....	I:19q13; II:15q26.1; III:7p22	2	0,009
Ictiosis recesiva de tipo no determinado.....	I:14q11.2; II:2q34; III:19p12-q12; IV:3p21; V:17p13.2-p13	2	0,009
Leprechaunismo.....	19p13.2	2	0,009
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva.....	1q42.1	2	0,009
Síndrome acrocallosal.....	7p13	2	0,009
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz).....	--	2	0,009
Síndrome de Bowen-Conradi.....	12p13.3	2	0,009
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo Martínez-Frías.....	--	2	0,009
Síndrome de Fanconi (Pancitopenia).....	16q24.3	2	0,009
Síndrome de fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino.....	--	2	0,009
Síndrome de Neu-Laxova.....	--	2	0,009
Síndrome de persist. deriv. müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof.....	--	2	0,009
Síndrome de Robinow autosómico recesivo.....	9q22	2	0,009
Síndrome de Saldino-Noonan.....	--	2	0,009
Síndrome descrito por Cumming.....	--	2	0,009

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

## SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Acidosis láctica .....	--	1	0,004
Acondrogénesis tipo I-A .....	--	1	0,004
Asociación Phaces (Síndrome de Pascual-Castroviejo) .....	--	1	0,004
Defecto congénito de glicosilación de tipo no determinado .....	--	1	0,004
Defecto congénito de glicosilación tipo I (subtipo no determinado) ....	--	1	0,004
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado .....	1p34	1	0,004
Displasia cifomélica .....	--	1	0,004
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado .....	--	1	0,004
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama .....	9q31	1	0,004
Enfermedad de Gaucher (Glicoesfingolipidosis) .....	I,II,III:1q21	1	0,004
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Hallopeau-Siemens .....	3p21.3	1	0,004
Fibrocondrogénesis .....	--	1	0,004
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe) .....	17q25.2-q25.3	1	0,004
Hiperglicinemia no cetónica .....	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	1	0,004
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe) .....	--	1	0,004
Ictiosis tipo feto arlequin .....	2q34	1	0,004
Miopatía nemalínica autosómica recesiva .....	2q22	1	0,004
Mucopolipidosis tipo II (Enfermedad de Leroy) .....	12q23.3	1	0,004
Mucopolisacaridosis tipo I (Hurler) .....	4p16.3	1	0,004
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético).....	I:10q11; II:19q13.2-q13.3; III:13q33; IV:19q13.2-q13.3	1	0,004
Síndrome de Aicardi-Goutieres.....	3p21.3-p21.2	1	0,004
Síndrome de atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia .....	--	1	0,004
Síndrome de Bartsocas-Papas (Pterigium poplíteo recesivo letal) .....	--	1	0,004
Síndrome de Carpenter .....	6p11	1	0,004
Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen / Smith-McCort .....	--	1	0,004
Síndrome de esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos .....	--	1	0,004
Síndrome de Fryns .....	--	1	0,004
Síndrome de Johanson-Blizzard .....	15q15-q21.1	1	0,004
Síndrome de Joubert-Boltshauser .....	I:9q34.3	1	0,004
Síndrome de Kartagener .....	9p21-p13;7p21; 5p15-p14	1	0,004
Síndrome de Kaufman-McKusick - hidrometrocolpos - polidactilia .....	20p12	1	0,004
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo) .....	--	1	0,004
Síndrome de Mulibrey .....	17q22-q23	1	0,004
Síndrome de Ritscher-Schinzel .....	--	1	0,004
Síndrome de Rogers (atresia de esófago+anoftalmia) .....	3q26.3-q27	1	0,004
Síndrome de Schwartz-Jampel .....	1p36.1	1	0,004
Síndrome de Shwachman .....	7q11	1	0,004
Síndrome de "cartilage-hair hypoplasia" (McKusick) .....	9p21-p12	1	0,004
Síndrome hidroletalus .....	11q24.2	1	0,004
Síndrome micro .....	2q21.3	1	0,004
<b>TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSOMICOS RECESIVOS .....</b>		<b>311</b>	<b>1,380</b>

T: Tipo

\*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

## 4. Análisis por sistemas afectados

Para finalizar, en la Tabla 9 se incluye la distribución de los 35.246 recién nacidos con defectos, según el sistema orgánico o área afectados. Dicha distribución se ha hecho, co-

mo en apartados anteriores, en tres periodos de tiempo: el período basal (1980-85), el periodo 1986-2005 y el último año completo (2006). El total de recién nacidos con defectos congénitos que aparece en el pie de la tabla no se co-

TABLA 6

## SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (\*) POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo no determinado .....	--	78	0,346
Síndrome de Wiedemann-Beckwith .....	11p15.5; 5q35	28	0,124
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	19	0,084
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber .....	8q22.3	19	0,084
Espectro velo-cardio-facial con microdelección en región CATCH-22 ....	22q11.2	18	0,080
Distrofia miotónica congénita (Steinert) .....	19q13.2-q13.3	17	0,075
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado .....	--	14	0,062
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado .....	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,053
Síndrome de Rubinstein-Taybi .....	16p13.3; 22q13	12	0,053
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado) ..	--	9	0,040
Incontinencia pigmentaria .....	Xq28	9	0,040
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado .....	7q22.1; 17q21.31-q22	9	0,040
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado .....	--	7	0,031
Síndrome de Cayler con región 22q11.2 no estudiada .....	--	7	0,031
Síndrome de Prader-Willi .....	15q11-q13; 15q12	7	0,031
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado .....	--	6	0,027
Artrogriposis múltiple distal .....	I:9p13.2-p13.1; II:11p15.5; 17p13.1	5	0,022
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado) .....	--	5	0,022
Albinismo tipo no determinado .....	--	4	0,018
Condrodisplasia punctata tipo no determinado .....	--	4	0,018
Displasia ectodérmica tipo no determinado .....	--	4	0,018
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación .....	--	4	0,018
Síndrome de Miller-Dieker .....	17p13.3	4	0,018
Síndrome de Opitz-GBBB .....	22q11.2	4	0,018
Condrodistrofia punteada ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünemann) .....	Xp11.23-p11.22	3	0,013
Distrofia muscular de tipo no determinado .....	--	3	0,013
Síndrome de Aicardi .....	Xp22	3	0,013
Síndrome de Goltz .....	--	3	0,013
Síndrome miopático no definido .....	--	3	0,013
Síndrome oro-facio-digital I .....	Xp22.3-p22.2	3	0,013
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo .....	--	2	0,009
Disostosis acrofacial tipo no determinado .....	--	2	0,009
Displasia ectodérmica hipohidróica ligada a X recesiva .....	Xq12-q13.1	2	0,009
Displasia espándilo-epi-metafisaria de tipo no determinado .....	--	2	0,009
Displasia espándilo-epifisaria de tipo no determinado .....	--	2	0,009
Enanismo mesomélico de tipo no determinado .....	--	2	0,009
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,009
Síndrome de Nager .....	9q32	2	0,009
Síndrome de Williams con microdelección 7q .....	7q11.23	2	0,009
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe) .....	Xq26.1	2	0,009
Síndrome pterigium múltiple letal .....	2q33-q34	2	0,009
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo .....	--	1	0,004
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva .....	Xp22.3	1	0,004
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial .....	5q11.1	1	0,004
Displasia craneotelencefálica .....	--	1	0,004
Displasia metatrópica de tipo no determinado .....	--	1	0,004
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski) .....	--	1	0,004
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado .....	--	1	0,004
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado .....	3p21.3; 17q12-q21; 17q11-qter; 12q13	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado .....	--	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica no bullosa con herencia no determinada .....	2q33-q34	1	0,004

(Sigue)

TABLA 6 (Continuación)

**SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (\*) POR 10.000 RN (1980-2006)**

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Insensibilidad parcial a los andrógenos .....	Xq11-q12	1	0,004
Miopatía miotubular .....	1:Xq28	1	0,004
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos .....	--	1	0,004
Síndrome de Aarskog.....	Xp11.21	1	0,004
Síndrome de Cayler con microdelección en región 22q11.2 .....	22q11.2	1	0,004
Síndrome de Cayler sin microdelección en región 22q11.2 .....	--	1	0,004
Síndrome de Coffin-Siris.....	--	1	0,004
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípico con sordera) tipo no determinado .....	--	1	0,004
Síndrome de desorganización .....	--	1	0,004
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo no determinado.....	I:17q21.31-q22;9q34.2-q34.3;2q31; II:9q34.2-q34.3;III:6p21.3;2q31;IV:2q31; VI:1p36.3-p36.2;VII:5q23;17q21.31-q22; 7q22.1;X:2q34	1	0,004
Síndrome de Hallermann-Streiff .....	--	1	0,004
Síndrome de Kabuki "Make-up" .....	--	1	0,004
Síndrome de Robinow (modo de herencia no determinado).....	--	1	0,004
Síndrome de Silver-Russell .....	7p11.2; 11p15.5	1	0,004
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel .....	T-1:Xq26; T-2:Xp22; Xp22.3-p22.2	1	0,004
Síndrome de VATER+Hidrocefalia .....	10q23.31	1	0,004
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación en 5q.....	5q12.2-q13.3	1	0,004
Síndrome del pulgar aducto (modo de herencia no determinado) .....	--	1	0,004
Síndrome FG .....	1:Xq12-q21.31; 2:Xq28; 3;5:Xp22.3; 4:Xp11.4-p11.3	1	0,004
Síndrome oro-facio-digital tipo no determinado .....	--	1	0,004
Síndrome oto-palato-digital tipo I.....	Xq28	1	0,004
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion) .....	8q24.11-q24.13	1	0,004
<b>TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS .....</b>	<b>377</b>	<b>1,672</b>	

T: Tipo

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

responde con la suma de los sistemas afectados, ya que un mismo recién nacido puede tener varias áreas afectadas.

Los distintos sistemas/áreas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el último período. El sistema más frecuentemente afectado es el músculo-esquelético, seguido del sistema nervioso, el reproductor, circulatorio, excretor y digestivo, en todos los períodos establecidos. El sistema respiratorio, junto con metabolismo y endocrino se encuentran alterados en menos de un 5% de los recién nacidos con defectos congénitos incluidos en la base de datos del ECEMC. En cuanto a la evolución temporal del porcentaje de afectación de unos y otros sistemas, viene determinada por las posibilidades de detección en cada período, y por la realización de IVEs tras la detección de alteraciones en el feto, que a su vez está

influida por la capacidad para detectar alteraciones intra-útero.

## Comentarios

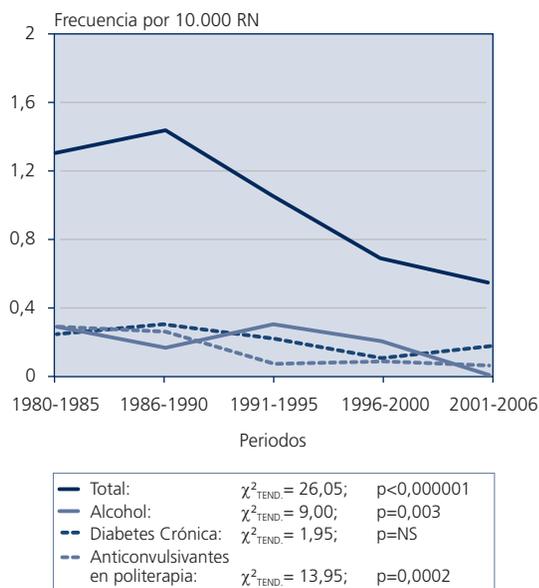
El ECEMC, desde sus comienzos, se diseñó como un estudio epidemiológico, con metodología de registro de casos y controles, de base hospitalaria y con un claro objetivo: la investigación sobre las causas de los defectos congénitos para poder llegar a conseguir su prevención primaria. Para ello se estructuró en dos grupos, el Grupo Periférico (pediatras y obstetras de los hospitales participantes), encargado de la detección de los casos, la elección de los controles y la recogida de la información, y el Grupo Coordinador,

TABLA 7

## SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects") .....	--	15	0,067
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen) .....	--	7	0,031
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn .....	--	7	0,031
Artrogriposis múltiple congénita .....	--	6	0,027
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado.....	--	6	0,027
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética.....	--	5	0,022
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia .....	--	4	0,018
Síndrome de sobrecrecimiento asimétrico de tipo no determinado ....	--	4	0,018
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium.....	--	3	0,013
DK-focomelia .....	--	1	0,004
Pseudotrisomía 13 .....	--	1	0,004
Síndrome de Barber-Say .....	--	1	0,004
Síndrome de fusión esplenogonadal.....	--	1	0,004
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	--	1	0,004
Síndrome de Marshall-Smith .....	--	1	0,004
Síndrome de Piepkorn .....	--	1	0,004
Síndrome de Sturge-Weber .....	--	1	0,004
Síndrome FH-UF ("femoral hypoplasia - unusual face") .....	--	1	0,004
<b>TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA</b>		<b>66</b>	<b>0,293</b>

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



multidisciplinario, encargado de recibir, codificar y procesar la información. Con la participación de ambos grupos, se lleva a cabo el diagnóstico de los casos con defectos congénitos.

Cuando, como en este artículo, se habla del "análisis clínico" de los recién nacidos con defectos congénitos que se hace en el ECEMC, es importante saber que estamos hablando de un **sistema** que debe cubrir dos campos muy distintos, pero sin duda complementarios. El primer "campo" por así llamarlo, de vertiente más **clínica**, se centra en llegar al diagnóstico del recién nacido con defectos congénitos, con el beneficio que ello conlleva en su manejo médico, en el enfoque terapéutico, en su pronóstico, en la información a la familia y en el posterior asesoramiento genético. El segundo "campo", más encaminado a la **investigación**, se centra en poder "informatizar", mediante un código, toda esa información clínica que hemos obtenido del recién nacido, en la que hemos aplicado no sólo los avances habidos en el terreno de los defectos congénitos, sino también nuestra experiencia de tantos años. Así, los datos que posteriormente utilizemos para la investigación, serán de una gran calidad y de un gran provecho. Por tanto, este "código de polimalformado del recién nacido" del que en este artículo se habla, hace diferente, y más útil, al pro-

TABLA 8

**EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2006)**

	Nº.	Por 10.000
Embriofetopatía por diabetes crónica .....	43	0,191
Embriofetopatía por alcohol .....	40	0,177
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia) .....	29	0,129
Embriofetopatía por ácido valproico .....	27	0,120
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?).....	13*	0,058
Embriofetopatía por citomegalovirus .....	9	0,040
Embriofetopatía por rubéola .....	8	0,035
Embriofetopatía por sífilis (lúes) .....	6	0,027
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,018
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado .....	4	0,018
Embriofetopatía por toxoplasma .....	4	0,018
Embriofetopatía por carbamazepina.....	3*	0,013
Embriofetopatía por difenilhidantoína .....	3	0,013
Embriofetopatía por mezcla de alcohol, drogas y otros hábitos tóxicos, incluyendo tabaco .....	3	0,013
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas .....	3	0,013
Embriofetopatía por carbimazol .....	2	0,009
Bocio congénito por tratamiento antitiroideo ....	1	0,004
Embriofetopatía por alcohol y sífilis.....	1	0,004
Embriofetopatía por ergotamina .....	1	0,004
Embriofetopatía por hipertermia .....	1	0,004
Embriofetopatía por litio .....	1	0,004
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital .....	1	0,004
Embriofetopatía por yoduros .....	1	0,004
Fetopatía por lupus .....	1	0,004
<b>TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS</b>	<b>208</b>	<b>0,923</b>

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

grama del ECEMC con respecto a otros registros de defectos congénitos existentes.

Los resultados mostrados en este artículo, se han ido comentando en su gran mayoría a lo largo del texto. Sin duda los avances en el diagnóstico prenatal y la posibilidad de interrumpir legalmente aquellos embarazos en los que se han diagnosticado anomalías del desarrollo, es la principal causa del descenso que se viene observando para la mayoría de defectos congénitos, ya sean aislados, formen un cuadro polimalformativo o un síndrome. No obstante, quizás convendría resaltar la menor tendencia (y no significativa) de descenso observada, al estudiar los síndromes recesivos (Gráfica 5), en aquellos en los que existe algún grado de parentesco entre los padres. De hecho, en el último periodo analizado (del año 2001 al 2006), su frecuencia ha aumentado ligeramente con respecto al quinquenio anterior. Este hallazgo parece en principio contradictorio ya que, al menos teóricamente, la consanguinidad en la pareja conllevaría un despistaje de defectos congénitos más cuidadoso, precisamente por el riesgo para síndromes recesivos. Sin embargo, podría estar reflejando el incremento de madres inmigrantes en nuestro país y, por tanto, en el registro del ECEMC. Es pues importante tener en cuenta este resultado a la hora de informar a determinados sectores de la población, y en concreto a ciertos grupos étnicos o de inmigrantes en los que las uniones consanguíneas son más frecuentes, acerca de los riesgos que éstas conllevan en lo que respecta a los defectos congénitos, para que puedan solicitar asesoramiento genético y la posibilidad de tener acceso a un mejor y más detallado diagnóstico prenatal como grupo de riesgo para patologías de etiología recesiva.

TABLA 9

**DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR SISTEMAS AFECTADOS**

SISTEMA / ÁREA(*)	1980-1985		1986-2005		2006	
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Musculosquelético .....	5182	61,05	13505	52,80	578	48,98
Sistema Nervioso .....	2167	25,53	6644	25,98	284	24,07
Reproductor .....	1027	12,10	3867	15,12	179	15,17
Circulatorio .....	346	4,08	3002	11,74	169	14,32
Excretor .....	243	2,86	1799	7,03	108	9,15
Digestivo .....	376	4,43	1444	5,65	81	6,86
Respiratorio .....	254	2,99	1085	4,24	38	3,22
Metabolismo y Endocrino.....	94	1,11	435	1,70	25	2,12
<b>Total R.N. con Def.Cong.....</b>	<b>8488</b>		<b>25578</b>		<b>1180</b>	

(\*) El Total de RN no corresponde a la suma de RN por sistema afectado, ya que un mismo RN puede tener varias áreas afectadas.

## Referencias

1. Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid 2003.
2. Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cerejo A, Gayá F. Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish Registry experience. *Am J Med Genet* 1991; 41:192-195.
3. Martínez-Frías ML, Urioste M. Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 1994; 49:36-44.
4. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL. Pathogenetic classification of a series of 27, 145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 2000; 90:246-249.
5. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Defecto de zona de desarrollo primaria del esqueleto axial (síndrome de Jarcho-Levin, "fenotipo Jarcho-Levin"). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* 2002; V (1):2-8.
6. Opitz JM. Blastogenesis and the "primary field" in human development. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation-March of Dimes 1993; BD:OAS XXIX (1):3-37.
7. Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 1998; 76:291-296.
8. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* 2004; V(3):25-43.
9. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim> (acceso en Julio de 2007).
10. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin* 2003; 120(14):535-541.
11. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res Part A* 2004; 70:194-200.

# SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

L. Cuevas Catalina<sup>1,27</sup>, P. Aparicio Lozano<sup>2,27</sup>, I. Arroyo Carrera<sup>3</sup>, A. Ayala Garcés<sup>4</sup>, M. Blanco García<sup>5,27</sup>, E. Burón Martínez<sup>6</sup>, F. Centeno Malfaz<sup>7,27</sup>, V. Félix Rodríguez<sup>8,27</sup>, A. García García<sup>9,27</sup>, C. García Vicent<sup>10,27</sup>, F. Hernández Ramón<sup>11</sup>, A. Lara Palma<sup>12</sup>, S. López Mendoza<sup>13</sup>, J.A. López Soler<sup>14</sup>, J.J. Marco Pérez<sup>15</sup>, F. Martín Sanz<sup>16</sup>, B. Mayoral González<sup>17,27</sup>, J.L. Mestre Ricote<sup>18</sup>, M.C. Nieto Conde<sup>19,27</sup>, M.J. Oliván del Cacho<sup>20</sup>, L. Paísán Grisolia<sup>21</sup>, A. Peñas Valiente<sup>22</sup>, A. Rodríguez Leal<sup>23</sup>, A. Sanchis Calvo<sup>24,27</sup>, S. Vázquez García<sup>25,27</sup>, C. Vizcaíno Díaz<sup>26</sup>, J. Mendioroz Peña<sup>1,27</sup> y E. Bermejo Sánchez<sup>1,27</sup>.

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

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Yagüe (Burgos) [C. de Castilla-León]. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General San Pedro de Alcántara (Cáceres) [C. de Extremadura]. <sup>4</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid) [C. de Madrid].

<sup>5</sup>Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario (Vigo) [C. de Galicia]. <sup>6</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario (Valladolid) [C. de Castilla-León]. <sup>7</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid) [C. de Castilla-León].

<sup>8</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud (Toledo) [C. de Castilla-La Mancha]. <sup>9</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario (Guadalajara) [C. de Castilla-La Mancha]. <sup>10</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General (Valencia) [C. Valenciana]. <sup>11</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia) [Región de Murcia]. <sup>12</sup>Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de la Cruz (Úbeda) [C. de Andalucía].

<sup>13</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Ntra. Sra. de Candelaria (Sta. Cruz de Tenerife) [I. Canarias]. <sup>14</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Rafael Méndez (Lorca) [Región de Murcia]. <sup>15</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Arnau de Vilanova (Lleida) [C. de Cataluña]. <sup>16</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Santa Cristina (Madrid) [C. de Madrid]. <sup>17</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Carmen y Severo Ochoa (Cangas de Narcea) [P. de Asturias].

<sup>18</sup>Servicio de Pediatría, Hospital San Juan (Alicante) [C. Valenciana]. <sup>19</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General (Segovia) [C. de Castilla-León].

<sup>20</sup>Servicio de Pediatría, Hospital San Jorge (Huesca) [C. de Aragón]. <sup>21</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Donosita (San Sebastián) [País Vasco].

<sup>22</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Castillo (Yecla) [R. de Murcia]. <sup>23</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Básico (Motril) [C. de Andalucía]. <sup>24</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Doctor Peset (Valencia) [C. Valenciana]. <sup>25</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario (Albacete) [C. de Castilla-La Mancha]. <sup>26</sup>Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario de Elche (Elche) [C. Valenciana].

<sup>27</sup>CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras).

## Summary

### Title: Very low frequency Syndromes.

The aim of this chapter is to summarize updated knowledge about the clinical characteristics, etiology, genetic and molecular aspects, as well as mechanisms involved in syndromes having very low frequency, in order to promote their better recognition. During the last five years, a total of 30 syndromes have been published in this chapter of the Boletín del ECEMC.

This issue includes the following selected syndromes: Crouzon, Pfeiffer, Apert, Saethre-Chotzen, Carpenter and Muenke. All share craniosynostosis as the main clinical feature but also present with other birth defects, the most important being limb malformations, specially syndactyly and polydactyly. Over 100 syndromes with craniosynostosis have been described, usually involving multiple sutures, and several of them are associated with limb malformations.

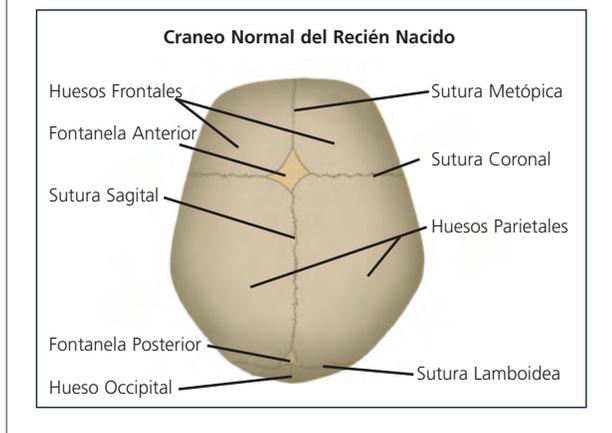
The clinical overlapping between those syndromes makes difficult to perform a neonatal diagnosis, based on their clinical findings. However, molecular genetic testing, specifically of the FRGR1-3 and TWIST1 genes, could help to establish the diagnosis of some of them. Early diagnosis is important for establishing the most suitable treatment for each patient, as well as to offer an accurate genetic counselling and the possibility of preimplantational and/or prenatal diagnosis.

## Introducción

El objetivo de este capítulo es ofrecer un resumen actualizado sobre los aspectos dismorfológicos, etiológicos y patogénicos de síndromes malformativos poco frecuentes, de los que ya son 30 los publicados en este capítulo del *Boletín del ECEMC*, durante los últimos cinco años.

Para este número, se ha seleccionado un grupo de seis síndromes que presentan **craneosinostosis**, en los que la forma craneal y las alteraciones del macizo facial secundarias, así como el crecimiento de la base del cráneo van a depender tanto del orden como del número de suturas que se cierren precozmente y del momento en que ocurra dicho cierre (Figura 1). Por otra parte, la característica clínica que

FIGURA 1. Huesos y suturas craneales.



más los diferencia es la presencia o ausencia de **anomalías en las extremidades**, más concretamente, **sindactilia** y/o **polidactilia**.

Hay alrededor de 100 síndromes descritos con fusión de una o varias suturas craneales, y muchos de ellos presentan también alteraciones de extremidades. Sus manifestaciones clínicas son similares para muchos de ellos, por lo que el análisis molecular constituye una herramienta fundamental para el diagnóstico.

Los síndromes que se han seleccionado en este capítulo, en base a su frecuencia registrada en el ECEMC, son: Crouzon (Fig.2), Pfeiffer (Fig.3), Apert (Fig.4), Saethre-Chotzen (Fig.5), Carpenter (Fig.6) y Muenke (Fig.7).

### Características genético-moleculares generales de los síndromes seleccionados

Según los resultados obtenidos de los análisis moleculares realizados en pacientes con los síndromes de Crouzon, Pfeiffer, Apert y Muenke, las características clínicas de estos síndromes están relacionadas con diversas **mutaciones** que afectan a **los genes de los receptores de factores de crecimiento de fibroblastos 1-3** (*Fibroblast Growth Factor Receptors, FGFRs*) **FGFR1, FGFR2 y FGFR3**, localizados en los cromosomas 8p11.2-p11.1, 10q26 y 4p16.3, respectivamente<sup>1-3</sup>. Los FGFRs son receptores de membrana que actúan como mediadores en la traducción de señales de los factores de crecimiento de fibroblastos en el citoplasma. Estos factores regulan la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis celular a través de diversas vías metabólicas complejas. Las mutaciones identificadas en los FGFRs producen un aumento de la función del producto del gen, mediante diferentes mecanismos según el tipo de muta-

ción. Este efecto, a su vez, induce una disminución en el número de los FGFRs en la superficie celular<sup>4</sup>, que puede alterar la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. No obstante, aún se conoce muy poco la cascada intracelular de interacciones moleculares relacionadas con la fusión prematura de los huesos del cráneo y de las extremidades<sup>3</sup>.

En el síndrome de Pfeiffer se ha encontrado una única mutación en el gen FGFR1, y diversas mutaciones en el gen FGFR2. Asimismo, en los síndromes de Crouzon, y Apert se han identificado múltiples mutaciones en el gen FGFR2. Sin embargo, el síndrome de Muenke se relaciona con una mutación única en el gen FGFR3.

Todavía no está clara la correlación entre las distintas mutaciones en los genes FGFRs y la gran variabilidad fenotípica de los síndromes que causan. En algunas familias, la misma mutación se ha observado en pacientes con fenotipo Crouzon y en otros con fenotipo Pfeiffer, o con fenotipos menos específicos. No obstante, en el síndrome de Apert se ha observado que la mutación Ser252Trp en el gen FGFR2, produce mayor frecuencia de fisura del paladar, y que la mutación Pro253Arg en el mismo gen, es más frecuente en casos con sindactilia grave.

Los resultados de varios estudios sobre la expresión de los FGFRs en tejido craneofacial durante la embriogénesis<sup>5-8</sup>, han demostrado diferentes patrones de expresión de los FGFRs. Por ejemplo, en la osificación membranosa de la zona mediofacial, los genes FGFR1 y FGFR2 se expresan mucho más que el gen FGFR3, lo que podría explicar que las mutaciones en los genes FGFR1 y 2 relacionadas con los síndromes de Pfeiffer, Crouzon y Apert causen un fenotipo mediofacial mucho más grave que la mutación del gen FGFR3 en el síndrome de Muenke, quizás debido a la escasa expresión de este gen durante la osificación mediofacial.

Los síndromes de Crouzon, Pfeiffer, Apert y Muenke normalmente presentan penetrancia completa, y todos ellos tienen herencia autosómica dominante. Como en cualquier otra patología dominante, la mayoría de los casos esporádicos representan mutaciones de novo y se relacionan con la edad paterna avanzada. Cuando hay hermanos afectados cuyos padres no presentan manifestaciones del síndrome y, además, no son consanguíneos, podría haber mosaïcismo gonadal, aunque también podrían ser debidos a otros tipos de mecanismos relacionados con los elementos estructurales del genoma.

El síndrome de Saethre-Chotzen, también tiene herencia autosómica dominante y presenta penetrancia incompleta. En la mayoría de los casos uno de los padres está afectado, siendo raros los casos esporádicos. En estos pacientes se han descrito alrededor de 100 mutaciones en el **gen TWIST1**<sup>3,9</sup>, que está localizado en el cromosoma 7p21, y

causan pérdida de la función del gen, lo que implica una haploinsuficiencia funcional del factor de transcripción TWIST1. Todavía se conoce muy poco acerca de los mecanismos mediante los que las mutaciones en este gen dan lugar a la craneosinostosis. En cultivos *in vitro* de osteoblastos humanos con mutaciones en el gen TWIST1, se ha observado una reducción significativa de la proliferación celular, de la actividad de alcalina fosfatasa, de la expresión del gen RUNX2 (factor de transcripción regulador en la formación del hueso), y un incremento de la mineralización en el desarrollo de los osteoblastos. Estos hallazgos indican que hay una relación directa entre la inhibición del gen RUNX2 en presencia de las mutaciones del gen TWIST1, y la craneosinostosis en el síndrome de Saethre-Chotzen.

Hasta el momento, no se ha podido establecer una correlación entre la gran variabilidad del fenotipo y los diversos tipos de mutaciones en el gen TWIST1. Únicamente, se ha observado que la mayoría de los pacientes con la mutación puntual suelen tener inteligencia normal, mientras que los que presentan delección tienen 8 veces más riesgo de presentar retraso mental.

En pacientes con el síndrome de Carpenter se han encontrado recientemente 5 mutaciones diferentes en el **gen RAB23**<sup>10,11</sup>, que está localizado en el cromosoma 6p11. Este gen codifica una proteína que actúa como un regulador negativo (represor) esencial de la ruta metabólica de señales *Sonic hedgehog*. Esta ha sido la primera observación que relaciona esta ruta metabólica con la craneosinostosis, aunque se desconocen los mecanismos que la producen. Tampoco se ha establecido todavía una correlación entre los distintos tipos de mutaciones en el gen y la variabilidad clínica inter e intrafamiliar que manifiesta este síndrome. De los síndromes seleccionados para este capítulo, el síndrome de Carpenter es el único que se hereda de forma autosómica recesiva.

En la actualidad, ante los avances en la identificación de los mecanismos moleculares subyacentes en estos síndromes, se está cuestionando su clasificación basada en el fenotipo, y se plantea si sería más adecuado hacerlo por su causa molecular. No obstante, el diagnóstico inicial sigue siendo fundamentalmente clínico, excepto en el Muenke, para el que es necesario confirmar la mutación para establecer su diagnóstico. Por tanto, teniendo en cuenta los aspectos clínicos y las herramientas moleculares disponibles, se trata de hacer un diagnóstico precoz. Esto permite conocer el pronóstico y establecer, en el momento más favorable, el tratamiento más adecuado (cirugía craneofacial, neurocirugía, tratamientos odontológicos, etc.), en beneficio de la salud y el bienestar del niño. Por ejemplo, si se realiza la cirugía correctora de la craneosinostosis antes del primer año de vida se puede reducir el riesgo de complicaciones secundarias, como la hidrocefalia, y la mayoría de los pacientes mejoran su cociente intelectual. Asimismo, como ocurre siempre, la confirmación del diagnóstico de un síndrome permite ofrecer un adecuado asesoramiento genético a la familia, así como la posibilidad de diagnóstico prenatal, e incluso, previo a la implantación del embrión.

Finalmente, indicar que la frecuencia registrada al nacimiento para estos síndromes en nuestros datos, es inferior a la descrita en la literatura médica debido, por una parte, a que la craneosinostosis en algunos casos no se detecta en los recién nacidos, e incluso puede aparecer después del nacimiento. Por otra parte, también influye el diagnóstico prenatal seguido de la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que el feto está afectado.

En la figuras adjuntas se expone, como es habitual, un resumen de las características clínicas de los seis síndromes seleccionados.

FIGURA 2

**SINDROME DE CROUZON.** [OMIM:123500; GEN:FGFR2; LOCALIZACIÓN:10q26]

Clinicamente, se caracteriza por el cierre prematuro de la sutura coronal (aunque pueden estar afectadas otras suturas como la lambdaoidea y la sagital) sin la presencia de anomalías de extremidades<sup>1,11-14</sup>. La forma del cráneo, es normalmente braquicefálica, pero dependiendo del orden de fusión de las suturas, se observan casos con escafocefalia, trigonocefalia e incluso con cráneo en trébol. Las alteraciones faciales típicas son: hipoplasia mediofacial, proptosis ocular con aplanamiento de la órbita, hipertelorismo, estrabismo, nariz picuda, filtrum corto, hipoplasia maxilar y prognatismo relativo. Otras anomalías asociadas son: alteraciones oculares (atrofia óptica, coloboma, anomalía de Peters, ceguera), sordera, labio leporino y fisura palatina, problemas dentales (maloclusión, oligodontia, dientes supernumerarios, entre otros), anomalías de tráquea/laringe (tráquea cartilaginosa en manguito, calcificación del ligamento estilohioideo), fusión vertebral C2-3 (con menor frecuencia C5-6). Ocasionalmente, pueden presentar otras alteraciones esqueléticas (rigidez de codo, acortamiento metacarpofalángico, sinostosis en carpo, etc.), alteraciones neurológicas (las más frecuentes son hidrocefalia progresiva, malformación de Arnold-Chiari -que se correlaciona con el cierre prematuro de la sutura lambdaoidea-, herniación crónica de amígdala cerebelar, estenosis del foramen yugular con obstrucción venosa y convulsiones), colapso respiratorio y tortícolis. Los afectados tienen inteligencia normal, pero pueden también tener deficiencia mental. La mayoría de los casos son familiares, si bien alrededor de un tercio son esporádicos.

En el diagnóstico diferencial, además de los síndromes de Pfeiffer, Apert, Saethre-Chotzen y Jackson-Weiss, hay que tener en cuenta el síndrome de Crouzon con Acanthosis Nigricans<sup>15</sup> [OMIM:134934].

El síndrome de Crouzon es uno de los síndromes con craneosinostosis más frecuentes, habiéndose estimado su ocurrencia en 1/62.500 nacimientos.



**Frecuencia en el ECEMC:**  
27/ 2.412.165 RNV; 1,12 por 100.000 RNV

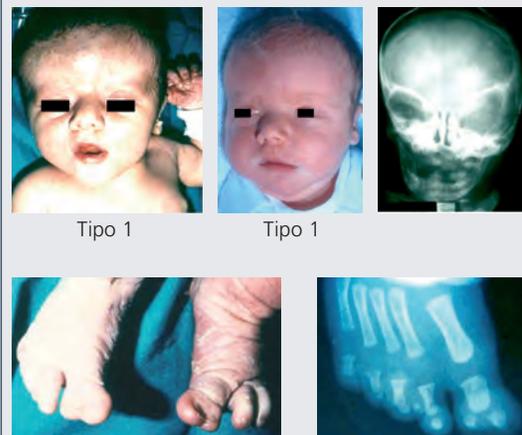
FIGURA 3

**SINDROME DE PFEIFFER.** [OMIM:101600; GENES:FGFR1, FGFR2; LOCALIZACIÓN:8p11.2-p11.1;10q26]

Denominado también Acrocefalosindactilia tipo V. Se caracteriza<sup>1,11-14</sup> por presentar craneosinostosis, especialmente de la sutura coronal, asociada a pulgares y dedos gordos anchos y cortos, con desviación en varo, más sindactilia parcial entre 2º y 3º dedos en manos y pies. La *aparición craneofacial* típica incluye acrocefalia o turribraquicefalia, hipoplasia mediofacial, hipertelorismo, proptosis ocular, hendiduras palpebrales antimongoloides, estrabismo, nariz pequeña y picuda, hipoplasia maxilar con prognatismo relativo, paladar ojival o fisurado, encías engrosadas y dientes apiñados. En las *extremidades* también se observa clinodactilia, braquimesofalangia, sindactilia entre los dedos 3º y 4º en manos y pies, y entre los dedos 1º y 2º de los pies, fusiones de huesos en manos y pies, primer metatarsiano ancho y corto (o duplicado), falange proximal del primer dedo del pie triangular (a veces doble) y la distal ancha. Ocasionalmente, puede presentar fusión de vértebras cervicales o lumbares, hidrocefalia, cardiopatía, sordera y problemas visuales.

Clinicamente se distinguen tres subtipos: El tipo 1, es la forma clásica, con manifestaciones leves y, casi siempre, inteligencia normal; la mayoría de los casos son familiares. El tipo 2, se caracteriza por presentar cráneo en trébol (además de la sutura coronal pueden estar fusionadas las suturas lambdaoidea, metópica y sagital), proptosis ocular marcada, junto a un grupo de anomalías muy infrecuentes, e inconstantes entre unos casos y otros, que pueden ser, entre otras: anomalías gastrointestinales (estenosis de píloro, hipoplasia de la vesícula biliar) y genitourinarias, cifoesciosis, defectos del sistema nervioso central (hidrocefalia progresiva, herniación cerebelar y convulsiones), problemas pulmonares, prematuridad, retraso grave del desarrollo y deficiencia mental. El tipo 3, es igual que el tipo 2, pero con turribraquicefalia, proptosis ocular muy grave, aplanamiento marcado de la órbita y base craneal anterior muy reducida. Estos dos últimos tipos ocurren siempre de forma esporádica, y su pronóstico es peor que el del tipo 1, por la gravedad de los defectos asociados que, incluso, puede conducir a la muerte prematura.

En el diagnóstico diferencial de este síndrome hay que considerar los síndromes de Crouzon, Apert, Saethre-Chotzen y Jackson-Weiss. La frecuencia del síndrome de Pfeiffer, se ha estimado en 1/100.000 nacimientos.



**Frecuencia en el ECEMC:**  
5/2.412.165 RNV; 0,21 por 100.000 RNV

**FIGURA 4**  
**SINDROME DE APERT. [OMIM: 101200; GEN:FGFR2; LOCALIZACIÓN:10q26]**

El síndrome de Apert<sup>11-14,16</sup>, o Acrocefalosindactilia tipo I, es uno de los síndromes con craneosinostosis más frecuentes, ya que representa alrededor del 4,5% de los casos, y además es grave. Se caracteriza por la sinostosis de la sutura coronal (que se observa en todos los casos) junto con la de otras suturas, y sindactilia de todos o varios dedos de manos y pies. Las *características craneofaciales* son: acrocefalia o turribraquicefalia (el cráneo en trébol es muy raro), occipucio y cara aplana, frente prominente con surco supraorbitario horizontal, hipoplasia mediofacial, proptosis ocular, hipertelorismo, hendidura palpebral antimongoloide, estrabismo, nariz picuda y corta, hipoplasia maxilar con prognatismo relativo y paladar ojival o fisurado. La *afectación de extremidades* suele ser más grave en manos que en pies. En manos, hay sindactilia completa (incluso ósea) del 2º al 4º dedos, y cuando está unido el 5º forman la típica "mano en manopla"; si además se une el pulgar, originan la "mano en cucharón". La unión de los dedos 1º-4º dejando libre el 5º, es muy rara (en el ECEMC solamente se ha encontrado en uno de los casos). La fusión de las uñas es frecuente. Los pies presentan similar afectación y, ocasionalmente, polidactilia postaxial y preaxial. Otros defectos esqueléticos asociados son sinostosis progresiva en huesos de manos y pies, así como de vértebras cervicales (más frecuentemente C5-6), anquilosis de codo, retraso de edad ósea, displasia epifisaria y acortamiento rizomélico. Además, puede haber alteraciones de piel (hiperhidrosis, hipopigmentación y lesiones acneiformes), defectos del SNC, sordera, alteraciones oculares y dentales, anomalías de tráquea/laringe, anomalías urogenitales, cardiopatías y hernia diafragmática. Alrededor de la mitad de los afectados presentan retraso mental (el CI puede ser inferior a 70). La mayoría de los casos son esporádicos.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con los síndromes de Crouzon, Pfeiffer, Saethre-Chotzen, Jackson-Weiss y Carpenter. La frecuencia del síndrome de Apert se ha estimado entre 1/65.000 y 1/160.000 nacimientos.



**Frecuencia en el ECEMC:**  
 22/2.412.165 RNV; 0,91 por  
 100.000 RNV

**FIGURA 5**  
**SINDROME DE SAETHRE-CHOTZEN. [OMIM: 101400; GEN:TWIST1; LOCALIZACIÓN: 7p21]**

Es la Acrocefalosindactilia tipo III. Presenta<sup>9,11-14</sup> craneosinostosis, principalmente de la sutura coronal unilateral, y plagiocefalia que, incluso, puede presentarse sin craneosinostosis. Las malformaciones de extremidades consisten en braquidactilia y sindactilia entre el 2º y 3º dedos de las manos, y 3º- 4º de los pies. El *fenotipo craneofacial* también se caracteriza por acrocefalia o braquicefalia (puede estar fusionada la sutura metópica, y más raramente la sagital), foramina parietal y otros defectos de osificación craneal, frente amplia con la línea del pelo baja, hipertelorismo, ptosis, estenosis del conducto lacrimal, orejas pequeñas con raíz del hélix prominente y horizontal, puente nasal deprimido, desviación del tabique nasal, hipoplasia maxilar y fisura del paladar. La *afectación de extremidades* también incluye clinodactilia del 5º dedo de las manos, hipoplasia de falanges distales, pulgar digitalizado y anomalías de dermatoglifos. En los pies, el primer dedo es grueso con falange distal bifida y epífisis triangular y en valgo, duplicación del primer metatarsiano y el 4º dedo en dorsiflexión. Ocasionalmente, pueden tener sordera, defectos de segmentación vertebral, sinostosis radiocubital, cardiopatías, anomalías urogenitales y atresia anal. Otras complicaciones que pueden aparecer son: asimetría facial progresiva, aumento de la presión intracraneal, dificultad para tragar, problemas respiratorios, anomalías dentales y convulsiones. La estatura puede ser baja y la inteligencia es normal, aunque algunos afectados suelen tener retraso mental.

Es conveniente hacer el diagnóstico diferencial, entre otros, con el síndrome de Muenke, la sinostosis coronal unilateral aislada y el síndrome de Baller-Gerold<sup>17</sup> (en casos con craneosinostosis grave y defectos radiales). La frecuencia de este síndrome se ha estimado en 1/25.000-50.000 nacimientos.



**Frecuencia en el ECEMC:** 3/2.412.165 RNV; 0,12 por 100.000 RNV

FIGURA 6

**SINDROME DE CARPENTER.** [OMIM:201000; GEN:RAB23; LOCALIZACIÓN:6p11]

El síndrome de Carpenter, o Acrocéfalo-polisindactilia tipo II, se caracteriza<sup>11-14</sup> por la fusión prematura de las suturas coronal, sagital y lambdoidea. Es también característica la presencia de polisindactilia preaxial en pies y, braquidactilia y sindactilia en manos. El *fenotipo craneofacial* incluye la acrocefalia, la existencia de huesos wormianos, frente alta y amplia, hipoplasia mediofacial, telecanto, epicanto, ptosis palpebral, fisuras palpebrales antimongoloideas, proptosis y otras alteraciones oculares (microcornea, opacidad corneal, atrofia óptica), orejas displásicas y de implantación baja, fistulas preauriculares, micrognatia y paladar ojival. El cuello suele ser corto. Entre las *alteraciones de extremidades* destacan la braquimesofalangia, clinodactilia, camptodactilia, pliegue palmar único, sindactilia (especialmente entre los dedos 3º y 4º), pulgar abducto con 2 centros de osificación en falange proximal, pies varos y, ocasionalmente, polidactilia postaxial. En la mano, es muy característica una formación en lengüeta hacia el lado radial de la epífisis de la falange proximal del 2º dedo. Otras anomalías asociadas son: sordera, cardiopatía, alteraciones renales, hernia umbilical, onfalocelo, hipogonadismo, genu valgo, desplazamiento de rótula y otros defectos esqueléticos menos frecuentes (limitación del movimiento de cadera, cresta ilíaca desflecada y escaso desarrollo acetabular, ausencia de coxis, espina bífida oculta y escoliosis).

Los adultos pueden ser obesos y de estatura inferior al percentil 25. La mayoría de los pacientes presentan retraso mental, aunque también hay casos con inteligencia normal.

Para el diagnóstico y asesoramiento, es importante tener en cuenta que, en la misma familia, puede haber afectados con craneosinostosis pero sin anomalías de extremidades, y otros con polisindactilia sin craneosinostosis. En el diagnóstico diferencial se incluyen los síndromes de Apert, Bardet-Biedl y Sakati.

La frecuencia del síndrome de Carpenter es desconocida. En la literatura médica sólo se han descrito alrededor de 45 casos.



Frecuencia en el ECEMC: 2/2.412.165 RNV; 0,08 por 100.000 RNV

FIGURA 7

**SINDROME DE MUENKE.** [OMIM:602849; GEN:FGFR3; LOCALIZACIÓN:4p16.3]

Clinicamente el síndrome de Muenke es muy variable<sup>2,3,11-14,18</sup>, ya que puede manifestarse desde sólo craneosinostosis aislada de la sutura coronal, hasta un aspecto clínico muy similar al de los síndromes de Crouzon, Pfeiffer o Saethre-Chotzen. Las extremidades son normales clínicamente, aunque pueden tener braquidactilia y/o primer dedo ancho. La craneosinostosis bicoronal duplica en frecuencia a la unicoronal. El cierre precoz de otras suturas es muy raro. Las *características craneofaciales* incluyen: plagiocefalia o braquicefalia, aplastamiento de las órbitas, hipertelorismo, ptosis palpebral o proptosis leve, hipoplasia mediofacial, hipoplasia maxilar y paladar ojival. Entre las *alteraciones de extremidades*, radiológicamente se observan, en manos y en pies, falanges medias en forma de dedal, epífisis en forma de cono y fusiones en carpo/tarso. Ocasionalmente, puede haber defectos de la columna cervical. Otro problema asociado es la sordera neurosensorial (leve a moderada) en un tercio de los afectados. La mayoría de los pacientes tienen inteligencia normal, aunque algunos presentan retraso del desarrollo y/o mental leve.

El fenotipo tiende a ser más grave en mujeres. La mayoría de los casos son familiares, y casi siempre uno de los progenitores está afectado. Por tanto, es importante evaluar a la familia y tener en cuenta que algunos afectados solamente manifiestan rasgos clínicos menores, como macrocefalia y dismorfia facial leve sin craneosinostosis. Incluso, se observan casos que presentan sólo alteraciones radiológicas en manos y pies, sin clínica aparente.

Además de los síndromes de Crouzon, Pfeiffer y Saethre-Chotzen, en el diagnóstico diferencial hay que valorar la craneosinostosis aislada no síndrómica<sup>19</sup>, la Craneosinostosis tipo Adelaida [OMIM: 600593] y el síndrome de Craneosinostosis-braquidactilia<sup>13</sup>.

La frecuencia del síndrome al nacimiento se ha estimado en, aproximadamente, 1/30.000 individuos, y representa el 8% de todos los casos con craneosinostosis.



Frecuencia en el ECEMC:  
1/ 2.412.165 RNV  
0,041 por 100.000 RNV

## Referencias

1. Robin NH, Falk MJ. FGFR-Related Craniosynostosis Syndrome. GeneTests: Disease Search-Reviews. <http://www.genetests.org/>
2. Doherty ES, Muenke M. Muenke syndrome. GeneTests: Disease Search-Reviews. <http://www.genetests.org/>
3. Cunningham ML, Seto ML, Ratisoontorn C, Heike CL, Hing AV. Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. *Orthod Craniofac Res.* 2007;10:67-81.
4. Wilkie AO. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1647-56.
5. Britto JA, Evans RD, Hayward RD, Jones BM. From genotype to phenotype: the differential expression of FGF, FGFR, and TGFbeta genes characterizes human cranioskeletal development and reflects clinical presentation in FGFR syndromes. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108:2026-39; discussion 2040-6.
6. Wilke TA, Gubbels S, Schwartz J, Richman JM. Expression of fibroblast growth factor receptors (FGFR1, FGFR2, FGFR3) in the developing head and face. *Dev Dyn.* 1997;210:41-52.
7. Bachler M, Neubüser A. Expression of members of the Fgf family and their receptors during midfacial development. *Mech Dev.* 2001;100:313-6.
8. Rice DP, Rice R, Thesleff I. Fgfr mRNA isoforms in craniofacial bone development. *Bone.* 2003;33:14-27.
9. Ratisoontorn C, Cunningham ML. Saethre-Chotzen syndrome. GeneTests: Disease Search-Reviews. <http://www.genetests.org/>
10. Jenkins D, Seelow D, Jehee F S, Perlyn CA, Alonso LG, Bueno DF, Donnai D, Josifiova D, Mathijssen IMJ, Morton JEV, Orstavik KH, Sweeney E, Wall SA, Marsh JL, Nurnberg P, Passos-Bueno MR, Wilkie AOM. RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. *Am J Hum Genet.* 2007;80:1162-1170.
11. McKusick VA et al. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Johns Hopkins University. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM>
12. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the Head and Neck. Capítulo 14: Syndromes with Carniosynostosis: General Aspects and Well-Known Syndromes. 4th Edition, 2001.
13. Winter RM, Baraitser M, Oxford Medical Databases: London Dysmorphology Database Version 3.0. Oxford University Press 2001. <http://jmg.bmj.com/cgi/content/extract/39/10/782-b>
14. OJRD: Orphanet Journal of Rare Diseases. <http://www.orpha.net/>
15. Lapunzina P, Fernández MC, Valera Junquera JM, Arbera C, Tello AM, Gracia Bouthelier R. Síndrome de Crouzon con acantosis nigricans. *An Esp Pediatr.* 2002;56:342-346.
16. 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. Síndrome de Apert: Análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España. *An Esp Pediatr.* 1999;51:667-672.
17. Seto ML, Lee SJ, Sze RW, Cunningham ML. Another TWIST on Baller-Gerold syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;104:323-330.
18. Van der Meulen J, van der Ouweland A, Hoogeboom J. Trigonocephaly in Muenke syndrome. *Am J Med Genet.* 2006;140A:2493-2494.
19. Keller MK, Hermann NV, Darvann TA, Larsen P, Hove HD, Christensen L, Schwartz M, Marsh JL, Kreiborg S. Craniofacial morphology in Muenke syndrome. *J Craniofac Surg* 2007;18:374-386.

## II. TERATOLOGÍA

---

# VITAMINA A Y EMBARAZO: REVISIÓN DE LA LITERATURA Y ESTIMACIÓN DEL RIESGO TERATOGENICO

C. Mejías Pavón<sup>1</sup>, E. Rodríguez Pinilla<sup>1,2</sup>, P. Fernández Martín<sup>1</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC).

Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras(CIBERER). Madrid.

<sup>3</sup>Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

## Summary

**Title: Vitamin A and pregnancy: review of the literature and risk assessment.**

Vitamin A plays a key role in many essential biological processes, such as the embryonic development, regulation of proliferation and differentiation of many cell types. The present article reviews the biochemistry, metabolism and mode of action of retinoids (including vitamin A), as well as their role in the embryo development and their teratogenic effect on animal and human beings.

## Introducción

La preocupación sobre los posibles efectos teratogénicos de la utilización de dosis altas de vitamina A en el ser humano está basada fundamentalmente en tres hechos. Primero, en el efecto teratogénico tras la exposición a dosis altas de esta vitamina observado tanto en experimentación animal como en casos aislados de niños prenatalmente expuestos. Segundo, en el efecto teratogénico que en el ser humano han mostrado algunos retinoides sintéticos (como el 13-cis- retinoico o isotretinoína). Por último, en el hecho de que la administración de dosis altas de vitamina A en el hombre conlleva un incremento de los niveles plasmáticos de metabolitos relacionados con el ácido retinoico<sup>1,2</sup>.

No obstante, hasta ahora no se ha podido identificar un cuadro clínico relacionado con la vitamina A tan claro como el observado en la embriopatía por retinoides, definida por la presencia de defectos del S.N.C., de pabellones auriculares, cardiovasculares y del timo. De igual modo, tampoco existe un acuerdo unánime sobre la dosis de vitamina A a partir de la cual pueda considerarse que hay un incremento del riesgo para malformaciones congénitas<sup>1,2</sup>.

Estos hechos hacen que exista una cierta confusión tanto en las mujeres embarazadas como en los médicos, sobre el potencial efecto teratogénico de la exposición materna a compuestos farmacológicos que contengan esta vitamina a dosis elevadas.

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura relativa al efecto teratogénico de esta vitamina y ofrecer unas pautas, o consideraciones generales, sobre la utilización de

suplementos con vitamina A en la mujer embarazada o que planea una gestación.

## Terminología y requerimiento en el ser humano

La vitamina A es liposoluble y esencial para procesos biológicos tan importantes como la reproducción, el desarrollo embrionario, el crecimiento y la diferenciación de los tejidos epitelial y óseo y la función de la retina. Por otro lado, aumenta la función inmunitaria por lo que reduce las consecuencias de algunas enfermedades infecciosas y puede proteger contra la aparición de enfermedades malignas. En sentido estricto, la vitamina A es el *retinol*. Los metabolitos oxidativos del retinol son el **retinaldehído** y el **ácido retinoico** y también poseen actividad biológica<sup>3</sup>. Con el término *retinoides* se agrupan las moléculas químicamente relacionadas con el retinol. Dentro de esta definición están incluidos tanto compuestos endógenos como análogos sintéticos (Tabla 1).

El retinaldehído es la forma esencial de la vitamina A necesaria para la visión normal.

El ácido retinoico no interviene en la visión ni en la reproducción, pero es esencial para la morfogénesis, el crecimiento y la diferenciación celular normal<sup>3</sup>. Este compuesto es el que ha constituido el punto de partida para realizar las modificaciones estructurales que han conducido a la obtención de un gran número de derivados sintéticos. Existen diferentes isómeros cis-trans del ácido retinoi-

TABLA 1

## RETINOIDES MÁS UTILIZADOS: ORIGEN Y UTILIDADES

COMPUESTO	ORIGEN	FUNCIÓN
<b>Retinol</b>	Natural o Sintético	Reproducción Visión Crecimiento y diferenciación de diversos tejidos Función inmunitaria
<b>All-trans retinoico</b> (Tretinoína)	Natural o Sintético	Morfogénesis Crecimiento y diferenciación celular Los compuestos de origen sintético se utilizan para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda y el acné
<b>13-cis retinoico</b> (Isotretinoína)	Natural o Sintético	Las formas sintéticas para el tratamiento del acné.
<b>Acitretina</b> (profármaco del etretinato)	Sintético	Tratamiento de enfermedades cutáneas (Acné, Psoriasis, Ictiosis, Enfermedad Darier)
<b>Etretinato</b>	Sintético	Tratamiento de enfermedades cutáneas (Acné, Psoriasis, Ictiosis, Enfermedad Darier)

co (all-trans retinoico o tretinoína, 9-cis retinoico, el 11-cis retinoico y el 13-cis retinoico o isotretinoína). A través de isomerasas intracelulares, pueden transformarse unos en otros. Los isómeros más comunes del ácido retinoico son el ácido all-trans retinoico y el ácido 9-cis retinoico. Ambos pueden unirse a los receptores nucleares RAR (Receptor de Ácido Retinoico) y RXR (Receptor de Retinoide X). El ácido 13-cis retinoico es casi tan potente como el ácido all-trans retinoico en muchas de sus acciones sobre los tejidos epiteliales, pero tiene menos efectos tóxicos. El ácido all-trans retinoico y el 13-cis retinoico son constituyentes normales del suero materno, siendo los niveles normales de 1,5-3 µg/litro y de 0,8-2,4 µg/litro respectivamente<sup>4</sup>.

Las principales fuentes de vitamina A en los alimentos son el hígado, la mantequilla, el queso, la leche entera, la yema de huevo y el pescado.

Por otra parte, los beta-carotenos son precursores de la vitamina A que una vez absorbidos se transforman en ésta en el hígado o en el intestino. Se encuentran en diversas frutas y vegetales amarillos, naranjas y verdes, si bien estos alimentos también contienen otros carotenoides que no se transforman en retinol.

Las necesidades energéticas y proteicas varían en función de la edad, el peso, la talla y el sexo. Debido a la sobrecarga fisiológica que constituye la gestación, las mujeres embarazadas tienen mayores necesidades de vitaminas A, C, B1, B6 y B12 y de ácido fólico (vitamina B9), así como de minerales: hierro, calcio, zinc y magnesio. Los requerimientos diarios de vitamina A para hombres y mujeres adultos son 3.300 U.I. y 2.700 U.I. al día (lo que equivale a 1.000 y 800 µg/día) respectivamente. En condiciones normales se admite que un 50% de la vitamina A en la dieta se deriva

del retinol y el otro 50% de los beta-carotenos<sup>3</sup>. Según la RDA (Recommended Dietary Allowances-RDA) la dosis de vitamina A recomendada para la mujer embarazada es de 3.300 U.I. (1.000 µg/día), de forma que no sobrepase los 8.000 U.I./día en total.

## Metabolismo de la vitamina A

### Retinol

Al ser una vitamina liposoluble, su absorción está íntimamente relacionada con el metabolismo de los lípidos. Por tanto, cuando existen alteraciones en la digestión y absorción de grasas (enfermedad pancreática, enfermedad hepática, infecciones intestinales, fibrosis quística) disminuye su absorción. Cuando la dosis de retinol administrada se acerca a los requerimientos diarios, se absorbe por completo.

Más del 90% del retinol en la dieta se encuentra en forma de ésteres, fundamentalmente palmitato de retinilo, y para ser absorbidos en el intestino sufren un proceso de hidrólisis. Ya en la luz intestinal se reesterifican con ácidos grasos para entrar a formar parte de los quilomicrones. Estos quilomicrones circulan a través del sistema linfático, de donde pasan posteriormente a la circulación general<sup>3</sup>. En la sangre suceden distintos procesos que originarán la formación de quilomicrones remanentes. Estos pueden seguir dos vías: la vía extrahepática y la vía intrahepática. En la vía extrahepática los quilomicrones remanentes aportan los ésteres de retinol a tejidos como la médula y el bazo, donde co-

laboran en diferentes procesos de proliferación y diferenciación celular. En la vía intrahepática, los ésteres de retinol son hidrolizados y reesterificados antes de ser almacenados. La administración de retinol conduce, pues, a su acumulación en el hígado más que en la sangre (al menos hasta que las reservas hepáticas de ésteres de retinilo quedan saturadas). Así, si un individuo ingiere una dieta sin retinol o sus precursores, las concentraciones plasmáticas se conservan estables durante muchos meses a expensas de las reservas hepáticas, disminuyendo éstas con una vida media de alrededor de 50 a 100 días. Por tanto, las cifras sanguíneas no constituyen una guía fiable del estado del individuo en cuanto a la vitamina A, si bien los valores plasmáticos bajos indican un posible agotamiento de las reservas hepáticas de la vitamina.

Otra vía metabólica del retinol es la conjugación para formar  $\beta$ -glucuronidos, que sufren circulación enterohepática y se oxidan hacia retinal y ácido retinoico. Algunos autores han señalado la posibilidad de que estos glucuronidos tuvieran cierta actividad fisiológica, ya que inducen diferenciación celular en varias líneas de células mediante mecanismos que aún no están claros. Los glucuronidos retinilo no se unen a receptores de ácido retinoico y, a diferencia de otros retinoides, se ha descubierto que no tienen toxicidad, por lo que podrían ser una alternativa para la terapéutica con este tipo de fármacos.

Existen varias proteínas captadoras de retinol importantes en el metabolismo del retinol. Por un lado, en el hígado, el retinol se une a la proteína captadora de retinol, PCR ó *Retinol Binding Protein APO-RBP*, que se sintetiza también en el hígado. Este complejo, también denominado holo-RBP puede pasar a la circulación, donde se une en gran parte a la transtiretina (TTR). La formación de este complejo reduce la pérdida de retinol en el filtrado glomerular. En segundo lugar, dentro de los tejidos el retinol se une a la proteína fijadora de retinol o CRBP (*Cellular Retinol Binding Protein*). La CRBP, además de participar en la captación de retinol, actúa como reservorio para el mismo, liberando la vitamina hacia sitios adecuados para su conversión en compuestos activos. En la retina, el retinol se convierte en 11-cis-retinal que se incorpora a la rodopsina. En otros tejidos diana, donde el retinol se oxida a ácido retinoico, éste es transportado hacia receptores en el núcleo por medio de la proteína celular de unión a ácido retinoico (CRABP ó *Cellular Retinoic Acid-Binding Protein*). La distribución de la CRABP es similar a la de la CRBP, excepto en el hígado de adultos, donde no existe CRABP. Las CRABP son de dos tipos (CRABPI y CRABPII). Otras proteínas captadoras del retinol son los receptores nucleares, que forman parte de una superfamilia de receptores nucleares de los esteroides, hormonas tiroideas, vitamina D y de algunos ligandos no especificados.

Existen dos familias: el RAR (Receptor de Acido Retinoico) y el RXR (Receptor de Retinoide X)<sup>1</sup>. Existen a su vez tres subfamilias de cada uno de ellos ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ). El RAR puede activarse tanto por ácido all-trans-retinoico como por el ácido 9-cis retinoico. Los RXR se activan exclusivamente por el ácido 9-cis retinoico. Para ejercer su acción forman heterodímeros de RAR/RXR u homodímeros RXR/RXR. Estos dímeros son factores de transcripción que se activan cuando están unidos a su ligando y modulan la transcripción de genes diana interaccionando con secuencias de ADN específicas ó elementos de respuesta (RARE y RXRE).

## Carotenoides

Hay más de 600 carotenoides en la naturaleza, de los cuales 40 se consumen de forma habitual en la dieta y 6 pueden medirse en el suero del ser humano. Tres de estos 6 últimos, el  $\beta$ -caroteno, el  $\alpha$ -caroteno y la criptoxantina se convierten en vitamina A<sup>3</sup>.

El  $\beta$ -caroteno y otros carotenoides se absorben en porcentajes inferiores al retinol (alrededor del 33%). Su absorción se realiza de una manera relativamente inespecífica y depende de la presencia de bilis y grasa absorbible en el tubo digestivo. Por tanto, la absorción está disminuida en los casos de diarrea crónica, dietas con muy bajo contenido en grasa y esteatorrea.

Parte del  $\beta$ -caroteno se convierte en retinol en el intestino delgado, desdoblándose inicialmente en dos moléculas de retinal. Parte del retinal se oxida a ácido retinoico. Sólo un 50% se reduce a retinol que, como se ha descrito antes, se reesterifica y se transporta en la linfa.

Una vez absorbidos, los carotenoides, unidos a lipoproteínas, circulan por medio de los vasos linfáticos y se localizan en hígado, suprarrenales, testículos y tejido adiposo. Pueden convertirse en vitamina A en muchos de estos tejidos, incluyendo el hígado. No obstante, cuando se ingieren cantidades muy grandes de caroteno pueden alcanzarse niveles plasmáticos elevados, pero no se observa hipervitaminosis A (quizá porque la conversión sea limitada).

Los carotenoides actúan de dos formas fundamentales: por un lado se metabolizan a retinoides y por otro actúan como antioxidantes de fase lipídica. Con relación a este último aspecto, se han publicado algunos trabajos en los que se encuentra mayor frecuencia de cáncer gástrico y pulmonar en pacientes con dietas pobres en frutas y vegetales (y por tanto, pobres en carotenoides), así como se ha señalado la posibilidad de que pudieran disminuir el riesgo para cardiopatía de origen isquémico. No obstante, los estudios con suplementos de carotenos no han mostrado resultados alentadores en ninguno de los dos campos.

## Efecto teratogénico de la vitamina A

### Estudios de experimentación animal

La importancia de la vitamina A para el desarrollo embrionario fue descrita por primera vez en los años 30, cuando se observó que la descendencia de cerdas preñadas con una dieta deficiente en vitamina A presentaba un alto riesgo para ceguera y malformaciones (como fisura del labio y del paladar)<sup>5</sup>. Asimismo, en ratas también se observó que la deficiencia grave de esta vitamina durante la gestación conllevaba un incremento de muertes embrionarias y de malformaciones afectando a los sistemas ocular, urogenital y respiratorio, así como al corazón y a los grandes vasos de la descendencia<sup>6</sup>.

A partir de los años 50 se empezó a analizar los posibles efectos de la administración de dosis altas de retinol durante la gestación<sup>7</sup>. En la descendencia de ratas preñadas se detectó un incremento tanto de la letalidad embrionaria como de diversas malformaciones en la descendencia (exencefalia, fisura del labio y del paladar y malformaciones oculares). Posteriormente, diferentes estudios corroboraron estas observaciones en mamíferos y en otras especies animales (aves, anfibios y peces)<sup>8,9</sup>. Además de las malformaciones, otros autores han mostrado que la exposición a dosis altas de vitamina A (retinil acetato o palmitato) o uno de sus metabolitos (ácido retinoico, ácido 13-cis-retinoico) conlleva también un incremento del riesgo de reabsorciones fetales y nacidos muertos en diferentes animales, tales como ratones, ratas, conejos y monos<sup>2</sup>.

Los estudios de experimentación animal han mostrado que los efectos de los retinoides varían dependiendo del momento del desarrollo embrionario en el que ocurre la exposición<sup>10</sup>. Así, cuando ocurre en momentos muy precoces (8-10 días postimplantación) conlleva un mayor riesgo para malformaciones craneofaciales y del S.N.C., mientras que exposiciones en momentos posteriores (12-14 días postconcepción) se han relacionado con anomalías de miembros y del sistema genitourinario. También se ha observado en animales que el efecto es dependiente de la dosis, que dentro de la misma especie el poder teratogénico de los diferentes retinoides es distinto (por ejemplo, en los ratones el 13-cis-retinoico y el retinol son menos potentes que el ácido retinoico) y que el poder teratogénico de los distintos retinoides varía dependiendo de la especie animal de la que se trate (los ratones y las ratas son relativamente insensibles a la acción del ácido 13-cis retinoico)<sup>1</sup>.

### Estudios en el ser humano

#### 1. Efectos teratogénicos de la vitamina A

Hasta el momento actual, no se ha podido definir en el hombre un patrón malformativo característico de la exposición a dosis altas de vitamina A, ni se ha establecido una dosis a partir de la cual se pueda considerar que exista un incremento del riesgo para malformaciones congénitas. Esto es debido fundamentalmente a la escasez de datos publicados respecto a la exposición a dosis altas de vitamina A, a que las dosis estudiadas en los diferentes trabajos son distintas y a que no es posible realizar ensayos clínicos en mujeres embarazadas para intentar definir un patrón malformativo y una dosis teratogénica.

##### • Casos aislados ("case reports") y series de casos

Se han publicado al menos 22 casos de niños con malformaciones congénitas de mujeres expuestas a dosis altas de vitamina A durante la gestación<sup>11-16</sup>. Debido a que en sólo uno de estos casos publicados la madre había estado expuesta a dosis inferiores a 25.000 U.I., se sugirió que el potencial efecto teratogénico de la vitamina A podría ocurrir a partir de 25.000 U.I./día. Aunque no se puede establecer un patrón malformativo de los casos aislados, muchos de los defectos que se han descrito afectan a los mismos órganos y/o aparatos que se han observado en experimentación animal y que se describieron posteriormente en la embriopatía por retinoides, si bien hay que tener en cuenta que las dosis empleadas en los experimentos con animales son muy superiores a las que se utilizan en la práctica clínica en el ser humano.

Las series de casos publicadas referentes a embarazadas expuestas a vitamina A contienen un escaso número de mujeres, o embarazos, son antiguas y, en algunas de ellas, no se conoce el resultado de todas las gestaciones, por lo que no aportan una información clara sobre el potencial efecto adverso de la vitamina A<sup>17</sup>.

##### • Estudios con diseño casos y controles

La primera publicación sobre un estudio epidemiológico de tipo caso-control con relación a la exposición a altas dosis de vitamina A durante el primer trimestre de la gestación, fue realizada en el año 1990, con datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)<sup>18</sup>. Los resultados de dicho estudio sugirieron un incremento del riesgo para defectos congénitos tras exposiciones maternas a partir de 40.000 U.I./día, de aproximadamente 2,7 veces más que el riesgo de las mujeres no

expuestas. Además, también mostraba una tendencia de descenso del riesgo a medida que el tratamiento se iniciaba en momentos más avanzados del embarazo; tendencia que era estadísticamente significativa.

Dado que una de las hipótesis más barajadas es que la vitamina A pudiera influir en la formación de las estructuras derivadas de la cresta neural, se han publicado diferentes estudios retrospectivos<sup>19-22</sup> en los que se intentaba comparar el consumo de vitamina A entre niños con este tipo de defectos y niños tomados como control. Algunos de estos trabajos<sup>20,21</sup> se publicaron a raíz de un estudio prospectivo que se detalla posteriormente<sup>23</sup>, en el que se daba mayor riesgo para malformaciones congénitas y, en concreto para defectos congénitos relacionados con la cresta neural, a partir de una dosis de vitamina A >10.000 U.I. En la mayoría de estos estudios se investigó tanto el riesgo para este tipo específico de malformaciones como para defectos congénitos en general. Los resultados de estos estudios son contradictorios, mientras que en unos<sup>19</sup> encuentran un mayor riesgo para malformaciones de la cresta neural sólo cuando la exposición a vitamina A ha tenido lugar durante el primer mes, otros<sup>22</sup> sólo observaban un incremento del riesgo para una malformación cardíaca muy específica (los defectos cardíacos del tracto de salida), en otros dos<sup>20,21</sup> no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ni en el riesgo para cualquier defecto congénito ni en el de los defectos relacionados con estructuras de la cresta neural.

Otros trabajos tratan de evaluar el posible riesgo para defectos del cierre del tubo neural y la utilización de dosis altas de vitamina A. En algunos de ellos<sup>24,25</sup> no se encuentra un mayor riesgo para esos defectos tras la exposición a dosis  $\geq 10.000$  U.I. de vitamina A. Algunos de estos autores<sup>25</sup> concluyen que si la vitamina A es teratogénica, la dosis mínima de riesgo parece ser muy superior a la consumida durante la organogénesis por la mayoría de las mujeres.

- *Estudios prospectivos*

En el año 1995, se publicó un estudio<sup>23</sup> en el que se medía un pequeño incremento del riesgo para la aparición de defectos congénitos en embarazadas que habían estado expuestas a vitamina A, a dosis por encima de 10.000 U.I./día. Los datos incluían información sobre la dieta, medicación y enfermedades durante el primer trimestre del embarazo, así como exposiciones a agentes ambientales y antecedentes familiares. Dentro del grupo de niños que nacieron con defectos congénitos, la mayoría presentaba defectos relacionados con estructuras derivadas de la cresta neural. Tras realizar un análisis estratificado por dosis de vitamina A utilizadas, observaron que al comparar el riesgo para cualquier defecto congénito entre el grupo de mujeres que habían consumido 10.000 o más U.I./día con el grupo que había

consumido menos de 5.000 U.I./día, se obtenía un OR de 2,4 (con límites de confianza entre 1,3 y 4,4). Compararon también el riesgo para defectos de la cresta neural en ambos grupos, obteniendo un OR de 4,8 (2,2-10,5). Este trabajo ha sido criticado por algunos autores porque no se mostraron los resultados de forma estratificada, para saber qué porcentaje de niños de los expuestos a más de 10.000 U.I. habrían estado expuestos a dosis altas (más de 25.000 U.I./día).

En un estudio posterior publicado por los Servicios de Información sobre Teratógenos Europeos<sup>26</sup> se analizaba el resultado de los embarazos en aquellas mujeres expuestas a dosis de vitamina A de 10.000 U.I./día ó más durante las 9 primeras semanas de gestación. De los 120 niños expuestos a más de 50.000 U.I./día de retinol, ninguno de ellos presentaba malformaciones congénitas. Los tres casos de malformaciones congénitas que se observaron (estenosis pulmonar, estenosis de ano y fístula perineal, hernia inguinal) no se habían descrito anteriormente tras la exposición a dosis altas de vitamina A y habían estado expuestos a dosis entre 25.000 y 50.000 U.I./día. Se comparó el riesgo para malformaciones congénitas con el riesgo de otros dos grupos tomados como control: el primero de expuestos a dosis altas de vitamina A después de la semana 9ª del embarazo y el segundo de expuestos a agentes no teratogénicos, no observándose un incremento significativo del riesgo para malformaciones congénitas.

## 2. Efectos teratogénicos de la isotretinoína (Embriopatía por isotretinoína)

La exposición a isotretinoína (13-cis retinoico) durante el primer trimestre de la gestación conlleva un alto riesgo para aborto espontáneo y para malformaciones mayores, siendo en el ser humano el retinoide con mayor potencia teratogénica. Las malformaciones incluyen anomalías del oído, (fundamentalmente defectos auriculares como microtia o anotia y ausencia del conducto auditivo externo y con menor frecuencia defectos del oído interno), micrognatia, fisura del paladar, malformaciones encefálicas (hidrocefalia, microcefalia, ventriculomegalia, malformaciones del cerebelo y del tronco del encéfalo), defectos cardíacos conotruncales y del arco aórtico y ausencia o hipoplasia del timo<sup>27</sup>. En niños expuestos prenatalmente en los que no se han descrito malformaciones mayores, se han observado déficits neurológicos. Con la excepción del cerebro, el resto de las estructuras implicadas derivan (al menos en parte) de la cresta neural. La formación, migración y diferenciación de la cresta neural tiene lugar entre la 2ª y la 5ª semana postconcepción, que coincide con el período de máxima susceptibilidad para el efecto teratogénico de la isotretinoína. Tras la exposición a isotretinoína durante este período

do, el riesgo para que se produzca la embriopatía se ha estimado en un 25%.

### 3. Vitamina A y prevención de defectos congénitos

Existen diferentes estudios donde se trata de analizar si la suplementación preconcepcional con multivitamínicos que incluyen vitamina A y ácido fólico pueden conllevar una disminución del riesgo para malformaciones congénitas. De esta manera existen estudios prospectivos<sup>28</sup>, retrospectivos<sup>29</sup> y ensayos clínicos<sup>30,31</sup> en los que se observa una disminución del riesgo para defectos del cierre del tubo neural tras la suplementación materna con multivitamínicos que contienen dosis bajas de vitamina A, además de otros elementos como ácido fólico.

Asimismo, se ha publicado algún estudio en el que se señala el papel protector de las dosis bajas o moderadas de vitamina A (<10.000 U.I./día) frente a los defectos congénitos en general<sup>32</sup>.

Se ha estudiado también el potencial efecto beneficioso de la suplementación con vitamina A en la recurrencia de determinados defectos congénitos. Así, teniendo en cuenta que la vitamina A podría participar en la formación de algunas estructuras derivadas de la cresta neural y dado que las fisuras orales constituyen uno de los tipos de malformaciones observadas en experimentación animal en casos de hipovitaminosis A, Conway<sup>33</sup> publicó una pequeña serie de mujeres suplementadas con multivitamínicos que incluían 12.500 U.I. de vitamina A, para valorar su efecto en la prevención de la recurrencia de labio leporino y fisura del paladar, no encontrando ningún caso de recurrencia. No obstante, es un trabajo muy antiguo y con un número muy escaso de datos, por lo que no se pueden extrapolar conclusiones.

### Posibles mecanismos patogénicos

No existe un único mecanismo por el que se pueda explicar la acción del retinol en el desarrollo embrionario normal ni tampoco su potencial efecto teratogénico.

Para ayudar a explicar los efectos de las dosis elevadas de retinoides exógenos, se han realizado múltiples trabajos para aclarar cuáles son las funciones que cumplen los retinoides endógenos en el desarrollo embrionario normal. En diferentes estudios realizados en distintas especies animales y en momentos claves del desarrollo embrionario (entre los días 8 y 11), se ha observado un acúmulo de los mismos en el rombéncefalo, células de la cresta neural y en derivados de la cresta neural, que son los órganos diana de la acción teratogénica de algunos retinoides<sup>34-36</sup>. Por otro lado, en otros estudios<sup>37-39</sup> se ha comprobado que la ad-

ministración de dosis altas de vitamina A, o de sus derivados, puede interferir en la formación normal de las estructuras derivadas de la cresta neural.

En segundo lugar, está demostrado que tras la ingestión de vitamina A se produce un incremento de las concentraciones de retinoides. Por tanto, uno de los posibles mecanismos que podría explicar el efecto teratogénico del retinol es el incremento que produce de los niveles de ácido retinoico y de otros retinoides. Se han realizado diferentes trabajos tanto en experimentación animal como en el ser humano (en pacientes no embarazadas) para estudiar qué retinoides se producen tras la administración de vitamina A en forma de suplementos y en forma de alimentos, así como las cantidades que se producen tras la administración de diferentes dosis de vitamina A<sup>40-42</sup>, obteniéndose resultados diversos y poco concluyentes. Además, en otro trabajo publicado en el año 1998<sup>43</sup> se intentó definir la dosis a partir de la cual pudiera ser teratogénica en el ser humano, llegando a la conclusión de que este umbral podría establecerse en las 30.000 U.I./día.

También se ha intentado estudiar el posible papel de las diferentes moléculas implicadas en el transporte de retinol y retinoides. Teóricamente, las mutaciones de estas proteínas transportadoras podrían provocar un desarrollo embrionario anormal. Sin embargo, en algunas especies mutantes de animales, con deficiencia de estas proteínas, se ha producido un desarrollo embrionario normal<sup>44,45</sup>.

En otro tipo de estudios se ha especulado sobre el posible papel en el desarrollo embrionario de las enzimas encargadas del paso irreversible del retinol al ácido retinoico (alcohol deshidrogenasas y deshidrogenasas reductasas). En algunos trabajos de experimentación animal con mutaciones en estas enzimas se han observado diferentes patrones malformativos<sup>46,47</sup>. No obstante, teniendo en cuenta las diferencias entre las distintas especies nombradas, es difícil extrapolar conclusiones para el ser humano. Por otro lado, no se han realizado estudios sobre el posible papel que podrían cumplir estas mutaciones en la acción teratogénica de dosis altas.

Otros autores han intentado buscar un papel en la teratogenia del retinol en los receptores nucleares de esta vitamina. En estudios de experimentación animal, se ha demostrado que tras la utilización de dosis elevadas de ácido retinoico, la expresión de algunas isoformas de estos receptores tiene diferente intensidad en las distintas zonas susceptibles a ser alteradas y que la intensidad de su expresión depende también del momento del desarrollo embrionario<sup>2</sup>. Asimismo, en algunos trabajos se ha observado que la potencia teratogénica de los ligandos de los RAR $\alpha$  es mayor que la de los  $\beta$  y de los  $\gamma$ <sup>48</sup>. Además en otros estudios en los que se emplean antagonistas de los receptores, se ob-

serva una disminución de la frecuencia y/o gravedad de las malformaciones observadas con los retinoides<sup>49</sup>.

Por último se ha hablado mucho sobre la posible interacción entre los retinoides y la expresión de los genes-hox. Éstos pertenecen a una subfamilia dentro de la familia homeobox y constituyen uno de los grupos de genes más implicados en el desarrollo estructural embrionario. Entre las funciones en las que se ven implicados estos genes está el desarrollo del eje anteroposterior, que determinará posteriormente la situación de los distintos órganos y sistemas del cuerpo. En experimentación animal se ha observado que algunos de los genes que responden a los retinoides podrían ser los *Hoxa1*, *Hoxb1* y *Hoxd4*<sup>2</sup>. Los dos primeros se expresan en el rombéncefalo, nervios craneales y en el segundo arco faríngeo, mientras que los *Hoxd4* están relacionados con el desarrollo de los miembros. La alteración de la expresión de estos genes podría estar implicada en el mecanismo teratogénico de los retinoides. No obstante, esta alteración de la expresión puede estar mediada también por mutaciones en los receptores nucleares y de los sitios específicos de unión al DNA.

## Conclusiones y uso de vitamina A en la mujer durante la gestación

Cuando hablamos de vitamina A y su potencial riesgo para el desarrollo embrionario/fetal humano, es muy importante que diferenciamos dos tipos de exposiciones: la **suplementación** con las dosis adecuadas y el **tratamiento** con dosis elevadas para el control de alguna patología o sintomatología materna.

La suplementación con dosis adecuadas no sólo no se considera una exposición de riesgo, sino que está recomendada para suplir la mayor demanda de esta importante vitamina durante la gestación, y por las evidencias de que podría prevenir la aparición de determinadas anomalías congénitas, como por ejemplo los defectos del cierre del tubo neural.

Sin embargo, las exposiciones a dosis superiores a las recomendadas como tratamiento de determinadas enfermedades (problemas de visión, dermatológicos...), sí podrían conllevar un riesgo para el desarrollo embrionario/fetal. Este riesgo muy posiblemente esté muy relacionado tanto con la dosis de exposición, como por el momento del embarazo en el que tenga lugar.

Una vez establecida esta diferencia, podemos hacer las siguientes recomendaciones dirigidas a un uso adecuado de esta vitamina durante la gestación, con el objetivo de promover la prevención primaria de defectos congénitos.

1. Las dosis recomendadas para la mujer embarazada son 1.000 µg/día (ó lo que es lo mismo 3.300 U.I./día).

Estas dosis de vitamina A parecen tener un papel preventivo, principalmente si va formando parte de complejos multivitamínicos. Por ello, sería conveniente la suplementación desde que se planea el embarazo con un producto multivitamínico, que contenga no sólo las dosis adecuadas de vitamina A, sino también de ácido fólico y del resto de las vitaminas incluidas, así como una dieta equilibrada.

2. La utilización de dosis elevadas de vitamina A por mujeres en edad fértil está CONTRAINDICADA. Esta recomendación está basada en tres hechos principales: a) los trabajos realizados en experimentación animal sobre la teratogenicidad de las dosis elevadas de vitamina A, b) la teratogenicidad en el ser humano del 13-cis retinoico y c) las evidencias de que en el ser humano el tratamiento con dosis elevadas de vitamina A conlleva un incremento de los niveles plasmáticos de 13-cis retinoico. De hecho, organismos como los CDC y la Sociedad de Teratología Americana recomiendan que no se consuma una cantidad de vitamina A superior a 8.000 U.I./día.
3. Tras exposiciones inadvertidas a dosis elevadas durante el primer trimestre de la gestación, no es posible estimar la magnitud del potencial incremento del riesgo para defectos congénitos. No obstante, este incremento parece ser pequeño, probablemente dependiente de la dosis y, desde luego, muy inferior a la exposición a isotretinoína u otros retinoides sintéticos. Tampoco existe una dosis de vitamina A a partir de la cual podamos decir que existe un incremento del riesgo para malformaciones congénitas, si bien los últimos trabajos han señalado que podría estar alrededor de las 30.000 U.I./día de promedio poblacional, pero de difícil cuantificación individual.
4. En los casos de exposiciones a dosis elevadas, sería conveniente interrumpir de inmediato el tratamiento. Asimismo, teniendo en cuenta que uno de los posibles mecanismos implicados en el potencial efecto teratogénico es la transformación del retinol en metabolitos del ácido retinoico claramente teratógenos (all-trans retinoico y fundamentalmente 13-cis retinoico), se podría medir, lo antes posible, los niveles de estos metabolitos en suero materno, con objeto de hacer una estimación del posible riesgo teratogénico. No obstante, aunque estas determinaciones fueran negativas, teniendo en cuenta que aún no se ha podido esclarecer totalmente el mecanismo de la acción teratogénica de la vitamina A a altas dosis, no se puede descartar un incremento del riesgo y se debería recomendar una ecografía de alta resolución para despistaje de defectos congénitos.

## Referencias

- Tzimas G, Nau H. The role of metabolism and toxicokinetics in retinoid teratogenesis. *Current Pharmaceutical Design* 2001; 7: 803-831.
- Ross SA, McCaffery PJ, Drager UC, De Luca LM. Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev* 2000; Vol 80 (3): 1021-1054.
- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. Editorial McGraw Hill, 2002.
- Sepúlveda JC, Morales AM, Lucio FJ, Moreno V. Retinoides: conceptos generales y significado en fisiología renal. *Nefrología* 1999; Volumen XIX. Número 2: 104-110.
- Hale F. Relation of maternal vitamin A deficiency to microphthalmia in pigs. *Texas State J Med* 1937; 33: 228-232.
- Wilson JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat* 1953 Mar;92(2):189-217.
- Cohlan SQ. Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital anomalies in the rat. *Science* 1953 May 15;117(3046):535-536.
- Shenefelt RE. Gross congenital malformations. Animal model: treatment of various species with a large dose of vitamin A at known stages in pregnancy. *Am J Pathol* 1972 Mar; 66(3): 589-592.
- Krätke R, Rühl R, Kirschbaum F, Nau H. All-trans-retinoic acid and all-trans-retinoyl-beta-D-glucuronide alter the development of axolotl embryos (*Ambystoma mexicanum*) in vitro. *Arch Toxicol* 2000 May; 74(3): 173-180.
- Kistler A. Teratogenesis of retinoid acid in rats: susceptible stages and suppression of retinoic acid-induced limb malformations by cycloheximide. *Teratology* 1981; 23: 25-31.
- Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. Teratogen update: vitamin A congeners. *Teratology* 1986; 33: 355-364.
- Mounoud R, Klein D, Weber F. A propos d'un cas de syndrome de Goldenhar: intoxication aigue à la vitamine A chez la mère pendant la grossesse. *J Génét Hum* 1975; 23: 135-154.
- Stange L, Carlstrom K, Eriksson M. Hypervitaminosis A in early human pregnancy and malformations of the central nervous system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978; 57: 289-291.
- Von Lennep E, El Khazen N, De Pierreux G, Amy JJ, Rodesch F, Van Regemorter N. A case of partial sirenomelia and possible vitamin A teratogenesis. *Prenatal Diagn* 1985; 5: 35-40.
- Bernhardt IB, Dorsey DJ. Hypervitaminous and congenital renal anomalies in a human infant. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 750-755.
- Pilotti G, Scorta A. Ipervitaminosi A gravidica e malformazioni neonatali dell'attarato urinario. *Min Gin* 1965; 87: 1103-1108.
- Zuber C, Librizzi RJ, Vogt BL. Outcomes of pregnancies exposed of high dose of vitamin A. *Teratology* 1987; 35: 42A.
- Martínez-Frías ML, Salvador J. Epidemiological aspects of prenatal exposure to high doses of vitamin A in Spain. *Eur J Epidemiol* 1990; 6(2):118-123.
- Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. *Teratology* 1990; 42(5): 497-503.
- Khoury MJ, Moore CA, Mulinare J. Vitamin A and birth defects. *Lancet* 1996; 347: 322.
- Shaw GM, Wasserman CR, Block G, Lammer EJ. High maternal vitamin A intake and risk of anomalies of structures with a cranial neural crest cell contribution. *Lancet* 1996; 347: 899-900.
- Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS, Ferencz C, Khoury MJ, David Wilson P, Correa A. Vitamin A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology* 2001; 12 (5): 482-484.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen UDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *New Engl J Med* 1995; 333: 1369-1373.
- Shaw GM, Velie EM, Schaeffer D, Lammer EJ. Periconceptional intake of vitamin A among women and risk of neural tube defect-affected pregnancies. *Teratology* 1997; 55: 132-133.
- Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Rhoads GG. Vitamin A and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (1): 31-36.
- Mastroiaco P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, Garbis H, Robert E, Bonati M, Ornoy A, Finardi A, Schaffer C, Caramelli E, Rodríguez-Pinilla E, Clementi M. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 1999; 59: 7-11.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW, Lott IT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985 Oct 3; 313(14): 837-841.
- Milunsky A, Jick H, Jick SS, Burell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; 262 (20): 2847-2852.
- Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD y Berry RJ. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260: 3141-3145.
- Medical Research Council. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC (Medical Research Council) vitamin A Study Research Group. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
- Schorah CJ, Smithells RW. A possible role for periconceptional multivitamin supplementation in the prevention of the recurrence of neural tube defects. In: Bendich A, Butterworth F JR, eds. *Micro-nutrients in health in disease prevention*. New York: Marcel Dekker; 1991: 263-285.
- Czeizel AE, Rockenbauer M. Prevention of congenital abnormalities by vitamin A. *Int J Vitam Nutr Res* 1998; 68 (4): 219-231.
- Conway H. Effect of supplemental vitamin therapy on the limitation of incidence of cleft lip and cleft palate in humans. *Plast Reconstr Surg* 1958; 22: 450-453.
- Dencker L, d'Argy R, Danielsson BR, Ghantous H, Sperber GO. Saturable accumulation of retinoic acid in neural and neural crest derived in early embryonic development. *Dev Pharmacol Ther*. 1987; 10 (3): 212-223.
- Dencker L, Gustafson AL, Annerwall E, Busch C, Eriksson U. Retinoid-binding proteins in craniofacial development. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991; 11(4): 303-314.
- Ito K, Morita T. Role of retinoid acid in mouse neural crest cell development in vitro. *Dev Dyn* 1995; 204(2): 211-218.
- Pratt RM, Goulding EH, Abbott BD. Retinoic acid inhibits migration of cranial neural crest cells in the cultured mouse embryo. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1987; 7(3): 205-217.
- Morris-Kay G. Retinoid acid and craniofacial development: molecules and morphogenesis. *Bioessays* 1993; 15(1): 9-15.
- Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, Maggio-Price L. Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: a neonatal and embryologic study. *Teratology* 2000; 62: 214-226.

40. Buss NE, Tembe EA, Prendergast BD, Renwick AG, George CF. The teratogenic metabolites of vitamin A in women following supplements and liver. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13(1): 33-43.
41. Hartmann S, Brors O, Bock J, Blomhoff R, Bausch J, Wiegand UW, Hartmann D, Hornig DH. Exposure to retinyl esters, retinol, and retinoic acids in non-pregnant women following increasing single and repeated oral doses of vitamin A. *Ann Nutr Metab* 2005; 49(3):155-164.
42. Hartmann S, Brors O, Bock J, Blomhoff R, Bausch J, Wiegand UW, Hartmann D, Hornig DH. Exposure to retinoic acids in non-pregnant women following high vitamin A intake with a liver meal. *Int J Vitam Nutr Res* 2005; 75(3): 187-194.
43. Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H. Safety of vitamin A: recent results. *Int J Vit Nutr Res* 1998; 68: 411-416.
44. Gorry P, Lufkin T, Dierich A, Rochette-Egly C, Décimo D, Dollé P, Mark M, Durand B, Chambon P. The cellular retinoic acid binding protein I is dispensable. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(19): 9032-9036.
45. De Bruijn DR, Oerlemans F, Hendriks W, Baats E, Ploemacher R, Wieringa B, Geurts van Kessel A. Normal development, growth and reproduction in cellular retinoic acid binding protein-I (CRAB-PI) null mutant mice. *Differentiation* 1994; 58(2): 141-148.
46. Sandell LL, Sanderson BW, Moiseyev G, Johnson T, Mushegian A, Young K, Rey JP, Ma JX, Staehling-Hampton K, Trainor PA. RDH10 is essential for synthesis of embryonic retinoic acid and is required for limb, craniofacial, and organ development. *Genes & Dev* 2007; 21(9): 1113-1124.
47. Duester G. Retinoids and the alcohol dehydrogenase gene family. *EXS* 1994; 71: 279-290.
48. Elmazar MM, Reichert U, Shroot B, Nau H. Pattern of retinoid-induced teratogenic effects: possible relationship with relative selectivity for nuclear retinoid receptors RAR alpha, RAR beta, and RAR gamma. *Teratology* 1996; 53(3): 158-167.
49. Eckhardt K, Schmitt G. A retinoic acid receptor alpha antagonist counteracts retinoid teratogenicity in vitro and reduce incidence and/or severity of malformations in vivo. *Toxicol Lett* 1994; 70(3): 299-308.

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

---

# VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE ANOMALIAS CONGENITAS EN ESPAÑA: ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL ECEMC EN EL PERIODO 1980-2006

E. Bermejo<sup>1,2</sup>, L. Cuevas<sup>1,2</sup>, J. Mendioroz<sup>1,2</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>1,2,3</sup>, y Grupo Periférico del ECEMC<sup>4</sup>.

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

<sup>2</sup> CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), Madrid.

<sup>3</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

<sup>4</sup> Los integrantes del Grupo Periférico del ECEMC aparecen detallados en la Sección VIII de este Boletín.

## Summary

### Title: Surveillance of congenital anomalies in Spain: Analysis of the ECEMC's data during the period 1980-2006.

This chapter summarizes the main results of the current epidemiological surveillance of congenital anomalies performed in the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC). This is a research programme developed as a hospital-based case-control study and surveillance system, aimed at investigating the characteristics and causes of congenital defects. It started in 1976, with a common methodology for all the participants in the programme. According to the most recent data, it covers 22.96% of births in Spain. It has been found that the general tendency of the neonatal frequency of congenital defects in Spain is decreasing since the passing, in 1985, of the law allowing voluntary termination of pregnancy (TOP) after the detection of fetal anomalies. The frequency has fallen from the base frequency registered in 1980-1985 (2.22%) up to 1.16% in the year 2006. This general tendency has also been proven for most of the defects under systematic surveillance in the ECEMC. The most noticeable decrease has been observed for the global frequency of Down syndrome, and this decrease is even more pronounced for the oldest maternal ages, as a result of the impact of TOPs. In the analyses by Autonomous Regions (look at the map in Figure 1 to see their location), there was only a statistically significant increase of the global frequency, in *Extremadura*, that can be attributable to the improvements in the neonatal and obstetrical care in this region, not being necessary to move deliveries at risk to other Autonomous Regions. Regarding the frequency of specific defects, there have been increases in the frequency of esophageal atresia/stenosis in *Castilla-La Mancha*, anal-rectal atresia/stenosis in *Tenerife (Islas Canarias)*, gastroschisis also in *Tenerife*, and hypospadias in *Castilla y León*. For the first two defects, after excluding cases with syndromes with multiple congenital anomalies, they lost statistical significance. For gastroschisis in *Tenerife*, there were some risk factors among the cases (young maternal age, change in paternity of the different infants of the mother) that could account for the cluster, although it will be closely followed up. For hypospadias, there has not been found any common denominator in the cases that could be considered as the cause of the cluster in *Castilla y León*, that will also be closely monitored.

In conclusion, the ECEMC system of epidemiological surveillance has demonstrated being effective in determining the birth frequency of congenital defects in Spain, its secular trend and geographical distribution, as well as for detecting several increases in the frequency of some congenital defects, leading to a close monitoring of the clusters, which is important for determining their causes and for the prevention of congenital defects, apart from their usefulness in the planning of health and social resources.

FIGURE 1.  
Map of Spain and its Autonomous Regions.



## Introducción

La *vigilancia epidemiológica*, en sentido amplio, es un proceso sistemático y permanente de observación y medición de ciertas variables sobre la situación de salud de un

grupo humano, para luego describir, analizar, evaluar e interpretar tales observaciones y mediciones. Se obtiene así una información que sirve como base para tomar decisiones de intervención a nivel individual y colectivo, con el fin de disminuir los riesgos de enfermar, transmitir la enfer-

medad y morir. Esta definición debe particularizarse, dependiendo de las características de la patología a analizar. Un aspecto importante de la vigilancia epidemiológica, que siempre debe hacerse, independientemente de la patología que se estudie, es la elaboración de la información derivada de dicha vigilancia y su difusión a las instancias oportunas, incluyendo los profesionales sanitarios. Precisamente a tal fin, el "*Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*" incluye como el principal capítulo, el de vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas, con objeto de ofrecer los resultados sobre las tendencias seculares y por Comunidades Autónomas (CC.AA.), de esta importante actividad que el ECEMC viene desarrollando desde sus inicios en el año 1976. De este modo, independientemente de que se estén utilizando otras vías de comunicación con las entidades y organismos sanitarios implicados, el Boletín del ECEMC se convierte en vehículo de una información útil y necesaria para la toma de decisiones en lo que respecta a la definición de prioridades, la planificación de recursos y necesidades asistenciales, y la programación de acciones preventivas, que, además, es la única existente en nuestro país sobre estos aspectos.

## Material y Métodos empleados para la vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas

### 1. Material

El material analizado en este capítulo corresponde al de toda la base de datos acumulada en el ECEMC, incluyendo un año más que en ediciones anteriores, el 2006. En la edición del Boletín del ECEMC del año 2005<sup>1</sup>, disponible en internet (acceso: [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)) se hizo un resumen detallado de la metodología de este programa de investigación, que además está recogida en el "Manual Operacional del ECEMC"<sup>2</sup>. No obstante, para aquellos menos familiarizados con el mismo, y con el fin de facilitar la comprensión de los resultados recogidos en este capítulo, se resumen a continuación las características principales del registro del ECEMC. Se trata de un registro de niños recién nacidos, de base *hospitalaria* y de *tipo caso-control*. Es de *base hospitalaria* porque los datos para el registro se obtienen en los hospitales participantes en el estudio. Es de *tipo caso-control* porque los individuos cuyos datos se registran son de dos tipos: *casos* y *controles*. Se define como caso a todo recién nacido en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto ma-

yor o menor detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los neonatos. Para cada caso, se selecciona un *control*. Se define como *control*, al siguiente recién nacido del mismo sexo que el caso, que nace en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos. Los *controles* sirven como grupo de comparación frente al cual se pueden estudiar los casos, para tratar de encontrar características diferenciales que puedan aportar indicios de causalidad en relación con los defectos que presentan los casos. El número total de datos que se recogen por cada niño que entra a formar parte del registro, sea caso o control, es de 312. Para recopilar esos datos existen unos formularios propios diseñados en el ECEMC y comunes para todos. Los datos recogidos son de diversa índole: historia obstétrica y familiar, historial reproductivo, datos sobre reproducción asistida, datos demográficos, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, exposición prenatal a medicamentos, a factores físicos, exposiciones ocupacionales, hábitos tóxicos maternos y otros datos relativos al embarazo. Dicha información se completa con el cómputo de nacimientos ocurridos cada mes en cada hospital participante, distribuidos por sexo. Al disponer del número total de nacimientos, obtenido al sumar los ocurridos en cada uno de los hospitales que colaboran en el ECEMC (que se detallan en la Sección IX de este Boletín), dicha cifra se utiliza como denominador para poder efectuar el cálculo de las frecuencias de las anomalías congénitas. Los médicos que colaboran en cada hospital (que figuran en la Sección VIII de este Boletín), integran el *Grupo Periférico del ECEMC* y se encargan de identificar los casos y los controles, y recoger la información. El *Grupo Coordinador del ECEMC* recibe toda esa información, la procesa y la analiza de forma multidisciplinar, desde el punto de vista clínico, dismorfológico, citogenético, teratológico y epidemiológico, y junto con el Grupo Periférico se establece el diagnóstico de los casos. Ambos grupos (Periférico y Coordinador) componen la red temática de investigación colaborativa que constituye el ECEMC desde su creación. Dicho esquema de trabajo no se ha modificado desde entonces en lo esencial, aunque lógicamente se ha ido adaptando a las necesidades y a los avances acaecidos en cada momento.

Desde 1976, el ECEMC ha controlado 2.398.418 nacimientos, procedentes de 143 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Entre ese total de nacimientos, más de 37.600 fueron registrados por presentar defectos congénitos detectables durante los 3 primeros días de vida, y se dispone de datos de un número similar de recién nacidos sin anomalías, seleccionados como controles.

### Población estudiada

A lo largo de este capítulo, se analizan los datos registrados por el ECEMC entre **Enero de 1980 y diciembre de 2006**.

La Tabla 1 incluye el número de nacimientos controlados por el ECEMC y el número de casos registrados, en distintos períodos de tiempo. Los datos de dicha tabla aparecen desglosados, por una parte para los recién nacidos vivos (RNV), por otra para los recién nacidos muertos (RNM), y finalmente para el total de nacimientos (sean éstos nacidos vivos o muertos intraútero). Para los RNV se dispone de datos desde el comienzo de la actividad del ECEMC, en abril de 1976, mientras que para los RNM la recogida de información se inició en enero de 1980. Por ello, para calcular las frecuencias sobre RNV se pueden utilizar los datos desde 1976. Sin embargo, para el cálculo de las mismas en RNM o en el total de recién nacidos (RNV+RNM), se deben utilizar los datos recogidos desde 1980. Además del total de recién nacidos en cada período, en la Tabla 1 figura el número de ellos que presentaron defectos congénitos, y el porcentaje que éstos representan con respecto al total correspondiente.

Desde enero de 1980, como se puede apreciar en la parte inferior de la Tabla 1, el ECEMC controló un total de 2.254.439 recién nacidos (RNV+RNM), de los que 35.246 (1,56%) presentaron defectos congénitos detectados durante los tres primeros días de vida. Esos datos globales aparecen también desglosados en tres períodos de tiempo: 1980-1985 (que es el período previo a la aprobación en España de la ley por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo tras la detección prenatal de defectos congénitos), el período 1986-2005, y el año 2006, que es

el que se analiza en este capítulo. El porcentaje de recién nacidos con defectos congénitos ha ido disminuyendo con el tiempo, tal como se puede apreciar en las líneas inferiores de la Tabla 1, y como se podrá comprobar a lo largo de este capítulo.

### Cobertura del registro del ECEMC

La Tabla 2 muestra la *cobertura* del registro del ECEMC en cada una de las Comunidades y Ciudades Autónomas, y para el total de España, en el año 2005, que es el año más reciente sobre el cual hay datos definitivos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>3</sup> en el momento de elaborar este Boletín. Conocer la cobertura de un registro sirve para valorar en cierta medida la representatividad de los datos que recoge y analiza. En la Tabla 2 figura el total de nacimientos controlados por el ECEMC en cada circunscripción autonómica, junto al total de nacimientos contabilizados por el INE en cada una de ellas, y el porcentaje de cobertura, obtenido al dividir esas dos cifras y multiplicar el resultado por cien. La cobertura total del registro del ECEMC en el año 2005 fue del 22,96% de los nacimientos nacionales, tal como se indica en la línea inferior de la Tabla 2, puesto que de los 464.811 nacimientos ocurridos en España en 2005, el ECEMC controló 106.728. Por lo que se refiere a la cobertura en las diferentes CC.AA., varía mucho de unas a otras, y aunque en la Comunidad de Madrid ésta fue del 6,09%, en el resto de las Autonomías fue superior al 12%, alcanzándose las cifras más elevadas en la Región de Murcia, donde el ECEMC controló el 83,62% de los nacimientos, Cantabria (con el 67,57%), Extremadura (55,20%) y Castilla-La Mancha (53,38%).

TABLA 1

#### POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO

	Malformados		Total RN
	Nº.	%	
<b>Recién nacidos vivos</b>			
Periodo: Abril 1976-diciembre 1979.....	2.357	1,64	143.979
Periodo: 1980-1985 .....	8.280	2,18	379.123
Periodo: 1986-2005 .....	25.158	1,43	1.760.295
Periodo: 2006 .....	1.175	1,16	101.614
Total:.....	36.970	1,55	2.385.011
<b>Recién nacidos muertos</b>			
Periodo: 1980-1985 .....	208	6,37	3.267
Periodo: 1986-2005 .....	420	4,29	9.794
Periodo: 2006 .....	5	1,45	346
Total:.....	633	4,72	13.407
<b>Recién nacidos vivos+muertos</b>			
Periodo: 1980-1985 .....	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2005 .....	25.578	1,45	1.770.089
Periodo: 2006 .....	1.180	1,16	101.960
Total .....	35.246	1,56	2.254.439

## 2. Métodos

### Metodología estadística:

Se ha llevado a cabo el estudio de vigilancia epidemiológica, analizando tres tipos de distribuciones de la frecuencia: la distribución temporal, la distribución geográfica (por Comunidades Autónomas), y la combinación de las dos anteriores (distribución témporo-espacial).

Para el análisis de la **distribución temporal**, se ha aplicado un análisis de regresión lineal para tratar, según este modelo, de ajustar cada distribución de frecuencias a una recta y observar si la tendencia global es creciente o decreciente, lo que equivale a ver si la pendiente de la recta de regresión es positiva (tendencia creciente) o negativa (tendencia decreciente). La pendiente de la recta viene dada por el valor absoluto de "**b**", que informa acerca de la intensidad del incremento o descenso. En relación con este modelo de regresión, se han hecho dos tipos de inferencias:

- En primer lugar, se ha calculado la ji-cuadrado con un grado de libertad (que en las gráficas se ha incluido abreviadamente como  $\chi^2_{\text{TEND.}}$ ) para conocer si la tendencia global es estadísticamente significativa. Cuando dicha tendencia es estadísticamente significativa, en las gráficas de distribución temporal se ha incluido el valor de

**b**, expresado en tanto por 10.000. Ello implica que si, por ejemplo,  $b = -0,17$ , lo que se registra es un descenso a lo largo del tiempo y el promedio de su magnitud es de 0,17 casos menos por cada 10.000 nacimientos cada año o, lo que es lo mismo, 17 casos menos al año por cada millón de nacimientos. Por el contrario, si el valor de  $b$  fuera positivo ( $b = 0,17$ ) indicaría que esas cifras son de incremento.

- En segundo lugar, para determinar si la distribución temporal se ajusta o no al modelo lineal, se ha calculado la ji-cuadrado con  $k-2$  grados de libertad, donde " $k$ " es el número de períodos considerados. En las gráficas aparece como  $\chi^2_{\text{DES.}}$ . Si es estadísticamente significativa, indica que la distribución se desvía del modelo lineal, pudiendo ser ello debido a que el incremento o descenso sigue un modelo curvilíneo o a que se han registrado oscilaciones a lo largo del tiempo. En estos casos, se ha incluido el valor de la desviación ( $\chi^2_{\text{DES.}}$ ) en las gráficas de distribución temporal.

Hay que señalar que, en los análisis temporales año a año efectuados en este capítulo, el primer punto de la gráfica incluye los datos agrupados para el período comprendido entre 1980 y 1985. La razón es que, por una parte, a lo largo de ese período no se produjeron variaciones significa-

TABLA 2  
COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC  
(Según datos del INE para 2005)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2005	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2005	COBERTURA DEL ECEMC EN 2005 (%)
Andalucía	13.218	91.807	14,40
Aragón	1.775	11.628	15,26
Principado de Asturias	1.669	7.482	22,31
Islas Baleares <sup>(a)</sup>	1.867	10.925	17,09 <sup>(a)</sup>
Canarias <sup>(b)</sup>	4.209	20.127	20,91 <sup>(b)</sup>
Cantabria	3.559	5.267	67,57
Castilla-La Mancha	10.145	19.007	53,38
Castilla y León	7.133	19.425	36,72
Cataluña	10.690	79.766	13,40
Comunidad Valenciana	15.155	50.628	29,93
Extremadura	5.516	9.993	55,20
Galicia	4.028	21.097	19,09
La Rioja	566	3.038	18,63
Comunidad de Madrid	4.223	69.367	6,09
Región de Murcia	14.491	17.330	83,62
Comunidad Foral de Navarra	739	6.149	12,02
País Vasco	7.745	19.698	39,32
Ceuta y Melilla	0	2.077	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>106.728</b>	<b>464.811</b>	<b>22,96</b>

(a) Los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Mahón y Manacor, en el período considerado.

(b) En el año 2005, los datos de las Islas Canarias procedían sólo de Tenerife.

tivas de la frecuencia, y por otra, porque constituye el período basal (también denominado período base o período de referencia), debido a que corresponde al período en el que no era posible realizar una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) en España. En Julio de 1985 se aprobó en nuestro país la ley Orgánica 9/1985 (BOE del 12 de Julio) por la que dejó de ser punible la interrupción de la gestación en tres supuestos, entre los que se encuentra la detección de anomalías fetales. Ello supone que entre 1980 y 1985 la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento no estaba modificada por las IVEs, por lo que constituye una referencia muy valiosa, ya que al comparar la frecuencia registrada en períodos posteriores, permite estimar el impacto de las IVEs sobre la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos.

Para analizar la distribución temporal en periodos que engloban varios años, se han considerado los 3 períodos que habitualmente se incluyen en los análisis de vigilancia epidemiológica llevados a cabo en el ECEMC. Son los siguientes:

- a) Período 1980-1985: es, como se ha señalado más arriba, el período de referencia o período base. La frecuencia registrada durante el mismo es la frecuencia basal de los defectos congénitos en nuestra población.
- b) Período 1986-2005: es el período que sigue a la aprobación de la ley por la que se aprobaron las IVEs cuando se detecta alguna alteración o se presume que el feto habrá de nacer con defectos congénitos. En ese período, por tanto, la frecuencia registrada al nacimiento para los defectos susceptibles de ser diagnosticados intraútero, puede ser inferior a la frecuencia basal como consecuencia de la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que el feto está afectado. Precisamente, la diferencia entre la frecuencia registrada en este período y la frecuencia basal, estima, al menos en gran parte, el impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal.
- c) Año 2006: es el período más reciente del cual se han analizado datos en este Boletín. Por tanto, ofrece la frecuencia más actual de los defectos congénitos en España.

Por lo que se refiere a la **distribución geográfica de la frecuencia (por Comunidades Autónomas)**, se ha aplicado la prueba de homogeneidad, que ofrece un valor de ji-cuadrado con  $k-1$  grados de libertad, donde "k" es el número de CC.AA. que han aportado datos en el período considerado. La hipótesis nula de dicha prueba establece que la distribución geográfica de la frecuencia es homogénea. Así pues, un resultado estadísticamente significativo de la prueba implica rechazar la hipótesis nula, lo que en este caso es indicativo de una distribución geográfica heterogénea, debida a diferencias significativas entre las distintas circunscripciones autonómicas.

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

### **Protocolo de investigación de *clusters* (conurrencias inusuales de casos)**

Tras efectuar los análisis detallados en el epígrafe anterior, cabe la posibilidad de que se detecte un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia, en un momento dado o en un determinado lugar. Cuando ello ocurre, hay que investigar las posibles causas de esa acumulación inusual de casos en el tiempo o en el espacio. Diversos programas de vigilancia epidemiológica de todo el mundo han publicado las pautas que siguen para llevar a cabo dicha investigación<sup>4-8</sup>. En el ECEMC se diseñó hace años un protocolo de investigación de *clusters*, que comparte lo esencial con los anteriormente citados, pero que se adapta a las características propias del ECEMC, haciéndolo más dinámico que los anteriores. La principal ventaja con la que cuenta el protocolo del ECEMC es la colaboración tan estrecha entre el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador, lo que facilita la obtención de datos adicionales no incluidos en los formularios establecidos para la recogida habitual de la información. En la edición anterior del Boletín del ECEMC<sup>9</sup> se detallaron los distintos pasos seguidos en el protocolo de investigación de *clusters*, que se pueden resumir como sigue:

- a) Lo primero, es descartar que el incremento en el número de casos registrados pueda ser debido a cuestiones metodológicas.
- b) Seguidamente, se analiza la frecuencia en el período inmediatamente anterior, como base para determinar si ha podido ser un acúmulo puramente estocástico (que no sería raro en defectos poco frecuentes).
- c) Después se separan aquellos casos de causa conocida, para los análisis posteriores. De esta forma se puede determinar en función de qué casos se produce el "*cluster*".
- d) Si excluidas las cuestiones metodológicas y eliminados de los análisis los casos de causa conocida, el incremento en el número de casos sigue siendo estadísticamente significativo, se delimita el período concreto y el área geográfica en los que ha transcurrido la gestación de los casos registrados.
- e) Seguidamente, se trata de encontrar similitudes o diferencias en lo que respecta a las manifestaciones clínicas de los casos, viendo si se pueden correlacionar también con algún período o área geográfica más concretos que aquellos en los que se ha detectado el incremento de la frecuencia.

- f) A continuación se examinan detalladamente las historias de los casos detectados para tratar de encontrar algún denominador común entre ellos, aparte del momento o lugar de nacimiento, que pudiera considerarse responsable de la aparición del defecto.
- g) Si tras seguir estos pasos, no se encuentra ningún factor que pudiera ser causante del incremento de la frecuencia, ésta se mantiene bajo vigilancia en los períodos subsiguientes.
- h) Si fuera pertinente, y sobre la base de alguna sospecha, se contacta con los médicos responsables de la colaboración con el ECEMC en las áreas implicadas, así como con las autoridades sanitarias oportunas, con el fin de tratar de indagar más acerca de posibles factores causales.
- i) Si el Grupo Coordinador del ECEMC lo estima oportuno, contacta con el ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research), del que el ECEMC es miembro, para obtener información sobre la distribución y variaciones anormales de la frecuencia del defecto o defectos en cuestión, en otros países de todo el mundo.
- j) Si se sospecha o se logra identificar algún factor causante del incremento de la frecuencia, los resultados se comunican a los responsables de la colaboración con el ECEMC y a las autoridades competentes con el fin de que se puedan adoptar las medidas preventivas más oportunas.
- k) Si se considera que el hallazgo puede ser de interés para el resto de la comunidad científica, se elabora el informe correspondiente con vistas a su publicación, para facilitar su difusión.

Lógicamente, en este protocolo se pueden introducir modificaciones que incrementen su eficacia, dependiendo de las características concretas de cada incremento detectado.

## Resultados y Discusión

### 1. Frecuencia Global de Defectos Congénitos

En la Tabla 1, ya comentada en lo que respecta al Material analizado en este capítulo y a la población estudiada por el ECEMC en los distintos períodos, se incluye la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (frecuencia global al nacimiento) registrada en dichos períodos, expresada en forma de porcentaje. Puede resultar llamativo que, en los datos sobre recién nacidos vivos, la frecuencia registrada en el período 1976-1979 fuera inferior a la observada en el período posterior, pero es lógi-

co que así sea, debido a la evolución progresiva que a lo largo del tiempo han tenido las técnicas diagnósticas, tanto neonatales como prenatales. Por otra parte, queda patente en las líneas inferiores de la Tabla 1 (referidas al total de recién nacidos) que la frecuencia neonatal de defectos congénitos ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo, pasando desde el 2,22% registrado en el período base (1980-1985), hasta el 1,45% en el período posterior, y el 1,16% en el año 2006. Dicho descenso es atribuible, fundamentalmente, al impacto de las IVEs realizadas tanto por la detección prenatal de alteraciones en el feto, como por la estimación de un riesgo fetal tras la exposición a un factor de riesgo. No obstante, aunque en mucha menor medida, también pueden haber influido las diversas campañas de prevención y el incremento de la cultura sanitaria de la población, que han ido propiciando la aplicación de algunas medidas preventivas conocidas en relación con los defectos congénitos.

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

Una de las características del registro del ECEMC, como se ha indicado en el apartado de Material de este capítulo, es que tiene *base hospitalaria*. Ello implica que los individuos que entran a formar parte del registro se seleccionan entre aquellos que nacen en cada hospital participante en el Estudio. Teniendo en cuenta que, en España, prácticamente el 100% de los partos tienen lugar en hospitales, y que cada hospital de la red sanitaria pública en nuestro país tiene asignada un área de población, al disponer en cada circunscripción autonómica de los datos de una serie de hospitales, se puede estimar la frecuencia de defectos congénitos en cada Autonomía. Basta sumar los datos de dichos hospitales, puesto que en todos ellos se está recogiendo la información con una metodología común. Sin embargo, antes de comentar las frecuencias concretas registradas en los hospitales participantes y en las distintas Autonomías, conviene tener en cuenta ciertos factores que pueden hacer que las frecuencias observadas sean modificadas con respecto a las que cabría esperar.

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

Además de los factores capaces de causar cada defecto congénito, hay otros que, sin tener una relación causa-efecto con respecto a esos defectos, pueden modificar la frecuencia registrada entre los recién nacidos en cada hospital. Estos son algunos de los más importantes:

a) **Medios disponibles para la detección de anomalías:** hay ciertos defectos congénitos cuya detección, tanto prenatal como postnatal, está fuertemente condicionada por los medios disponibles para su diagnóstico. Este puede requerir, tanto equipamientos concretos, como personal especializado, y su disponibilidad puede ser diferente en los diversos hospitales, e incluso Comunidades Autónomas.

b) **Derivación de embarazos de riesgo a hospitales de referencia:** la disponibilidad de medios puede afectar no sólo a la detección de anomalías, sino a las posibilidades de tratamiento. Por ello, se designan ciertos hospitales como centros de referencia a los cuales se envían ciertos recién nacidos que requieren un tratamiento especializado. También es el caso de los llamados "embarazos de riesgo", que no sólo son seguidos en centros de referencia, sino que son derivados a esos centros para el parto, de modo que se pueda prestar la debida atención, tanto a la madre como al recién nacido. Los hospitales de referencia para partos o embarazos de riesgo, generalmente, se encuentran en la misma Comunidad Autónoma de la que proceden tales embarazos. Esto significa que la frecuencia de defectos congénitos registrada en los centros de referencia será superior a la esperada, incremento que se producirá a expensas de los hospitales que refieren partos a los anteriores, donde la frecuencia observada será inferior a la esperada. Teniendo en cuenta todo esto, caben varias posibilidades:

- Si en una Autonomía colaboran en el ECEMC tanto el hospital (u hospitales) de referencia como los hospitales que derivan partos al mismo, aunque la frecuencia registrada en cada hospital será diferente a la esperada, tal como se ha explicado más arriba, la frecuencia global registrada en la Comunidad a la que pertenecen no se altera, puesto que los cambios registrados en un sentido en ciertos hospitales, se ven compensados por los cambios en sentido contrario registrados en otros centros hospitalarios.
- Si en una Comunidad Autónoma colabora en el ECEMC el hospital de referencia, pero no participan todos los centros que están refiriendo partos al primero, la frecuencia global registrada en esa Autonomía será relativamente elevada.
- Si en una Autonomía el hospital de referencia no aporta datos al ECEMC, pero sí participan los hospitales que refieren partos al primero, la frecuencia registrada tanto en esos hospitales como en la Comunidad será menor que la esperada.

En el ECEMC existe la posibilidad de "corregir" estos sesgos en cierta medida, puesto que se recoge información acerca de si el parto de cada recién nacido regis-

trado fue referido o no desde otro hospital, y se conoce el hospital concreto del que procede. De este modo, al analizar los datos, se puede tener en cuenta esta circunstancia.

c) **Realización de IVEs tras la detección prenatal de anomalías:** La realización de IVEs por este motivo, da lugar a un descenso de la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento y, por tanto, es un hecho que hay que tener en cuenta a la hora de analizar dicha frecuencia. Además, no en todos los hospitales se realizan IVEs (en la mayoría de los hospitales de la red sanitaria pública no se llevan a cabo interrupciones de la gestación). Por otra parte, el número de IVEs se correlaciona con las posibilidades de diagnóstico prenatal, por lo que en los centros más dotados para ese diagnóstico, es más probable que se registren menos recién nacidos con defectos y se produzcan más IVEs. Asimismo, al igual que ocurre con ciertos nacimientos, hay centros que refieren las IVEs de su área de influencia a otros centros hospitalarios, por lo que la contabilización de dichas IVEs va a depender de si esos centros de referencia para IVEs son hospitales que colaboran o no con el ECEMC. Además, la situación general es que apenas se recogen datos sobre las interrupciones del embarazo, si es que se recogen, y que los fetos producto de IVE no sean estudiados anatomopatológicamente y citogenéticamente. Ello implica, no sólo que no se puede proporcionar asesoramiento a los padres con vistas a un posible nuevo embarazo, sino también que los estudios etiológicos y de vigilancia epidemiológica pueden tener cierto sesgo. A efectos de vigilancia epidemiológica de las frecuencias, se plantea un problema adicional, derivado del hecho de que para corregir la cifra de frecuencia registrada al nacimiento, teniendo en cuenta las IVEs, el procedimiento que se viene aplicando en los programas de vigilancia epidemiológica de defectos congénitos en todo el mundo<sup>10-12</sup>, consiste en agregar los datos de las IVEs a los de los recién nacidos. Sin embargo, la cifra obtenida, en realidad, supone sobrevalorar la frecuencia de defectos congénitos en el momento del nacimiento. Así se demostró en un trabajo realizado en el ECEMC<sup>13</sup>, en el que se analizaron los datos de dos hospitales en los que se había efectuado la recogida de la información sobre todas las IVEs realizadas. El resultado mostraba que cuando se suman los datos de las IVEs a los de los recién nacidos, se está sobrevalorando la frecuencia real que se observaría al nacimiento si no se realizaran IVEs. Esto es debido a que hay una cierta proporción de gestaciones que, de no haberse realizado la IVE, habrían finalizado en un aborto espontáneo y, por tanto, no habrían sido contabilizadas entre los nacimientos, cosa que sí se está haciendo cuando

se suman *todas* las IVEs a los nacimientos. No obstante, aunque esta "corrección" no sea del todo adecuada, es la única factible, por lo que se sigue utilizando. En el ECEMC se aplica en la medida de lo posible, puesto que no todos los hospitales pueden recoger y enviar datos sobre las IVEs realizadas, entre otras razones porque, como se ha indicado, en la gran mayoría de los hospitales públicos no se realizan IVEs. Desde 1987 (hasta esa fecha no se recibió en el ECEMC ningún dato sobre IVEs) hasta el año 2006, se han registrado en el ECEMC un total de 1.290 IVEs, procedentes de 42 hospitales ubicados en 15 Comunidades Autónomas y el Principado de Andorra. Según los datos más recientes hechos públicos por el Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>14</sup> en relación con las IVEs correspondientes al año 2005, se puede estimar el porcentaje registrado en el ECEMC en dicho año. Así, teniendo en cuenta que en el año 2005 se realizaron 91.664 IVEs en España, si, según los datos del Ministerio, el 3,16% de ellas fueron debidas a riesgo fetal, el número de IVEs practicadas por este motivo debió ser de 2.805. Dado que en 2005 el ECEMC registró 131 IVEs, esta cifra corresponde al 4,67% del total de IVEs llevadas a cabo por riesgo fetal. No obstante, este porcentaje debe ser superior, ya que bajo ese supuesto de riesgo fetal, en los datos del Ministerio se incluyen, además de las IVEs por defectos congénitos, también aquellas en las que ha habido una exposición a algún teratógeno o a algún factor del que se sospeche que pudiera comportar riesgo para el desarrollo fetal, mientras que en el ECEMC sólo se registran las IVEs en las que el feto tenía alteraciones.

Tras tener en cuenta todo lo expuesto, se está en disposición para interpretar los datos de la Tabla 3. En ella se incluye la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos, por Comunidades Autónomas y por hospitales, en los tres períodos de tiempo descritos en "Material y Métodos". La Tabla 3 está dividida en dos partes: en la parte izquierda se incluyen los datos correspondientes a los recién nacidos registrados en los tres períodos de tiempo considerados y, en la parte derecha (bajo el encabezamiento "Recién nacidos + IVEs, y partos referidos en centros de procedencia"), la frecuencia corregida al sumar los datos disponibles de las IVEs a los de los recién nacidos e incluyendo los partos referidos en sus hospitales de procedencia. Se especifican todos esos datos para cada hospital, y los hospitales aparecen agrupados por Comunidades Autónomas, incluyendo además los datos totales para cada Comunidad Autónoma. Cada hospital se identifica por el número que tiene asignado en la base de datos del ECEMC, y su identificación completa se puede consultar en la sección IX del Boletín. Se ha efectuado un análisis de regresión lineal, tanto sobre los da-

tos de recién nacidos, como en la mitad derecha de la tabla, sobre el grupo de recién nacidos + IVEs e incluyendo los partos referidos en sus centros de procedencia. De esta forma, se puede observar si la frecuencia ha aumentado o disminuido de forma lineal a lo largo del tiempo, en relación con el período en el que no era posible realizar IVEs (1980-85). Los hospitales y Comunidades en los que el resultado de dicho análisis fue significativo, han sido identificados en la Tabla 3 mediante asteriscos situados junto al porcentaje de casos con defectos congénitos registrado en 2006 (un asterisco indica tendencia de descenso estadísticamente significativa, y dos asteriscos son indicativos de una tendencia significativa de incremento). Se pueden destacar los siguientes resultados:

- a) **Frecuencia global** de casos con defectos congénitos: figura al final de la Tabla 3 (pág. 65) y ha experimentado un descenso estadísticamente significativo a lo largo de los 3 períodos estudiados, como consecuencia, fundamentalmente, del impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal. Esta tendencia se aprecia ya en muchos hospitales.
- b) **Análisis por Comunidades Autónomas:** en 12 de las 17 Autonomías se ha observado un descenso estadísticamente significativo. La única en la que se ha detectado un incremento lineal estadísticamente significativo ha sido Extremadura. No obstante, en esta Comunidad Autónoma la frecuencia registrada en 2006 es ya inferior a la observada en 2005. De hecho, es significativamente inferior a la observada en el período 1986-2005, por lo que parece que, en los últimos años, esta Autonomía sigue también la tendencia general de descenso observada en las otras. El incremento global observado en Extremadura es debido a varias razones. Por una parte, la frecuencia basal registrada entre 1980 y 1985 en esa Comunidad (0,90 por 10.000 nacimientos) se situaba muy por debajo de la global del ECEMC (2,22 por 10.000), posiblemente porque en aquel momento había sólo un hospital extremeño colaborando en el ECEMC, que no debía ser representativo de la situación de toda Extremadura. Por otra parte, los medios diagnósticos y de tratamiento disponibles en aquel momento en dicho hospital, obligaban a derivar muchos embarazos de riesgo a otras Comunidades, como Madrid o Andalucía. Como resultado de la muy notable mejora paulatina experimentada en las últimas décadas en Extremadura en lo que se refiere a la atención obstétrica y neonatológica, se han podido detectar ciertas patologías y atender dentro de la propia Comunidad a pacientes que antes debían ser atendidos fuera de ella. Todo ello incide en un incremento de la frecuencia de defectos congénitos en Extremadura, que se corresponde con una mejora asistencial, más

TABLA 3

**FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2005 y 2006**

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. <sup>(a)</sup> Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2005			2006			80-85	86-2005	2006
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%				
<b>ANDALUCÍA</b>												
1:	-	-	-	7201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6:	12444	257	2,07	33026	325	0,98	-	-	-	2,07	0,98	-
36:	-	-	-	14197	101	0,71	1222	4	0,33	-	0,73	0,33
44:	-	-	-	4956	91	1,84	2851	45	1,58	-	1,78	1,44
45:	20221	241	1,19	-	-	-	-	-	-	1,19	-	-
61:	4143	31	0,75	7630	66	0,87	-	-	-	0,75	0,87	-
62:	2873	91	3,17	23639	420	1,78	1204	8	0,66*	3,17	1,81	0,66*
68:	-	-	-	34015	444	1,31	1514	11	0,73	-	1,30	0,73
70:	-	-	-	1520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76:	-	-	-	2974	65	2,19	-	-	-	-	2,19	-
79:	-	-	-	21007	213	1,01	815	1	0,12	-	1,01	0,12
94:	-	-	-	26170	159	0,61	2258	12	0,53	-	0,61	0,53
109:	-	-	-	14918	132	0,88	1508	26	1,72	-	0,88	1,79
128:	-	-	-	2224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137:	-	-	-	3785	22	0,58	-	-	-	-	2,49	-
140:	-	-	-	444	22	4,95	542	18	3,32	-	4,95	3,32
142:	-	-	-	-	-	-	267	7	2,62	-	-	2,62
<b>TOTAL</b>	<b>39681</b>	<b>620</b>	<b>1,56</b>	<b>197706</b>	<b>2171</b>	<b>1,10</b>	<b>12181</b>	<b>132</b>	<b>1,08*</b>	<b>1,56</b>	<b>1,14</b>	<b>1,06*</b>
<b>ARAGÓN</b>												
74:	-	-	-	10014	140	1,40	720	6	0,83	-	1,39	0,83
90:	-	-	-	7833	34	0,43	635	0	0,00	-	0,45	0,00
91:	-	-	-	7829	128	1,63	562	3	0,53	-	1,62	0,53
121:	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
<b>TOTAL</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>26018</b>	<b>306</b>	<b>1,18</b>	<b>1917</b>	<b>9</b>	<b>0,47</b>	<b>-</b>	<b>1,17</b>	<b>0,47</b>
<b>PRINCIPADO DE ASTURIAS</b>												
17:	-	-	-	4804	68	1,42	-	-	-	-	1,66	-
52:	2182	41	1,88	1542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53:	-	-	-	15158	214	1,41	1046	9	0,86	-	1,41	0,86
55:	2964	73	2,46	10766	202	1,88	489	17	3,48	2,46	2,05	3,67
86:	-	-	-	3307	80	2,42	115	0	0,00	-	2,86	0,86
<b>TOTAL</b>	<b>5146</b>	<b>114</b>	<b>2,22</b>	<b>35577</b>	<b>593</b>	<b>1,67</b>	<b>1650</b>	<b>26</b>	<b>1,58*</b>	<b>2,22</b>	<b>1,80</b>	<b>1,69*</b>
<b>ISLAS BALEARES<sup>(b)</sup></b>												
16:	2235	61	2,73	10550	226	2,14	595	2	0,34*	2,73	2,14	0,34*
130:	-	-	-	5060	69	1,36	1332	11	0,83	-	1,60	1,34
<b>TOTAL</b>	<b>2235</b>	<b>61</b>	<b>2,73</b>	<b>15610</b>	<b>295</b>	<b>1,89</b>	<b>1927</b>	<b>13</b>	<b>0,67*</b>	<b>2,73</b>	<b>1,97</b>	<b>1,03*</b>
<b>CANARIAS</b>												
27:	-	-	-	43644	513	1,18	4286	37	0,86	-	1,51	1,87
31:	3112	198	6,36	-	-	-	-	-	-	6,36	-	-
60:	-	-	-	16433	265	1,61	-	-	-	-	1,61	-
69:	-	-	-	197	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
<b>TOTAL</b>	<b>3112</b>	<b>198</b>	<b>6,36</b>	<b>60274</b>	<b>778</b>	<b>1,29</b>	<b>4286</b>	<b>37</b>	<b>0,86*</b>	<b>6,36</b>	<b>1,55</b>	<b>1,87*</b>
<b>CANTABRIA</b>												
28:	-	-	-	46997	848	1,80	-	-	-	-	2,06	-
126:	-	-	-	2657	58	2,18	528	10	1,89	-	2,18	1,89
<b>TOTAL</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>49654</b>	<b>906</b>	<b>1,82</b>	<b>528</b>	<b>10</b>	<b>1,89</b>	<b>-</b>	<b>2,07</b>	<b>1,89</b>

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

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

**FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2005 y 2006**

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. <sup>(a)</sup> Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2005			2006			80-85	86-2005	2006
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	Nº.	%					
<b>CASTILLA-LA MANCHA</b>												
2:	8032	76	0,95	22505	165	0,73	1151	3	0,26*	0,95	0,74	0,26*
3:	7637	207	2,71	24138	357	1,48	1827	20	1,09*	2,71	1,48	1,09*
13:	21430	417	1,95	58180	1111	1,91	3807	78	2,05	1,95	1,89	2,38
18:	5885	102	1,73	11032	126	1,14	564	4	0,71*	1,73	1,15	0,71*
19:	290	4	1,38	3279	56	1,71	-	-	-	1,38	1,71	-
20:	5306	398	7,50	14821	516	3,48	659	15	2,28*	7,50	3,49	2,28*
21:	4521	130	2,88	27204	420	1,54	-	-	-	2,88	1,54	-
85:	-	-	-	52059	746	1,43	3144	53	1,69	-	1,42	1,90
97:	-	-	-	5555	50	0,90	541	1	0,18	-	0,92	0,18
<b>TOTAL</b>	<b>53101</b>	<b>1334</b>	<b>2,51</b>	<b>218773</b>	<b>3547</b>	<b>1,62</b>	<b>11693</b>	<b>174</b>	<b>1,49*</b>	<b>2,51</b>	<b>1,62</b>	<b>1,66*</b>
<b>CASTILLA Y LEÓN</b>												
9:	8446	115	1,36	20764	191	0,92	1139	8	0,70*	1,36	0,90	0,70*
14:	9720	82	0,84	21680	234	1,08	1036	30	2,90**	0,84	1,07	2,80**
38:	12794	268	2,09	37707	649	1,72	2168	36	1,66*	2,09	1,68	1,62*
40:	6839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51:	12610	493	3,91	36117	1360	3,77	2104	45	2,14*	3,91	3,82	2,14*
64:	-	-	-	4021	60	1,49	-	-	-	-	1,49	-
73:	-	-	-	7058	93	1,32	373	6	1,61	-	1,33	1,61
84:	-	-	-	19101	278	1,46	-	-	-	-	1,45	-
<b>TOTAL</b>	<b>50409</b>	<b>1017</b>	<b>2,02</b>	<b>146448</b>	<b>2865</b>	<b>1,96</b>	<b>6820</b>	<b>125</b>	<b>1,83</b>	<b>2,02</b>	<b>1,96</b>	<b>1,80</b>
<b>CATALUÑA</b>												
4:	11116	402	3,62	31007	966	3,12	1652	56	3,39*	3,62	3,30	3,80
5:	11383	224	1,97	36767	448	1,22	2521	17	0,67*	1,97	1,22	0,67*
12:	2732	89	3,26	14591	139	0,95	1294	10	0,77*	3,26	0,95	0,77*
37:	7829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63:	2586	160	6,19	27958	572	2,05	-	-	-	6,19	2,54	-
75:	-	-	-	13493	247	1,83	1120	14	1,25	-	2,07	1,78
77:	-	-	-	18973	245	1,29	1851	18	0,97	-	1,29	1,40
81:	-	-	-	5336	253	4,74	484	26	5,37	-	4,90	5,37
82:	-	-	-	14064	173	1,23	-	-	-	-	1,23	-
83:	-	-	-	1023	12	1,17	-	-	-	-	1,17	-
102:	-	-	-	1168	7	0,60	126	1	0,79	-	0,60	0,79
110:	-	-	-	5339	87	1,63	-	-	-	-	1,92	-
120:	-	-	-	1970	7	0,36	365	0	0,00	-	0,36	0,00
132:	-	-	-	2968	14	0,47	268	1	0,37	-	0,47	0,37
136:	-	-	-	511	6	1,17	-	-	-	-	1,17	-
141:	-	-	-	319	1	0,31	77	1	1,30	-	0,63	1,30
<b>TOTAL</b>	<b>35646</b>	<b>987</b>	<b>2,77</b>	<b>175487</b>	<b>3177</b>	<b>1,81</b>	<b>9758</b>	<b>144</b>	<b>1,48*</b>	<b>2,77</b>	<b>1,97</b>	<b>1,69*</b>
<b>COMUNIDAD VALENCIANA</b>												
33:	-	-	-	6769	103	1,52	983	19	1,93	-	1,52	1,93
46:	15854	166	1,05	26967	78	0,29	3061	10	0,33*	1,05	0,28	0,33*
50:	3908	75	1,92	25703	363	1,41	2172	18	0,83*	1,92	1,68	1,51
71:	-	-	-	9508	129	1,36	-	-	-	-	1,39	-
80:	-	-	-	2326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111:	-	-	-	3882	69	1,78	487	10	2,05	-	1,83	2,25
116:	-	-	-	12711	120	0,94	1756	3	0,17	-	0,94	0,17
118:	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

**FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2005 y 2006**

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. <sup>(a)</sup> Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2005			2006			80-85	86-2005	2006
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%				
122:	-	-	-	7432	29	0,39	1221	4	0,33	-	0,39	0,33
123:	-	-	-	5347	55	1,03	-	-	-	-	1,03	-
124:	-	-	-	12493	179	1,43	1879	19	1,01	-	1,42	1,01
125:	-	-	-	5522	123	2,23	-	-	-	-	2,23	-
131:	-	-	-	2209	18	0,81	-	-	-	-	0,81	-
135:	-	-	-	1568	40	2,55	374	7	1,87	-	2,68	1,87
139:	-	-	-	2608	30	1,15	2606	35	1,34	-	1,15	1,76
<b>TOTAL</b>	<b>19762</b>	<b>241</b>	<b>1,22</b>	<b>125486</b>	<b>1396</b>	<b>1,11</b>	<b>14539</b>	<b>125</b>	<b>0,86*</b>	<b>1,22</b>	<b>1,17</b>	<b>1,04</b>
<b>EXTREMADURA</b>												
23:	10576	95	0,90	30156	1013	3,36	1644	44	2,68**	0,90	3,30	2,56**
87:	-	-	-	38815	695	1,79	3015	20	0,66	-	1,75	0,63
98:	-	-	-	6035	112	1,86	459	5	1,09	-	1,87	1,09
99:	-	-	-	4602	126	2,74	672	35	5,21	-	2,80	5,21
100:	-	-	-	2607	48	1,84	371	5	1,35	-	1,80	1,35
104:	-	-	-	7534	105	1,39	572	2	0,35	-	1,45	0,35
<b>TOTAL</b>	<b>10576</b>	<b>95</b>	<b>0,90</b>	<b>84749</b>	<b>2099</b>	<b>2,34</b>	<b>6733</b>	<b>111</b>	<b>1,65**</b>	<b>0,90</b>	<b>2,31</b>	<b>1,60**</b>
<b>GALICIA</b>												
24:	7996	100	1,25	7025	39	0,56	-	-	-	1,25	0,56	-
25:	8847	156	1,76	10096	15	0,15	-	-	-	1,76	0,15	-
29:	29874	601	2,01	70779	894	1,26	3286	23	0,70*	2,01	1,25	0,67*
78:	-	-	-	1072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92:	-	-	-	5463	52	0,95	-	-	-	-	1,01	-
119:	-	-	-	3067	38	1,24	479	7	1,46	-	1,24	1,46
127:	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134:	-	-	-	1428	15	1,05	-	-	-	-	1,05	-
<b>TOTAL</b>	<b>46717</b>	<b>857</b>	<b>1,83</b>	<b>99902</b>	<b>1087</b>	<b>1,09</b>	<b>3765</b>	<b>30</b>	<b>0,80*</b>	<b>1,83</b>	<b>1,08</b>	<b>0,77*</b>
<b>LA RIOJA</b>												
39:	12746	476	3,73	26203	201	0,77	-	-	-	3,73	0,77	-
129:	-	-	-	2387	75	3,14	591	7	1,18	-	3,26	2,01
<b>TOTAL</b>	<b>12746</b>	<b>476</b>	<b>3,73</b>	<b>28590</b>	<b>276</b>	<b>0,97</b>	<b>591</b>	<b>7</b>	<b>1,18*</b>	<b>3,73</b>	<b>0,98</b>	<b>2,01*</b>
<b>COMUNIDAD DE MADRID</b>												
8:	-	-	-	24311	264	1,09	2447	40	1,63	-	1,04	1,63
22:	-	-	-	291	10	3,44	-	-	-	-	3,10	-
32:	12638	366	2,90	4637	98	2,11	-	-	-	2,90	2,11	-
34:	461	7	1,52	-	-	-	-	-	-	1,52	-	-
56:	11826	126	1,07	57228	698	1,22	-	-	-	1,07	1,15	-
93:	-	-	-	19507	154	0,79	-	-	-	-	0,78	-
96:	-	-	-	12500	63	0,50	-	-	-	-	0,51	-
112:	-	-	-	1476	16	1,08	-	-	-	-	1,02	-
113:	-	-	-	4976	53	1,07	566	2	0,35	-	1,07	0,35
114:	-	-	-	2291	41	1,79	-	-	-	-	1,79	-
115:	-	-	-	24454	291	1,19	1598	22	1,38	-	1,82	1,68
117:	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133:	-	-	-	8969	87	0,97	-	-	-	-	0,95	-
138:	-	-	-	3437	5	0,15	-	-	-	-	0,15	-
<b>TOTAL</b>	<b>24925</b>	<b>499</b>	<b>2,00</b>	<b>164371</b>	<b>1781</b>	<b>1,08</b>	<b>4611</b>	<b>64</b>	<b>1,39*</b>	<b>2,00</b>	<b>1,15</b>	<b>1,49*</b>

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

**FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2005 y 2006**

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVEs. <sup>(a)</sup> Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2005			2006			80-85	86-2005	2006
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%				
<b>REGIÓN DE MURCIA</b>												
30:	7673	168	2,19	27921	534	1,91	1853	19	1,03*	2,19	1,92	1,03 *
35:	1131	11	0,97	14800	153	1,03	-	-	-	0,97	1,05	-
59:	2491	70	2,81	15078	378	2,51	803	6	0,75*	2,81	2,52	0,75*
89:	-	-	-	101152	1310	1,30	7543	77	1,02	-	1,26	0,99
95:	-	-	-	14359	183	1,27	1307	5	0,38	-	1,30	0,38
103:	-	-	-	1371	11	0,80	-	-	-	-	0,87	-
105:	-	-	-	7388	43	0,58	960	5	0,52	-	0,58	0,52
106:	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	1,38	-
107:	-	-	-	13488	43	0,32	1771	2	0,11	-	0,33	0,11
108:	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
<b>TOTAL</b>	<b>11295</b>	<b>249</b>	<b>2,20</b>	<b>196246</b>	<b>2662</b>	<b>1,36</b>	<b>14237</b>	<b>114</b>	<b>0,80*</b>	<b>2,20</b>	<b>1,35</b>	<b>0,79*</b>
<b>COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA</b>												
15:	15566	366	2,35	32778	369	1,13	-	-	-	2,35	1,10	-
<b>TOTAL</b>	<b>15566</b>	<b>366</b>	<b>2,35</b>	<b>32778</b>	<b>369</b>	<b>1,13</b>	-	-	-	<b>2,35</b>	<b>1,11</b>	-
<b>PAÍS VASCO</b>												
7:	24617	919	3,73	61670	535	0,87	3379	23	0,68*	3,73	0,90	0,65 *
41:	3254	143	4,39	-	-	-	-	-	-	4,39	-	-
48:	3015	42	1,39	-	-	-	-	-	-	1,39	-	-
54:	1849	46	2,49	-	-	-	-	-	-	2,49	-	-
57:	15571	161	1,03	-	-	-	-	-	-	1,03	-	-
58:	2863	55	1,92	29463	348	1,18	2499	15	0,60*	1,92	1,18	0,60 *
65:	266	8	3,01	1337	11	0,82	-	-	-	3,01	0,82	-
66:	38	0	0,00	10961	332	3,03	846	21	2,48	0,00	3,06	2,60
<b>TOTAL</b>	<b>51473</b>	<b>1374</b>	<b>2,67</b>	<b>103431</b>	<b>1226</b>	<b>1,19</b>	<b>6724</b>	<b>59</b>	<b>0,88*</b>	<b>2,67</b>	<b>1,21</b>	<b>0,88*</b>
<b>ANDORRA</b>												
101:	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
<b>TOTAL</b>	-	-	-	<b>3989</b>	<b>44</b>	<b>1,10</b>	-	-	-	-	<b>1,13</b>	-
<b>TOTAL ECEMC</b>												
	<b>382390</b>	<b>8488</b>	<b>2,22</b>	<b>1770089</b>	<b>25578</b>	<b>1,45</b>	<b>101960</b>	<b>1180</b>	<b>1,16*</b>	<b>2,22</b>	<b>1,49</b>	<b>1,27*</b>

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

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

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

que con una modificación de los factores de riesgo en esta Comunidad.

- c) **Hospitales en los que la frecuencia ha aumentado:** Sólo ha habido 2 hospitales en los que se viene registrando durante varios años una frecuencia superior a la esperada. Se trata del Hospital Virgen de la Concha, de Zamora (Castilla y León), y el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres (Extremadura). En ambos hospitales, la frecuencia basal registrada entre 1980 y 1985 era relativamente baja, muy probablemente por los pro-

blemas técnicos antes mencionados, por lo que siendo bajo el punto de partida de la distribución temporal, es mayor la probabilidad de observar un incremento significativo a lo largo del tiempo. Por lo que se refiere al primer hospital, la frecuencia observada en 2006 no difiere de forma estadísticamente significativa de la registrada en el año 2005, ni difiere tampoco de la del resto de Castilla y León. En cuanto al Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres), se considera que el incremento de la frecuencia se debe a las mejoras técnicas comentadas que

se han producido en Extremadura. En 2006 se registró una frecuencia relativamente elevada, pero inferior a la observada en ese hospital en el año 2005.

- d) **Estudio de la frecuencia corregida al sumar las IVEs y considerando los partos referidos en los hospitales de los que proceden** (parte derecha de la tabla): Los resultados son sólo ligeramente diferentes de los obtenidos al analizar únicamente los datos sobre recién nacidos; esto es lógico, al no estar recibiendo en el ECEMC datos de todas las IVEs por defectos congénitos. Las únicas modificaciones significativas, se aprecian en el Hospital Dr. Trueta, de Girona, el Hospital Dr. Peset, de Valencia, y el total de la Comunidad Valenciana. En el primero se observa un incremento, como cabría esperar a priori ya que se están registrando todas las IVEs de forma muy minuciosa, aunque éste no llega a ser estadísticamente significativo. En el segundo hospital mencionado y en el total de la Comunidad Valenciana, no cambia la tendencia, y lo que se aprecia es únicamente una pérdida de significación del descenso temporal, que sí era significativo al considerar sólo los datos de recién nacidos.

### 3. Frecuencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

En la Tabla 4 se puede apreciar la evolución temporal de la frecuencia neonatal de 33 defectos congénitos, que son los que se vienen analizando en este apartado del capítulo de vigilancia epidemiológica. Los períodos de tiempo considerados son los ya comentados: 1980-1985, 1986-2005, y 2006. Los criterios de selección de los defectos fueron dos: su frecuencia relativamente elevada al nacimiento y/o la considerable morbi-mortalidad que provocan. Algunos, no son propiamente defectos, sino grupos de defectos (es el caso de las cardiopatías y anomalías de los grandes vasos, los angiomas cutáneos, los nevus, o las malposiciones de los pies). Los defectos aparecen dispuestos en la Tabla 4 por orden decreciente de frecuencia, teniendo en cuenta la registrada en 2006. Para cada defecto, y en cada período considerado, se indica el número de casos registrados, la frecuencia por cada 10.000 recién nacidos, y su intervalo de confianza al 95%, para dar a conocer el rango dentro del cual se puede encontrar la frecuencia poblacional de cada anomalía, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra analizada. El intervalo de confianza permite también establecer comparaciones entre frecuencias, de modo que se puede hablar de diferencia estadísticamente significativa cuando los intervalos de confianza correspondientes a dos cifras de frecuencia no se imbrican. Si se imbrican, no se puede asegurar que dichas cifras sean diferentes. Los de-

fectos más frecuentes en 2006 fueron, por este orden, y como viene siendo habitual, las *cardiopatías congénitas (incluyendo las alteraciones de los grandes vasos)* (con una frecuencia al nacimiento de 16,18 casos por cada 10.000 nacimientos) y el *hipospadias* (12,55 por 10.000). Hay que destacar también que en el caso de las cardiopatías y alteraciones de grandes vasos, la tendencia global ha sido creciente y estadísticamente significativa, como resultado de la mejora, diversificación y uso generalizado de las técnicas ecográficas que hacen posible su diagnóstico precoz, tanto pre- como post-natal. Otro defecto para el que se ha detectado un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia con el tiempo, es la *agenesia renal unilateral*, también debido a que en el momento actual es más fácil y probable su diagnóstico, que hace años se producía, de manera fortuita en la mayoría de los casos, al realizar el estudio de los órganos abdominales por otros motivos.

Del resto de defectos incluidos en la Tabla 4, únicamente subrayar que en la mayoría (22 de los 33) se aprecia un descenso estadísticamente significativo de la frecuencia al nacimiento. Muchos de esos descensos son consecuencia directa del diagnóstico prenatal y subsecuente interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que el feto está afectado. En el caso de otros defectos que no son tan fácilmente detectables, el descenso puede ser atribuible al impacto indirecto del diagnóstico prenatal al detectar otras alteraciones a las que se asocian, e interrupción posterior de la gestación. Es lo que parece estar ocurriendo con la *anofthalmía/microftalmía*, tal como se pudo constatar en los datos del ECEMC<sup>15</sup>. En el caso del *hipospadias*, sin embargo, se registró en 1996 un cambio epidemiológico de la frecuencia, que se está manteniendo en un nivel bajo, y para el que no se ha encontrado aún una explicación, a pesar de haber sido estudiado en profundidad hace unos años<sup>16</sup>.

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

Para el análisis secular, se han seleccionado 16 defectos, dada su importancia, en términos de frecuencia y de morbi-mortalidad asociada. Estos son los que habitualmente se incluyen en este tipo de estudio de vigilancia epidemiológica, no sólo en el ECEMC, sino en los programas de vigilancia de defectos congénitos de todo el mundo. Se trata de la *anencefalia*, *espina bífida*, *encefalocele*, *hidrocefalia*, *anofthalmía/microftalmía*, *anotia/microtia*, *fisura palatina*, *labio leporino (con o sin fisura del paladar)*, *atresia/estenosis de esófago*, *hernia diafragmática*, *atresia/estenosis de ano/rec-*

TABLA 4

## FRECUCENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2005 Y 2006

DEFECTO	1980-1985			1986-2005			2006		
	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 **	317	8,29	(7,40 - 9,23)	2860	16,16	(15,57 - 16,75)	165	16,18	(13,81 - 18,75)
Hipospadias *	692	18,10	(16,77 - 19,47)	2629	14,85	(14,29 - 15,43)	128	12,55	(10,47 - 14,82)
Apéndice preauricular *	481	12,58	(11,48 - 13,73)	1670	9,43	(8,99 - 9,89)	98	9,61	(7,80 - 11,61)
Angiomas cutáneos *	501	13,10	(11,98 - 14,27)	1555	8,78	(8,35 - 9,23)	84	8,24	(6,57 - 10,09)
Síndrome de Down *	565	14,78	(13,58 - 16,02)	1901	10,74	(10,26 - 11,23)	65	6,38	(4,92 - 8,02)
Micrognatia o retrognatia	246	6,43	(5,65 - 7,26)	1019	5,76	(5,41 - 6,12)	57	5,59	(4,23 - 7,14)
Nevus *	404	10,57	(9,56 - 11,62)	1070	6,04	(5,69 - 6,41)	47	4,61	(3,39 - 6,02)
Reducción de extremidades *	272	7,11	(6,29 - 7,98)	1019	5,76	(5,41 - 6,12)	47	4,61	(3,39 - 6,02)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial									
(5º dedo) *	275	7,19	(6,37 - 8,07)	958	5,41	(5,07 - 5,76)	46	4,51	(3,30 - 5,91)
Labio leporino ± fisura paladar *	248	6,49	(5,70 - 7,32)	907	5,12	(4,80 - 5,46)	44	4,32	(3,13 - 5,68)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27 - 4,52)	647	3,66	(3,38 - 3,94)	38	3,73	(2,64 - 5,01)
Pie zambo mayor (a) *	208	5,44	(4,73 - 6,20)	871	4,92	(4,60 - 5,25)	36	3,53	(2,47 - 4,78)
Fisura del paladar *	199	5,20	(4,51 - 5,95)	773	4,37	(4,06 - 4,68)	36	3,53	(2,47 - 4,78)
Sindactilia *	301	7,87	(7,01 - 8,79)	801	4,53	(4,22 - 4,84)	35	3,43	(2,39 - 4,66)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial									
(1º dedo)	90	2,35	(1,89 - 2,86)	463	2,62	(2,38 - 2,86)	31	3,04	(2,06 - 4,20)
Atresia/estenosis de esófago	88	2,30	(1,85 - 2,81)	334	1,89	(1,69 - 2,09)	25	2,45	(1,58 - 3,51)
Atresia/estenosis de ano/recto	97	2,54	(2,06 - 3,07)	369	2,08	(1,88 - 2,30)	20	1,96	(1,20 - 3,03)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	37	0,97	(0,68 - 1,30)	181	1,02	(0,88 - 1,18)	16	1,57	(0,90 - 2,55)
Otras malposiciones mayores del pie (a) *	168	4,39	(3,75 - 5,08)	413	2,33	(2,11 - 2,56)	14	1,37	(0,75 - 2,30)
Agenesia renal unilateral **	22	0,58	(0,36 - 0,84)	197	1,11	(0,96 - 1,27)	14	1,37	(0,75 - 2,30)
Anoftalmia o microftalmia *	94	2,46	(1,99 - 2,98)	275	1,55	(1,38 - 1,74)	12	1,18	(0,61 - 2,06)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38 - 2,23)	247	1,40	(1,23 - 1,57)	12	1,18	(0,61 - 2,06)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34 - 0,81)	66	0,37	(0,29 - 0,47)	12	1,18	(0,61 - 2,06)
Microcefalia *	81	2,12	(1,68 - 2,60)	295	1,67	(1,48 - 1,86)	11	1,08	(0,54 - 1,93)
Espina bifida *	181	4,73	(4,07 - 5,45)	450	2,54	(2,31 - 2,78)	9	0,88	(0,40 - 1,68)
Hernia o agenesia diafragmática *	107	2,80	(2,29 - 3,35)	266	1,50	(1,33 - 1,69)	7	0,69	(0,28 - 1,41)
Displasia renal	34	0,89	(0,62 - 1,21)	162	0,92	(0,78 - 1,06)	7	0,69	(0,28 - 1,41)
Genitales ambiguos *	41	1,07	(0,77 - 1,43)	130	0,73	(0,61 - 0,87)	6	0,59	(0,22 - 1,28)
Onfalocele *	65	1,70	(1,31 - 2,14)	159	0,90	(0,76 - 1,04)	4	0,39	(0,11 - 1,00)
Anencefalia *	178	4,65	(4,00 - 5,36)	139	0,79	(0,66 - 0,92)	1	0,10	(0,00 - 0,55)
Encefalocele *	49	1,28	(0,95 - 1,67)	83	0,47	(0,37 - 0,58)	1	0,10	(0,00 - 0,55)
Defecto de la pared corporal (c) *	13	0,34	(0,18 - 0,58)	22	0,12	(0,08 - 0,18)	1	0,10	(0,00 - 0,55)
Agenesia renal bilateral *	22	0,58	(0,36 - 0,84)	63	0,36	(0,27 - 0,45)	0	0,00	(0,00 - 0,36)

LC: Límites de confianza.

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

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

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

\*: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\*: Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

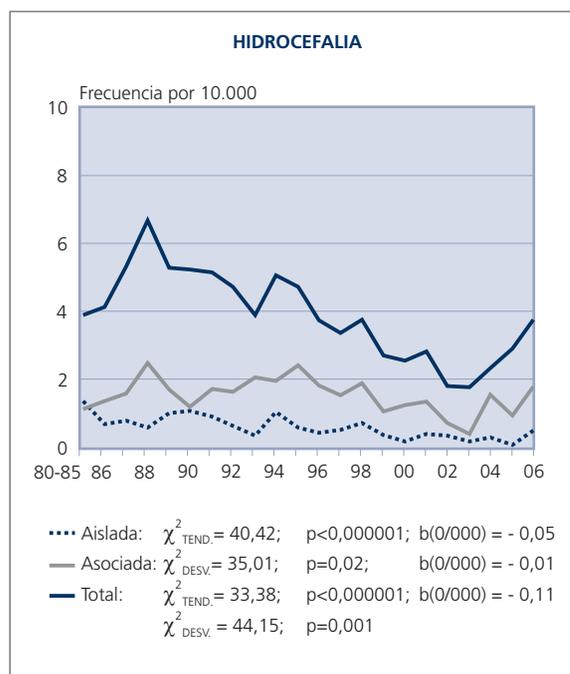
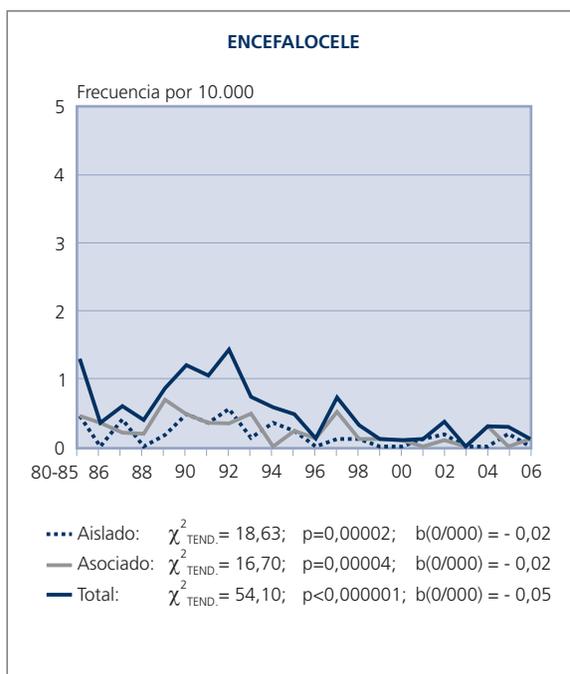
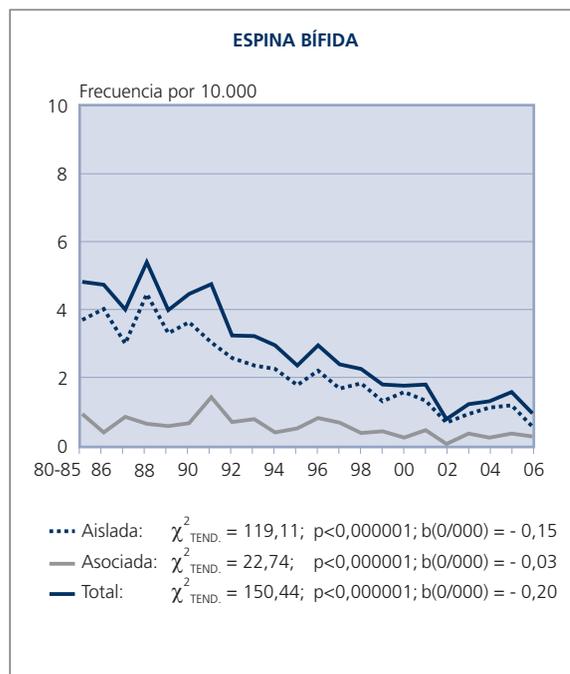
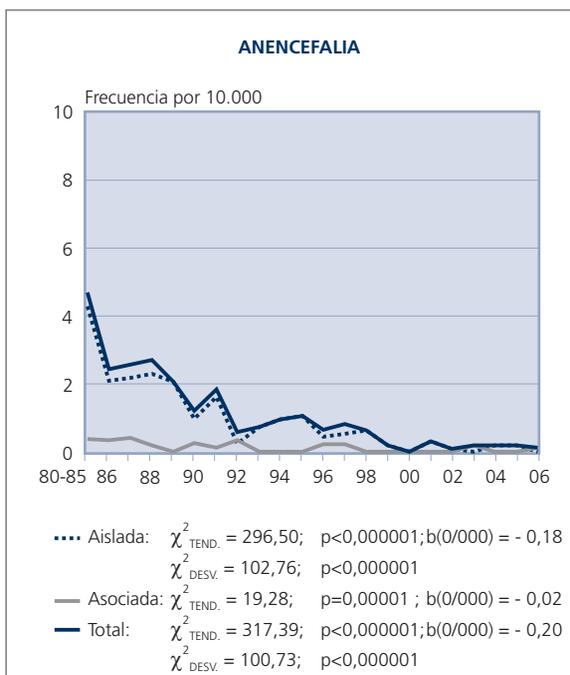
to, hipospadias, onfalocele, gastrosquisis, defectos por reducción de extremidades, y síndrome de Down.

La serie de **GRAFICAS-1** está constituida por 16 representaciones seculares de la frecuencia al nacimiento de cada uno de los 16 defectos mencionados. En cada una de ellas (salvo en la del síndrome de Down) se incluyen las gráficas del *total de casos* con cada defecto, la de los casos *aislados* (que únicamente presentan la anomalía en cuestión) y la de los *asociados o polimalformados* (no sindrómicos), en los que el defecto se asocia a otras anomalías. En la gráfica del síndrome de Down lo que se ha representado es la distribución anual del total de casos, junto con las de los casos con síndrome de Down separados en dos grupos de edad materna: el de las madres de menos de 35 años, y el de las madres con 35 años o más. Como ya se indicó en el apartado de Métodos, el primer punto de todas las gráficas incluye la frecuencia basal, correspondiente al período 1980-1985, de modo que se puede comparar con és-

tos), en los que el defecto se asocia a otras anomalías. En la gráfica del síndrome de Down lo que se ha representado es la distribución anual del total de casos, junto con las de los casos con síndrome de Down separados en dos grupos de edad materna: el de las madres de menos de 35 años, y el de las madres con 35 años o más. Como ya se indicó en el apartado de Métodos, el primer punto de todas las gráficas incluye la frecuencia basal, correspondiente al período 1980-1985, de modo que se puede comparar con és-

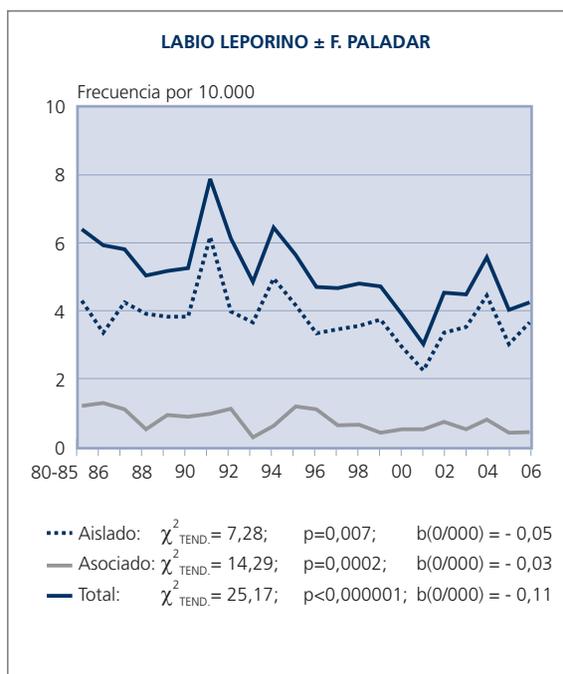
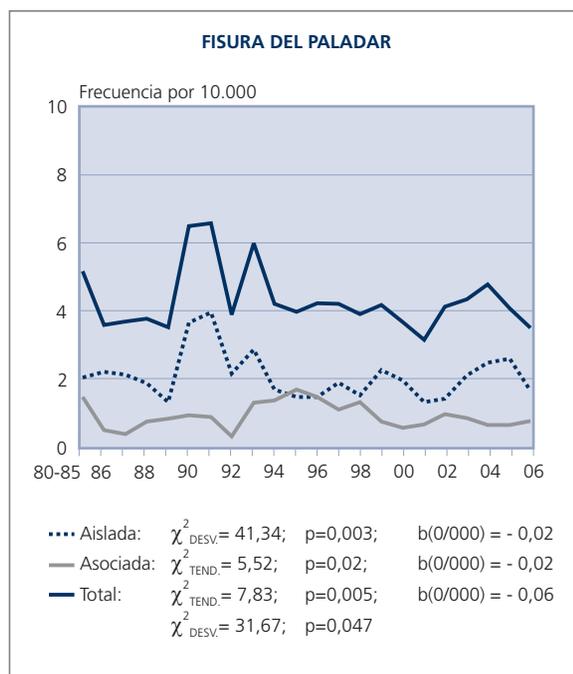
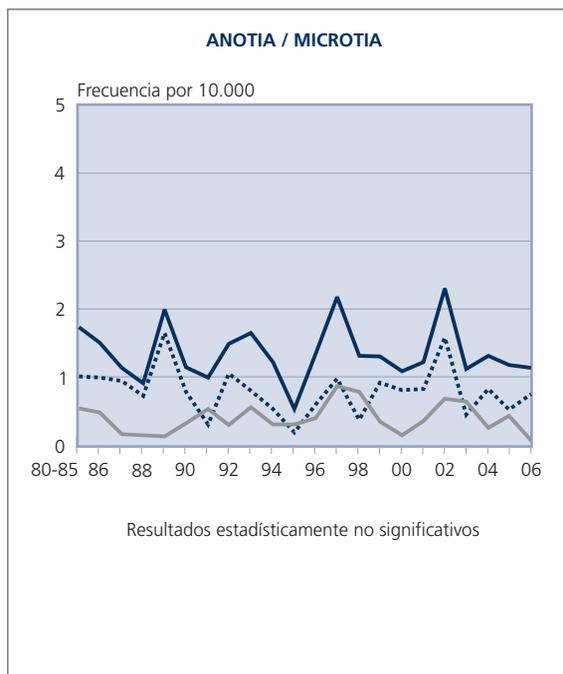
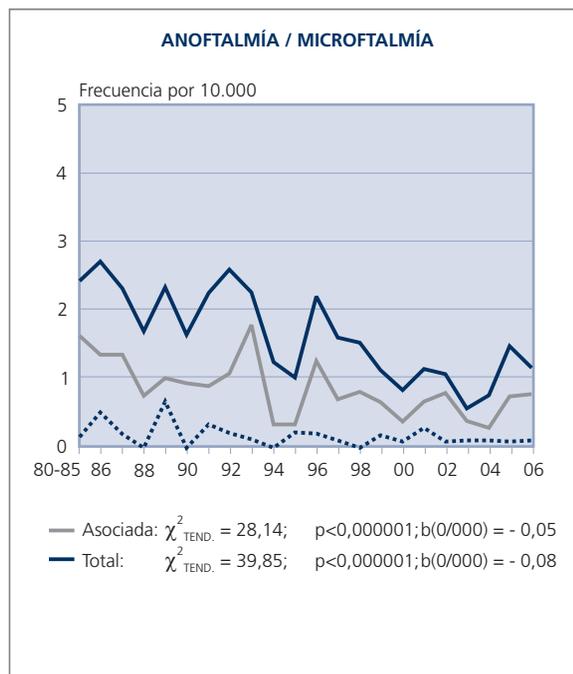
**GRÁFICAS 1**  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 RECIÉN NACIDOS,**  
**DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2006**

— Total  
 ..... Aislados  
 — Asociados



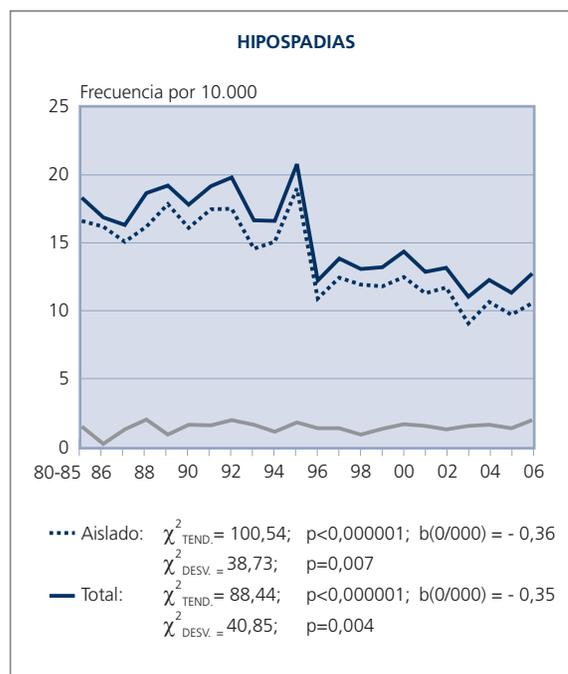
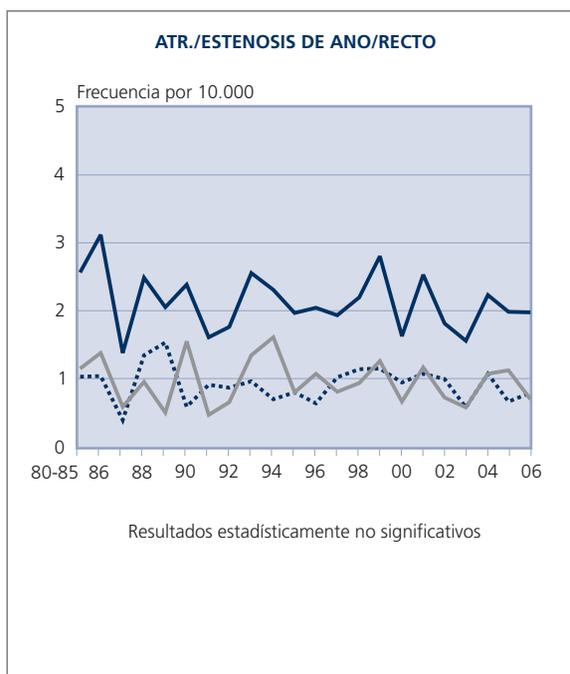
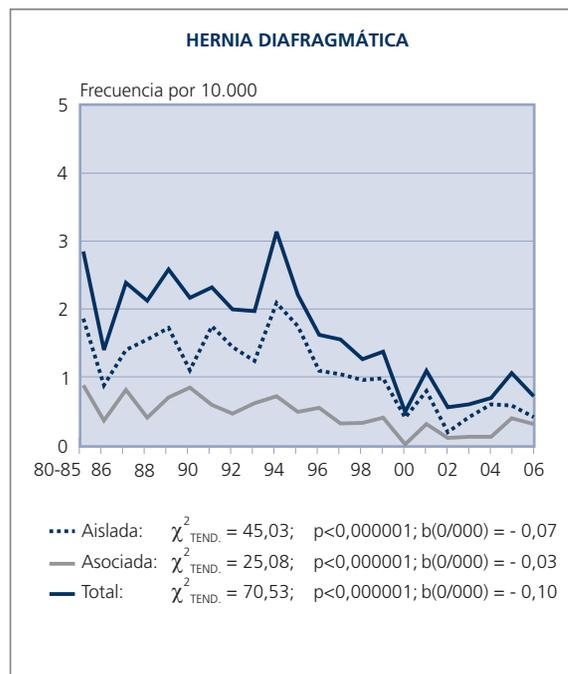
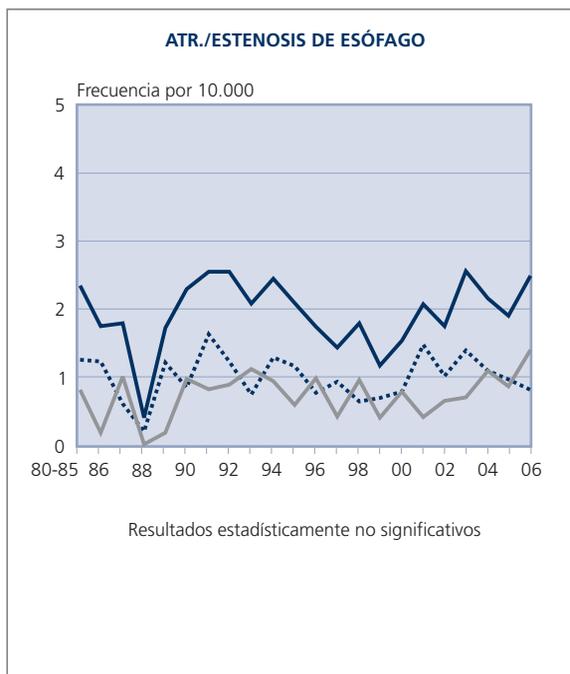
**GRÁFICAS 1 (continuación)**  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 RECIÉN NACIDOS,**  
**DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2006**

— Total  
 ..... Aislados  
 — Asociados



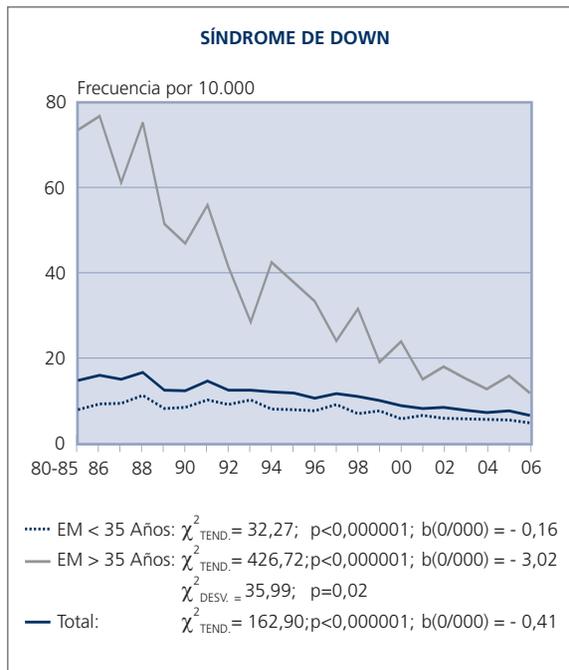
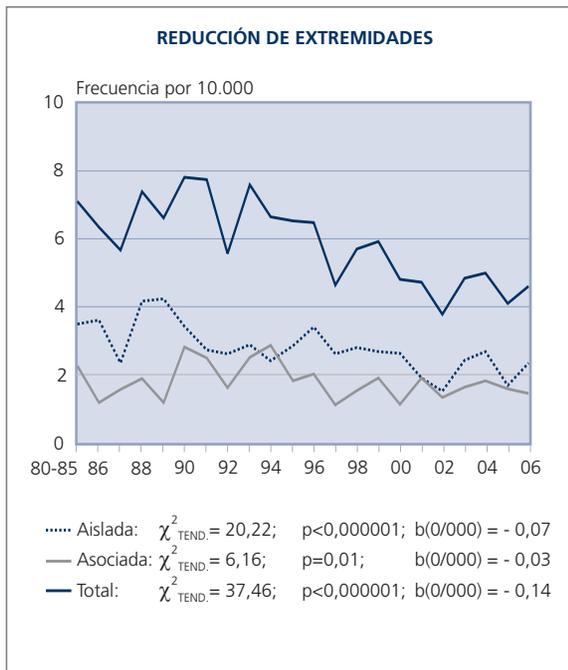
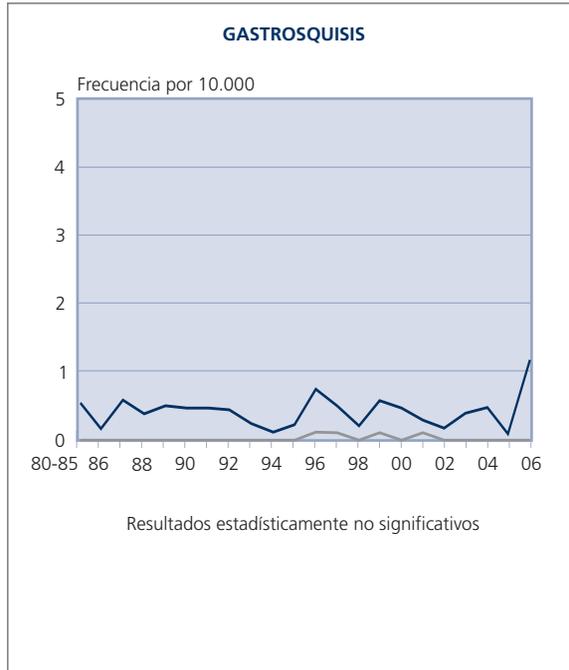
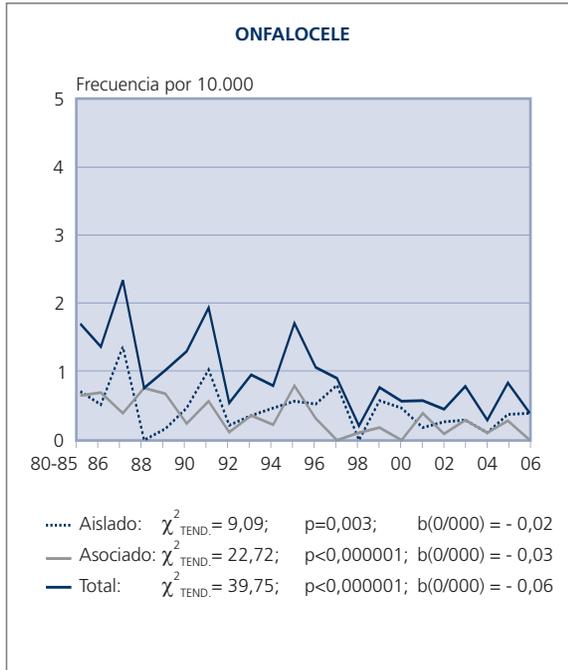
**GRÁFICAS 1 (continuación)**  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 RECIÉN NACIDOS,**  
**DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2006**

— Total  
 ..... Aislados  
 — Asociados



**GRÁFICAS 1 (continuación)**  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 RECIÉN NACIDOS,**  
**DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2006**

— Total  
 ..... Aislados  
 — Asociados



ta, la registrada en cualquier momento posterior. Al pie de cada una de las gráficas se indican los siguientes datos procedentes del *análisis de regresión lineal*:

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

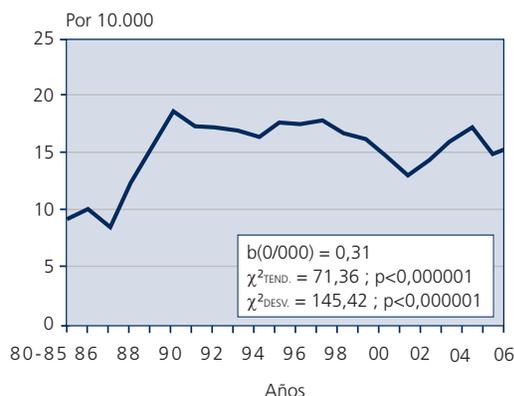
Como resultado de este tipo de análisis, se ha podido comprobar (Gráficas-1) que, como se viene observando en los análisis anteriores, todas las tendencias significativas han sido de descenso. Para 12 de los 16 defectos estudiados, la distribución del *total de casos* muestra una tendencia decreciente estadísticamente significativa, aunque para algunos de ellos el descenso no ha sido lineal, sino que se desvía significativamente de la linealidad. Estos descensos son fundamentalmente atribuibles al impacto (directo o indirecto) de las IVEs sobre la frecuencia neonatal, salvo en el caso del hipospadias. Para 8 de los 12 defectos el descenso se ajusta a un modelo lineal: *espina bífida, encefalocele, anoftalmía/microftalmía, labio leporino (con o sin paladar hendido), hernia diafragmática, onfalocele, defectos por reducción de extremidades y el total de casos con síndrome de Down*. Por el contrario, para la *anencefalia, hidrocefalia,*

*fisura del paladar, e hipospadias*, el descenso global no ha sido lineal. La desviación de la linealidad, en algunos casos, es resultado de las diferencias existentes entre los distintos hospitales en cuanto a sus posibilidades diagnósticas (pre y postnatales). Esto es debido, como se vio en el análisis por Comunidades Autónomas, a que no en todas ellas se implementan a la vez las mismas tecnologías. Para la mayoría de los 12 defectos, la disminución de la frecuencia afecta tanto a los casos aislados como a los asociados a otras anomalías del desarrollo; sólo en el caso de la hidrocefalia y el hipospadias, el descenso se ha objetivado únicamente para las formas aisladas, mientras que en la anoftalmía/microftalmía el descenso sólo ha afectado significativamente a los casos polimalformados (por la dificultad de detección prenatal de las formas aisladas de este defecto).

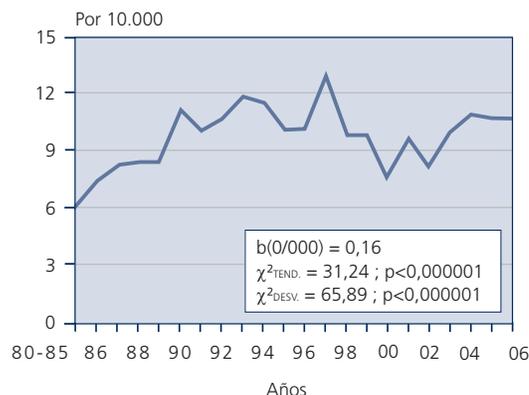
En relación con el *hipospadias*, como ya se ha comentado en ediciones anteriores del Boletín del ECEMC, la distribución secular de su frecuencia al nacimiento ha sido muy peculiar, ya que fue prácticamente estable (entre 16 y 20,49 por 10.000) hasta 1995, en el año 96 se produjo un importante descenso (hasta 12,02 por 10.000), y desde entonces se ha mantenido en esos niveles significativamente inferiores. Dicha distribución de la frecuencia de hipospadias en España, como ya se ha indicado, fue objeto de una detallada investigación<sup>16</sup>, sin que se haya podido identificar hasta la fecha el factor causante del mencionado descenso de la frecuencia.

En cuanto a la intensidad de los descensos registrados, el más notable ha sido el del *síndrome de Down*, del cual se registran cada año un promedio de 4,1 niños menos con el síndrome por cada 100.000 nacimientos (0,41 por 10.000).

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



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



Dicho descenso es mucho más acusado en el grupo de madres cuya edad es igual o superior a 35 años, que es el grupo de edad al que van dirigidos de forma más intensa los planes de diagnóstico prenatal, y fue más marcado en los primeros lustros tras la aprobación de las IVEs en España. Los motivos por los que la distribución de la frecuencia en este grupo de edad materna se aleja del modelo de regresión lineal, son los mismos que se han comentado más arriba.

Aunque, como se puede apreciar, la tendencia de descenso a lo largo del tiempo afecta a muchos defectos, hay otros, sin embargo, para los que no se observa esa tendencia decreciente, como se muestra, por ejemplo, en las Gráficas 2 y 3. En ellas se ha representado la distribución anual de la frecuencia neonatal de los defectos congénitos cardiovasculares (Gráfica 2) y de los defectos renales (excluyendo la agenesia renal bilateral) y de la vía urinaria (Gráfica 3). Se trata de defectos cuya frecuencia al nacimiento está fuertemente relacionada con las posibilidades de detección (pre- y post-natal), fundamentalmente mediante ecografía, que se han incrementado progresivamente a lo largo del tiempo. El hecho de que sean mayores las posibilidades de detección de estos defectos determina, por una parte, que se estén interrumpiendo más gestaciones por este motivo y, por otra, que se estén detectando defectos menos graves, que hace sólo unos años, se diagnosticaban después del nacimiento. Por el momento, el efecto que está prevaleciendo es este último, y por ello la tendencia global que se viene registrando es de incremento.

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

En los estudios de vigilancia epidemiológica, se suelen analizar la distribución temporal, la distribución geográfica y la distribución témporo-espacial, con el fin de determinar si la evolución temporal ha sido uniforme en todas las áreas geográficas. En este trabajo, la distribución geográfica y la témporo-espacial se han realizado por Comunidades Autónomas, ya que cada una suele tener ciertas características específicas, incluyendo planes socio-sanitarios propios que, como ya se ha comentado más arriba, pueden establecer determinadas diferencias entre ellas.

Para el análisis témporo-espacial se han seleccionado 18 defectos congénitos, que son los que habitualmente se vienen estudiando bajo este prisma en el ECEMC. En las Tablas 5 a 10 figura la distribución de la frecuencia al nacimiento de los defectos considerados, en cada Comunidad Autónoma y para el total del ECEMC, en los mismos tres periodos

de tiempo establecidos. En cada una de esas 6 tablas se incluyen los datos correspondientes a 3 de los defectos. El análisis témporo-espacial se ha realizado aplicando dos tipos de pruebas: para el análisis horizontal de las frecuencias registradas para cada defecto en los 3 periodos estudiados, en cada Autonomía, se aplicó la prueba de tendencia lineal; para la comparación vertical de los datos de las distintas Comunidades en cada período, se empleó la prueba de homogeneidad geográfica. Los resultados estadísticamente significativos de la prueba de tendencia lineal para cada Comunidad Autónoma se han marcado con asteriscos a la derecha de la frecuencia registrada en el año 2006: un asterisco indica que ha habido una tendencia decreciente estadísticamente significativa, y con dos asteriscos se han marcado los incrementos estadísticamente significativos en la frecuencia neonatal. El resultado de la prueba de homogeneidad geográfica (análisis vertical para cada período de tiempo) se incluye en la parte inferior de las tablas, habiendo señalado con un signo "+" los resultados estadísticamente significativos (y con un signo "-" los no significativos). El hecho de obtener un resultado significativo en la prueba de homogeneidad geográfica implica, como se explicó en el apartado de Métodos, que la distribución geográfica es heterogénea y que hay diferencias entre las frecuencias registradas en las diversas Autonomías.

Para el **análisis temporal por Comunidades Autónomas** interesa conocer, como referencia, cuál ha sido la evolución temporal de la frecuencia total de cada defecto en el ECEMC, que figura en la parte inferior de las Tablas 5 a 10. No se ha producido incremento significativo alguno, y 13 de los 18 defectos han experimentado descensos estadísticamente significativos. Tales defectos son: *anencefalia*, *espina bifida*, *encefalocele*, *anoftalmia/microftalmia*, *fisura del paladar*, *labio leporino*, *hernia diafragmática*, *agenesia renal bilateral*, *onfalocele*, *otros defectos de la pared corporal -excluyendo onfalocele y gastrosquisis-*, *defectos por reducción de extremidades*, *síndrome de Down* e *hipospadias*. En este análisis no se ha detectado el descenso global de la frecuencia de hidrocefalia, que sí se apreció al efectuar el análisis de la distribución temporal año a año (Gráficas-1). Esto es debido a que la evolución de su frecuencia no ha sido constante, sino sujeta a oscilaciones, y al agrupar los datos por periodos se está efectuando un promedio que impide tener en cuenta esas oscilaciones. Los descensos objetivados son debidos, fundamentalmente y salvo, como ya se ha comentado, en el caso del hipospadias, al impacto de las IVEs sobre la frecuencia al nacimiento.

Los descensos que se han observado en los datos globales del ECEMC, en relación con la distribución temporal de las frecuencias de los defectos estudiados, son también estadísticamente significativos en muchas Comunidades

Autónomas (Tablas 5 a 10), y no es significativo en todas debido, aparte del tamaño muestral, a que el acceso de las distintas poblaciones al diagnóstico prenatal es progresivo, por lo que en las diferentes CC.AA. no se alcanza al mismo tiempo el descenso de la frecuencia.

Los únicos incrementos estadísticamente significativos registrados en la frecuencia se refieren a la *atresia/estenosis de esófago* en Castilla-La Mancha (Tabla 8), la *atresia/estenosis de ano/recto* en Canarias (Tabla 8), la *gastrosquisis* también en Canarias (Tabla 9), y el *hipospadias* en Castilla y León (Tabla 10):

- El incremento de *atresia/estenosis de esófago* en Castilla-La Mancha, es debido al registro de 8 casos en el año 2006 en esta Comunidad. Al analizar detalladamente sus historias, se observa que no proceden de un área localizada de Castilla-La Mancha, y no presentan, aparentemente, ninguna característica común que pudiera hacer pensar en un único factor causal circunscrito al área de esta Comunidad. Por otra parte, uno de los casos era una embrio-fetopatía por diabetes materna, y al descartar dicho caso de los análisis, el incremento deja de ser estadísticamente significativo, lo cual resta fuerza a la hipótesis de causalidad relacionada con una posible acumulación de factores causales localizados en Castilla-La Mancha.
- En cuanto al incremento de la frecuencia de *atresia/estenosis de ano/recto* en Canarias, es debido al nacimiento de 3 casos en 2006, de los cuales uno tenía otro hermano con la misma afectación, lo que, habiendo excluido la diabetes materna, podría sugerir un componente genético en esta familia que determinara o incrementara el riesgo de aparición de este defecto. Al eliminar ese caso del análisis de regresión, ya no se observa incremento estadísticamente significativo.
- Por lo que se refiere al aumento de la frecuencia de *gastrosquisis* en Canarias, éste es atribuible al nacimiento de 8 casos en 2006 en la isla de Tenerife (que es la única que en el momento actual colabora en el ECEMC), más concretamente en el Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, entre los meses de mayo y noviembre. Dada la relación conocida de este defecto con las edades maternas más jóvenes<sup>17</sup>, se analizó la edad materna de los casos, y se pudo constatar que, de los 8 casos, 5 eran hijos de mujeres de menos de 22 años. Otro de los factores de riesgo descritos en relación con este defecto, es el hecho de que la madre haya tenido diferentes parejas<sup>18</sup> y, de los 8 casos registrados, 4 habían tenido hijos con otras parejas, por lo que ésta podría ser también una de las claves del incremento. La etnia de las familias no parece relacionada con este hallazgo, aunque uno de los casos era de procedencia cubana y otro ecuatoriana. Por otra parte,

se examinaron minuciosamente sus historias, y no se encontró en ellas ningún otro factor común que pudiera estar vinculado sólo a Canarias y que permitiera establecer una relación causa-efecto con la gastrosquisis. Sin embargo, al investigar el área geográfica concreta de la que procedían, en 5 de los 8 casos (2 de ellos de madres de menos de 22 años, y 3 que habían cambiado de pareja) la gestación transcurrió en un diámetro de unos 15 kilómetros, en el sur de la isla de Tenerife. Por ello, este hallazgo se ha comunicado al responsable de la colaboración del hospital en el que nacieron los casos, y a las autoridades sanitarias pertinentes, para tratar de indagar acerca de posibles agentes responsables de este incremento local, con el fin de prevenir nuevos casos. Por otra parte, es también muy probable que el incremento se deba sólo a una variación estocástica, ya que durante todo el año 2005 sólo hubo un caso en este hospital, y en los seis primeros meses de 2007, no ha habido ninguno. No obstante, se mantendrá bajo observación la evolución de la frecuencia de este defecto en la isla de Tenerife.

- En relación con el incremento de *hipospadias* en Castilla y León, es debido al registro de 13 casos en 2006 en esta Comunidad. Analizadas las frecuencias de este defecto en 2006 en cada uno de los hospitales de Castilla y León que colaboran en el ECEMC, se ha podido constatar que los que presentaron frecuencias significativamente superiores a la esperada el pasado año fueron el Hospital Virgen de la Concha, de Zamora, y el Hospital Comarcal de Medina del Campo. Se han examinado detenidamente las historias de los casos registrados en estos hospitales y no se ha encontrado en ellos ninguna característica que pudiera hacer pensar en un factor común circunscrito al área de la que proceden los casos, y no se puede descartar que también sea una variación estocástica. No obstante, se mantendrá una especial vigilancia de este defecto en Castilla y León, así como en el resto de las Comunidades.

Con respecto al **análisis de homogeneidad geográfica por períodos**, parece que hay una tendencia progresiva hacia la homogeneización de las frecuencias de los diferentes defectos. El hecho de que las frecuencias hayan tendido a igualarse con el tiempo en las distintas Autonomías, pone de manifiesto la homogeneización en los procedimientos de diagnóstico prenatal, en la disponibilidad de medios, y en los planes de detección precoz de diversas patologías, como el síndrome de Down, o los defectos del tubo neural, que se han ido implantando en todas las Comunidades. En el último año, la distribución geográfica de la frecuencia de los defectos estudiados sólo ha sido heterogénea para la *gastrosquisis* y el *hipospadias*. En el caso de

TABLA 5

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

	<i>Anencefalia</i>			<i>Espina bífida</i>			<i>Encefalocele</i>		
	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006
Andalucía .....	4,54	0,86	0,00*	3,78	2,68	2,46	1,01	0,46	0,00
Aragón .....	-	0,77	0,00	-	2,69	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias .....	3,89	0,28	0,00*	1,94	1,12	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares(a) .....	0,00	0,00	0,00	13,42	1,92	0,00*	0,00	0,00	0,00
Canarias .....	0,00	0,00	0,00	3,21	2,32	0,00	6,43	0,33	0,00*
Cantabria.....	-	0,00	0,00	-	1,81	0,00	-	0,20	0,00
Castilla-La Mancha.....	5,08	1,14	0,86*	4,14	2,74	0,00*	1,32	0,55	0,00*
Castilla y León .....	4,36	1,30	0,00*	4,76	2,73	0,00*	1,39	0,48	1,47
Cataluña .....	5,61	0,40	0,00*	5,89	2,17	0,00*	1,68	0,23	0,00*
Comunidad Valenciana .....	3,54	0,48	0,00*	2,53	1,75	2,06	0,51	0,56	0,00
Extremadura .....	1,89	1,23	0,00	2,84	1,56	0,00	0,95	0,22	0,00
Galicia .....	4,28	1,00	0,00*	5,99	3,20	0,00*	1,71	0,40	0,00*
La Rioja .....	6,28	0,35	0,00*	5,49	1,05	0,00*	0,78	0,35	0,00
Comunidad de Madrid .....	4,81	0,91	0,00*	3,21	2,31	0,00	1,60	0,73	0,00
Región de Murcia .....	7,08	0,97	0,00*	8,85	3,97	2,11*	1,77	0,76	0,00
Comunidad Foral de Navarra .....	3,85	0,31	-	7,07	1,53	-	0,64	0,92	-
País Vasco .....	5,05	0,48	0,00*	4,27	2,90	0,00*	0,78	0,39	0,00
Andorra .....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
<b>Total: .....</b>	<b>4,65</b>	<b>0,79</b>	<b>0,10*</b>	<b>4,73</b>	<b>2,54</b>	<b>0,88*</b>	<b>1,28</b>	<b>0,47</b>	<b>0,10*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	8,53	31,60	7,72	18,58	35,67	13,55	11,50	16,43	13,95
p<0,05: .....	—	+	—	—	+	—	—	—	—

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 6

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

	<i>Hidrocefalia</i>			<i>Anoftalmía o Microftalmía</i>			<i>Anotia/Microtia (b)</i>		
	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006
Andalucía .....	4,28	3,34	4,10	2,52	1,16	2,46	1,51	1,26	0,00
Aragón .....	-	4,23	0,00	-	0,77	5,22	-	1,92	10,43
Principado de Asturias .....	3,89	4,22	0,00	1,94	1,41	0,00	0,00	0,84	0,00
Islas Baleares (b) .....	4,47	2,56	5,19	0,00	0,00	0,00	0,00	1,28	0,00
Canarias .....	3,21	4,98	7,00	6,43	1,99	0,00	0,00	1,00	0,00
Cantabria.....	-	3,22	0,00	-	0,60	0,00	-	1,41	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,64	4,02	4,28	2,82	1,74	2,57	1,69	1,55	3,42
Castilla y León .....	3,57	4,58	7,33	4,17	2,80	1,47	2,38	1,43	0,00
Cataluña .....	4,21	4,05	4,10	0,84	0,85	1,02	2,24	1,31	2,05
Comunidad Valenciana .....	3,04	3,03	4,13	3,54	1,59	0,00*	1,01	1,12	1,38
Extremadura .....	3,78	3,12	2,97	5,67	1,56	0,00*	1,89	1,34	0,00
Galicia .....	4,50	2,30	0,00*	1,28	1,40	0,00	1,50	1,30	0,00
La Rioja .....	3,92	1,05	0,00*	0,78	0,00	0,00	0,78	1,40	0,00
Comunidad de Madrid .....	4,81	3,89	2,17	4,01	2,19	2,17	1,60	1,10	2,17
Región de Murcia .....	2,66	3,77	1,40	0,00	1,89	1,40	2,66	1,83	0,70
Comunidad Foral de Navarra .....	3,85	3,05	-	3,21	0,92	-	2,57	1,83	-
País Vasco .....	4,47	3,58	5,95	1,36	1,16	0,00	1,94	1,64	0,00
Andorra .....	-	5,01	-	-	0,00	-	-	2,51	-
<b>Total: .....</b>	<b>3,87</b>	<b>3,66</b>	<b>3,73</b>	<b>2,46</b>	<b>1,55</b>	<b>1,18*</b>	<b>1,78</b>	<b>1,40</b>	<b>1,18</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	4,85	22,91	10,47	30,25	42,49	11,60	6,24	8,56	25,62
p<0,05: .....	—	—	—	+	+	—	—	—	—

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

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

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

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

TABLA 7

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

	<i>Fisura paladar</i>			<i>Labio leporino ± fisura paladar</i>			<i>Hernia diafragmática</i>		
	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006
Andalucía .....	3,78	4,45	4,93	8,06	4,25	1,64*	2,52	1,11	1,64
Aragón .....	-	4,23	0,00	-	4,23	5,22	-	1,15	0,00
Principado de Asturias .....	1,94	5,90	0,00	5,83	6,75	0,00	9,72	1,41	0,00*
Islas Baleares(a) .....	0,00	7,69	0,00	4,47	3,20	5,19	0,00	0,00	0,00
Canarias .....	3,21	4,15	7,00	9,64	5,31	4,67	3,21	1,33	0,00
Cantabria.....	-	4,23	0,00	-	6,44	0,00	-	0,60	0,00
Castilla-La Mancha.....	7,16	4,75	5,13	4,52	5,71	5,13	2,82	1,42	0,86*
Castilla y León .....	3,77	4,10	5,87	8,33	5,46	7,33	3,77	2,32	0,00*
Cataluña .....	3,93	5,36	4,10	8,14	5,30	5,12	1,96	1,94	0,00
Comunidad Valenciana .....	4,05	3,75	2,06	3,54	4,22	6,19	2,02	1,12	0,00
Extremadura .....	6,62	5,91	1,49	5,67	5,35	4,46	3,78	1,34	1,49
Galicia .....	6,64	3,60	2,66*	5,14	4,60	2,66	1,93	1,70	2,66
La Rioja .....	7,06	2,10	0,00*	5,49	4,20	0,00	3,92	1,40	0,00
Comunidad de Madrid .....	4,41	3,04	4,34	7,22	5,17	2,17	2,01	0,97	0,00
Región de Murcia .....	5,31	4,28	3,51	7,97	5,86	4,21	2,66	2,09	0,70
Comunidad Foral de Navarra .....	3,21	3,97	-	7,07	3,97	-	5,78	2,14	-
País Vasco .....	6,61	4,54	1,49*	6,22	4,74	2,97	2,14	1,45	1,49
Andorra.....	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
<b>Total:.....</b>	<b>5,20</b>	<b>4,37</b>	<b>3,53*</b>	<b>6,49</b>	<b>5,12</b>	<b>4,32*</b>	<b>2,80</b>	<b>1,50</b>	<b>0,69*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	18,04	28,76	9,11	14,48	18,34	7,27	21,11	26,97	8,25
p<0,05: .....	—	+	—	—	—	—	—	—	—

\*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 8

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

	<i>Atresia/estenosis de esófago</i>			<i>Atresia/estenosis de ano/recto</i>			<i>Agenesia renal bilateral</i>		
	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006
Andalucía .....	3,78	1,82	2,46	2,77	2,12	4,10	0,00	0,25	0,00
Aragón .....	-	2,31	0,00	-	0,77	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias .....	1,94	3,37	0,00	7,77	1,41	6,06	1,94	0,56	0,00
Islas Baleares(a) .....	4,47	3,20	5,19	8,95	2,56	5,19	0,00	0,00	0,00
Canarias .....	12,85	3,65	0,00*	0,00	1,49	7,00**	0,00	0,17	0,00
Cantabria.....	-	1,81	0,00	-	0,81	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	1,88	2,06	6,84**	3,01	2,10	1,71	0,19	0,37	0,00
Castilla y León .....	2,58	2,12	2,93	2,38	2,53	0,00	0,99	0,75	0,00
Cataluña .....	2,81	1,42	3,07	2,81	2,22	1,02	1,12	0,40	0,00
Comunidad Valenciana .....	1,52	1,20	1,38	1,01	1,67	1,38	0,51	0,24	0,00
Extremadura .....	0,95	2,34	1,49	1,89	3,23	0,00	0,95	0,45	0,00
Galicia .....	1,28	1,80	2,66	2,78	2,80	2,66	0,43	0,20	0,00
La Rioja .....	0,78	1,05	0,00	7,06	0,70	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid .....	2,81	1,52	0,00	0,40	1,58	2,17	0,00	0,24	0,00
Región de Murcia .....	0,89	1,99	0,70	2,66	2,34	1,40	0,89	0,61	0,00
Comunidad Foral de Navarra .....	4,50	1,83	-	2,57	2,14	-	0,64	0,61	-
País Vasco .....	1,55	1,45	4,46	1,55	2,13	1,49	0,78	0,19	0,00
Andorra.....	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
<b>Total:.....</b>	<b>2,30</b>	<b>1,89</b>	<b>2,45</b>	<b>2,54</b>	<b>2,08</b>	<b>1,96</b>	<b>0,58</b>	<b>0,36</b>	<b>0,00*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	30,81	26,23	17,17	29,52	24,83	15,23	11,56	19,47	-
p<0,05: .....	+	—	—	+	—	—	—	—	—

\*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\*: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 9

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

	Onfalocele			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (b)		
	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006
Andalucía .....	0,50	1,06	0,00	1,26	0,30	0,00*	0,50	0,00	0,82
Aragón .....	-	1,54	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias .....	0,00	0,56	0,00	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares(a) .....	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00*
Canarias .....	0,00	0,50	2,33	0,00	1,49	18,67**	0,00	0,00	0,00
Cantabria.....	-	0,60	0,00	-	0,40	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,45	0,91	0,00*	0,38	0,27	0,86	0,19	0,14	0,00
Castilla y León .....	2,58	1,16	0,00*	0,40	0,27	0,00	0,40	0,20	0,00
Cataluña .....	0,28	0,68	0,00	0,56	0,17	3,07	0,00	0,17	0,00
Comunidad Valenciana .....	0,00	0,72	0,69	0,51	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Extremadura .....	1,89	1,89	0,00	0,00	0,56	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia .....	1,93	1,00	2,66	0,64	0,70	0,00	0,21	0,30	0,00
La Rioja .....	3,14	0,35	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid .....	1,20	0,79	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00	0,30	0,00
Región de Murcia .....	2,66	0,97	0,70	0,00	0,71	0,00	0,00	0,25	0,00
Comunidad Foral de Navarra .....	1,28	0,92	-	1,28	0,00	-	0,64	0,00	-
País Vasco .....	2,53	0,48	0,00*	0,58	0,68	0,00	0,78	0,00	0,00*
Andorra.....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
<b>Total:.....</b>	<b>1,70</b>	<b>0,90</b>	<b>0,39*</b>	<b>0,55</b>	<b>0,37</b>	<b>1,18</b>	<b>0,34</b>	<b>0,12</b>	<b>0,10*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	21,66	21,31	12,26	11,16	47,39	123,45	19,99	20,12	7,37
p<0,05: .....	—	—	—	—	+	+	—	—	—

\*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\*: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

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

TABLA 10

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

	Reducción extremidades			Síndrome de Down			Hipopspadias		
	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006	1980-1985	1986-2005	2006
Andalucía .....	6,80	4,96	7,39	15,37	13,05	5,75*	12,35	13,76	18,06
Aragón .....	-	5,77	0,00	-	10,38	0,00	-	7,69	10,43
Principado de Asturias .....	5,83	7,31	0,00	23,32	10,96	6,06*	33,04	16,02	18,18*
Islas Baleares(a) .....	8,95	1,92	0,00	4,47	12,17	0,00	22,37	21,78	5,19
Canarias .....	12,85	5,81	2,33	12,85	7,80	7,00	16,07	8,96	0,00*
Cantabria.....	-	5,03	0,00	-	9,87	37,88	-	26,79	75,76
Castilla-La Mancha.....	7,34	6,81	5,13	15,63	12,20	3,42*	19,02	15,95	17,96
Castilla y León .....	5,95	8,33	7,33	14,68	12,15	5,87*	11,51	15,02	19,06**
Cataluña .....	8,14	5,07	9,22	16,55	8,21	6,15*	22,44	17,38	14,35*
Comunidad Valenciana .....	5,57	4,06	3,44	10,63	7,33	6,19	19,23	12,59	4,81*
Extremadura .....	0,95	6,69	1,49	15,13	10,36	7,43	17,02	20,17	7,43
Galicia .....	8,13	3,90	2,66*	12,63	7,61	2,66*	20,12	13,31	21,25*
La Rioja .....	11,77	2,80	0,00*	12,55	8,04	0,00	24,32	19,59	16,92
Comunidad de Madrid .....	5,22	5,66	6,51	16,45	12,90	4,34*	15,65	11,13	13,01
Región de Murcia .....	7,97	5,96	2,81	22,13	11,97	11,24*	16,82	17,83	11,94
Comunidad Foral de Navarra .....	8,99	7,93	-	14,78	15,56	-	28,91	13,12	-
País Vasco .....	7,19	5,90	4,46	13,60	8,80	7,44*	18,07	7,44	5,95*
Andorra.....	-	5,01	-	-	0,00	-	-	10,03	-
<b>Total:.....</b>	<b>7,11</b>	<b>5,76</b>	<b>4,61*</b>	<b>14,78</b>	<b>10,74</b>	<b>6,38*</b>	<b>18,10</b>	<b>14,85</b>	<b>12,55*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	16,30	51,49	14,78	14,66	82,73	19,44	45,02	181,16	44,86
p<0,05: .....	—	+	—	—	+	—	+	+	+

\*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\*: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

la *gastrosquisis*, la heterogeneidad geográfica del año 2006 viene determinada por la frecuencia relativamente elevada registrada en Canarias, y que ya ha sido comentada más arriba, siendo homogénea la distribución geográfica en el resto de las Comunidades. Por lo que se refiere al *hipospadias*, se ha podido comprobar que la heterogeneidad en el año 2006 viene determinada fundamentalmente por la baja frecuencia registrada en la Comunidad Valenciana y la frecuencia relativamente elevada en Cantabria. En la Comunidad Valenciana se observaron sólo 4 casos cuando el número esperado era de 18. En Cantabria, sin embargo, se observaron 4 casos, lo que representa una frecuencia 6 veces superior a la esperada. Esos 4 casos nacieron en el último trimestre del año, por lo que de nuevo puede ser un hecho estocástico. Por lo demás, no se apreció en las historias de los casos ninguna característica que haga pensar en un factor causal común, que pudiera haber actuado en el área de Cantabria. Aún así, se mantendrá bajo estrecha vigilancia la frecuencia de hipospadias en esta Comunidad.

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

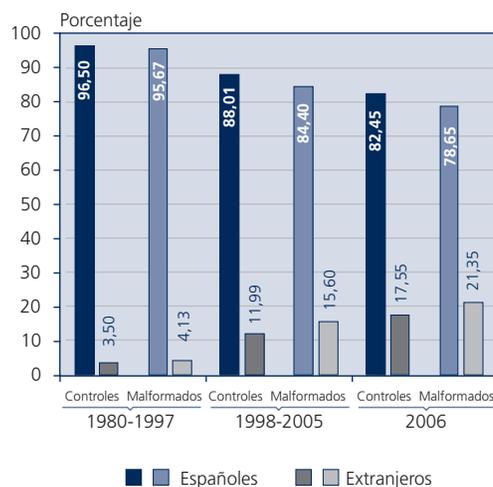
Está claro que estas dos variables vienen cobrando una gran importancia en España, debido al incremento progresivo de la población inmigrante. En el ECEMC ha habido siempre una especial sensibilidad en lo que respecta a este tema, y se ha considerado que, dado que los grupos de inmigrantes tienen, por lo general, unas características étnicas, genéticas y socio-sanitarias diferentes a las de la población autóctona española, éstas pueden afectar a la frecuencia de defectos congénitos. De hecho, en un trabajo realizado en el ECEMC<sup>19</sup>, se pudo constatar la diferencia entre las distintas etnias en lo que respecta a la frecuencia de los defectos congénitos. Por este motivo, desde hace ya algunos años se vienen vigilando estas variables en el ECEMC.

En la Gráfica 4 se puede apreciar la distribución de los padres de los recién nacidos registrados en el ECEMC (casos y controles), según su **país de procedencia**, en tres periodos de tiempo: 1980-1997, 1998-2005, y en el año 2006. El porcentaje de padres de procedencia extranjera ha aumentado de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, tanto entre los casos como entre los controles, tal como se indica al pie de la gráfica. Dicha cifra ha pasado desde el 3,50% y 4,13% registrados respectivamente para casos y controles en el primer periodo considerado, hasta el 17,55% y 21,35% observados en 2006. Es decir, que el porcentaje se ha quintuplicado en los últimos 9 años, y en base a los datos del ECEMC parece que sigue creciendo. El porcentaje registrado en el ECEMC en 2006 es simi-

lar, e incluso algo superior en el caso de los malformados, al 16,46% publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre el Movimiento Natural de la Población<sup>20</sup>, basado en los datos provisionales para el año 2006. Hay que destacar que el porcentaje de padres extranjeros entre los niños malformados es superior al registrado entre los niños sin defectos congénitos (controles), en los 3 periodos estudiados, lo que pone de manifiesto el mayor riesgo de tener un hijo con defectos congénitos entre los grupos de extranjeros en nuestro país, posiblemente en relación con su situación socio-sanitaria, por lo que éstos pueden ser grupos diana a los que habría que dirigir campañas preventivas específicas.

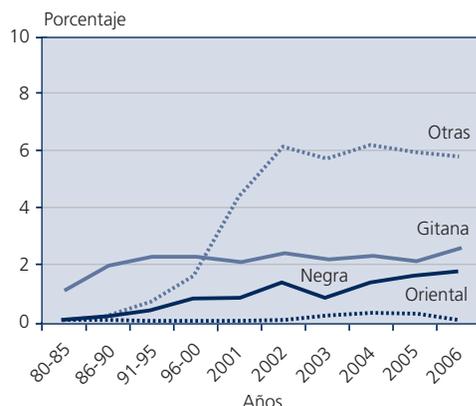
La Gráfica 5 incluye la distribución temporal de los controles por etnias diferentes a la blanca. El único grupo étnico para el cual no se ha registrado un incremento estadísticamente significativo con el tiempo ha sido la etnia oriental. Hay que tener en cuenta que lo que se analiza en el ECEMC son datos correspondientes a partos hospitalarios, lo que supone que el incremento mostrado en la gráfica para alguno de los grupos étnicos considerados, como la etnia gitana, puede ser reflejo, no tanto del aumento del número de mujeres de dicha etnia que tienen hijos en España, sino de la progresiva incorporación de este grupo al sistema sanitario. De igual forma, cabe la posibilidad de que en alguna de las etnias, los partos domiciliarios sean más

GRÁFICA 4  
DISTRIBUCIÓN SEGÚN PAÍS DE PROCEDENCIA DE LOS PADRES DE LOS MALFORMADOS Y CONTROLES DEL ECEMC EN 3 PERIODOS DE TIEMPO



Controles:  $\chi^2_{TEND} = 1012,06$   $p < 0,000001$   
 Malformados:  $\chi^2_{TEND} = 1470,31$   $p < 0,000001$

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



Etnia	$\chi^2_{TEND.}$	b	p
Negra	135,40	19,47	<0,000001
Oriental	0,90	0,52	No significativa
Gitana	18,39	13,45	0,00002
Otras	779,11	82,00	<0,000001

frecuentes que en la etnia blanca, en cuyo caso, las cifras reales podrían ser algo superiores a las mostradas en la gráfica. En la etnia blanca, lo que se registra es un descenso estadísticamente significativo.

En base a estos datos, parece clara la importancia de considerar la etnia y la procedencia geográfica de los padres a la hora de efectuar estudios epidemiológicos sobre defectos congénitos en España, tanto cuando se abordan aspectos meramente descriptivos como cuando se llevan a cabo estudios analíticos de investigación sobre agentes causales en nuestro medio.

### Comentario Final Sobre la Utilidad de los Datos Expuestos en este Capítulo

Aunque los defectos congénitos constituyen un gran grupo de patologías de muy baja frecuencia, su importancia sanitaria no es despreciable, ya que en conjunto constituyen la primera causa de mortalidad y morbilidad infantil en los países desarrollados, como España. Es más, por la discapacidad que conllevan, son una importante fuente de dependencia que tiene como característica que va a existir desde el nacimiento y durante toda la vida de las personas afectadas si no pueden ser tratados y/o corregidos. Además, si el

tratamiento y/o corrección son posibles, conllevan un coste personal y económico muy considerables. Por tanto, su efecto sobre la salud pública, la asistencia sanitaria y la social, no es algo que pueda ignorarse, por lo que la investigación de sus frecuencias y sus causas es fundamental tanto para la identificación de posibles tratamientos como para su prevención.

El conocimiento de sus frecuencias es esencial, porque nos ofrece la información necesaria para el establecimiento de los recursos sanitarios y sociales precisos y específicos, para su correcta atención. Pero como las frecuencias de cada tipo de defectos varían en relación con los potenciales cambios de los factores que las causan (sean cuales sean), es necesario analizarlas en cada lugar y momento, para que la planificación de los recursos sea la adecuada. Su desconocimiento daría lugar a una sobre-dotación de recursos socio-sanitarios si las frecuencias hubieran disminuido, o infravaloración de los mismos si aumentaron en un momento y lugar.

Todos estos aspectos los viene realizando el grupo multicéntrico y multidisciplinar del ECEMC. Y su máxima importancia radica precisamente en su estructura multicéntrica. Como es ampliamente conocido, y comentado en otros capítulos de este Boletín del ECEMC, el extraordinario avance que, desde hace menos de una década, se viene produciendo en los conocimientos científicos sobre el Genoma Humano y las patologías de causa genética, hace imprescindible que la investigación biomédica -sea del tipo que sea- se realice en forma multidisciplinaria. Sin embargo, para abordarla en patologías de muy baja frecuencia -que se han denominado "enfermedades raras (ER)"-, como los defectos congénitos, además debe hacerse en forma multicéntrica e, incluso, en grupos multinacionales (en los que el ECEMC también participa). Porque sólo acumulando muchos casos, y en forma rápida, se puede abordar tanto la investigación causal como la relacionada con las posibilidades terapéuticas. Por esto, la estructura del ECEMC, que establece la recogida de los datos necesarios para esa investigación multidisciplinaria en forma uniforme, en diferentes hospitales de todas las CC.AA., y desde hace más de 31 años, supone una riqueza científica de incalculable valor.

Por otra parte, y como cada año se muestra en el Boletín del ECEMC, así como en publicaciones en otras revistas científicas, los resultados de este Programa tienen una enorme importancia y utilidad para las autoridades sanitarias de las diferentes Comunidades. En primer lugar, porque pueden disponer no sólo de los datos globales de todo el país, sino de los de su propia región, desde hace mucho tiempo (algunas desde hace más de 31 años), así como de su evolución temporal desde entonces. También los tienen por los lugares a los que corresponden los hospitales que colabo-

ran de cada Comunidad, lo que les ofrece una información necesaria para la planificación de los recursos y, en cierto modo, para confirmar la evolución de su eficacia mediante el análisis temporal que se observa en cada Comunidad. Esto sería imposible si en la actualidad cada Autonomía decidiera establecer un registro propio. Además, dado que cada vez es mayor el número de embarazos que se interrumpen como consecuencia de defectos fetales, y que, según las últimas cifras oficiales hasta el año 2005, el 97% de las IVEs se realizan en centros privados (sin que se recojan datos de los embarazos y de las características clínico-patológicas de las IVEs), y puesto que son patologías de baja frecuencia (ER), el acúmulo de casos para la investigación causal y terapéutica en cada Comunidad, necesitaría tantos años, que sería muy costoso e ineficaz.

Por otra parte, los datos del ECEMC ofrecen también otro aspecto que tiene una gran importancia, y que consiste en el hecho de que cada Comunidad Autónoma puede analizar sus resultados comparativamente con los del resto de Comunidades. Esto es posible, porque todos los datos se recogen en la misma forma y al mismo tiempo, en todas las Comunidades Autónomas. Si un país no puede dejar de tener una perspectiva global de lo que está ocurriendo con estas ER en sus diferentes regiones, tampoco las distintas Comunidades pueden dejar de conocer cómo es su situación en relación con la del resto de regiones del país. Una visión que, además, es dinámica porque se está midiendo anualmente, lo que ofrece también la situación comparativa de su evolución temporal.

Ofrecer los resultados de todos estos aspectos, que consideramos de gran importancia, es el objetivo que se persigue con este Boletín del ECEMC, y en especial con este capítulo de Vigilancia Epidemiológica de este gran grupo de ER que son los defectos congénitos.

## Referencias

- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2005;V(4):62-85. Acceso: [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)
- Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid, 2003.
- Instituto Nacional de Estadística. Movimiento natural de la población española 2005. Ed. INE. Madrid, 2007.
- California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP). Investigating clusters of birth defects: Guidelines for a systematic approach. 1999; Acceso: <http://www.cbdmp.org/pdf/investbdclusters.pdf>
- Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for Investigating Clusters of Health Events. 1990; Acceso: <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00001797.htm>
- Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA. Public Health Response to reports of clusters. *Am J Epidemiol*. 1990;132(1 Suppl):S14-22.
- Washington State Department of Health Guidelines. 2001; Acceso: <http://www.doh.wa.gov/EHSPHL/Epidemiology/NICE/publications/ClusterProt.pdf>
- EUROCAT-Cluster Advisory Service. Cluster Investigation Protocols. 2003; Acceso: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/clusterinprot.html>
- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML, Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: treinta años de existencia del registro del ECEMC. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2006;V(5):58-81. Acceso: [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_05.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf)
- EUROCAT Working Group. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey, 2002.
- EUROCAT web page. 2007; Acceso: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html>
- ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2005 with data for 2003. Ed. ICBDSR. Roma, 2006. Acceso: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/Report2005.pdf>
- Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdoro C, Bermejo E. Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Progr Obstet Ginecol*. 2000;43:403-409.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Página web 2007; Acceso: [http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/tablas\\_figuras.htm](http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/tablas_figuras.htm)
- Bermejo E, Martínez-Frías ML. Estudio de la prevalencia de recién nacidos con anoftalmía/microftalmía en España (1980-1993). *Prog Diagn Pren*. 1995;7:211-222.
- Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L. Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. *Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol*. 2004;70:75-81.
- Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML. The incidence of gastroschisis: is also increasing in Spain, particularly among babies of young mothers. *BMJ*. 2006;332:424.
- Rittler M, Castilla EE, Chambers C, López-Camelo JS. Risk for gastroschisis in primigravidity, length of sexual cohabitation, and change in paternity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79(6):483-487.
- Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr*. 1998;48:395-400.
- INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. 2007; Acceso: <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>

**IV.**  
**ARTÍCULO ESPECIAL**

---

# EL GENOMA HUMANO. UN SISTEMA ALTAMENTE COMPLEJO

María Luisa Martínez-Frías.

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

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

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.*

## Summary

### Title: The Human Genome. An Extremely Complex System.

Since the completion of the sequence of the human genome, knowledge of the structure and function of DNA is growing dramatically. However, at the same time, studies are showing an impressive complexity in the structural and functional aspects of DNA. One of the first findings was the identification of frequent DNA variants known as *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP). More recently, and particularly since 2004, a high degree of fine scale structural variations in the human genome are being identified, which at present are globally called *Copy Number Variations/variants* (CNVs). As these CNVs are quite frequent, they have been considered polymorphisms, and are responsible for a greater individual variability than SNPs, with a genetic variation estimated in 1/800 bp, while the SNPs vary in 1/1,200 bp. The CNVs are classified into those altering the number of DNA copies, such as insertions, deletions, and duplications, and those affecting its position (translocations) or its orientation (inversions). In addition, according to the number of repeat copies and, therefore, size, CNVs are classified as (Table 2): *Large-scale Copy Variations* (LCV), *Intermediate-sized Structural Variants* (ISV) and *Low Copy Repeats* (LCR).

Although there are evidences that the CNVs, even including genes, do not necessarily have adverse effects on individuals who carry them, they may have adverse consequences even when they only include non-coding DNA (ncDNA). Some of them could alter meiotic chromosome pairing giving rise to gametes carrying unbalanced chromosome constitutions. In addition, there are several publications showing that some CNVs are related with malformations and syndromes (holoprosencephaly<sup>19</sup>, Peters anomaly<sup>24</sup>, Townes-Bröcks syndrome<sup>25</sup>, Cleidocranial dysplasia<sup>19</sup>, Campomelic dysplasia<sup>21-23</sup>, and other skeletal dysplasias<sup>26</sup>), that are due to position-effect and other types of effects such as alteration of gene dosage or the presence of unbalanced chromosomal alterations. In 2006, Redon *et al.*<sup>9</sup>, published a map with the global variation in copy numbers in each of the 46 chromosomes of the human genome.

These results parallel the identification of new transcriptional processes, that have also increased since the recognition that the number of genes in the human genome is slightly more than 1/4 of previous estimates. Several studies have recently shown that nearly the whole human genome is transcribed, and that about 98% of the human genome that is transcribed represents non-coding RNA (ncRNA). This has led to many questions regarding their functional meaning, its relationship with RNA coding proteins, and its implications in the regulation and structural organization of the genome. But, at the same time, there has been an increasing knowledge on the function of different ncRNAs that shows an intricate pattern of interrelations and imbrications. Functionally, these ncRNAs are separated into two groups. One includes the housekeeping ncRNAs that is necessary for the normal function of the cells, such as RNA of transference, nuclear RNAs, ribosomal RNAs, etc. The other group includes the ncRNAs regulators that are expressed in embryonic development during cell differentiation, or as response to different stimuli, and can affect the expression of other genes. Among these are the riboswitches and others that participate in regulating gene expression and transcription and post-transcription processes such as microRNA (miRNA) and interference RNA (iRNA). Recent studies have observed that miRNA can use the interference pathway to activate genes, which is a surprising finding<sup>41-42</sup>. Structural and functional investigations on the different ncRNAs have shown that several of them are related with some human diseases and defects (Table 4). In addition, this year, studies on introns, which are a source of miRNA in different animals (*D. melanogaster*, *C. elegans*), have identified a different class of miRNA precursors, called "mirtrons" whose function is yet unknown. However, recent studies have suggested that they may function in the regulatory biological network, and that they may also exist in other species<sup>43-44</sup>.

The recent publication of the results of the pilot study of the ENCODE Project (**ENCyclopedia Of DNA Elements**)<sup>27-28</sup>, has offered a highly complex structural and functional view of the human genome and in the structure of RNAs<sup>36</sup>, as well as the implications in the alternative transcription (splicing). In relation with this last process, the current results on the function of the alternative proteins suggest that it may not be exactly as previously considered<sup>37</sup>.

All these findings have led to the revision of previous concepts, starting by the "dogma" of the gene definition. The proposed definition, which represents a good example of the complexity of the human genome, is as follows: **The gene is a union of genomic sequences encoding a coherent set of potentially overlapping functional products**.<sup>30</sup>

This article presents a simplified general review of the most recent findings summarized above, reviewing: a) the structural variations of DNA and functional elements of the human genome, and b) the types and function of different RNAs.

Finally, as a reflection, it is clear that the DNA code is much more than the lecture of the combination of the four bases (adenine, guanine, thymine, and cytosine), and although our knowledge of their structure and function it is still very small, its high level of complexity is becoming increasingly evident. New information shows multiple and complex frameworks of different functional networks, whose products are not the sum of their components, but "emergent behaviors" in relationship with the other parts of the whole system, although its laws are still unknown. All these aspects are concordant with the characteristics of the so called "*complex systems or chaotic systems*". These, as the chaos theory postulates, do not have absence of order or causality, but a particular interrelationship that gives rise to new levels that are subject to their own emergent rules. Thus, it is possible that the rules that command the human genome are not physically or mathematically different from those that conduct the "Complex systems" regulating nature.

## Introducción

Muy pocos, en la actualidad, incluso sin tener conocimientos muy profundos sobre biología, dudan de la enorme importancia que ha tenido el descubrimiento de la estructura del ADN, seguido por el desciframiento del código genético del ser humano, y mucho más recientemente por la secuenciación de ese código. Este último paso está dando lugar a un impresionante aporte de conocimientos sobre las claves de su estructura y funcionamiento, y por ende, de la investigación sobre sus implicaciones en la aparición de numerosas patologías, tanto de las muy frecuentes como de las que son de muy baja frecuencia (hoy llamadas enfermedades raras). Es más, en los últimos tiempos se vienen produciendo hallazgos importantes, y en muchos casos inesperados, sobre los elementos estructurales y funcionales del genoma humano. Cada nuevo paso en esta investigación nos muestra que la mayoría de los aspectos que considerábamos como hechos claros, en realidad representan una esquemática simplificación de procesos mucho más complejos. Tanto, que están obligando a revisar la mayoría de las definiciones y significados plenamente establecidos desde hace décadas, incluyendo el que ha sido el "dogma" principal de los procesos biológicos: el propio concepto de lo que es un gen.

Uno de los primeros indicios de que no todo era tan sencillo en la función de los genes en el ser humano, fue la constatación de que ciertos genes no producen el mismo efecto independientemente del progenitor del que se reciben, sino que tienen manifestaciones diferentes según si proceden de la madre o del padre (procesos de "imprinting" génico). Estos procesos epigenéticos son modificaciones reversibles de la función sin alterar la secuencia estructural del ADN, mediante la metilación/desmetilación de la citosina, o por modificación de las histonas. La metilación del ADN tiene un efecto de silenciamiento de la actividad del gen, y la desmetilación la activación funcional del mismo. De hecho, durante las primeras fases del desarrollo embrionario, todo el genoma sufre una desmetilación general para alcanzar la pluripotencialidad, que irá seguida de una nueva metilación selectiva durante los procesos de diferenciación celular, y el establecimiento y desarrollo de los primordios de los diferentes órganos y estructuras. Por otra parte, en estudios recientes se han identificado nuevas funciones de la metilación de las histonas y organización de la cromatina, en la expresión y función del genoma.

Esos hallazgos fueron seguidos por otros muchos en relación no sólo con las alteraciones crípticas de los cromosomas, sino especialmente con la estructura del ADN, organización de los genes y de sus productos y, en este mismo año, sobre los elementos funcionales del genoma. Resultados

que están siendo espectaculares, en gran parte por el desarrollo de las tecnologías molecular y bioinformática. Esta última es imprescindible para que se pueda analizar la gran cantidad de información obtenida, así como para el estudio "in silico" (mediante análisis con ordenadores) de simuladores dinámicos moleculares dirigidos al estudio de los mecanismos por los que se produce la función. La consecuencia es que desde hace cuatro o cinco años, se viene produciendo una auténtica revolución en los análisis a gran escala, que han devenido en otros muchos niveles de estudio, por lo que a la investigación del genoma se han ido añadiendo los denominados *proteoma*, *metiloma*, *RNoma*, *transcriptoma*, *interactoma*... El resultado es la constatación diaria de que nos encontramos ante una complejísima estructura. Complejidad que afecta tanto a su organización y su función, como al gran entramado de interrelaciones, superposiciones, interacciones estructurales y funcionales, acompañada de una alta variabilidad individual, sobre las que nuestros conocimientos son aún rudimentarios. Incluso se ha mostrado que ciertas variaciones estructurales del genoma predisponen a la aparición de reordenamientos nuevos, que pueden favorecer la aparición de enfermedades, defectos congénitos y diversos tipos de cáncer.

Sería, pues, fatuo por mi parte intentar siquiera resumir todos estos avances en unos pocos folios, y en una forma suficientemente clara para los lectores que no estén muy familiarizados con esta área de la investigación biológica. Por ello, sólo voy a describir someramente un panorama muy global de la situación actual, incluyendo algunas definiciones de los conceptos y aspectos más novedosos. El objetivo es sólo que los lectores del *Boletín del ECEMC*, puedan tener una idea general sobre los derroteros por los que avanza la investigación sobre el genoma humano, junto con el espectacular incremento de conocimientos que se está generando en los aspectos estructurales y funcionales del mismo. Para ello, y en aras de la claridad, vamos a resumir en primer lugar algunos de los resultados obtenidos en relación con las variaciones de la estructura del ADN, y elementos funcionales del genoma humano y, en segundo lugar, los relacionados con la estructura y función de los distintos ARNs.

## Variaciones estructurales del ADN y elementos funcionales del genoma humano

### *Variaciones estructurales del ADN*

Hasta hace unos pocos años las alteraciones estructurales que se conocían eran aquellas que podían visualizarse con el microscopio en preparaciones citogenéticas con cro-

mosomas de alta resolución (en las que se consiguen unas 850 bandas por cariotipo). Es decir, alteraciones de la estructura del ADN con tamaños superiores a 3-7 Mb (Tabla 1). No obstante, también se detectaban alteraciones más pequeñas mediante técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, de sus siglas en inglés), denominadas microdeleciones, que afectan a diferentes regiones de los cromosomas incluyendo las regiones subteloméricas. Incluso se habían detectado otras alteraciones menores aún mediante técnicas moleculares, consistentes en secuencias duplicadas (como en el síndrome de Williams). Muchos de estos casos, por sus manifestaciones clínicas habían sido previamente considerados como pacientes con síndromes de genes contiguos (Smith-Magenis, Prader-Willi/Angelman, entre otros).

*SNP*), consistentes en la sustitución de una base (Tabla 2). Estos han mostrado ser muy frecuentes en la población humana, habiéndose estimado que existen entre 10 y 15 millones de SNPs en nuestro genoma<sup>1</sup>, algunos de los cuales se han relacionado con problemas de susceptibilidad.

Además, en sólo unos pocos años, se viene produciendo un ingente aporte de información biológica derivada del análisis de los hallazgos moleculares sobre otros muchos aspectos del genoma humano, mediante tratamientos bioinformáticos. En el año 2004, se publicaron dos trabajos<sup>2-3</sup> en los que se mostraba que nuestro genoma tiene una gran cantidad de variaciones estructurales submicroscópicas, consistentes en grandes fragmentos de ADN duplicados o perdidos. Estas variaciones se observan en más del 1% de la población, por lo que se consideran polimórficas, y han dado lugar a una nueva, e inesperada, visión sobre la estructura y función del genoma humano. En sólo tres años transcurridos desde esas dos publicaciones, se ha podido determinar que las diferencias genéticas entre dos personas no se encuentran sólo a nivel de la secuencia de bases del ADN, sino fundamentalmente en las variaciones estructurales del mismo. Por ello, en Julio de este mismo año se ha publicado un número especial (vol S39) de la revista *Nature Genetics*, bajo el título de "Variaciones estructurales del genoma". Éstas han recibido diferentes denominaciones en la literatura científica, por lo que en la Tabla 2 se resumen las definiciones más generalizadas en este momento, y los distintos grupos en los que se han separado.

Según se observa en la Tabla 2, estas variaciones estructurales polimórficas consisten en secuencias repetidas del ADN, de número variable de repeticiones, que tienen tamaños mayores que los SNPs, pero, en general, menores de

TABLA 1

**DEFINICIÓN Y ABREVIATURAS DE TAMAÑOS DE ADN**

DEFINICIÓN DEL TAMAÑO	ABREVIATURAS
Un par de bases	pb
10 <sup>3</sup> pares de bases (kilo-bases)	kb
10 <sup>6</sup> pares de bases (mega-bases)	Mb

Sin embargo, una demostración de la estrecha relación existente entre el desarrollo de la tecnología, la investigación biológica y el enfoque multidisciplinar, es la gran ayuda que ha supuesto la utilización de la bioinformática. Así se pudo determinar la frecuencia de los primeros polimorfismos que se identificaron, los denominados cambios de un solo nucleótido (*Single nucleotide polymorphism-*

FIGURA 1. Esquema de los diferentes tipos de CNVs.

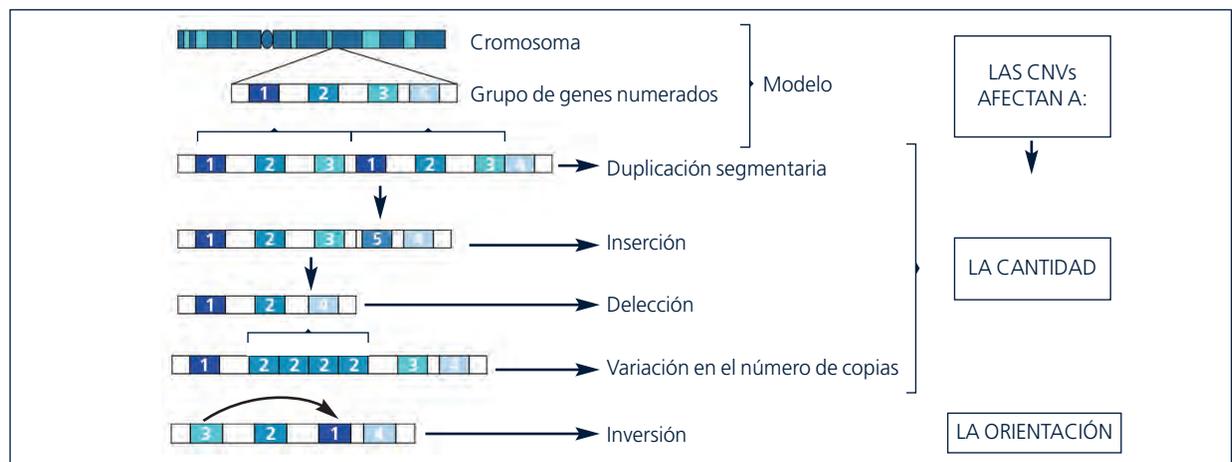
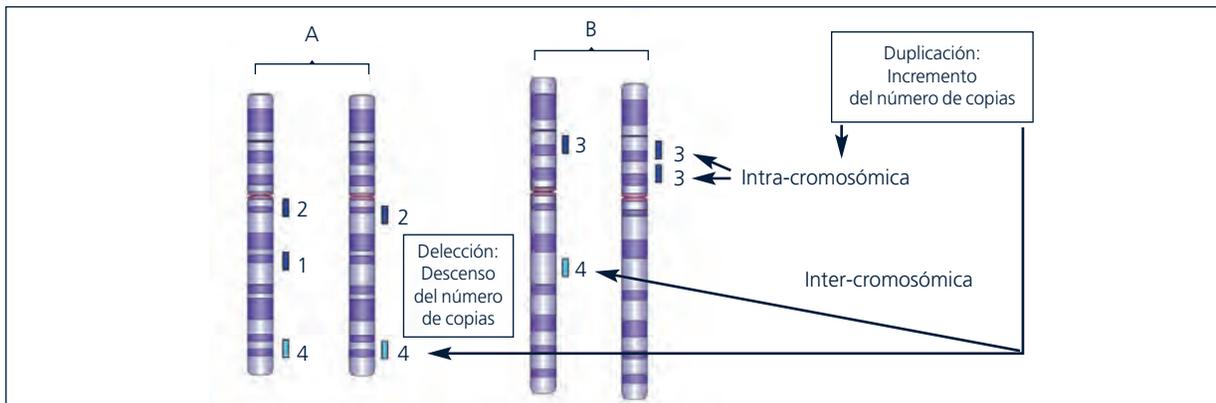


TABLA 2

TIPOS DE VARIACIONES POLIMÓRFICAS DEL GENOMA HUMANO

TIPOS	DESCRIPCION
<b>Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP):</b>	Consisten en la sustitución en un solo nucleótido. Se considera que hay alrededor de 10-15 millones en el genoma humano, con un promedio de diferencia en un SNP por cada 1.250 pb entre individuos elegidos al azar.
<b>Variantes estructurales</b> <b>Globalmente llamadas CNVs</b> ( <i>Copy number variants-CNV</i> ). (Incluyen todos los cambios que no son sustituciones de una sola base)	En amplio sentido se refieren a alteraciones estructurales polimórficas que afectan a segmentos del ADN mayores de 1kb. Son de diferentes tipos: Cuantitativas, de posición y de orientación. Se las llama globalmente como "Variantes de número de copias (CNVs)". Tienen un promedio de diferencia en un SNP por cada 800 pb entre individuos elegidos al azar.
<b>a) Variantes cuantitativas</b>	Incluyen variaciones en el número de copias. Son polimórficas cuando se encuentran en más del 1% de la población. Sus tipos son inserciones, duplicaciones, y deleciones. A veces se agrupan formando regiones de CNVs, llamadas CNVR. Se han separado, por su tamaño en varios tipos, siendo los principales los siguientes:
<b>Inserción/delección (Indel)</b>	Se refieren a la pérdida/ganancia de un pequeño segmento (menor de 1kb) en la secuencia del genoma (uno o varios nucleótidos).
<b>Variantes de pocas copias Repetidas</b> ( <i>Low copy repeat-LCR</i> ), o <b>Duplicones</b>	Se refieren a las variantes de un tamaño inferior a 1kb de ADN, y el número de copias varía entre distintos individuos. También se llaman <b>duplicaciones segmentarias</b> ( <i>Segmental duplication-SD</i> ).
<b>Variantes estructurales de tamaño intermedio</b> ( <i>Intermediate-sized structural variants-ISV</i> ).	Son variantes estructurales de secuencias de ADN de tamaños entre 8 y 50 kb.
<b>Variantes de gran tamaño de número de copias</b> ( <i>Large-scale Copy variation LCV</i> ).	Son variaciones estructurales de gran tamaño (>50 kb).
<b>b) Variantes posicionales y de orientación</b>	Son re-arreglos estructurales muy pequeños, como inversiones o translocaciones.

FIGURA 2. Dos parejas de cromosomas homólogos.



Los bloques numerados a la derecha de los cromosomas de las parejas A y B, indican la localización de CNVs. El bloque número 1, está delecionado en uno de los cromosomas A. El bloque numero 3, está duplicado en la pareja B, por lo que ambas CNVs son intra-cromosómicas. El bloque 4 de la pareja A, está duplicado pero en otro cromosoma no homólogo, el B, por lo que es una CNV inter-cromosómica.

TABLA 3

**SÍNDROMES CON DEFECTOS CONGÉNITOS CUYAS ALTERACIONES GENÓMICAS ESTÁN MEDIADAS POR DUPLICACIONES SEGMENTARIAS \***

SÍNDROMES	ALTERACIÓN	TAMAÑO EN Mb	LOCALIZACIÓN
Smith-Magenis	Delección	5	17p11.2
Neurofibromatosis 1	Delección	1,5	17q11.2
Prader-Willi/ Angelman	Delección	4	15q11-13
Williams-Beuren	Delección	1,6	7q11.23
DiGeorge/ Velocardiofacial	Delección	3	22q11.2
Ictiosis ligada al sexo	Delección	1,9	Xp22
Marcadores cromosómicos extras	Duplicación invertida	4	15q11-14
"Cat eye" (marcador)	Extra marcador	3	22q11.2
Retraso mental y rasgos dismórficos	Microdelección	<1	17q21.31

\* Emmanuel and Shaikh Nature Review 2001;2;791-800. Modificado.

3Mb, por lo que no son visibles en estudios citogenéticos<sup>2-4</sup>. No obstante, hay algunos casos en los que se han descrito variaciones visibles por citogenética de alta resolución, que no se relacionaban con alteraciones fenotípicas y que se habían denominado "variantes eucromáticas"<sup>5</sup>.

En amplio sentido y de una forma global, las variaciones estructurales se denominan como "Variaciones/variantes de número de copias" (*Copy Number Variations/variants-CNVs*), aunque han recibido otras denominaciones dependiendo del tipo de alteración estructural y su tamaño (Tabla 2)<sup>2-3,6</sup>. Las CNVs se han separado en dos grupos: las que implican alteración del número de copias (inserciones, duplicaciones, o delecciones), y las que afectan a la posición (translocaciones), o a la orientación (inversiones) (Figura 1). Las CNVs pueden ser inter-cromosómicas, en las que los segmentos repetidos del ADN están distribuidos entre cromosomas no homólogos, o intra-cromosómicas, cuando se encuentran en el mismo cromosoma (Figura 2). Las CNVs, producen mayor variabilidad individual que los SNPs, ya que implican una variación genética de 1/800 pb entre individuos, mientras que los SNPs representan 1/1.200 pb<sup>7</sup>.

Aunque hay evidencias de que grandes CNVs, incluso conteniendo genes, no necesariamente dan lugar a alteraciones, o enfermedades en los individuos que las tienen, también pueden producir problemas incluso cuando sólo incluyen segmentos de ADN no codificante (ADNnc). De hecho, pueden dar lugar a re-arreglos cromosómicos diferentes durante el proceso de meiosis, algunos de los cuales podrían ser deletéreos. Por tanto, cabe la posibilidad de que ciertas variantes puedan ser polimórficas en un grupo, y producir una enfermedad (o defecto) en otro. Algún estudio ha mostrado que, aunque las CNVs se distribuyen por todo el genoma, en ciertos lugares se producen agrupamientos de unas pocas, que constituyen zonas "calientes" para re-arre-

glos cromosómicos, tanto para variaciones normales, como también para las que producen enfermedades<sup>2,8-18</sup>. Así se ha observado para algunos cuadros clínicos bien conocidos, incluyendo varios con defectos congénitos debidos a microdelecciones (Tabla 3), en los que se han encontrado CNVs en las regiones cromosómicas en las que se localiza la delección, indicando que inducen inestabilidad de esas regiones. Recientemente, tres grupos diferentes<sup>16-18</sup>, han identificado un nuevo síndrome de microdelección en la región q21.31 del cromosoma 17 (17q21.31), en pacientes que presentaban retraso mental, hipotonía, alteración (o ausencia) del lenguaje y de la marcha, junto a rasgos dismórficos. Estos autores detectaron que dicha región del cromosoma 17, estaba flanqueada por duplicaciones segmentarias, cuyos re-arreglos daban lugar a la microdelección.

Las CNVs, también pueden producir otros problemas por diferentes mecanismos, como variación de la dosis génica a través de la interrupción directa de genes, por unión de genes, por haploidía de un gen recesivo, o por un "efecto de posición". Este último consiste en la alteración del patrón de expresión de un gen como resultado de su localización genómica, o de la cromatina que lo rodea, y puede producirse por varios mecanismos. Por ejemplo, la translación de ciertos genes a una posición que está muy cercana a elementos reguladores positivos, o por separación/agrupación de genes de sus elementos de control de transcripción, ya que elementos reguladores de la expresión de ciertos genes, se pueden encontrar separados de ellos a distancias de varios millones de pares de bases<sup>6</sup>. Hay algunos trabajos<sup>19-25</sup> que sirvieron de base para establecer algunos de los mecanismos antes mencionados, que nos permiten documentar la importancia que tienen las CNVs en las alteraciones del desarrollo embrionario y fetal, dando lugar a defectos congénitos. Por ejemplo, David y col.<sup>24</sup>, observaron un

paciente con anomalía de Peters (OMIM 604229) -un defecto de la cámara anterior del ojo- que tenía una translocación entre los cromosomas 1 y 7. En el cromosoma 7p21.1 se rompía el gen de la histona deacetilasa (*HDAC9*), mientras que la rotura recíproca en el cromosoma 1 se encontraba a una distancia aproximada de 500 kb 3' del gen del factor de crecimiento de transformación beta 2 (*TGFB2*). Como en el ratón el gen *Tgfb* produce un defecto ocular muy similar al de Peters, se consideró que la anomalía del paciente se debía a un efecto de posición del gen *TGFB2*, más que a la rotura del gen *HDAC9*. Otro ejemplo<sup>25</sup> es el de un paciente con diagnóstico de Síndrome de Townes-Bröcks (OMIM 107480), que tenía una translocación balanceada entre los cromosomas 5 y 16. La rotura del cromosoma 16q estaba a una distancia de 180 kb 5' de la localización del gen *SALL1* responsable de este síndrome, que está localizado en 16q12.1, por lo que también se consideró resultado de un efecto de posición<sup>25</sup>.

En el año 2006, Redon et al.<sup>9</sup>, publicaron los resultados del análisis global del genoma para la identificación de todos los tipos de variantes del número de copias, mapa que está siendo de gran utilidad para la investigación funcional y sus efectos. Este mismo año se ha publicado un caso estudiado en el ECEMC<sup>26</sup>, de una pareja sana pero con una historia previa de abortos por defectos congénitos. De sus cuatro embarazos, tres habían terminado en abortos, dos de ellos porque los fetos tenían enanismo (con cariotipo normal por amniocentesis), y el otro, por un exceso de material en el cromosoma 4p, identificado también por amniocentesis. En el estudio con cromosomas de alta resolución de la pareja, el padre resultó ser portador sano de una alteración cromosómica de tamaño muy grande (3,3 Mb) en la región 4p16.1. El análisis molecular mostró que correspondía a un segmento duplicado, que se encontraba a una distancia de entre 6 y 8 Mb del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*), que está localizado en 4p16.3, y que da lugar a varios tipos de condrodisplasias (como la acondroplasia y la displasia tanatofórica). En el reciente mapa de las CNVs en el ser humano<sup>9</sup>, se observa la existencia de CNVs en la misma región del brazo corto del cromosoma 4 en la que se identificó la duplicación del caso del ECEMC<sup>26</sup>. Por tanto, es probable que la alteración estructural del padre sea una variante de gran tamaño de número de copias-LCV (Tabla 2). Esta podría haber producido gametos alterados por las dificultades del apareamiento cromosómico durante la meiosis y la recombinación. Las alteraciones de los gametos serían diferentes, pudiendo producir tanto excesos y defectos de material en 4p, como modificación de la posición de las CNV y un efecto de posición, lo que también podría explicar el enanismo de dos de los fetos.

## Elementos funcionales del genoma

Los análisis estructurales y funcionales del genoma humano, se tienen que realizar comparativamente en diferentes grupos de individuos debido tanto a la gran variabilidad observada intra e inter-individuos, como a las diferentes frecuencias de las distintas variantes.

En los primeros estudios ya se confirmó que esa gran cantidad de material genético tradicionalmente considerada como "ADN basura", y luego por algunos como "zona negra" o "zona no codificante" del genoma, tiene una importantísima relevancia en la actividad funcional de los genes (o porciones codificantes de proteínas), incluso distantes entre sí. Esto ha sugerido que las variaciones estructurales que se han identificado en el genoma, podrían relacionarse con los procesos de transcripción y sus inicios, pero también con grandes dominios de activación/desactivación de cromatina, así como con los requerimientos para la replicación del ADN. Es más, los estudios que han analizado la variación genética entre individuos en fracciones pequeñas del genoma, han ido mostrando que esas áreas de material genético "no codificante" (ADNcn) son las que establecen las mayores diferencias entre el hombre y el resto de mamíferos, y no el número de genes, como se había considerado previamente que, además, constituyen un pequeño porcentaje de todo el genoma humano.

Por todo esto, hace unos pocos años se constituyó un Proyecto denominado ENCODE (**ENC**yclopedia **O**f **D**N**A** **E**lements)<sup>27</sup>, mediante un consorcio entre 35 grupos de investigación de diferentes países, con el propósito de identificar los elementos funcionales del genoma humano ([www.genome.gov/ENCODE](http://www.genome.gov/ENCODE)). Es decir, las secuencias del ADN que controlan el funcionamiento de los genes.

Este mismo año, se acaban de publicar los resultados de la fase piloto del Proyecto ENCODE<sup>28</sup>, siendo algunos de los más importantes los siguientes: a) Que la mayoría del control de funcionamiento de los genes parece que se encuentra en las zonas de ADNnc y, por tanto, en las que no producen una proteína como producto final detectable. b) Que el número de genes (en el sentido clásico de secuencias de ADN que se transcriben al ARN mensajero para producir una proteína), o ADN codificante, representa una parte muy pequeña del ADN humano. c) Que se transcribe la gran mayoría del genoma (si no todo), y no sólo las secuencias que codifican proteínas, como se pensaba hasta ahora. d) Que no todas las secuencias de ADN codificante están conservadas evolutivamente, mientras que muchas de las secuencias del ADNnc tienen papeles reguladores esenciales, y se han mantenido sin cambios a lo largo de la evolución<sup>29</sup>. Esta observación va en contra de lo establecido previamente, sobre que las secuencias de ADN codificante eran altamente con-

servadas porque su funcionamiento correcto era necesario para la supervivencia.

Todos estos hallazgos han llevado a la necesidad de establecer nuevas definiciones e, incluso, modificar muchos de los conceptos existentes, entre ellos, como ya se comentó al principio de este artículo, el de gen. Pero estos cambios no son fáciles, bien porque la complejidad estructural y funcional del genoma lo impide, o bien por el gran desconocimiento que aún tenemos del mismo. Como ejemplo de esas dificultades, basta con conocer la propuesta que se ha hecho este mismo año para la definición de gen: "**Un gen es una unión de secuencias genómicas que codifican un conjunto coherente de productos funcionales que potencialmente pueden superponerse**"<sup>30</sup>.

Todo esto, lleva a la conclusión de que nada hay en la estructura del ADN que sea superfluo, carente de función o, simplemente, "basura". Lo que ocurre es que cada parte del mismo, participa en la función y su control, en una forma sobre la que nuestro conocimiento es aún muy pequeño. Y, por lo que se viene observando en los últimos años, mediante unos procesos de extraordinaria complejidad.

## Tipos y función de los ARNs

Una de las primeras sorpresas que deparó el desciframiento de nuestro genoma, fue que el número de genes era casi la cuarta parte del que se habían establecido en función al número de proteínas que se conocían. En consecuencia, la concepción tradicional de que la información genética contenida en el ADN se transcribe formando una molécula de ARN mensajero (ARNm) que en el citoplasma celular fabrica una proteína, debía ser una simplificación de un proceso mucho más complicado.

Estudios más recientes han ido constatando la simplificación de nuestros conceptos previos, mediante la identificación de nuevos aspectos de la replicación y transcripción de ADN que, en cierta medida, contribuyen a entender la diferencia entre genes y proteínas<sup>31-34</sup>. Entre ellos podemos destacar: los procesos de transcripción alternativa ("*splicing*") y de la remodelación de la cromatina, así como la modificación post-transcripcional, consistente en procesos de fosforilación, acetilación, metilación... de las proteínas, mediante los que regulan el tipo de función de cada una en múltiples y diferentes lugares. Estos procesos coordinan las señales inter e intramoleculares mediante un control cualitativo y cuantitativo de la función de esas proteínas<sup>35</sup>. No obstante, en el Proyecto ENCODE, que también ha abordado el estudio de la estructura y funcionamiento de los ARNs, y las implicaciones de la transcripción alternativa<sup>36</sup>, se han obtenido resultados intrigantes. Esos resultados sugieren

que aunque el proceso de "*splicing*" parece ser más frecuente de lo que se había considerado, no puede explicar el total de proteínas convencionales tanto enzimáticas como estructurales. Incluso los autores indican que a pesar de que el "*splicing*" tiene el efecto claro de aumentar la variedad de las funciones génicas, esto no ha sido demostrado a nivel de la proteína<sup>37</sup>, por lo que en realidad no pasa de ser una hipótesis. También sugieren que el proceso de *splicing* alternativo puede dar lugar a un amplio rango de resultados, muchos de los cuales pueden tener una función con efectos adversos<sup>37</sup>.

Por otra parte, hace apenas unos pocos meses se ha estimado que alrededor del 98% del genoma humano que se transcribe, representa ARNs que no producen proteínas, por lo que se han considerado transcritos de función desconocida (TFD), o ARN no codificante (ARNnc)<sup>31, 38-40</sup>. La identificación de la gran porción del genoma que implica los ARNnc, ha llevado a plantear muchas preguntas sobre su significado funcional, su relación con los ARNs que codifican proteínas, y sobre su regulación y organización estructural y genómica.

A pesar de todo esto, se conoce la función en un gran número de ARNnc que, a su vez, muestran un patrón de interrelaciones e imbricaciones de gran complejidad, y se han agrupado en dos clases. Una, que incluye los ARNnc que se podrían llamar de "mantenimiento", que son necesarios para que la función y viabilidad celular sea normal. Entre ellos cabe resaltar los ARN de transferencia, los nucleares pequeños, y los ribosómicos, entre otros. La segunda clase, incluye los que son reguladores (o ribo-reguladores), que se expresan en ciertos momentos del desarrollo durante la diferenciación celular, o como respuesta a estímulos externos, y pueden afectar a la expresión de otros genes. Entre ellos se encuentran los ribo-interruptores (*riboswitches*) que actúan como interruptores génicos<sup>40</sup>, así como otros que participan en funciones de regulación tanto en la transcripción como en la post-transcripción, entre los que se encuentran los microARN (miARN) -que pueden controlar muchos genes- y los ARN de interferencia (ARNi), cuyo descubrimiento supuso el Premio Nobel del año 2006 para los investigadores Craig Mello y Andrew Fire.

Los miARN y ARNi, han abierto un amplio campo de investigación, tanto básica como terapéutica, basada en que los miARN actúan reprimiendo la traducción del ARNm diana o, incluso, destruyendo un ARNm. El miARN primario, una horquilla de alrededor de 100 nucleótidos, se procesa en el núcleo dando lugar al precursor del miARN que es la forma que pasa al citoplasma. En éste, se transforma en miARN mediante la acción de la ribonucleasa *Dicer* (cortadora), y actúa inhibiendo o destruyendo a un ARNm según la complementariedad de sus bases. Sobre los aspectos

TABLA 4

## EJEMPLOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS RELACIONADOS CON ARNnc

SÍNDROMES	ALTERACIÓN
Displasia campomiélica	(CMPD) ARNnc que altera el nivel de expresión en cáncer
Síndrome de Prader-Willi	(IPW) ARNnc correlacionado con los procesos neurológicos
Síndrome de Prader-Willi	(ZNF127AS) ARNnc correlacionado con los procesos neurológicos
Síndrome de Angelman	(UBE3A-AS) ARNnc correlacionado con los procesos neurológicos
Síndrome de Russell-Silver	(COG2IT1) ARNnc correlacionado con otros problemas
Síndrome de Russell-Silver	(MESTIT 1) ARNnc correlacionado con otros problemas
Síndrome de DiGeorge	(22k48, HIRA delección intrón) ARNnc correlacionado con otros problemas
Síndrome de DiGeorge	(DGCR5 interrumpido) ARNnc correlacionado con otros problemas
S. Beckwith-Wiedemann	(H19) ARNnc correlacionado con otros problemas
S. Beckwith-Wiedemann	(LIT1) ARNnc correlacionado con otros problemas

funcionales de los miARNs, ya se están haciendo estudios experimentales encaminados a tomar la secuencia de un gen y diseñar un miARN que pueda silenciar de forma específica su ARNm. Sin embargo, estudios recientes han obtenido un hallazgo sorprendente: que usando la vía de la interferencia, los miARNs pueden actuar también activando genes<sup>41-42</sup>, lo que ha planteado nuevos interrogantes sobre la función de estos genes.

Por otra parte, en la investigación sobre los intrones, que son una fuente regular de miARN, realizada en ciertos animales (*D. melanogaster*, *C. elegans*), se ha observado que pueden codificar otra clase diferente de precursores de miARN que se han denominado "mirtrons"<sup>43-44</sup>, cuya presencia en la escala evolutiva y su función, aún no es conocida. No obstante, los resultados de esos dos trabajos sugieren que podrían participar en procesos regulatorios, así como que podrían encontrarse en otras especies.

Muchos de los ARNnc descritos en el ser humano, se han relacionado tanto con enfermedades complejas, como con ciertos tipos de defectos congénitos (Tabla 4). Sin embargo, aún queda mucho por conocer sobre estos procesos, que han supuesto una evidencia más de la enmarañada red que constituyen los transcriptores no codificantes de proteínas, como se ha puesto de manifiesto en estudios de este mismo año<sup>31,36,38,40-42</sup>. De hecho, las técnicas actuales están permitiendo abordar el estudio de la transcripción del genoma mediante análisis globales de lo que se denomina *transcriptoma*.

Parece pues, que la gran cantidad de ARNnc del genoma constituye una complicada red reguladora que actúa en interacción con la red que configuran las proteínas y, aunque aún no se conoce su estructura y función global, los resultados de su investigación están siendo apasionantes.

Aunque cada vez va habiendo más posibilidad para relacionar todos estos resultados con ciertos defectos congénitos (y otros tipos de enfermedades), aún no es posible conocer su función ni sus potenciales efectos. Hasta ahora, los

grupos de población analizados son pequeños, y es necesario disponer de grandes muestras de poblaciones diferentes, para poder analizar la función de esta enorme variabilidad estructural de nuestro genoma, en la que apenas hemos entreabierto el resquicio de una puerta que era desconocida. Por ello, se están desarrollando diferentes bases de datos, muchas disponibles on-line, entre las que podemos citar las siguientes:

[Genomic Variants ([www.projects.tcag.ca/variation/](http://www.projects.tcag.ca/variation/)).  
Human structural variation ([www.Humanparalogy.gs.Washington.edu/structuralvariation/](http://www.Humanparalogy.gs.Washington.edu/structuralvariation/)).  
Developmental genome ([www.bwhpathology.org/dgap/](http://www.bwhpathology.org/dgap/)).

### Algunas consideraciones a modo de reflexión

En estos momentos, es claro que el funcionamiento del código del ADN es mucho más que la simple lectura de las distintas combinaciones de las cuatro bases que lo componen (adenina, guanina, citosina y timina). Y aunque ya es mucho lo que se conoce, representa aún una parte muy pequeña ya que cada paso que se ha dado ha desvelado un nivel de complejidad mucho mayor, mostrando múltiples y complicados entramados de redes estructurales y funcionales, que manifiestan comportamientos nuevos cuyas "leyes" aún son desconocidas. Entre esos comportamientos también podemos identificar adaptabilidad, autoorganización, auto-división, flexibilidad,... siendo un ingrediente básico la "emergencia", en el sentido de que el comportamiento que manifiesta el conjunto de todas las partes que lo forman, no parece ser el simple resultado de la suma de todas ellas, sino que es diferente (emergente) dependiendo de cuáles y cómo son las otras partes que lo componen en cada caso y momento. Por ello, y aunque son aspectos que han debido ser esenciales en el proceso evolutivo, por

ahora su comportamiento, al menos en cada individuo, es impredecible.

Cualquier lector iniciado en los conceptos y enfoques recientes (aunque no lo sea en los complicados análisis matemáticos) de lo que se denominan "*Sistemas Complejos*, o *Sistemas Caóticos*", reconocerá en las características expuestas en el párrafo anterior, aquellas que definen lo que es un "*Sistema Complejo*". Por ello, las propiedades de complejidad y de emergencia antes mencionadas como rasgos del genoma, no indican ausencia de orden o de causalidad (como determina la Teoría del Caos), sino que implican reglas que dan lugar a nuevos rasgos de mayor nivel que obedecen a su propio tipo de normas emergentes, pero que posiblemente no sean física y matemáticamente diferentes de las que rigen para los "*Sistemas Complejos*" que regulan la propia Naturaleza.

## Referencias

- IHMC. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-1320.
- Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J, Lundin P, Manner S, Massa H, Walker M, Chi M, Navin N, Lucito R, Healy J, Hicks J, Ye K, Reiner A, Gilliam TC, Trask B, Patterson N, Zetterberg A, Wigler M. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science*. 2004;305:525-528.
- lafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, Scherer SW, Lee C. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet*. 2004;36:949-951.
- Freeman JL, Perry GH, Feuk L, Redon R, McCarroll SA, Altshuler DM, Aburatani H, Jones KW, Tyler-Smith C, Hurles ME, Carter NP, Scherer SW, Lee C. Copy number variation: new insights in genome diversity. *Genome Res*. 2006;16:949-961.
- Barber JCK. Directly transmitted unbalanced chromosome abnormalities and euchromatic variants. *J Med Genet*. 2005;42:609-629. Review.
- Feuk L, Marshall CR, Wintle RF, Scherer SW. Structural variants: changing the landscape of chromosomes and design of disease studies. *Hum Mol Genet*. 2006; Spec1:R57-66. Review.
- Tuzun E, Sharp AJ, Bailey JA, Kaul R, Morrison VA, Pertz LM, Haugen E, Hayden H, Albertson D, Pinkel D, Olson MV, Eichler EE. Fine-scale structural variation of the human genome. *Nat Genet*. 2005;37:727-732.
- Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD, Cheng Z, Bailey JA, Vallente RU, Pertz LM, Clark RA, Schwartz S, Segraves R, Oseroff VV, Albertson DG, Pinkel D, Eichler EE. Segmental duplications and copy-number variation in the human genome. *Am J Hum Genet*. 2005;77:78-88.
- Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shaperro MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, Gonzalez JR, Gratacos M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006;444:444-454.
- Stranger BE, Forrest MS, Dunning M, Ingle CE, Beazley C, Thorne N, Redon R, Bird CP, de Grassi A, Lee C, Tyler-Smith C, Carter N, Scherer SW, Tavare S, Deloukas P, Hurles ME, Dermitzakis ET. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science*. 2007;315:848-853.
- Lupski JR. Genomic disorders: structural features of genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends Genet* 1998;14:417-422.
- Lupski JR, Stankiewicz P. Genomic disorders: molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes. *PLoS Genet* 2005;1, e49.
- Lupski JR. Structural variation in the human genome. *N Engl J Med*. 2007;356:1169-1171.
- Eichler EE. Recent duplication, domain accretion and the dynamic mutation of the human genome. *Trends Genet*. 2001;17:661-669. Review.
- Sharp AJ, Selzer RR, Veltman JA, Gimelli S, Gimelli G, Striano P, Coppola A, Regan R, Price SM, Knoers NV, Eis PS, Brunner HG, Hennekam RC, Knight SJ, de Vries BB, Zuffardi O, Eichler EE. Characterization of a recurrent 15q24 microdeletion syndrome. *Hum Mol Genet*. 2007;16:567-572.
- Koolen DA, Vissers LE, Pfundt R, de Leeuw N, Knight SJ, Regan R, Kooy RF, Reyniers E, Romano C, Fichera M, Schinzel A, Baumer A, Anderlid BM, Schoumans J, Knoers NV, van Kessel AG, Sistermans EA, Veltman JA, Brunner HG, de Vries BB. A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nat Genet*. 2006;38:999-1001.
- Shaw-Smith C, Pittman AM, Willatt L, Martin H, Rickman L, Gribble S, Curley R, Cumming S, Dunn C, Kalaitzopoulos D, Porter K, Prigmore E, Krepischi-Santos AC, Varela MC, Koiffmann CP, Lees AJ, Rosenberg C, Firth HV, de Silva R, Carter NP. Microdeletion encompassing MAPT at chromosome 17q21.3 is associated with developmental delay and learning disability. *Nat Genet*. 2006;38:1032-1037.
- Sharp AJ, Hansen S, Selzer RR, Cheng Z, Regan R, Hurst JA, Stewart H, Price SM, Blair E, Hennekam RC, Fitzpatrick CA, Segraves R, Richmond TA, Guiver C, Albertson DG, Pinkel D, Eis PS, Schwartz S, Knight SJ, Eichler EE. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nat Genet*. 2006;38:1038-1042.
- Fernandez BA, Siegel-Bartelt J, Herbrick JA, Teshima I, Scherer SW. Holoprosencephaly and cleidocranial dysplasia in a patient due to two position-effect mutations: case report and review of the literature. *Clin Genet*. 2005;68:349-359. Review.
- Velagaleti GV, Bien-Wilner GA, Northup JK, Lockhart LH, Hawkins JC, Jalal SM, Withers M, Lupski JR, Stankiewicz P. Position effects due to chromosome breakpoints that map approximately 900 Kb upstream and approximately 1.3 Mb downstream of SOX9 in two patients with campomelic dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2005;76:652-662.
- Hill-Harfe KL, Kaplan L, Stalker HJ, Zori RT, Pop R, Scherer G, Wallace MR. Fine mapping of chromosome 17 translocation breakpoints > or = 900 Kb upstream of SOX9 in acampomelic campomelic dysplasia and a mild, familial skeletal dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2005;76:663-671.
- Erdel M, Lane AH, Fresser F, Probst P, Utermann G, Scherer G. A new campomelic dysplasia translocation breakpoint maps 400 kb from SOX9. *Eur J Hum Genet* 2004;Suppl 12, 136. (Citado por Feuk et al. 2006-Referencia 6).
- Pop R, Conz C, Lindenberg KS, Blesson S, Schmalenberger B, Briault S, Pfeifer D, Scherer G. Screening of the 1 Mb SOX9 5' control re-

- gion by array CGH identifies a large deletion in a case of campomelic dysplasia with XY sex reversal. *J Med Genet.* 2004;41:e47.
24. David D, Cardoso J, Marques B, Marques R, Silva ED, Santos H, Bova MG. Molecular characterization of a familial translocation implicates disruption of HDAC9 and possible position effect on TGFbeta2 in the pathogenesis of Peters' anomaly. *Genomics.* 2003;81:489-503.
  25. Marlin S, Blanchard S, Slim R, Lacombe D, Denoyelle F, Alessandri JL, Calzolari E, Drouin-Garraud V, Ferraz FG, Fourmaintraux A, Philip N, Toubanc JE, Petit C. Townes-Brocks syndrome: detection of a SALL1 mutation hot spot and evidence for a position effect in one patient. *Hum Mutat.* 1999;14:377-386.
  26. Rodriguez L, Zollino M, Mansilla E, Martinez-Fernandez ML, Perez P, Murdolo M, Martinez-Frias ML. The first 4p euchromatic variant in a healthy carrier having an unusual reproductive history. *Am J Med Genet A.* 2007;143:995-998.
  27. ENCODE Project Consortium. The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) project. *Science* 2004;306:636-640.
  28. The ENCODE Project Consortium. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 2007;447:799-816.
  29. Dermitzakis ET, Reymond A, Antonarakis SE. Conserved non-genic sequences - an unexpected feature of mammalian genomes. *Nat Rev Genet.* 2005;6:151-157. Review.
  30. Gerstein MB, Bruce C, Rozowsky JS, Zheng D, Du J, Korbel JO, Emanuelsson O, Zhang ZD, Weissman S, Snyder M. What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition. *Genome Res.* 2007;17:669-681.
  31. Kapranov P, Cheng J, Dike S, Nix DA, Dutttagupta R, Willingham AT, Stadler PF, Hertel J, Hackermuller J, Hofacker IL, Bell I, Cheung E, Drenkow J, Dumais E, Patel S, Helt G, Ganesh M, Ghosh S, Piccolboni A, Sementchenko V, Tammana H, Gingeras TR. Genome-wide RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science.* 2007;316:1484-1488.
  32. Mattick JS. RNA regulation: a new genetics? *Nat Rev Genet.* 2004;5:316-23. Review.
  33. Mattick JS. The functional genomics of noncoding RNA. *Science.* 2005;309:1527-1528.
  34. Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet.* 2006;15 Spec No 1:R17-29. Review.
  35. Yang XJ. Multisite protein modification and intramolecular signaling. *Oncogene.* 2005;24:1653-1662. Review.
  36. Washietl S, Pedersen JS, Korbel JO, Stocsits C, Gruber AR, Hackermuller J, Hertel J, Lindemeyer M, Reiche K, Tanzer A, Ucla C, Wyss C, Antonarakis SE, Denoeud F, Lagarde J, Drenkow J, Kapranov P, Gingeras TR, Guigo R, Snyder M, Gerstein MB, Reymond A, Hofacker IL, Stadler PF. Structured RNAs in the ENCODE selected regions of the human genome. *Genome Res.* 2007;17:852-64.
  37. Tress ML, Martelli PL, Frankish A, Reeves GA, Wesselink JJ, Yeats C, Olason PL, Albrecht M, Hegyi H, Giorgetti A, Raimondo D, Lagarde J, Laskowski RA, Lopez G, Sadowski MI, Watson JD, Fariselli P, Rossi I, Nagy A, Kai W, Storling Z, Orsini M, Assenov Y, Blankenburg H, Huthmacher C, Ramirez F, Schlicker A, Denoeud F, Jones P, Kerrien S, Orchard S, Antonarakis SE, Reymond A, Birney E, Brunak S, Casadio R, Guigo R, Harrow J, Hermjakob H, Jones DT, Lengauer T, Orengo CA, Patthy L, Thornton JM, Tramontano A, Valencia A. The implications of alternative splicing in the ENCODE protein complement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:5495-500.
  38. Kapranov P, Willingham AT, Gingeras TR. Genome-wide transcription and the implications for genomic organization. *Nat Rev Genet.* 2007;6:413-23.
  39. Gingeras TR. Origin of phenotypes: Genes and transcripts. *Genome Research* 2007;8:413-423.
  40. Prasanth KV, Spector DL. Eukariotic regulatory RNAs: An answer to the "genome complexity" conundrum. *Genes and Dev.* 2007;21:11-42.
  41. Li LC, Okino ST, Zhao H, Pookot D, Place RF, Urakami S, Enokida H, Dahiya R. Small dsRNAs induce transcriptional activation in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:17337-17342.
  42. Janowski BA, Younger ST, Hardy DB, Ram R, Huffman KE, Corey DR. Activating gene expression in mammalian cells with promoter-targeted duplex RNAs. *Nat Chem Biol.* 2007;3:166-173.
  43. Okamura K, Hagen JW, Duan H, Tyler DM, Lai EC. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell.* 2007;130:89-100.
  44. Ruby JG, Jan CH, Bartel DP. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing. *Nature.* 2007;448:83-86.



V.  
RESULTADOS  
DE OTRAS ACTIVIDADES DEL ECEMC

---

# RESULTADOS DE LA ACTIVIDAD DE LOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN SOBRE TERATÓGENOS (SITTE Y SITE) DURANTE EL AÑO 2006 Y ANÁLISIS DE LA EDAD MATERNA Y DEL NÚMERO DE EMBARAZOS PLANEADOS

E. Rodríguez-Pinilla<sup>1,2</sup>, C. Mejías Pavón<sup>1</sup>, P. Fernández Martín<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología Clínica. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

## Summary

**Title: Results of the activity of the Spanish Teratology Information Services (SITTE and SITE) during 2006 and analysis of the maternal age and the number of planned pregnancies.**

We present a summary of the activity of the two Teratology Information Services: SITTE (for health professionals) and SITE (for the general population) during 2006. We also include a comparative analysis on maternal age and number of planned pregnancies between the population of mothers who called to SITE and the mothers of the ECEMC's controls (as a representative group of the general population). The total number of calls received in both services was **4,876 (898)** and **3,978** from SITTE and SITE respectively).

## Introducción

Durante los últimos años hemos venido observando en los datos del ECEMC un incremento en la media de la edad materna situándose, en el año 2002, por encima de los 30 años, frente a una media menor de 27 a principios de los años 80<sup>1</sup>. Este cambio se puede constatar en los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en los que también se ha ido produciendo un incremento de este indicador demográfico<sup>2</sup>. Así, la media de la edad materna en el primer hijo ha pasado de estar entre los 25 y 26 años durante los años 80 a superar los 29 en el año 2004. Este incremento de la edad, que parece estar ocurriendo en la mayoría de los países desarrollados, puede deberse a factores económicos, políticos y socio-culturales entre otros muchos. No obstante, en los países industrializados se va atenuando por el efecto de la inmigración, que aporta una población de mujeres más jóvenes. De hecho, en nuestro país, cuando analizamos la edad de las madres de los recién nacidos controles del ECEMC<sup>3</sup>, observamos que en las extranjeras el porcentaje de mujeres jóvenes (con edades menores de 25 años) es significativamente superior al de las madres españolas (24,19% y 11,82% respectivamente;  $p < 0,000001$ ) y, consecuentemente, el porcentaje de madres más añosas (con 30 años o más) es significativamente menor que en las españolas (46,27% y 60,02% respectivamente;  $p < 0,000001$ ). Asimismo, en ese trabajo se observó que el

porcentaje de embarazos planeados en la población de madres extranjeras es sensiblemente inferior que en las madres españolas (68,61% y 81,73% respectivamente;  $p < 0,000001$ ).

En nuestro país, el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE) lleva casi dos décadas atendiendo todo tipo de consultas sobre factores de riesgo para la gestación, realizadas por la población general (en especial mujeres embarazadas o que planean una gestación). El objetivo del SITE, al igual que el de otros servicios de información sobre teratógenos, es conseguir la prevención primaria de defectos congénitos mediante una información adecuada a la población general. No obstante, es importante tener en cuenta que otro objetivo de los servicios de información sobre teratógenos es la investigación. De hecho, en el momento actual, un alto porcentaje de los trabajos publicados sobre la teratogenicidad o seguridad del uso de medicamentos durante la gestación proviene de análisis de datos procedentes de este tipo de servicios<sup>4-12</sup>. Por ello, es muy importante conocer qué características tiene la población de mujeres que contacta con estos servicios para conocer los potenciales sesgos, o factores de confusión, que podrían alterar los resultados cuando se utilicen estos datos en la investigación sobre posibles teratógenos, y por tanto la necesidad de controlarlos en el análisis.

En este artículo presentamos, en primer lugar, un breve resumen de la actividad durante el año 2006 llevada a cabo en nuestros dos servicios de información sobre terató-

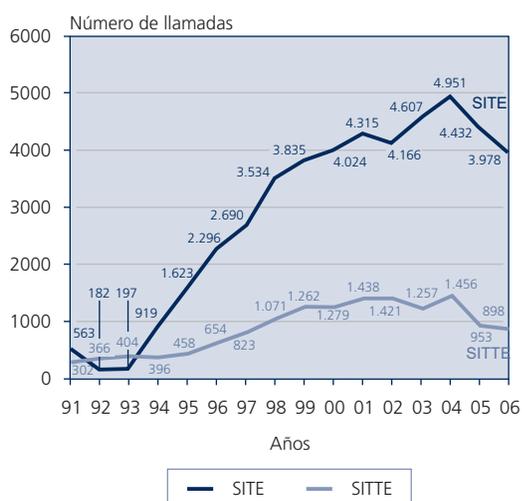
genos, el SITE, que atiende a la población general, y el SITTE (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español), que atiende a profesionales sanitarios. En segundo lugar, se realiza un análisis sobre la edad de las mujeres que llaman al SITE junto con la proporción, entre estas mujeres, de embarazos planeados. Estos resultados se comparan con los observados en las madres de los controles del ECEMC, como muestra representativa de la población general de nuestro país.

## Resultados del funcionamiento de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE)

Durante el año 2006 se recibieron un total de 4.876 consultas. De estas, **898** fueron realizadas al SITTE por profesionales de la salud y **3.978** al SITE por la población general.

En la Gráfica 1 mostramos la evolución de las llamadas por años (desde el año 1991 hasta el 2006). Como puede apreciarse en la gráfica, en los dos últimos años se ha producido un descenso en el número de llamadas recibidas en ambos servicios. Este descenso se debe a los frecuentes cortes que se han producido en las líneas telefónicas a lo largo de estos dos últimos años, debidos a las obras que se están realizando en la zona norte de Madrid (muy próximas al Instituto de Salud Carlos III).

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



## Actividad del Servicio para Profesionales Sanitarios (SITTE)

Del total de llamadas recibidas durante el año analizado, 716 (79,73%) fueron realizadas por *médicos*, 144 (16,04%) por *Diplomados Universitarios en Enfermería* (mayoritariamente matronas) y 28 (3,12%) por *farmacéuticos*. El pequeño porcentaje restante (1,11%) corresponde a las llamadas incluidas en "otros profesionales de la salud", tales como biólogos ó psicólogos. Dentro del grupo de profesionales médicos, los ginecólogos / tocólogos fueron los que realizaron un mayor número de consultas (55,68% de las realizadas por médicos), seguidos de los médicos de familia y médicos generales (28,75%), psiquiatras (4,77%) y pediatras (0,84%).

En la Tabla 1 se muestra los motivos de las consultas realizadas al SITTE. Dado que en una misma llamada se puede consultar por varios potenciales factores de riesgo en una embarazada (por ejemplo la fiebre y un fármaco antitérmico), el total de esta tabla es mayor que el total de llamadas. Al igual que en años anteriores, los medicamentos fueron el motivo más frecuente de consulta (72,38%), seguidos por las exposiciones a agentes físicos en el ámbito médico

TABLA 1

### DISTRIBUCIÓN POR MOTIVO DE CONSULTA DE LLAMADAS RECIBIDAS DURANTE EL AÑO 2006

MOTIVO	SITTE		SITE	
	Nº	%	Nº	%
Medicamentos .....	705	73,38	1.859	37,41
Enfermedades.....	26	2,67	461	9,28
Agentes físicos médicos.....	49	5,03	158	3,18
Químicos exposición ocasional..	14	1,44	289	5,82
Físicos exposición ocasional .....	10	1,03	237	4,77
Biológicos exposición ocasional	0	-	25	0,50
Químicos exposición laboral ....	45	4,62	112	2,25
Físicos exposición laboral .....	14	1,44	75	1,51
Biológicos exposición laboral ....	0	-	7	0,14
Alcohol .....	1	0,10	26	0,52
Tabaco .....	3	0,31	14	0,28
Cafeína.....	1	0,10	6	0,12
Drogas .....	5	0,51	9	0,18
Alimentación .....	3	0,31	174	3,50
Edad materna .....	1	0,10	20	0,40
Edad paterna .....	0	-	6	0,12
Exposiciones paternas .....	20	2,05	48	0,97
Problema genético .....	8	0,82	89	1,79
Informe general .....	0	-	15	0,30
Diagnóstico prenatal .....	8	0,82	359	7,22
Lactancia .....	16	1,64	84	1,69
Otros .....	45	4,62	896	18,03
<b>TOTAL .....</b>	<b>974</b>	<b>100.-</b>	<b>4.969</b>	<b>100.-</b>

(5,03%), exposiciones a agentes químicos en el medio laboral (4,62%) y enfermedades maternas (2,67%).

Dentro de las consultas por medicamentos, los psicofarmacológicos y los psicoanalépticos siguen siendo los grupos farmacológicos más consultados por los profesionales de la salud (13,83% y 12,27% respectivamente) (Tabla 2).

TABLA 2

**LLAMADAS REALIZADAS POR MÉDICOS (SITTE):  
GRUPOS TERAPÉUTICOS CONSULTADOS**

GRUPO TERAPÉUTICO	Nº	%
Psicolépticos .....	186	13,83
Psicoanalépticos .....	165	12,27
Vacunas .....	81	6,02
Antibióticos sistémicos .....	65	4,83
Antiepilépticos .....	65	4,83
Antihistamínicos vía sistémica .....	49	3,64
Antiinflamatorios y antirreumáticos .....	39	2,90
Corticosteroides sistémicos .....	37	2,75
Otros analgésicos y antipiréticos .....	36	2,68
Antiulcerosos .....	34	2,53
Antiasmáticos .....	33	2,45
Hormonas sexuales .....	33	2,45
Agentes inmunosupresores .....	30	2,23
Antiinfecciosos oftalmológicos .....	29	2,16
Descongestionantes y antiinfec. nasales....	27	2,01
Antiprotozoarios .....	21	1,56
Antigripales y antitusígenos .....	19	1,41
Antivirales sistémicos .....	17	1,26
Relajantes musculares .....	15	1,12
Agentes antineoplásicos .....	14	1,04
Antidiabéticos .....	14	1,04
Antiinfecciosos tópicos .....	13	0,97
Betabloqueantes .....	13	0,97
Terapia tiroidea .....	13	0,97
Anticoagulantes .....	12	0,89
Antiinfecciosos ginecológicos .....	12	0,89
Antimicóticos sistémicos .....	12	0,89
Complementos alimentarios .....	11	0,82
Antidiarreicos .....	10	0,74
Cardioterapia .....	10	0,74
Diuréticos .....	10	0,74
Medicamentos contra acné .....	10	0,74
Otros productos para el SNC .....	10	0,74
Otros .....	200	14,86
<b>TOTAL .....</b>	<b>1.345</b>	<b>100.-</b>

**Actividad del servicio para la Población General (SITE)**

Del total de las 3.978 llamadas recibidas en el año 2006, el 79,51% fue realizada por mujeres embarazadas en el momento en que realizaban la consulta (un total de 3.163 lla-

madas), el 15,03% (598 llamadas) por mujeres no embarazadas (que estaban planeando una gestación, o consultaban por un embarazo anterior), y en el 5,46% restante, por familiares.

En la Tabla 1 se observa que los Medicamentos han sido, al igual que en el SITTE y que en años anteriores, el motivo más frecuente de consulta (37,41%), seguidos de las enfermedades maternas (9,28%), las técnicas de Diagnóstico Prenatal (7,22%) y las exposiciones a Agentes Químicos de forma ocasional (5,82%). Cabe resaltar que se siguen recibiendo un bajo número de consultas sobre los efectos del alcohol, tabaco y otras drogas (0,52%, 0,28% y 0,18% respectivamente).

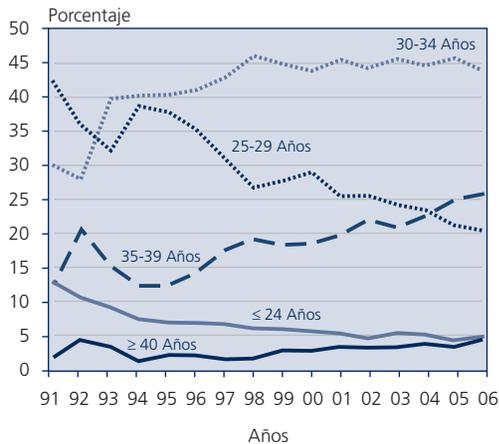
**Edad materna y porcentaje de embarazos planeados: Estudio Comparativo entre las embarazadas que llaman al SITE y las madres de los controles del ECEMC**

Utilizando la población de embarazadas que consultan con el SITE y la de las madres de los controles del ECEMC, se ha analizado de forma comparativa la distribución por edad materna y el porcentaje de embarazos planeados en ambos grupos de mujeres. El objetivo de este trabajo es detectar diferencias entre una población de embarazadas muy seleccionada, como es la de mujeres que consultan con el SITE, con las madres de los controles del ECEMC que constituyen una muestra representativa de la población general. El periodo analizado ha sido desde el año 1991, momento en el que comenzó a funcionar el SITE, hasta el año 2006.

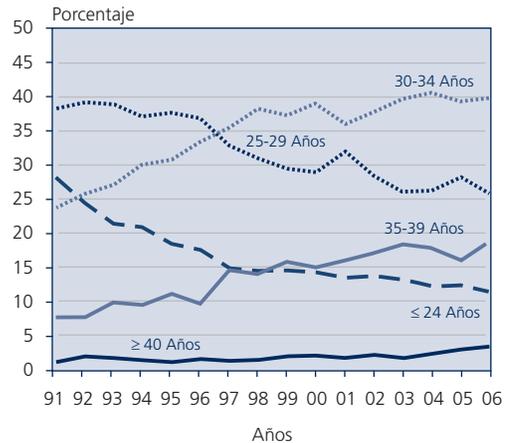
En la Gráfica 2 se distribuye, por grupos quinquenales de edad y por años, la población de mujeres embarazadas que llamaron al SITE. Se puede observar que los porcentajes de los grupos de edades de 30-34, de 35-39 y de 40 ó más, muestran un incremento secular que es estadísticamente muy significativo ( $p < 0,000001$ ). Por el contrario, los porcentajes de los dos grupos de mujeres embarazadas más jóvenes (de 24 años o menos y de 25-29) disminuyen también de forma muy significativa ( $p < 0,000001$  para ambos grupos). Al distribuir, igualmente por años y por grupos quinquenales de edad, la población de madres de los controles del ECEMC, se observa (Gráfica 3) que la evolución en el tiempo de los distintos grupos, muestra una gran similitud a la de la Gráfica 2. Es decir, ha habido un claro incremento de los tres grupos de edades maternas por encima de los 29 años, y un descenso de los dos grupos de madres más jóvenes, siendo estos resultados estadísticamente muy significativos.

No obstante, es importante precisar que aunque la evolución a lo largo de los años de las distribuciones quin-

**GRÁFICA 2**  
**EVOLUCIÓN ANUAL DE LOS PORCENTAJES POR GRUPOS DE EDAD MATERNA DE LAS MUJERES EMBARAZADAS QUE LLAMARON AL SITE**



**GRÁFICA 3**  
**EVOLUCIÓN ANUAL DE LOS PORCENTAJES POR GRUPOS DE EDAD MATERNA EN LAS MADRES DE LOS CONTROLES DEL ECEMC**



queness de edad materna es similar en las dos poblaciones analizadas (SITE y ECEMC), al comparar los porcentajes de los distintos grupos de edad en ambas poblaciones, se observa (tal como se aprecia en la Tabla 3, en la que se analizan los datos del año 2006) que son significativamente diferentes ( $\chi^2_4 = 79,12$ ;  $p < 0,00000001$ ). Esta diferencia se produce fundamentalmente a expensas de un mayor porcentaje de utilización por embarazadas añosas y un menor porcentaje de mujeres jóvenes entre las usuarias del SITE con respecto a la población del ECEMC. De hecho, si se compara cada uno de los grupos de edad de forma independiente, se observa que excepto para el grupo de mujeres de más edad (de 40 años o más) las diferencias son estadísticamente muy significativas ( $p < 0,0000001$ ). En el grupo de mujeres de 40 años o más, aunque la diferencia de los porcentajes es casi de un punto (4,60% en el SITE versus 3,76% en el ECEMC), no alcanza significación estadística ( $p = 0,28$ ).

En la Tabla 4 se presentan los porcentajes de mujeres que afirmaron que habían planificado el embarazo, en cuatro periodos de tiempo. En la población de mujeres que consultaron con el SITE, esos porcentajes han ido disminuyendo a lo largo del tiempo de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,000001$ ), pasando de un 81,04% en los años 1991 a 1994, a un 70,65% en el periodo 2003 a 2006. Por el contrario, en la población de madres de los controles del ECEMC, el porcentaje de embarazos planeados ha ido incrementán-

dose a lo largo del tiempo, pasando de un 71,86% en el primer periodo (1991 a 1994) a un 80,01% en el último (2003 a 2006). Es importante resaltar que, lógicamente, además de esta tendencia secular invertida, el porcentaje global de embarazos planeados es significativamente diferente en ambas poblaciones (73,56% en las embarazadas del SITE, frente a un 76,35% en las del ECEMC;  $p < 0,0000001$ ). Si se analizan los dos últimos periodos de tiempo (1999-2002 y 2003-2005), esta diferencia se acentúa (71,99% y 79,44% respectivamente;  $p < 0,0000001$ ).

TABLA 3

**DISTRIBUCIÓN DE LAS EMBARAZADAS QUE CONSULTAN CON EL SITE POR GRUPOS DE EDAD MATERNA, Y SU COMPARACIÓN CON LA DISTRIBUCIÓN DE LAS MADRES DE CONTROLES DEL ECEMC (DURANTE EL AÑO 2006)**

EDAD MATERNA	SITE		ECEMC	
	Nº	%	Nº	%
< 25 .....	118	4,89	127	11,64
25 a 29 .....	498	20,64	284	26,03
30 a 34 .....	1.061	43,97	434	39,78
35 a 39 .....	625	25,90	205	18,79
40 ó más .....	111	4,60	41	3,76
Total .....	2.413	100	1.091	100

$\chi^2_4 = 79,12$ ;  $p < 0,0000001$

TABLA 4

**DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE LA PROPORCIÓN DE MUJERES QUE PLANEARON LA GESTACIÓN EN LA POBLACIÓN DE EMBARAZADAS QUE CONSULTARON CON EL SITE Y EN LAS MADRES DE CONTROLES DEL ECEMC**

AÑOS	SITE			ECEMC		
	Nº	%	TOTAL	Nº	%	TOTAL
91 - 94	295	81,04	364	3.738	71,86	5.202
95 - 98	3.376	77,02	4.383	3.396	75,70	4.486
99 - 02	4.021	73,46	5.474	3.441	78,89	4.362
03 - 06	4.227	70,65	5.983	3.342	80,01	4.177

b= -323,06  
 $\chi^2 = 63,18$  p<0,0000001

b= 280,39  
 $\chi^2 = 100,91$  p<0,0000001

### Comentarios

La actividad llevada a cabo en los dos servicios de información telefónica (SITTE y SITE) durante el año 2006, ha seguido siendo satisfactoria en lo que respecta a la calidad del servicio, si bien el número de llamadas ha disminuido con respecto al año anterior<sup>3</sup>. Este descenso, tal y como se ha comentado anteriormente, se debe a los cortes que en las líneas telefónicas que durante los dos últimos años viene sufriendo el Instituto de Salud Carlos III (en su campus de Chamarín) debidos a las obras que se están realizando en la zona norte de Madrid, que han sido más numerosos durante el año 2006.

Por otra parte, habría que tener en cuenta que los cambios sociodemográficos que se están produciendo en nuestro país pueden afectar también al número de llamadas que se reciben, fundamentalmente en lo que respecta al SITE. Cada vez hay un mayor número de emigrantes que utilizan el servicio, muchas de ellas tienen problemas de comprensión del idioma y además suelen tener un nivel sociocultural bajo, por lo que el tiempo empleado en las llamadas tanto para realizar la entrevista como para responder a la consulta que realizan suele ser superior al que se utiliza para el resto de las llamadas.

Los resultados obtenidos del estudio comparativo de las edades de las embarazadas que han consultado con el SITE y las madres de los controles del ECEMC, muestran que, aunque ambas han seguido un mismo patrón de incremento de madres con edades superiores a los 29 años (con el lógico descenso de las mujeres con edades inferiores a los 30 años), la distribución por edad difiere significativamente entre ambas poblaciones. Estos resultados implican que las mujeres embarazadas más añosas consultan más con el SITE. Este hecho podría estar motivado por diferentes causas. Por un lado, las mujeres añosas consultan más por el

riesgo de su edad para defectos congénitos, así como sobre las posibles técnicas de diagnóstico prenatal. En segundo lugar, las mujeres añosas suelen tener mayor número de patologías crónicas que las mujeres jóvenes, algunas de las cuales podrían complicar el desarrollo de un embarazo tales como hipertensión, diabetes<sup>13-16</sup>, etc. Asimismo, consumen más fármacos que las jóvenes. Por otro lado, las diferencias en las edades jóvenes podrían estar relacionadas con el hecho de que, según se comprobó en un trabajo anterior<sup>3</sup>, es significativamente menor la proporción de mujeres extranjeras que llaman al SITE en comparación con el ECEMC. Como ya se ha comentado anteriormente, una gran proporción de los embarazos de mujeres jóvenes en nuestro país, y en la mayoría de los países industrializados, se producen en mujeres inmigrantes.

Por otra parte, el resultado obtenido de un significativo menor porcentaje de embarazos planeados en la población de embarazadas del SITE es lógico, ya que en aquellos embarazos no planeados hay una mayor probabilidad de que existan potenciales exposiciones de riesgo que pueden preocuparle una vez que la mujer conoce el embarazo. Pero también es importante porque las mujeres inmigrantes son las que menos planifican los embarazos y son, asimismo, las que menos consultan al SITE por motivos tales como el desconocimiento de la existencia del servicio, problemas de idioma, etc. Las diferencias encontradas en los porcentajes de embarazos planeados pueden repercutir, asimismo, en los resultados a la hora de analizar estos grupos de población, ya que puede tratarse de embarazadas con un mayor porcentaje de exposiciones ambientales (fármacos u otros agentes químicos, exposiciones en el ámbito laboral...) de potencial riesgo teratogénico.

Por tanto, cuando se realicen trabajos de investigación, se deben tener en cuenta estas diferencias demográficas de la población de embarazadas que consultan con el SITE a la

hora de analizar e interpretar los datos. Los resultados obtenidos en este artículo apoyan las conclusiones de trabajos previos en los que se discuten los potenciales sesgos y factores de confusión existentes en los artículos publicados en los que se analizaban datos provenientes de servicios de información sobre teratógenos<sup>17,18</sup>.

No obstante, independientemente de la importancia para la investigación, las diferencias observadas entre el SITE y el ECEMC respecto a la edad y a los embarazos planeados pueden ser muy útiles como un "control de calidad" sobre si la difusión del servicio entre la población está siendo la más correcta. Podría ocurrir que determinados sectores de la población (inmigrantes, jóvenes) utilicen poco el SITE porque no lo conocen. Por tanto, se deben plantear las medidas oportunas para que se incremente la difusión del servicio entre estos sectores, no sólo a través de instituciones sanitarias sino también a través de servicios sociales tales como oficinas de atención a los inmigrantes, oficina de la juventud, etc.

## Referencias

1. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L y Grupo Periférico del ECEMC. Evolución de ciertas características demográficas de las madres de niños sin defectos congénitos a lo largo de los últimos 26 años y por comunidades autónomas. Bol ECEMC: Rev Dismor y Epidemiol (V) 2003; 2: 36-43. (ISSN: 0210-3893).
2. Base de Datos INEbase. Instituto Nacional de Estadística. Demografía y Población. Indicadores Demográficos básicos. Natalidad y Fecundidad. Edad media al nacimiento del primer hijo. [www.ine.es/inebase/cgi/axi](http://www.ine.es/inebase/cgi/axi).
3. Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Fernández P, Lucas V, Martínez-Frías ML y Grupo de Trabajo del ECEMC. Análisis de la utilización de medicamentos y otros datos demográficos en la población inmigrante (periodo: 2000-2004). Bol ECEMC: Rev Dismor y Epidemiol (V) 2006; 5: 50-55. (ISSN: 0210-3893).
4. Pastuszak A, Shick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, Donnenfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C, Gardner A, Hom M, Koren G. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). JAMA 1993; 569:2246-48.
5. McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, Arnon J, Rodríguez-Pinilla E, Schaefer C, and dal Verme S. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996; 10 (4):285-294.
6. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis HM, Robert E, Rodríguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case-registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol* 1996; 69:83-89.
7. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335: 1010-15.
8. Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elefant E, Carlier P, Vial T, Garbis HM, Robert E, Bonati M, Ornoy A, Finardi A, Schaefer C, Caramelli L, Rodríguez-Pinilla E, Clementi M. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 1999; 59:7-11.
9. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al. 2005. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 20:459 (Abstract).
10. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1289-1296.
11. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354 (6): 579-87.
12. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansia E, Arnon J, De Santis M, Clementi M, Rodríguez-Pinilla E, Dolivo A, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95(6):949-957.
13. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E. Diagnóstico prenatal temprano del síndrome de regresión caudal asociado a diabetes mellitus. *Prog Obstet Ginecol* 2003; 46 (9): 421-422.
14. Ramos-Arroyo MA, Rodríguez-Pinilla E and Cordero JF. Maternal Diabetes: the risk for specific defects. *Eur J Epidemiol* 1992; vol 8, nº 4:503-508.
15. Wang R, Martínez-Frías ML, Graham JM Jr. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: a case-control approach. *J Pediatr* 2002; 141(5):611-617.
16. Martínez-Frías ML. Heterotaxia as an outcome of maternal diabetes: an epidemiological study. *Am J Med Genet* 2001; 99(2): 142-146.
17. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. The problems of using data from Teratology Information Services (TIS) to identify putative teratogens. Letter to the editor. *Teratology* 1999; 60: 54-55.
18. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. First-trimester exposure to topical tretinoin: its safety is not warranted. Letter to the editor. *Teratology* 1999; 60:5.

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

# POSTERS PRESENTADOS EN LA XXX REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN UBEDA DURANTE LOS DIAS 19-20 DE OCTUBRE DE 2007

## P.1

### ESQUISENCEFALIA TIPO II

J.L. Pérez Fernández, G. Muñoz García, B. Álvarez Martín, R. Rodríguez Serrano, L. Madariaga Domínguez, A. Aguirre Conde, G. Saitua Iturriaga.

*Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría del Hospital de Basurto. Bilbao.*

#### INTRODUCCIÓN:

La esquisencefalia es un defecto congénito del desarrollo de la corteza cerebral, que se caracteriza por un trastorno de la migración neuronal, y se define como una hendidura cortical delimitada por sustancia gris que se extiende desde la superficie pial hasta el ventrículo lateral. En su etiología se han implicado causas primarias y causas secundarias como la vascular, tóxica o infecciosa: el citomegalovirus ha sido considerado como el principal agente infeccioso, produciendo vasculitis con caídas de perfusión.

Existen dos tipos de esquisencefalia: el tipo I o de labios cerrados, y el tipo II o de labios abiertos, que permitirían la comunicación directa entre el espacio silviano subaracnoideo y los ventrículos laterales.

Presentamos dos casos de esquisencefalia:

#### CASO 1:

Recién nacido hombre de 29+1 semanas de edad gestacional. Diagnosticado en la semana 24 de hidrocefalia y oligoamnios. Se realiza amniocentesis en la semana 27, siendo el cariotipo 46,XY normal. Corticoterapia completa y antibioterapia por REBA. Parto vaginal, presentación podálica. APGAR 7/8. Peso, talla y perímetro craneal dentro de percentiles normales.

#### Exámenes complementarios:

Ecografía cerebral, TC craneal y RNM craneal: esquisencefalia bilateral de labio abierto, mayor en el lado izquierdo, con agenesia del cuerpo calloso y áreas calcificadas.

EEG: asimetría interhemisférica por depresión del hemisferio izquierdo sobre región temporal.

PEV y PEA: normales.

Serología CMV: Negativa.

CMV en orina: Negativo.

**Evolución:** A los 4 meses de vida presenta microcefalia.

#### CASO 2:

Recién nacido mujer de 26 semanas de edad gestacional. Embarazo no controlado, madre epiléptica en tratamiento con ácido valproico. Corticoterapia: pauta incompleta. REBA prolongada con oligoamnios. Antibioterapia. Cesárea por corioamnionitis. APGAR 5/7. Peso, talla y perímetro craneal normales.

#### Exámenes complementarios:

Ecografías cerebrales y RNM craneal: Esquisencefalia derecha de labio abierto desde el hemisferio cerebral derecho hasta el ventrículo lateral derecho. Polimicrogiria perisilviana bilateral. Áreas de hiperseñal periventricular.

EEG: normal.

Orina: Se detectan células de inclusión por CMV y ADN -CMV.

Serología: IgG e IgM positivas frente a CMV, diagnosticándose de infección congénita por CMV.

PEV y PEA: normales.

**Evolución:** A la edad de 9 meses presenta hemiparesia izquierda y microcefalia.

#### CONCLUSIONES:

La esquisencefalia se produciría cuando la lesión vascular es precoz y su consecuencia sería un infarto en el área donde se realiza la migración neuronal, incluida la matriz germinal, interfiriendo en la normal migración de los neuroblastos desde la matriz germinal al córtex cerebral, y causando la hendidura esquisencefálica. Los casos descritos corresponden a esquisencefalías de labio abierto; uno de ellos es de origen desconocido y el otro se relaciona con infección congénita por CMV, por lo que reseñamos la importancia del despistaje de infecciones intrauterinas en el diagnóstico de las anomalías del desarrollo cerebral precoz.

## P.2

### REPERCUSIÓN DE LOS NACIMIENTOS POR TÉCNICAS DE FECUNDACIÓN IN VITRO EN EL HOSPITAL DR. PESET DE VALENCIA

A. Sanchis<sup>1</sup>, B. Marco<sup>2</sup>, M. Morales<sup>3</sup>, L. Juan<sup>1</sup>, A. Abeledo<sup>1</sup>, G. Tamarit<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y <sup>2</sup>Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Dr Peset. Valencia.

<sup>3</sup>Fundación Valenciana para la Investigación. Universidad de Valencia.

**OBJETIVOS:** Determinar la frecuencia de nacimientos tras fecundación in vitro (FIV) y comparar con los nacidos por fecundación biológica (FB), la proporción de nacimientos por cesárea, prematuros, con bajo peso, que necesitaron reanimación y con malformaciones congénitas.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Del 1-01-2004 al 31-03-2007 nacieron en el Hospital 7.008 recién nacidos (RN), de los cuales 113 (1,61%) fueron mediante FIV, 64 RN (56,64%) gemelares y 49 únicos. Los RN FIV procedían de 81 embarazos controlados desde la 10ª semana de gestación, 19 por FIV (11 con óvulos de donante, 3 de óvulo y semen de donante y 5 conyugales) y 62 por inyección intra-citoplásmica de espermatozoides (ICSI) (6 con óvulos de donante, 1 de semen de donante y resto conyugales). Del total de 6.895 nacidos por FB, 168 (2,44%) eran gemelares. Consideramos *prematuro* al nacido antes de las 37 semanas de gestación, *bajo peso* al inferior a 2.500g, cualquier tipo de reanimación, el parto por cesárea y las malformaciones congénitas según protocolo del ECEMC.

**RESULTADOS:** En las tablas se muestran las proporciones de prematuridad, bajo peso, cesáreas, necesidad de reanimación (Tabla 1), y malformaciones congénitas (Tabla 2) en nacidos FIV y FB.

**CONCLUSIONES:** Los niños nacidos mediante FIV representan el 1,6% (ó 1/62 nacimientos) del Hospital U. Dr. Peset. Su gemelaridad es muy elevada (56,64%) vs. la de los FB (2,44%). Las diferencias en cuanto a nacimientos prematuros, bajo peso y necesidad de reanimación entre los nacidos mediante FIV y los FB, teniendo en cuenta el número de fetos, no son estadísticamente significativas. La proporción de cesáreas es muy elevada en los nacimientos FIV únicos (51,02%) en relación con los FB únicos (22,9%), diferencia no observada entre gemelares FIV y FB. La frecuencia de malformaciones congénitas es más elevada entre los FIV (5,3%) que entre los FB (1,10%). En el seguimiento hasta el año de vida de los niños nacidos mediante FIV, se han detectado 4 RN con malformaciones nefro-urológicas (1 de ellos con hipercrecimiento y neuroblastoma) y otro con manchas café con leche.

### P.3

#### RECIÉN NACIDO HIPOTÓNICO CON RASGOS DISMÓRFICOS COMO CLÍNICA DE ENFERMEDAD METABÓLICA

B. Bello<sup>1</sup>, M.F. Omaña<sup>1</sup>, F. Centeno<sup>1</sup>, L. Crespo<sup>1</sup>, C. Gutiérrez<sup>1</sup>, N. Campo<sup>1</sup>, A. Sánchez<sup>1</sup>, A.I. Beltrán<sup>1</sup>, M.L. García Muñoz<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

<sup>2</sup> Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de la Universidad Autónoma. Madrid.

**CASO CLÍNICO:** Recién nacido pretérmino de peso extremadamente bajo para la edad gestacional, que presenta **hipotonía marcada** desde el nacimiento, junto con una serie de anomalías físicas: microretrognatia, orejas de inserción baja, hendidura palpebral antimongoloide, pulgares de inserción baja en ambas manos, pies varos reductibles; asociado a un olor característico.

**Embarazo:** controlado; amniocentesis: 46,XY normal.

**Parto:** cesárea inducida a las 35<sup>1</sup> SEG por retraso del crecimiento intrauterino.

**Período neonatal inmediato:** nace varón con llanto inmediato; rea tipo I; APGAR: 6/8. Peso RN: 1.570g.

**Antecedentes familiares:** Madre sana; G4A2V2. Padre sano. Hermano con muerte súbita a los 4 meses de vida, con sospecha de síndrome de Barth (fibroelastosis miocárdica en necropsia). En rama materna: neutropenias sin especificar.

**Pruebas complementarias:** A los 14 días de vida se recogen muestras de sangre y orina para estudio metabólico (aminoácidos y ácidos orgánicos) realizado en el laboratorio de Cantoblanco (Madrid); Resultado: **Acidemia Metilmalónica con Homocistinuria (AMMH)**. Niveles de vitamina B12 y ácido fólico dentro de límites normales.

**ECOs Cerebrales** en la primera semana y al mes de vida: normales.

**PEAT-C:** normales. **RMN Cerebral:** atrofia cortical supra e infratentorial, sin otras alteraciones.

**Vídeo EEG:** trazado discretamente inmaduro para su edad corregida; presenta apneas centrales de hasta 10 seg.

**Fondo de Ojo:** leve inmadurez de retina; ligera opacidad del cristalino cortical.

**Biopsia de Piel:** compatible con AMMH.

**Cariotipo de alta resolución:** 46,XY Normal. Pendiente estudio genético específico.

**Tratamiento:** Desde el diagnóstico se inicia tto. con vit B12 i.m. (1 mg/día) y carnitina v.o. (100mg/Kg/día), con mejoría analítica; a los 22 días de vida se añade betaína v.o. (100mg/Kg/día), con lo que mejora más notablemente el tono muscular. Se mantiene con lactancia materna exclusiva.

**Evolución:** Ha recibido estimulación temprana, mejorando progresivamente su tono muscular. En revisión por Oftalmología, mejora su retina, y no progresa la opacidad corneal; pero los potenciales visuales no pasan. Actualmente ha logrado la sedestación y el gateo con dificultad, con 10 meses de edad corregida. Continúa su tratamiento con vitamina B12 y betaína; con restricción proteica en la dieta.

**DISCUSIÓN:** La AMMH es un error infrecuente del metabolismo celular de la cobalamina (Cbl), que ocasiona un defecto funcional de la metilmalonil-CoAmutasa, enzima que se encargaría de la conversión del ácido metilmalónico a succinil-CoA.

Herencia autosómica recesiva.

Incidencia: 1/57.000 - 1/200.000 recién nacidos.

Sus síntomas son consecuencia de la acumulación de ácido metilmalónico y de homocisteína: letargia, succión débil, hipotonía, cetoacidosis, convulsiones, encefalopatía progresiva, retraso psicomotor, hipocrecimiento, alteraciones faciales y tromboembolismo precoz.

**Diagnóstico:** determinación de aa y ác. orgánicos en sangre y orina; biopsia de piel: lenta incorporación de propionato en fibroblastos en medio basal, que mejora en presencia de hidroxicobalamina.

**Pronóstico:** deterioro neurológico progresivo, en la mayoría de los casos, que puede enlentecerse con un tratamiento precoz con vit B12, carnitina y betaína, y una dieta con restricción de algunos aminoácidos.

**Queremos recordar que las enfermedades metabólicas siempre deben formar parte del diagnóstico diferencial de un neonato que no sabemos enfocar correctamente.**

### P.4

#### RECIÉN NACIDO CON ICTIOSIS Y APNEA PRIMARIA

A. Cueto González<sup>1</sup>, E. Triviño Palomares<sup>2</sup>, M. Pocoví Mieras<sup>3</sup>, L. Rodríguez Ferrán<sup>1</sup>, R. Puigarnau Vallhonrat<sup>1</sup>, A. Mirada Vives<sup>1</sup>, A. Moral García<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y Neonatología y <sup>2</sup>Sección de Citogenética. Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona.

<sup>3</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Facultad de Ciencias. Zaragoza.

**INTRODUCCIÓN:** Ingresa en la Unidad de Neonatología recién nacido de minutos de vida procedente de la sala de partos, por síndrome polimalformativo y apnea primaria.

**ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y PERINATOLÓGICOS:**

2ª gestación de una madre sana de 30 años de edad, B positivo. Paridad 1-0-0-1. Antecedentes familiares: consanguinidad (sobrina y tío). Gestación bien controlada, serologías negativas. Cultivo para

SGB: negativo. Ecografía de la semana 25: se evidencia derrame pericárdico que no se confirma con la ecocardiografía prenatal posterior. Polihidramnios. Acude a las 38<sup>5</sup> semanas de gestación por rotura de membranas de más de 24 horas de evolución. Se evidencia ritmo silente en RCTG, por lo que se practica cesárea urgente. Nace recién nacido con Apgar 5, apnea con intubación nasotraqueal posterior, pH cordón 7,34/7,37, peso 1.810 g (-2,5 DS), perímetro cefálico 32,5 cm (-2 DS).

#### EXPLORACIÓN FÍSICA AL INGRESO:

Mal aspecto general. Piel apergamina y brillante de forma generalizada, sugestivo de ictiosis cutánea vs. "bebé colodión". Artrógriposis de extremidades, dedos "en garra" y desviación cubital de los dedos de las manos, sin zonas de pterigium, excepto uno mínimo en cara interna de zona poplíteica de extremidad derecha. Clinodactilia de los 5<sup>os</sup> dedos de ambas manos. Edema generalizado. Zona occipital prominente. Pabellones auriculares displásicos (zona de polo superior poco marcada y plegada) con implantación al límite de la normalidad. Blefarofimosis (<P<sub>3</sub>). Raíz nasal elevada. Retrognatia. Paladar ojival y elevado. Apertura de boca limitada. Zona alta de tórax algo estrecha. Labios menores algo hipotróficos. Ano anterior. No movilidad espontánea. Apnea primaria, no realiza ninguna respiración espontánea a pesar de no estar sedado en ningún momento. Hipertonía generalizada. Resto de exploración dentro de la normalidad.

#### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

**Análítica sanguínea de ingreso:** htíes: 3,73 10<sup>12</sup>/L, Hb: 12,8 g/dL, Htc: 36,8%, **plaquetas 78,8 10<sup>9</sup>/L**, leucocitos: 11,8 10<sup>9</sup>/L, PCR: 3,4 mg/l, **tiempo de Quick: 50%**, urea: 23 mg/dL, creatinina: 0,59 mg/dL, pH: 7,24, pCO<sub>2</sub>: 45,2 mmHg, pO<sub>2</sub>: 87,3 mmHg, HCO<sub>3act</sub>: 18,7 mmol/l, EB: - 8,3 mmol/l. **Bb total: 9,48 mg/dL, Bb directa: 6,8 mg/dL**, AST: 936 U/L, GammaGT 138 U/L (0-130 U/L). Resto normal.

**TAC craneal:** Malformación de fosa posterior, hipoplasia de vérmix cerebeloso (confirmado macroscópicamente en necropsia).

**RX tórax:** Deformidad torácica, asimetría marcada con costillas delgadas. Campos pulmonares normales. Silueta cardíaca normal.

**PCR cromosomas 13, 18 y 21:** no evidencia de trisomías.

**Cariotipo de alta resolución (600-800 bandas):** 46,XX; sin alteraciones numéricas ni estructurales.

**Ecografía abdominal:** ascitis leve.

#### EVOLUCIÓN:

Al ingreso se mantiene en ventilación mecánica con parámetros mínimos, pero sin realizar respiraciones espontáneas. Hemodinámicamente estable en todo momento. Se administra concentrado de hemáties y plaquetas. Los parámetros de colestasis empeoran durante todo el ingreso. Ante la sospecha de Gaucher neonatal se cursa biopsia cutánea, muscular y de hígado y estudio genético. A las 72 horas el paciente es exitus.

**Estudio genético de enfermedad de Gaucher neonatal:** compatible con Enfermedad de Gaucher, homocigoto para la mutación D380N del gen de la B-glicosidasa ácida.

**Biopsia cutánea, muscular e hígado:** Piel: hiperqueratosis infundibular. Músculo: sin alteraciones valorables. Hígado: Abundante hematopoyesis extramedular, con unas células de Kupffer aumentadas de tamaño. Positivo a tinción de PAS Diastasa. Hepatocitos con signos de colestasis. Compatible con Enfermedad de Gaucher.

**Necropsia:** pendiente.

#### CONCLUSIÓN:

La sospecha precoz de la forma letal perinatal de la enfermedad de Gaucher (depósito) puede facilitar a neonatólogos la recogida de muestras que faciliten el diagnóstico si el paciente es exitus y ayudar en el pronóstico y evolución del paciente.

#### P.5

### ¿LA INMIGRACIÓN MODIFICA LA FRECUENCIA DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN NUESTRO MEDIO?

V. Losa Frías, S. Galán Arévalo, A. González Jimeno, R. Díaz Conejo, A. García Sánchez, I. Ortiz Valentín, F. Estévez, M.D. Sánchez-Redondo, A. Pantoja, V. Félix Rodríguez.

*Unidad Neonatal del Hospital Virgen de la Salud. Toledo.*

#### INTRODUCCIÓN:

Los defectos del tubo neural (DTN) se producen por la interacción entre factores ambientales y susceptibilidad genética (efecto de múltiples genes), lo que determina la variabilidad de su frecuencia entre diferentes poblaciones. En los últimos años llega, de forma creciente, población de diversos lugares a nuestro área de salud. Nos planteamos si se ha modificado la frecuencia de DTN y si esa modificación se correlaciona con ese flujo migratorio.

#### OBJETIVOS:

1. Conocer la frecuencia de DTN en nuestro medio.
2. Impacto del diagnóstico prenatal y de la realización del aborto terapéutico (IVE), sobre la frecuencia de DTN.
3. Evaluar la influencia de la llegada de extranjeros en la frecuencia de DTN.

#### MATERIAL Y MÉTODOS:

Analizamos la población de recién nacidos (RN) en nuestro hospital, entre los años 1980-2006: RN 83.417, con 1.606 RN malformados, de los que 52 RN tienen DTN (espina bífida, anencefalia o encefalocele). Comparamos estos datos, a efectos de análisis estadístico, con los nacimientos registrados en la población de Castilla-La Mancha (CLM): RN 200.150, con un total de 3.449 malformados, y 99 nacimientos con DTN (datos de ECEMC).

Los RN malformados se separan para su estudio, a efectos de análisis de frecuencia, en dos subpoblaciones: españoles y extranjeros; agrupadas en los siguientes periodos: basal (1980-85, previo a la ley del aborto), de estudio (1986-02) y el de incremento e impacto del fenómeno de la inmigración (2003-06).

#### RESULTADOS:

1. La frecuencia de DTN en el total del período estudiado es de 6,23 por cada 10.000 RN en nuestro Hospital y 4,95 por 10.000 en CLM. En los últimos 4 años esta frecuencia es de 3,03 y 1,33 0/000, respectivamente. Las diferencias entre estas frecuencias registradas no son estadísticamente significativas.
2. Comparando cada uno de los periodos frente a la frecuencia basal (1980-85) observamos que la anencefalia ha disminuido de forma significativa tanto en nuestro Hospital como en CLM.
3. La frecuencia de espina bífida registrada en el período 2003-06 ha sido significativamente inferior a la basal en esta Autonomía.
4. El resto de los datos comparados de los diferentes periodos de tiempo con la frecuencia basal no han revelado diferencias estadísticamente significativas.
5. Tampoco hemos encontrado diferencia entre las poblaciones española o extranjera en la frecuencia de DTN

#### COMENTARIOS:

El impacto del diagnóstico prenatal y la IVE, junto a la ingesta de ácido fólico periconcepcional, influyen en la disminución de la frecuencia de DTN.

**P.6****SINDROME POLIMALFORMATIVO CON MICROFTALMIA Y APLASIA DERMAL: SINDROME DE GOLTZ**

M.M. García González, P. Villalobos Arévalo, A. Cabacas García, S. Schneider, L. Reyt, J. Zatt, I. Osiniri, N. Serrano Rumbao, M. Vázquez Ruiz, N. Roig Fort, K. Kutsche\*.

*Servicio de Pediatría del Hospital de Figueres. Girona.*

\* *Institut fuer Humangenetik. Universitaetsklinikum Hamburg-Eppendorf. Hamburgo. Alemania.*

**INTRODUCCIÓN:**

Presentamos el caso clínico de un recién nacido afecto de un síndrome polimalformativo con microcefalia, microftalmia, coloboma iridoretiniano, defectos lineares cutáneos (aplasia dermal), cardiopatía y defectos distales de extremidades, compatible con el diagnóstico de síndrome de Goltz. Se plantea el diagnóstico diferencial con el Síndrome de MIDAS.

**CASO CLINICO**

Recién nacido de sexo femenino que ingresa en nuestra unidad neonatal afecta de síndrome polimalformativo.

Corresponde a una segunda gestación de padres jóvenes, no consanguíneos. La madre procede del área de Chernobyl. En ecografía morfológica se detecta retraso de crecimiento intrauterino, sospecha de labio leporino-fisura palatina y malformación distal de extremidades. Parto a las 38 semanas, presentación cefálica, expulsivo eutócico. APGAR 9/10. Peso: 2.230 g. (<P3), Talla: 43 cm (<P3). PC: 29,5 cm (<P3).

**Exploración clínica:** Cuadro polimalformativo con microcefalia. Piel con áreas de displasia dermal. Microftalmia izquierda con coloboma de iris, labio leporino con fisura palatina completa, malformación distal de extremidades superiores e inferiores con polisindactilia. Uñas hipoplásicas.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:**

**Ecocardiografía:** CIA tipo Osteum secundum.

**Serie esquelética:** se evidencian las malformaciones de extremidades comentadas.

**Valoración oftalmológica:** coloboma iridoretiniano.

**Estudio genético:** cariotipo alta resolución normal. Pendiente estudio molecular Síndrome MIDAS y Goltz.

**DISCUSION**

El síndrome de Goltz es una rara genodermatosis con afectación de tejidos ecto y mesodérmicas, pudiendo ocasionar una amplia gama de malformaciones: oftalmológicas, orodentales, esqueléticas, urinarias, gastrointestinales, cardiovasculares y del sistema nervioso. La hipoplasia focal dérmica es una de las características más típicas del síndrome. La patogenia del síndrome no es bien conocida, sugiriéndose un defecto de la formación de las fibras de colágeno. La mayoría de los pacientes son niñas, con un patrón de herencia dominante ligada al X, con letalidad en los varones.

**P.7****PSEUDOEXTROFIA DE VEJIGA E HIPOSPADIAS. REVISION DE LA LITERATURA**

A. Pantoja<sup>1</sup>, V. Felix<sup>1</sup>, R. Martín-Crespo<sup>2</sup>, L. Díaz<sup>2</sup>, I. Ortiz<sup>1</sup>, C. Villalba<sup>1</sup>, L.F. Avila<sup>2</sup>, A. Hermida<sup>3</sup>, R. Díaz<sup>3</sup>, A.B. Escobar<sup>1</sup>, J.C. Moreno<sup>4</sup>, R. Luque<sup>2</sup>, A. de Ureta<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>*Servicio de Neonatología,* <sup>2</sup>*Servicio de Cirugía Pediátrica,*

<sup>3</sup>*Servicio de Traumatología Infantil y*

<sup>4</sup>*Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Virgen de la Salud. Toledo.*

**INTRODUCCIÓN:**

Las variantes del complejo Extrofia de vejiga-epispadias son extremadamente raras (1/400.000 RN vivos). La pseudoextrofia es una variante donde la vejiga está intacta, cubierta por piel, con divergencia del pubis y músculos rectos, ombligo de implantación baja, ano anterior y micropene. La uretra y esfínter vesical interno suelen estar intactos.

Descrita por primera vez por Hejtmancik y cols. (1954), sólo es posible encontrar comunicados casos aislados. En base a un caso tratado en nuestro centro, se comenta la embriología y se revisa la literatura.

**CASO CLÍNICO:**

Varón, 2.685 g, madurez de 38 semanas. Padres jóvenes, no consanguíneos. Ecografías prenatales: a partir de la 17ª semana se aprecia defecto de la pared abdominal con exteriorización de megavejiga. Al nacimiento se observa defecto de la pared abdominal con eventración vesical, palpándose vejiga sólo cubierta por piel, diástasis de pubis. Ombligo de implantación baja y fístula perineal. Criptorquidia derecha, micropene e hipospadias escrotal.

**Exámenes complementarios:** Cariotipo normal. RX. de abdomen: diástasis de pubis. Ecografía abdominal: agenesia renal derecha. Cistografía: vejiga con aumento de capacidad y lobulaciones en su pared, sin reflujo vesicoureteral. Uretra corta, con buen calibre. Enema opaco: Fístula perineal.

**Evolución:** Se interviene quirúrgicamente, realizándose primero osteotomía iliaca bilateral posterior y después cierre primario de pared abdominal tras cierre del pubis con puntos trasóseos en X; la vejiga queda intrapélvica en posición normal. Curso post-operatorio normal.

**DISCUSIÓN:**

El complejo de extrofia - epispadias representa un espectro de anomalías congénitas que, incluye, epispadias, diástasis del pubis, extrofia de vejiga, variantes de extrofia de vejiga y extrofia de cloaca. La extrofia clásica de vejiga-epispadias afecta al 3,3/100.000 RN vivos. Las variantes de este complejo son aún más raras y representan el 8% de los casos. La etiopatogenia no es bien conocida, según Muecke y Marshall pueden derivarse de una membrana cloacal anómala que impide la migración medial del mesodermo y el desarrollo normal de la pared abdominal inferior (4ª-10ª semana del desarrollo embrionario). Del periodo de ruptura y la extensión de dicha membrana, respecto al desarrollo de la vejiga, derivan las distintas formas de variantes: Fisura o fístula vesical superior, pseudoextrofia, extrofia cubierta, extrofia cubierta con secuestro visceral, extrofia duplicada y fisura o fístula vesical inferior entre otras variantes descritas.

La delimitación entre pseudoextrofia y extrofia cubierta es a veces imprecisa en la literatura. La pseudoextrofia es la variante más benigna y una capa de piel fina cubre la vejiga intacta. Es la de menor frecuencia, con 15 casos descritos en la literatura revisada. Como el resto de las variantes, es más frecuente en niñas (a diferencia de la extrofia de vejiga clásica, que predomina en varones). Generalmente no hay otras

anomalías asociadas, aunque se han descrito: fisura palatina, ano imperforado, onfalocelo, alteraciones renales, cardiopatías, espina bífida, anomalías de genitales externos, secuestro de colon y megauetra. Las anomalías congénitas asociadas a las variantes son más frecuentes que en la forma clásica. Esto sugiere la posibilidad de una alteración (noxa) más extensa. La presentación de nuestro caso con hipospadias es excepcional. El pronóstico de las variantes es mejor que en la extrofia clásica y se puede alcanzar un buen control de esfínteres. Un tratamiento precoz mejora la calidad de vida.

## P.8 RECIÉN NACIDO ACONDRÓPLÁSICO CON HIDROCEFALIA Y APLASIA CUTIS

J. Rosal Roig, P. Genaró Jornet, A. Cardona Barberan, A. Sorni Hubrecht, S. Janer Ortuño, N. Rodríguez Zaragoza, J. Mercé Gratacós.

*Servicio de Pediatría del Hospital Verge de la Cinta. Tortosa.*

La acondroplasia es el tipo de enanismo más conocido, su fenotipo ha sido popularizado y descrito repetidamente a lo largo de la historia. Es causada por una displasia esquelética espóndilo-metafisaria. De herencia autosómica dominante, el 90% de los casos son mutaciones genéticas recientes. El defecto en la codificación del gen del receptor 3 del factor de crecimiento del fibroblastos (FGFR3), localizado en el brazo corto del cromosoma 4p16.3, ha sido documentado en la mayoría de casos. La displasia es causada por la sustitución de arginina por glicina en el codón 380 del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos.

### CASO CLÍNICO:

Recién nacido de madre magrebí, sana, de 34 años, sin antecedentes familiares de enanismos. Edad paterna 39 años. Es la tercera gestación, escasamente controlada, serologías normales. Parto en la 39 semana, eutócico, espontáneo, cefálico. Apgar 9/10.

Peso: 3500 g. Longitud: 8 cm. P.Cef.: 7,5 cm. Fenotipo acondroplásico: Megacefalia con prominencia frontal y fontanelas muy abiertas, facies tosca, puente nasal plano, maxilares hipoplásicos. Lesión circular de aplasia cutis (3x3 cm.) en zona parieto-temporal. Extremidades cortas e incurvadas, manos en tridente con metacarpianos y dedos cortos y gruesos. ACR normal. No visceromegalias. Genitales masculinos normales. Moderada hipotonía y laxitud articular.

Controles analíticos: hemograma, bioquímica y gasometría normales. Pendiente resultado estudio genético.

**RX serie esquelética:** Pelvis corta con alas ilíacas anchas y techos acetabulares horizontalizados. Huesos largos acortados con epífisis en copa y metáfisis ensanchadas. Metacarpianos y falanges más cortos y anchos de lo habitual.

**Ecografía transfontanelar:** Situación de hidrocefalia con marcada dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, el cuarto parece normal, lo que hace pensar en compromiso a nivel del acueducto de Silvio, dilatación de los espacios subaracnoideos.

**Evolución:** El RN presenta irritabilidad e intolerancia alimentaria. Se evidencia aumento excesivo del perímetro cefálico y de la dilatación ventricular en el control ecográfico. A los 15 días de vida se instaura válvula de derivación ventrículo-peritoneal con buen funcionamiento y evolución favorable del paciente.

### COMENTARIO:

La acondroplasia, cada vez será más conocida por los libros de texto e iconografía histórica, que por los casos que puedan aparecer en la actualidad. El diagnóstico prenatal y la posibilidad de interrupción del embarazo hacen que apenas nazcan ya afectados, de aquí el interés del presente caso.

La hidrocefalia es una complicación frecuente en los acondroplásicos, se relaciona con el estrechamiento del agujero magno, y suele aparecer en los dos primeros años. Sin embargo, es rara su aparición en los primeros días de vida, como ocurre en este caso.

No hemos encontrado descrita en la literatura la asociación con aplasia cutis, por lo que se podría pensar en descartar su asociación con el síndrome de Adams-Oliver.

## P.9 DISCONDROSTEOSIS DE LÈRI-WEILL

C. Mañes<sup>1</sup>, A. Sanchis<sup>2</sup>, D. Pérez Ramón<sup>2</sup>, A. Abeledo<sup>2</sup>, M. del Cañizo<sup>2</sup>, S. Aparici<sup>2</sup>, R. Margalef<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Salud Ollería. Valencia.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

La discondrosteosis de Lèri-Weill es una displasia esquelética dominante caracterizada por talla corta desproporcionada con acortamiento mesomélico de miembros y deformidad de Madelung. Tiene una expresividad variable con mayor penetrancia en las mujeres.

Es debida a haploinsuficiencia del gen SHOX (*Short stature Homeobox-containing gene*), fundamentalmente a deleciones más que a mutaciones en la región pseudoautosómica 1 en el extremo distal de los cromosomas X e Y (Xp22.3, Yp11.3). Debido a que esta región no sufre la inactivación del X, los individuos sanos, tanto hombres como mujeres, tienen 2 copias de dicho gen. El gen SHOX codifica un factor de transcripción, que se expresa en la vida fetal desarrollando el tejido esquelético del radio, cúbito, tibia y porción distal del fémur y en el primer y segundo arco faríngeo. Interviene en la fusión de la placa de crecimiento óseo, retardando su cierre, contrarrestando la acción de los estrógenos, lo que explicaría la mayor expresividad de la enfermedad en mujeres y en la pubertad.

La displasia mesomélica de Langer, mucho más grave, representa la pérdida total de función de este gen y corresponde a la forma homocigota. El síndrome de Turner, por su pérdida parcial o total de un cromosoma X, muestra también haploinsuficiencia del gen SHOX, que es responsable de muchas de las alteraciones esqueléticas de estas pacientes. La deficiencia (por mutaciones o deleciones) de este gen se identifica también en pacientes con estatura corta y fenotipo anodino y, además, su localización en la región distal del brazo corto del cromosoma X, conlleva la posibilidad de que sus efectos se asocien a otras patologías en genes contiguos (Condrosplasia Punctata tipo 1, Ictiosis ligada al X, déficit mental), que debe ser tenida en cuenta en los riesgos reproductivos de estos pacientes.

La característica clínica de la discondrosteosis de Lèri-Weill es la deformidad de Madelung (antebrazo corto con arqueamiento del radio e hipoplasia distal del cúbito, con anomalía de la muñeca). La estatura corta, por acortamiento mesomélico de miembros inferiores es más variable (casi la mitad de los afectados tienen una talla igual o superior a -2DS respecto a la media de la población). La talla final oscila entre 135 cm y la media normal. También son frecuentes la cortedad de metacarpia-

nos y metatarsianos, limitación de movilidad de muñecas y codos, exótesis y paladar ojival.

La frecuencia global de la deficiencia del gen SHOX se estima similar a la del Síndrome de Turner (1/1.500-4.000 RNV), y la semejanza de su mecanismo patogénico ha propiciado un ensayo sobre el tratamiento con hormona de crecimiento.

Presentamos una familia con madre y 2 hijas afectadas. En el caso índice se detectó delección del gen SHOX. Se trata de una niña remitida a los 7 años por talla corta, facies plana, arqueamiento y cortedad de antebrazos con muñecas en "dorso de tenedor". Estudio tiroideo normal, cariotipo 46,XX. Menarquia a los 10,5 años. Se inició tratamiento con hormona de crecimiento 3 meses antes de la menarquia, con aumento de la velocidad de crecimiento anual y sin aumento de la desproporción corporal. Madre con vitiligo y reumatismo, talla de 137 cm, con fenotipo similar. Su segunda gestación terminó en un mortinato varón, a las 34 semanas. La tercera corresponde a una niña de 5 años con talla en percentil 3 (97 cm) y deformidad de Madelung bilateral.

## P.10

### MOSAICISMO GONADAL EN DOS HERMANOS CON SÍNDROME DE SIMPSON-GOLABI-BEHMEL

I. Arroyo Carrera<sup>1</sup>, P. Lapunzina Badía<sup>2</sup>, J.I. Rodríguez<sup>3</sup>, M.J. García García<sup>1</sup>, P. Barros García<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Neonatología del Hospital San Pedro de Alcántara. Servicio Extremeño de Salud. Cáceres.

<sup>2</sup>Departamento de Genética Médica y Molecular del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

<sup>3</sup>Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

#### INTRODUCCIÓN:

Hace 8 años presentamos en la XXII Reunión Nacional del ECEMC, celebrada en Ciudad Real, un niño con sobrecrecimiento neonatal, que había tenido un hermano polimalformado previo fallecido a los dos días de vida. La diferente expresividad clínica de ambos mostraba solapamiento entre los síndromes de Simpson-Golabi-Behmel, Beckwith-Wiedemann, Perlman y Denys-Drash.

Describimos la evolución de nuestro paciente y los resultados de la búsqueda etiológica de su posible anomalía genética.

#### CASOS CLÍNICOS:

**Propositus:** Varón, producto de 4ª gestación, madre de 35 años, primer hijo polimalformado (caso 2), un hijo sano, un aborto espontáneo. Fenotipo materno normal, padre 39 años, no consanguinidad. No historia familiar de defectos congénitos. Polihidramnios. Edad gestacional 36 semanas. Peso 4.500 g (> P 97). Talla 54,5 cm (> P 97). Perímetro cefálico 36 cm (P 97). Macrosomía global con hepatomegalia, esplenomegalia y nefromegalia, hipotonía, facies tosca con ojos hundidos, macrostomía y macroglosia, orejas de implantación baja con apéndice cutáneo preauricular izdo, pliegue palmar único transversal, pulgares rígidos, pectus excavatum, mamilas supernumerarias, hipospadias peneano, criptorquidia izda y atresia anal. Bloqueo aurículoventricular de 1º grado e insuficiencia aórtica leve. Evolución con sobrecrecimiento postnatal. Último control a los 8 ½ años: peso P 90-97, talla P 97, perímetro cefálico P 90-97. Nefromegalia con quistes corticales simples e imágenes ecográficas compatibles con angiomiolipomas. No desarrollo de tumores. Desarrollo neurológico normal para su

edad en la actualidad, presentó torpeza motora los primeros años de vida. Cariotipo 46,XY (550-850 b).

**Caso 2:** Primer hermano del propositus, nacido 13 años antes y fallecido en otro hospital a los dos días de vida, pretérmino 34 semanas, 2.050 g (P 50), polihidramnios. Refieren facies tosca, genitales ambiguos, hipotonía y soplo cardíaco. Es intervenido de atresia duodenal. Necropsia: hallazgos compatibles con pseudohermafroditismo masculino con restos Müllerianos, hidronefrosis bilateral, micropoliquistosis cortical, blastema renal nodular, comunicación interauricular e hipoplasia tricuspídea, gliosis difusa con aisladas microcalcificaciones en sustancia blanca y heterotopia cortical cerebelosa. Cariotipo 46,XY.

Aunque con solapamiento clínico, nuestra primera sospecha diagnóstica en el propositus fue el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (macrosmía, facies descrita, apéndice preauricular, mamilas supernumerarias, anomalía renal y genital). Se enviaron muestras para estudio del gen *glipican 3* (GPC3). Se han descrito mutaciones/delecciones en dicho gen localizado en Xq26 en algunos pacientes con el síndrome, no encontrándose mutación en nuestro paciente. Como la evolución fenotípica y clínica seguía apoyando este diagnóstico se enviaron nuevas muestras a un laboratorio español que sólo encontró una mutación después de la secuenciación directa bidireccional de todo el gen: c.1605 C>T en el exón 4, cambio que condiciona un codón de terminación (R387X), mutación sin sentido con proteína truncada. Ante este hallazgo se recuperó ADN del hermano previo fallecido, que presentó la misma mutación. Esta no está presente en su madre, que probablemente presenta mosaicismo germinal para esta mutación.

Esta familia añade otro síndrome ligado a X a los síndromes con dicha herencia con mosaicismo germinal demostrado (Duchenne, ictiosis ligada a X, Rett, Coffin-Lowry, agammaglobulinemia ligada a X, Lowe, miopatía miotubular ligada a X, Hunter, inmunodeficiencia combinada grave ligada a X y hemofilia) y tiene importancia para el asesoramiento genético de estos pacientes porque actualmente desconocemos la frecuencia del mosaicismo germinal en el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel.

## P.11

### CONDRODISPLASIA PUNCTATA TIPO 2 DOMINANTE LIGADA A X, DESCRIPCIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN EBP

G. Pi<sup>1</sup>, A. Amat<sup>1</sup>, L. Chofre<sup>1</sup>, C. Martínez<sup>1</sup>, J. Alfonso<sup>1</sup>, F. Martínez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio Pediatría del Hospital de la Ribera. Valencia.

<sup>2</sup>Unidad de Genética H. del Hospital La Fe. Valencia.

#### INTRODUCCIÓN:

La Condrodiasplasia Punctata Dominante ligada a X tipo II (CDPX2) o enfermedad de Conradi-Hünermann, OMIM 302960, es un trastorno del desarrollo, de herencia dominante ligado a X, caracterizado por presentar condrodiasplasia punctata, ictiosis, cataratas talla baja y letalidad en varones. La base molecular de la CDPX2 es una alteración en la síntesis del colesterol, por déficit de la enzima 3-beta-hidroxi esterol-delta8, delta7 isomerasa, deficiencia causada por mutaciones en el gen *emopamil binding protein* (EBP), localizado en Xp11.23-p11.22.

**CASO CLÍNICO:** Mujer que al nacimiento presenta cuadro compatible con CDPX2, con perfil de esteroides alterado y en la que, en la secuencia codificante del gen EBP, se detecta una mutación patológica (mu-

tación c491T>C en el exón 5 del gen EBP) no descrita previamente como causante de la enfermedad, ausente en ambos padres.

**COMENTARIOS:** CDPX2 es una variedad de condrodysplasia punctata, término que engloba un grupo heterogéneo de enfermedades óseas caracterizadas por la aparición desde el nacimiento de calcificaciones puntiformes en las epífisis de los huesos, que van a afectar al crecimiento de los mismos, asociadas a alteraciones faciales, oculares y trastornos hiperqueratósicos de la piel. En el gen EBP se han descrito distintas mutaciones relacionadas con CPDX2, pero sin correlación fenotipo-genotipo, atribuible al efecto de Lyonización. Las alteraciones en la síntesis del colesterol tienen un potente efecto adverso. Se conocen seis trastornos, relacionados todos con malformaciones mayores y características clínicas comunes: Smith-Lemli-Opitz, Condrodisplasia Punctata Dominante ligada a X tipo II, Hemidysplasia Congénita con Eritrodermia Ictiosiforme y Defectos de Extremidades (CHILD), Displasia de Greenberg (HEM), Desmosterolosis y Latosterolosis. Mientras la base genética y bioquímica de estas enfermedades están bien establecidas, su patogénesis es el gran reto a resolver. Se postula que ésta debe estar relacionada con el déficit de colesterol y otros esteroides y con la acumulación de intermediarios tóxicos. Parte de los efectos nocivos se deben a la carencia de colesterol para incorporarlo a las membranas celulares, particularmente en el cerebro. Otra hipótesis es la relación que tienen las proteínas *hedgehog* con estas enfermedades, pues están implicadas en muchos de los procesos del desarrollo que aparecen afectados en estos trastornos (como el establecimiento de la línea media y el eje derecha-izquierda, la diferenciación del pulmón y el intestino, la diferenciación del condrocito y el desarrollo del foliculo piloso).

**CONCLUSIONES:** Paciente con diagnóstico de CPDX2 y una mutación patológica en el gen EBP no descrita previamente. El estudio de las alteraciones del colesterol es un excelente marcador de alteraciones en el gen EBP y permite orientar el diagnóstico definitivo. Aunque en la mayoría de los casos las mutaciones son de novo, es importante realizar el estudio a los padres para ofrecer un diagnóstico prenatal correcto, siendo así factible la realización de un diagnóstico prenatal en ulteriores gestaciones. Se ha avanzado mucho en el conocimiento de esta patología, desde un diagnóstico clínico-radiológico a otro bioquímico y molecular, pero hasta descubrir la relación entre colesterol y crecimiento óseo, no tendremos un conocimiento completo de la misma. El estudio de estas enfermedades podrá desvelar nuevos efectos del colesterol durante la embriogénesis y, en general, en el desarrollo de los mamíferos.

## P.12

### DEFECTO DE LA ZONA DE DESARROLLO PRIMARIO VACTERL

J.L. Pérez Fernández, A. Aguirre Unceta-Barreneche, L. Rodeño Fernández, M. Landa Gorriz, I. Echaniz Urcelay, A. Pérez Legorburu, J.K. Arrate Zugabeitia.

*Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría del Hospital de Basurto. Bilbao.*

#### INTRODUCCIÓN:

El defecto del desarrollo VACTER, se refiere al conjunto de anomalías de origen blastogénico, que describieron Quan y Smith en 1972, con el acrónimo VATER, agrupando las siguientes malformaciones congénitas: defectos vertebrales, atresia anal, fistula traqueoesofágica con

o sin atresia y anomalías radiales; estos mismos autores añadieron la displasia renal en el año 1973. Un año más tarde, Temtamy y Miller incluyeron las malformaciones cardiovasculares y arteria umbilical única. En 1975 Nora y cols. añadieron las deformidades de los miembros y proponen el cambio del acrónimo a VACTERL, caracterizándose por la combinación de tres o más de las seis malformaciones mayores. Más recientemente fue considerado como un defecto de la zona primaria del desarrollo, en vez de una asociación de alta frecuencia.

La alteración se produce entre las 4 y las 6 semanas de gestación, afectando a la hoja mesodérmica.

Se presenta preferentemente en varones, con una relación de 2,6:1, siendo la frecuencia 1,6/10.000 recién nacidos vivos. Los hijos de madre diabética tienen una frecuencia mayor.

En la mayoría de los casos publicados se describe la presentación de forma esporádica o de novo, aunque excepcionalmente se han descrito varios casos en una misma familia, lo que hace sospechar que pueda tener herencia autosómica dominante. Sin embargo, esta variabilidad etiológica es característica de los defectos de zona de desarrollo. El pronóstico es malo, depende fundamentalmente de la gravedad de las malformaciones cardíacas y/o renales asociadas, falleciendo entre el 50-85% en el primer año de vida.

#### CASO CLÍNICO:

Antecedentes familiares y personales: Primera gestación de unos padres jóvenes y sanos, embarazo controlado, diagnosticado en la semana 20 de cuadro polimalformativo consistente en hernia diafragmática izquierda, riñones poliústicos y oligoamnios. Por decisión materna, no se realiza amniocentesis y se continúa la gestación. Parto a las 34+1 semanas, oligoamnios, amniorexis intraparto, vaginal, presentación cefálica, APGAR 2/2/2.

**Exploración física y necropsia:** Varón con la siguiente somatometría: P: 2.120 g. L: 45,5 cm. P.C.: 31,5 cm. Se practican estudios radiográficos y ecográficos que confirman la sospecha prenatal y, ante la inviabilidad del recién nacido, se suspenden todas las maniobras de RCP. Los hallazgos malformativos, confirmados en la necropsia son: Agenesia de sacro y 11 pares de costillas, hernia de Bochdalek izquierda, estando el tórax ocupado por el hígado, estómago e intestino delgado; agenesia del pulmón izquierdo e hipoplasia del derecho, atresia esofágica, traqueal y fistula traqueoesofágica tipo IV, atresia anal, atresia uretral, megauréter derecho, cistocele, agenesia renal izquierda y el riñón derecho poliústico, arteria umbilical única, criptorquidia bilateral y luxación bilateral de caderas.

**Cariotipo:** 46,XY normal.

#### DISCUSIÓN:

Es obligado el estudio cromosómico para realizar el diagnóstico diferencial con algunas cromosomopatías que se acompañan de malformaciones superponibles. El paciente descrito no tiene ningún antecedente familiar, por lo que se puede considerar como caso esporádico, y cumple criterios para poder encuadrarlo en el VACTERL, al presentar agenesia de sacro, atresia anal, arteria umbilical única, fistula traqueoesofágica con atresia traqueal y esofágica, displasia renal multiústica derecha y agenesia renal izquierda, y luxación bilateral de caderas. Sin embargo, es importante resaltar que determinar que tiene un VACTERL no significa que se ha establecido un diagnóstico, sino que tiene ese tipo de alteraciones blastogénicas.

**P.13****PRESENTACIÓN DE DOS CASOS CON TRISOMÍA DISTAL 13q**

E. Mansilla Aparicio<sup>1</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>1</sup>, L. Rodríguez Martínez<sup>1,2</sup>, M.I. Aceña Villoslada<sup>1</sup>, J.A. López Soler<sup>3</sup>, N. Martínez-Guardia<sup>4</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>1,2,5</sup>.

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

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría del Hospital Rafael Méndez. Lorca. Murcia

<sup>4</sup>Servicio de Neonatología del Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

<sup>5</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

**INTRODUCCIÓN:** La trisomía del cromosoma 13 completa o síndrome de Patau se caracteriza por presentar una gran variabilidad clínica. En un intento de correlacionar las diferentes manifestaciones clínicas del síndrome con las distintas regiones del cromosoma 13, comparando casos con distintos tipos de trisomía 13 parcial, se han descrito una serie de anomalías asociadas a la trisomía de la región proximal (13q11-14) como estrabismo, puente nasal deprimido, nariz bulbosa, fisura paladar y clinodactilia; y otras a la trisomía de la región distal (13q14-qter), entre las que se encuentran convulsiones, puente nasal prominente, anomalías oculares, pestañas largas, filtrum largo, hemangioma, polidactilia y pliegue palmar único. Aún así, resulta difícil establecer correlaciones genotipo-fenotipo, porque existen muy pocos casos con trisomías 13 parciales de un mismo segmento cromosómico, ya que la mayoría son por derivados de translocación en los que está implicado otro cromosoma.

Presentamos dos casos con trisomía 13 distal comparando su clínica con la previamente descrita para esta región.

**CASOS CLÍNICOS:**

**CASO 1:** Recién nacido varón producto de la segunda gestación de padres sanos y no consanguíneos, con edades de 32 años la madre y 37 el padre. El parto fue espontáneo en la semana 39. El recién nacido pesó 3.710 g. (75<p<97), con talla de 50 cm (p75) y perímetro cefálico de 34 cm (p75). En la exploración clínica se apreció un hemangioma en cara y raíz nasal de tamaño mayor de 3 cm, así como filtrum largo con labio superior fino, hipoplasia mediofacial y frente estrecha, sin otros rasgos significativos. A los 27 meses y medio, se detectó un coloboma de iris bilateral y desarrolló crisis convulsivas parciales que provocaban hemiparesias. Ante estos hallazgos se realizó el estudio citogenético de alta resolución observándose un material extra en el brazo corto de uno de los cromosomas del par 13. Mediante la aplicación de técnicas de FISH con las sondas de las regiones subteloméricas de todos los cromosomas se pudo demostrar que dicho material correspondía a la región subtelomérica 13q, poniendo de manifiesto una trisomía 13q distal, concretamente de las bandas 13q32-qter. Los padres tenían cariotipo normal.

**CASO 2:** Recién nacido de sexo femenino, hija de madre sana secundipara de 28 años y padre de 30 años. El parto fue espontáneo en la semana 41. La recién nacida pesó 3.580 g. (50<p<75), con talla de 51,5 cm (75<p<90) y perímetro cefálico de 36,5 cm (>p90). En la exploración

clínica se observó una facies peculiar con trigonocefalia, hipotelorismo, hemangioma facial menor de 3 cm y filtrum largo con labio superior fino, y pliegue simiesco unilateral. Entre las exploraciones complementarias que se realizaron destaca la presencia de hemorragias retinianas en el fondo de ojo, así como una leve ventriculomegalia en la ecografía cerebral. Se realizó cariotipo de alta resolución que mostró un cromosoma marcador extra. Mediante FISH con sondas de las regiones subteloméricas y centroméricas, se identificó que era un derivado de la región distal del cromosoma 13, que generaba una trisomía de la región 13q22-qter. El cariotipo de los padres fue normal.

**CORRELACIÓN CLÍNICA:**

Aunque no existen datos previos sobre la antropometría de los RN con trisomía 13 distal, los dos casos que presentamos, son niños grandes con un peso y una talla >p75 y sin microcefalia. Ambos tienen en común con la trisomía 13 distal los hemangiomas, las alteraciones oculares y el filtrum largo. Sin embargo, otros rasgos como las convulsiones, sólo han sido descritas en el caso 1, aunque en el caso 2 pueden aparecer durante su evolución, y el pliegue palmar único sólo en el caso 2. Ninguno tiene polidactilia. Se ha descrito un gen relacionado con la polidactilia, el gen PAPA-2 (polidactilia postaxial tipo 2) mapeado en una región amplia (13q21-q32), el hecho de que nuestros pacientes con una trisomía 13q32-qter y 13q22-qter, no estén afectados, podría indicar una localización más proximal del gen. Por otro lado, el gen COL4A1 (colágeno tipo 4, polipéptido alpha1), localizado en 13q34, se ha relacionado clínicamente con una alteración de los pequeños vasos sanguíneos cerebrales causando hemiparesias infantiles y hemorragias retinianas, también presentes en el caso 1 y 2 respectivamente.

**P.14****ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE LA ATRESIA ESOFÁGICA EN NUESTRA ÁREA**

I. Ortiz Valentín<sup>1</sup>, M.S. Galán Arévalo<sup>1</sup>, C.M. Martín Delgado<sup>1</sup>, R. Valle Pérez<sup>1</sup>, V. Félix Rodríguez<sup>1</sup>, A. Pantoja<sup>1</sup>, L. Díaz Gómez<sup>2</sup>, R. Luque Mialdea<sup>2</sup>, A. de Ureta Huertos<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicios de Pediatría y <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

**OBJETIVO:** La atresia esofágica (AE), asociada o no a fístula traqueoesofágica (FTE), es una malformación congénita de etiología desconocida, frecuentemente acompañada de otros defectos congénitos. Tiene un riesgo de recurrencia bajo y necesita tratamiento quirúrgico precoz para su supervivencia.

Revisamos nuestra casuística de 35.127 recién nacidos vivos (RNV) habidos en los últimos 12 años, para conocer la incidencia de AE y anomalías asociadas.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Revisión retrospectiva de historias clínicas, recogiendo los siguientes datos: año de nacimiento, edad y antecedentes patológicos maternos, diagnóstico prenatal, edad gestacional, sexo, peso al nacimiento, tipo de parto, síntomas de presentación, tipo de atresia y anomalías asociadas.

**RESULTADOS:** De 35.127 nacimientos consecutivos en nuestro hospital, hubo 14 casos con AE, que suponen 1 de cada 2.600 RNV. Incluimos en este estudio a otros 4 pacientes trasladados desde otros centros, lo que hace un total de 18 pacientes revisados (61% varones). Los antecedentes prenatales que encontramos asociados a AE fueron: edad materna > 35 años (4), diabetes materna (4, de los cuáles 3

eran gestacionales y 1 pregestacional), FIV (2) y polihidramnios (10). Se realizó diagnóstico prenatal en un 27% de los casos, todos ellos con polihidramnios. Otros hallazgos ecográficos fueron: arteria umbilical única (3), agenesia renal izquierda (1) y malformación del miembro superior izquierdo (1).

En cuanto a la edad gestacional, el 45% de los pacientes nacieron a término y el 39% entre la 33 y 36 semanas. El 33% pesaba menos de 2.000 g. El parto fue distócico en el 56% de los casos, siendo el 44,5% mediante cesárea.

Los hallazgos más frecuentes a la exploración fueron: no progresión de sonda nasogástrica (9), atragantamiento/cianosis (6) y sialorrea (5). En nuestra serie encontramos: 14 casos de AE con FTE distal (Tipo III), 3 AE sin FTE (Tipo I) y 1 caso con FTE sin AE (Tipo V). Presentaban anomalías asociadas el 83% de los pacientes: cardíacas (67%), esqueléticas (39%), nefrourológicas (28%) y digestivas (17%) (Tabla 1). El 50% de los pacientes tenían más de una malformación asociada a la AE y 3 pacientes presentaban una asociación VACTERL.

La evolución de nuestros pacientes ha sido favorable, con escaso número de complicaciones, teniendo únicamente un fallecimiento en el contexto de un síndrome polimalformativo.

#### COMENTARIOS:

1.- Mayor frecuencia de casos de AE en nuestro hospital por ser: Centro de referencia neonatal con actividad de Cirugía Pediátrica en los últimos 4 años y disponer de Unidad de Medicina Fetal, lo que posibilita añadir pacientes antes trasladados prenatalmente o incluir los procedentes de otros Centros de Castilla-La Mancha. 2.- Resaltamos la elevada tasa de defectos congénitos asociados a AE (83%), respecto a la literatura revisada (50%).

## P.15

### SÍNDROME DE BEBÉ MICHELIN

M. I. Lázaro Carreño<sup>1</sup>, F. Pronzato Cuello<sup>1</sup>,  
L. Rodríguez Martínez<sup>2,3</sup>, J. Mendioroz Peña<sup>2,3</sup>,  
E. Bermejo Sánchez<sup>2,3</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>2,3,4</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría del Hospital General. Castellón.

<sup>2</sup>Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) del Centro de Investigación de Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

<sup>4</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

#### INTRODUCCIÓN:

Presentamos el caso clínico de una niña de 18 meses con retraso psicomotor y síndrome dismórfico no filiado. El cariotipo y el resto de estudios no aportan datos significativos. A los 6 meses se aprecia un aumento progresivo de pliegues cutáneos que sugieren clínicamente el Síndrome de Bébé Michelin.

#### CASO CLÍNICO:

Padres no consanguíneos y sin antecedentes de interés. Parto a término, vaginal e instrumentado con ventosa. Ingres a al nacimiento por depresión neonatal. APGAR 4/7. No acidosis metabólica en gasometría. Peso: 3600 g. En la exploración clínica al nacimiento destaca una escasa actividad espontánea, con hipotonía axial e hipertonia de miem-

bro (sobre todo superiores), Moro ausente y succión débil. Llanto débil y áfono. Manos y pies pequeños con metatarso adducto. Babeo continuo con profusión constante de la lengua. Resto normal. Permanece ingresada durante el primer mes y medio de vida por dificultades en la alimentación (deglución dificultosa) y episodios de atragantamiento. Durante el ingreso se realizan exploraciones complementarias para establecer diagnóstico etiológico, resultando ser todas normales: hormonas tiroideas, eco cerebral, abdominal y cardíaca, EEG, EMG, RNM cerebral, cariotipo (46,XX), fondo de ojo, fibrolarinoscopia, estudio de errores innatos del metabolismo, etc.

Tras el alta, reingresa a los 3 meses de vida en dos ocasiones por episodios de atragantamiento y una convulsión febril. Se realizó EEG, RMN con resultado normal.

Posteriormente no presenta nuevos episodios convulsivos ni nuevos ingresos. Es controlada en Neuropediatría, donde evidencian retraso psicomotor leve/moderado, irritabilidad, sudoración profusa habitual, estrabismo divergente y un aumento progresivo de peso (peso >p90) con aumento marcado de pliegues en tronco y raíz de miembros. Refieren que la ingesta no es excesiva, se confirma con encuesta dietética. No hallazgos significativos en estudio endocrino. Se repite estudio de metabolopatías, estudio auditivo y RMN con resultado normal. Cariotipo de alta resolución y estudio Prader-Willi normal.

#### DISCUSIÓN:

El Síndrome de Bébé Michelin es un síndrome poco frecuente, con diagnóstico básicamente clínico y caracterizado por un aumento generalizado de los pliegues de la piel, que recuerdan al muñeco Michelin. Fue descrito por primera vez por Ross<sup>1</sup>, en 1969, asociado a un nevo lipomatoso. Las manifestaciones clínicas son variables en los pocos casos publicados que existen<sup>2</sup>. Se puede asociar a un hamartoma de músculo liso o a un nevo lipomatoso. El aspecto fenotípico de nuestra paciente recuerda al Síndrome de Bébé Michelin, aunque carece de lesiones cutáneas y, por tanto, de estudio histopatológico de la piel. En conclusión: es un síndrome clínico con cierta variabilidad fenotípica en los casos publicados, y son necesarios más estudios para establecer si existe alguna anomalía estructural a nivel de la dermis, común a todos los pacientes<sup>3</sup>.

#### Referencias

1. Ross CM. Generalized folded skin with an underlying lipomatous nevus. "The Michelin Tired baby". Arch Dermatol. 1969;100:320-323.
2. Sardana K, Mendiratta V. Spontaneously improving Michelin tire baby syndrome. Pediatr Dermatol. 2003;20(2):150-152. Review.
3. Sato M, Ishikawa O. Michelin tire syndrome: a congenital disorder of elastic fibre formation? Br J Dermatol. 1997;136(4):583-586.

(Sigue)

**P.16****SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIERES SIMULANDO INFECCIÓN CONGÉNITA: APORTACIÓN DE UN NUEVO CASO**

N. Martínez Espinosa<sup>1</sup>, I. Sánchez Sánchez<sup>1</sup>,  
M.V. Esteban Marfil<sup>1,4</sup>, A. Sanchís Calvo<sup>2,4</sup>,  
M.L. Martínez Frías<sup>3,4,5</sup>, C. Sierra Córcoles<sup>1</sup>,  
J. de la Cruz Moreno<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario. Jaén.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

<sup>3</sup>Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) del Centro de Investigación de Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

<sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

<sup>5</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Estudio genético: Dr. Yanick Crow. Clinical Genetics Service. St James's University Hospital, Leeds.

**INTRODUCCIÓN:**

El síndrome de Aicardi-Goutieres (AGS) es una encefalopatía familiar autosómica recesiva, genéticamente heterogénea, caracterizada por atrofia cerebral, leucodistrofia, calcificaciones intracraneales, aumento de alfa-interferón y linfocitosis crónica en LCR, así como investigaciones serológicas negativas para infecciones congénitas comunes. El AGS es fenotípicamente similar a infección viral congénita. Dos entidades previamente delimitadas, la encefalitis Cree y el síndrome pseudo-TORCH, actualmente se incluyen en el AGS, gracias a los estudios genéticos. Se han identificado 4 mutaciones homocigotas en los locus 3p21 (AGS1), 13q14-21 (AGS2), 11q13.2 (AGS3), 19p13.13 (AGS4) y una mutación heterocigota en el locus 3p21 (AGS5). Presentamos un nuevo caso de AGS2 que debuta al nacimiento simulando infección congénita.

**CASO CLÍNICO:** RN a término que presenta desde el nacimiento distrés respiratorio, hepatoesplenomegalia e hipotonía. Primera gestación de padres sanos no consanguíneos. En la anamnesis familiar destaca prima hermana con encefalopatía de inicio precoz (primer mes de vida) no filiada.

En las 12 horas siguientes a su ingreso, persiste dificultad respiratoria progresiva e inicia fiebre. La Rx de tórax muestra un infiltrado micronodular bilateral, diagnosticándose de infección pulmonar. Al mes y medio de vida persiste distrés respiratorio, con infiltrado de similares características, dependiente de O<sub>2</sub> y progresión de la clínica neurológica: hipotonía axial, espasticidad de miembros, temblores, irritabilidad, dificultad a la alimentación y pobre contacto visual. A los cuatro meses se constata microcefalia progresiva, con encefalopatía grave y persistencia de infiltrado pulmonar y esplenomegalia.

**Exámenes complementarios:** Trombopenia. Hipertransaminasemia. Estudio metabólico normal. Linfocitosis en LCR. Serologías de toxoplasma y CMV en la madre y la niña; cultivo de CMV en orina; PCR de herpes virus, enterovirus y virus exantemáticos en sangre y LCR: todo negativo. Fondos de ojo seriados: normales. Ecografía y TAC craneal: múltiples calcificaciones periventriculares. RMN cerebral: signos sugerentes de leucodistrofia y atrofia córtico-subcortical.

La paciente fallece al cuarto mes por insuficiencia respiratoria. Posteriormente se realiza estudio genético a los padres que confirma en ambos heterocigosis para el AGS2 (RNASEH2B) mutación c.476G>T.

La prima hermana de nuestro caso también fue diagnosticada de AGS2 por una mutación heterocigota c.529G>A y c.476G>T.

**CONCLUSIÓN:**

Ante todo recién nacido con sospecha de infección congénita y despistaje negativo es necesario considerar la posibilidad de este síndrome, ya que su correcto diagnóstico posibilita un adecuado asesoramiento genético.

**P.17****SÍNDROME DE BECWITH-WIEDEMANN ASOCIADO A ICSI: PRESENTACION DE UN CASO**

M.L. Millán Miralles<sup>1</sup>, T. del Campo<sup>1</sup>, V. Esteban Marfil<sup>1</sup>,  
M.C. Martínez Padilla<sup>1</sup>, C. Santiago Gutiérrez<sup>1</sup>,  
P. Lapunzina Badiá<sup>2</sup>, J. de la Cruz Moreno<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>U.G.C. de Pediatría, Neonatología del Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

<sup>2</sup>Servicio de Genética Médica del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**INTRODUCCIÓN:** El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es un trastorno de sobrecrecimiento que produce alteraciones del desarrollo somático. Incidencia 1/14000 RN vivos. Causado por la alteración de la expresión de los centros de imprinting de la región 11p15 que contiene los genes responsables de este síndrome (IGF2, H19 y p57KIP2). El 85-90% de los casos son esporádicos y un 10-15% de autosómicos dominantes. La expresión de estos genes está regulada por dos centros de imprinting: telomérico o IC 1 (IGF 2, H19) y otro centromérico o IC 2 (p57KIP2). La alteración de la expresión de los centros de imprinting da lugar al SBW, con características fenotípicas diferentes según el centro que se vea afectado: IC 1 con mayor riesgo de tumor Wilms y el IC2 con mayor riesgo de otros tumores embrionarios. Estudios recientes sugieren relación entre las técnicas de reproducción asistida y las alteraciones del desarrollo, concretamente entre ICSI y los trastornos del imprinting.

**CASO CLÍNICO:** RN que ingresa procedente de quirófano de partos por onfalocelo y distrés respiratorio inmediato.

Corresponde a primera gestación de madre sana, conseguida a través de ICSI, por oligoastenospermia paterna. En ecografías prenatales se detecta defecto de pared abdominal (sospecha de gastrosquisis) por lo que se realiza cesárea a las 34 semanas de gestación.

Somatometría al nacimiento: Peso: 2.700 g (P90); Talla: 50 cm. (>P90); PC: 34 cm (P90). En la exploración física destaca nevus flameus en región frontal y onfalocelo, así como distrés respiratorio.

Durante su ingreso, cursa con enfermedad de membrana hialina que precisa VM durante 4 días y posteriormente numerosas apneas refractarias al tratamiento con cafeína, que persisten hasta las 39 semanas corregidas, sobre todo en relación con las tomas y que mejoran en decúbito prono, realizándose pHmetría de 24 horas con resultado normal, así como resto de estudio etiológico (eco cerebral, ecocardiódoppler, despistaje infeccioso). En ecografía abdominal se aprecia linfocele en FID, sin organomegalias.

Evolutivamente se aprecia macroglosia, no presente al nacimiento. En ningún momento presenta hipoglucemias.

Con sospecha clínica de síndrome de Beckwith-Wiedemann se solicita cariotipo de alta resolución (550-850 bandas), con resultado normal, y estudio molecular, que descarta disomía uniparental y confirma alteración en centro de imprinting 2.

Durante el periodo de seguimiento ambulatorio (actualmente 2 años) la niña ha evolucionado con discreta hemihipertrofia facial, sin asimetría de extremidades, sobrecrecimiento, (peso en P90 y talla por

encima de P97), desarrollo psicomotor normal y despistaje tumoral seriado negativo.

**CONCLUSIONES:** 1. La variabilidad clínica de presentación hace que el conocimiento del síndrome, los antecedentes del paciente y, en concreto, la utilización de técnicas de reproducción asistida nos ayude a la orientación diagnóstica y al estudio genético. 2. Dado el riesgo de tumores en estos pacientes, el resultado del estudio genético servirá también para decidir el seguimiento que precisan.

**VI.**  
**OTROS ASPECTOS**

---

## HOT SPOTS (INVESTIGACIONES IMPORTANTES)

### 1. Síndromes Pediátricos con Malformaciones

#### *Síndrome CINCA-NOMID [OMIM: 6071115]*

En la revista *Rheumatology International*, del mes de agosto [Gunduz et al. 2007], se incluye la pre-publicación de un caso con el síndrome CINCA-NOMID (Chronic-Infantile-Neurological-Cutaneous-Articular-CINCA. También llamado Neonatal-Onset-Multisystemic-Inflammatory-Disease-NOMID), en el que identifican una nueva mutación en el gen CIAS1 que causa este síndrome. Este gen se ha localizado en el cromosoma 1q44. Al mismo tiempo, en la revista *Medicina Clínica* [Sánchez-Cano y cols. 2007;129:200], se incluye como Imagen de la Semana, un paciente de 15 años, con este mismo síndrome.

Se trata de un síndrome congénito raro (aunque es posible que esté infradiagnosticado), de inicio neonatal y progresivo, que se caracteriza por presentar una afectación cutánea generalizada como un rash de urticaria, eritema, alteraciones articulares con artritis y procesos inflamatorios, episodios recurrentes de fiebre y afectación del sistema nervioso central (meningitis crónica aséptica, atrofia cerebral, entre otros). Otros síntomas observados en pacientes con este síndrome son hidrocefalia, hepatoesplenomagalia, linfadenopatías, y retraso mental. Los problemas visuales y auditivos van apareciendo progresivamente, así como la deformidad con crecimiento intenso de las rótulas y el extremo distal del fémur produciendo rodillas muy prominentes.

Por su rareza nos parece importante hacer esta reseña, ya que aunque es un síndrome que tiene manifestaciones al nacimiento, es de aparición evolutiva. Por tanto, si se conoce se puede establecer su sospecha diagnóstica en el periodo neonatal o cercano, con la consiguiente ventaja anticipatoria que tiene el diagnóstico precoz.

[Para más información sobre sus aspectos clínicos y moleculares, ver: Boschan et al. *Am J Med Genet* 2006;140:883-886. y Neven et al. *Blood* 2004;103:2809-2815]

#### *Nuevo síndrome de microdelección 16p11.2-p12.2*

En el número de Septiembre de la revista *Nature Genetics* [Ballif et al., 2007;39:1071-1073], se describen cinco niños, con edades que varían entre 2,9 y 13,8 años, que presentaban una microdelección en el cromosoma 16p11.2-p12.2, y manifestaciones clínicas muy similares entre ellos. En todos se observó cara plana con fisuras palpebrales hacia abajo, alteraciones de pabellones auriculares, hipotonía, problemas para alimentarse, reflujo gastro-esofágico, estatura baja, retraso cognitivo y del desarrollo. Otros defectos que se observaron en alguno de los niños fueron blefarofimosis, nariz corta con narinas hipoplásicas, fisuras orales, defectos cardiacos, infecciones frecuentes, y pérdida de audición. Estos cinco casos formaron parte de un cribado de 8.789 pacientes con problemas de desarrollo, mediante "*SignatureChip® targeted microarrays*". Los resultados mostraron que el punto de rotura más distal de la microdelección, era el mismo en todos los niños, y estaba a una distancia de unas 21,4 Mb del telómero 16p. Sin embargo, diferían en el punto de rotura proximal. Esto implica que el tamaño de la delección era de entre 7,1Mb y 8,7Mb. Además, los puntos de rotura estaban flanqueados por duplicaciones segmentarias. Dadas las similitudes de todos ellos junto con los resultados moleculares, los autores lo definen como un nuevo síndrome de microdelección.

Un aspecto a resaltar, es que antes de incluirlos en el cribado molecular, a los cinco niños se les había hecho un cariotipo (aunque en el artículo no se indica el nivel de resolución), que fue normal en todos. Por tanto, se les realizaron distintos análisis para descartar otros posibles síndromes como los de: Rett, Noonan, CHARGE, microdelecciones subteloméricas, de las regiones 22q11.2, 17q11.23, y 17p13.3, problemas de metilación de SNRPN, y X frágil.

Independientemente de la ventaja de conocer un nuevo síndrome de microdelección, hay otras dos razones prácticas por las que se reseña este artículo. Una, porque es un ejemplo más de que las variantes del número de co-

pias, pueden dar lugar a zonas de riesgo para síndromes de microdelección y defectos congénitos, como se comenta en otro Capítulo de este Boletín del ECEMC.

La otra razón se basa en que siendo la delección tan grande (mayor de 7Mb), cabe pensar que el cariotipo que se les hizo no debió ser de alta resolución, ya que con éste se podría haber identificado la alteración cromosómica. Y aunque luego se hubiera estudiado con los microarrays, el diagnóstico se habría hecho mucho antes, evitando todos los demás estudios a los que fueron sometidos, además del coste económico que esos estudios suponen. Esto es importante porque mientras que las diferentes técnicas de diagnóstico no sean más baratas, hacer un cariotipo de alta resolución (850 bandas) es el primer paso que se debería abordar en cualquier recién nacido con defectos congénitos, antes de iniciar otros estudios más costosos.

## 2. Estudios Experimentales

### *Fármacos contra el cáncer para el tratamiento de defectos congénitos. Unos pasos prometedores*

También en el número de Septiembre de la revista Nature Genetics, se publica un trabajo [Shukla et al., 2007; 39:1145-1150], y un comentario editorial [Wilkie AOM, 2007;39:1057-1059], que nos parece importante por sus posibles, aunque todavía futuras, implicaciones.

Basado en el conocimiento de que ciertas mutaciones en un gen determinado pueden dar lugar tanto a cáncer como a malformaciones congénitas, Shukla et al., utilizaron un modelo de ratón para síndrome de Apert que habían cre-

ado previamente, utilizando un ARN de interferencia específico para la mutación S252W en el gen Fgfr2. En ratones salvajes este gen produce craneosinostosis, muerte de los afectados durante el primer mes de vida y esterilidad. Sin embargo, en el modelo de ratón de Shukla et al., el gen tiene reducida la expresión y los ratones no mueren. Con estos ratones consiguieron hembras preñadas con fetos afectados, a las que les inyectaron un fármaco (U0126), observando que se conseguía una marcada reversión de la craneosinostosis y la supervivencia de los ratones, que llegaban a reproducirse. Es decir, conseguían la restauración de la activación de las señales en la fase posterior de la vía de actuación del FGFR mutado.

Las señales del FGFR se pueden activar en diferentes vías, incluyendo las proteínas MAPKs (*mitogen-activated protein kinases*). El fármaco U0126 utilizado por Shukla et al., inhibe la fosforilación de ERK1-2 (*extracellular-signal-regulated kinase 1 and 2*) para la unión al MEK1 y 2. Es decir, utilizando la vía del Ras/Raf/MEK/ERK, en la que MEK1 y 2 es la proteína cinasa inmediatamente anterior a ERK1-2, y Ras y Raf son proto-oncogenes. Una de las funciones más importantes de esta vía es el control del crecimiento celular en todas sus facetas (proliferación celular, transformación, diferenciación y apoptosis).

Aunque aún quedan muchos pasos para una potencial aplicación de estos aspectos en el ser humano, el trabajo de estos autores abre una importante vía de investigación, incluyendo la del uso de medicamentos para el tratamiento de complicaciones relacionadas con diferentes síndromes.

Hemos seleccionado este trabajo, porque creemos que es importante que los profesionales implicados en la atención médica de los niños con defectos congénitos, conozcan algunos de los derroteros que se siguen en la investigación experimental de estas patologías humanas tan graves. Entre otros aspectos, porque clarifican muchas de las vías que dan lugar a las mismas.

María Luisa Martínez-Frías  
Editora

## TRABAJOS DE LECTURA RECOMENDADA

1. **Kim DH, Rossi JJ.** Strategies for silencing human disease using RNA interference. *Nature Reviews.* 2007;8:173-184.
  2. **Scheper GC, van der Knaap MS, Proud CG.** Translation matters: protein synthesis defects in inherited disease. *Nature Reviews.* 2007;8:711-723.
- Trabajos realizados por el Grupo del ECEMC, que se recomiendan por su importancia traslacional:*
1. **Mejías C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández P, Martínez-Frías ML.** Efectos adversos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el tercer trimestre de la gestación y guías de prevención. *Med Clin (Barc)* 2007;128:584-589.
  2. **Martínez-Frías ML, y Grupo de Trabajo del ECEMC.** Adecuación de las dosis de ácido fólico en la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc)* 2007;128:609-616.
  3. **Martínez-Frías ML, Cormier-Daire V, Cohn DH, Mendioroz J, Bermejo E, Mansilla E.** Síndrome de Dyggve-Melchior Clausen: presentación de un caso con una mutación de posible origen español. *Med Clin (Barc)* 2007;128:137-140.
  4. **Rodríguez L, Zollino M, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Pérez-Murdolo M, Martínez-Frías ML.** The first 4p euchromatic variant in a healthy carrier having unusual reproductive history. *Am J Med Genet* 2007;134:995-998.
  5. **Chabchoub E, Rodríguez L, Galán E, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML, Fryns JP, Vermeesch JR.** Molecular characterization of a mosaicism with a complex chromosome rearrangement: evidence for coincident chromosome healing by telomerase capture and neo-telomere formation. *J Med Genet* 2007;44:250-256.
  6. **Martínez-Frías ML.** Postmarketing analysis of medicines: methodology and value of the Spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Safety* 2007;30:307-316.

## NOTICIAS DEL ECEMC

---

Como ya se indicó en el Boletín del ECEMC del pasado año, en Abril de 2006, el Instituto de Salud Carlos III publicó una iniciativa para constituir 7 Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER) en España, mediante convocatoria competitiva, y tras una evaluación realizada por evaluadores externos, tanto españoles como extranjeros. Uno de esos 7 centros, es el **CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Raras)**, y el grupo del ECEMC fue considerado como uno de los grupos de investigación de excelencia científica que integran hoy día el CIBERER.

La participación en el CIBERER ha facilitado al grupo del ECEMC el establecimiento de contactos y colaboraciones con el resto de los grupos que lo integran, lo cual tiene indudables ventajas para la investigación que el ECEMC viene realizando. De momento, el ECEMC está participando en 3 proyectos de investigación intramurales del CIBERER, sobre los siguientes temas:

- Aplicación de *chips* de ADN (*arrays*) a la identificación de nuevos genes y al diagnóstico de algunas enfermedades genéticas: Malformaciones congénitas, enfermedades oculares y epilepsias. Este proyecto está coordinado por la Dra. Carmen Ayuso, de la Fundación Jiménez Díaz, de Madrid.
- Identificación de cambios genómicos constitucionales responsables de síndromes de sobrecrecimiento y cáncer, y múltiples cánceres. El proyecto se está llevando a cabo coordinado por el Dr. Javier Benítez, del CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas), de Madrid.
- Identificación de defectos congénitos de glicosilación asociados a malformaciones congénitas (GLI-COMAL). El proyecto está coordinado por la Dra. Magdalena Ugarte, del Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", de Madrid.

## IN MEMORIAM



A principios de este año murió nuestro compañero y amigo Miguel Suay Aguilar, los que lo conocimos sentimos que aún era demasiado pronto.

Miguel, que era ginecólogo, fue el médico responsable del ECEMC de uno de los primeros hospitales que se incorporaron a nuestro grupo, el Hospital Virgen de la Luz de Cuenca (que tiene el número 2 del ECEMC). Posteriormente, decidió seguir participando pero dejando como responsable a María José García, porque consideró que al ser pediatra era mejor para la colaboración de su hospital. Y debo decir, que esa actuación de Miguel no era en modo alguno una forma de desentenderse de la actividad del grupo, sino un reflejo de su humildad. Miguel, ha sido desde hace muchos años hasta su muerte, parte de la Junta Directiva de nuestra Asociación, ayudando en lo que podía, y siempre apoyando sin condiciones aquello que fuera bueno para el grupo. También era de los que no faltaba a las Reuniones Anuales del ECEMC, a pesar de que siempre comentaba que las sesiones clínicas le impresionaban muchísimo.

Es muy difícil definir o resumir la extraordinaria forma de ser de Miguel, porque bajo una apariencia seria -que quizá los que no lo habían tratado podrían considerar adustase escondía una personalidad llena de facetas sorprendentes. En cuanto se le trataba un poco, se descubría que era una persona divertida, cálida, sincera, humilde, en muchos aspectos tímida, leal y muy, muy generosa. Además, tenía un enorme sentido del humor y una gran habilidad para la pintura y el dibujo. Muchos recordamos sus estupendos dibujos humorísticos, en los que reflejaba algunos

aspectos de las Reuniones del ECEMC, ya fueran sobre comentarios, preguntas y discusiones de la Sesión Metodológica, o sobre otros aspectos más lúdicos de la Reunión, que nos descubrían esa parte, inesperada, de su sentido del humor.

Sin embargo, si tuviera que resaltar algo de la forma de ser de Miguel, sin duda sería su lealtad pero, sobre todo, su enorme generosidad. Yo he sido testigo mudo (y emocionado) de su forma de actuar silenciosa, afectuosa, y siempre generosa, espléndida, desinteresada, ... y, en todo su más amplio sentido, sin que su mano derecha supiera lo que hacía la izquierda.

Si alguien es acreedor de reconocimientos como un ser humano bueno, ése era Miguel. Para mi ha sido, además de un AMIGO, un importante punto de apoyo. Y siento que nos deja un gran vacío y añoranza, porque no es frecuente encontrar personas con su bonhomía y buenos sentimientos. Aunque nos conforta haber tenido la fortuna de conocerlo, de haber aprendido de él tantas cosas buenas, y de que haya sido nuestro amigo y compañero, en este largo, difícil y duro caminar en busca de las causas de los defectos congénitos, para tratar de disminuir el sufrimiento de otras personas. Algo que él tenía siempre presente.

No te olvidaremos Miguel.

*María Luisa Martínez-Frías  
Beas de Segura (Jaén), Agosto 2007.*

## FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

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

Es tan poco lo que se pide y tan importante la labor que se desarrolla con esas aportaciones que, desde aquí, hacemos una petición a los lectores de este Boletín para que se hagan socios fijos de la Fundación. Con su contribución (que

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

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

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



## ORDEN BANCARIA PARA COLABORAR CON LA FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

**Sr. Director del Banco/Caja** .....

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

-----  
Entidad                      Sucursal                      D.C.                      N° de Cuenta

### INGRESAR en: FUNDACIÓN 1000.

En cualquier oficina del BSCH, en la cuenta 1010-3 de la Sucursal 0001.

Si desea hacerlo **desde su Banco o Caja**:

**- BSCH: Cta. 0049-4685-04-2793012120**

c/ Hilarión Eslava, 26. 28015 - Madrid.

**CAJA MADRID: 2038-1976-10-6000065961**

c/ Hilarión Eslava, 47. 28015 - Madrid.

### CANTIDAD A INGRESAR

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

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

**Patrocinador** (más de 600 euros): ..... Euros al año

**Amigo** ..... Euros por una sola vez

Atentamente (Firma)

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

Nombre y apellidos o razón social: .....

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

Dirección: .....

Población: ..... Provincia: .....

Código postal: .....

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

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

**VII.**  
**PUBLICACIONES DEL ECEMC**  
**2005-2007**

---

## PUBLICACIONES DEL ECEMC 2005 - 2007

Las publicaciones han sido agrupadas en apartados temáticos y, dentro de cada apartado, han sido ordenadas por año de publicación, y orden alfabético de primeros autores, separando las publicaciones en español y las publicaciones en inglés. Las publicaciones de años anteriores se pueden consultar en los Boletines publicados en 2000, 2002 y 2004-2006.

### I. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS:

#### En Español

Mendioroz J, Bermejo E, Martínez Santana S, De La Serna E, Gómez-Ullate J, Alcaraz M, Ayala A, Félix V, García San Miguel M, Lara A, Sanchis A, Vega M, Mansilla E, Cuevas L, Martínez-Frías ML. Síndromes muy poco frecuentes. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2005;V,4:36-39.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)

Centeno Malfaz F, Bello Martínez B, Beltrán Pérez AI, Alcalde Martín C, López García C. Síndrome de intervalo QT largo congénito. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2006;V,5:84-90.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_05.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf)

Cuevas L, Barcia Ruiz JM, López Soler JA, Félix Rodríguez V, Sanchis Calvo A, Aparicio Lozano P, Arroyo Carrera I, Ayala Garcés A, Conde Nieto MC, Egués Jimeno J, García González MM, Rosal Roig J, Vázquez García S, Zuazo Zamalloa E, Mendioroz J, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Síndromes muy poco frecuentes. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2006;V,5:44-48.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_05.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf)

Martínez-Frías ML, Bermejo-Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto-Merino D y Grupo Periférico del ECEMC. Características de los neonatos con y sin arteria umbilical única. Análisis de dos series consecutivas de recién nacidos con y sin defectos congénitos. An Pediatr (Barc) 2006;65,6:541-550.

Mendioroz J, Cuevas L, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Revisión: Aspectos clínicos y genéticos de las hamartoneoplasias que pueden ser diagnosticadas en los tres primeros días de vida. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2006;V,5:2-17.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_05.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf)

#### En Inglés

Bermejo E, Félix V, Lapunzina P, Galán E, Soler V, Delicado A, Pantoja A, Márquez MD, García M, Mora E, Cuevas L, Ureta A, López-Pajares I, Martínez-Frías ML. Craniofacial dysynostosis: Description of the first four Spanish cases and review. Am J Med Genet 2005;132A:41-48.

Bermejo E, Lapunzina P, Galán E, Félix V, Soler V, Martínez-Frías ML. Correspondence: New findings in craniofacial dysynostosis. Am J Med Genet 2005;134A:344-345.

Martínez-Frías ML, Fernández Toral J, López-Grondona F, Mendioroz J, Bermejo E. Clinical Report: Growth deficiency, facial anomalies, and brachydactyly (Frías syndrome): A second family. Am J Med Genet 2005;137A:288-291.

Mendioroz J, Fernández-Toral J, Suárez E, López-Grondona F, Kjaer KW, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Clinical Report: Sensorineural deafness, abnormal genitalia, synostosis of metacarpals and metatarsals 4 and 5, and mental retardation: Description of a second patient and exclusion of HOXD13. Am J Med Genet 2005;135A:211-213.

Sanchis A, Cerveró L, Bataller A, Tortajada JL, Huguet J, Crow YJ, Au M, Huguet LJ, Martínez-Frías ML. Genetics syndromes mimic congenital infections. J Pediatr 2005;146:701-705.

Galán-Gómez E, Sánchez EB, Arias-Castro S, Cardesa-García JJ. Intrauterine growth retardation, duodenal and extrahepatic biliary atresia, hypoplastic pancreas and other intestinal anomalies: further evidence of the Martínez-Frías syndrome. Eur J Med Gene 2007;50,2:144-148.

Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, **Martínez-Frías ML, Bermejo E**, Marengo L, Kucik J, Siffel C, Halliday J, Gatt M, Annerèn G, Bianchi F, Canessa MA, Danderfer R, de Walle H, Harris J, Li Z, Lowry RB, McDonell R, Merlob P, Metneki J, Mutchinick O, Robert-Gnansia E, Scarano G, Sipek A, Pöttsch S, Szabova E, Yevtushok L. Gastroschisis and associated defects: An international study. Am J Med Genet Part A 2007;143A:660-671.

### II. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS:

#### En Español

Bermejo E, Marco JJ, Paísán L, Félix V, Marugán V, Huertas H, Aparicio P, Sanchis A, Centeno F, Ayala A, Pérez JL, Peñas A, Gomar JL, Lertxundi MM, Burón E, Vázquez MS, Gómez H, Barcia JM, Hernández F, Martínez-Frías ML. Epidermolisis bullosa (EB): Patogénesis, aspectos clínicos, diagnósticos y genéticos, base molecular, aspectos epidemiológicos, manejo del paciente con EB e implicaciones traslacionales del análisis de mutaciones. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2005;V,4:2-13.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Mansilla E, Martínez-Frías ML. Análisis de los principales aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con defectos congénitos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2005;V,4:19-35.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML. Integración de los aspectos clínicos en el análisis epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: 30 años

preparándonos para el futuro. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2006;V,5:26-43.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_05.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf)

### III. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

#### En Español

- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2005;V,4:62-85.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Dequino G y Grupo Periférico del ECEMC. Evolución secular y por autonomías de la frecuencia de tratamientos de fertilidad, partos múltiples y cesáreas en España. Med Clin (Barc) 2005;124(4):132-139.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, y Grupo periférico del ECEMC. Consumo de tabaco durante el embarazo en España: Análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. Med Clin (Barc) 2005;124(3):86-92.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E. Cartas al Editor: Respuesta de los autores a los comentarios de Mateos y Aranda sobre 'Consumo de tabaco durante el embarazo en España: Análisis por años, comunidades autónomas y características maternas'. Med Clin (Barc) 2005;125(5):598-599.
- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML y Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: treinta años de existencia del registro del ECEMC. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2006;V,5:58-81.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_05.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf)
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J, Rodríguez-Pinilla E, Grupo Periférico del ECEMC y Grupo de Trabajo de REPIER. Análisis comparativo de las frecuencias de ciertos defectos congénitos y su evolución secular en 11 comunidades autónomas. Prog Obstet Ginecol 2006;49,5:221-237.
- Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco J, Ferrari Arroyo MJ, Peretelo Pérez L, Ramalle Gómara E, Martínez-Frías ML, Posada de la Paz. Los Registros de Enfermedades en la Investigación Epidemiológica de las Enfermedades Raras en España. Rev Esp Salud Pública 2006;80:249-257.

#### En Inglés

- Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML. The incidence of gastroschisis: Is also increasing in Spain particularly among babies of young mothers. BMJ 2006;18,332(7538):424.
- Meijer WM, Cornel MC, Dolk H, de Walle HEK, Armstrong NC, de Jongvan den Berg LTW, EUROCAT Working Group (**Martínez-Frías ML y Bermejo E como miembros del Eurocat Working Group**). The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study". Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15:675-682.
- Martínez-Frías ML. Postmarketing analysis of medicines: Methodology and value of the Spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. Drug Safety 2007;30,4:307-316.

### IV. PUBLICACIONES SOBRE CITOGÉNÉTICA-GENÉTICA MOLECULAR:

#### En Español

- Martínez-Frías ML. Editoriales: Esterilidad masculina y microdeleciones del cromosoma Y. Med Clin (Barc) 2005;125(19):736-739.
- Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Mansilla E, Blanco P, Martín Sanz F, Martínez-Frías ML. Trisomía parcial 7q y monosomía subtelomérica 20p. Presentación clínica de un caso y revisión. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2005;V,4:14-18.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)
- Mansilla E, Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Rodríguez de Cía J, García Vicent C, Martínez-Frías ML. Monosomía parcial 10p en un caso con fenotipo similar al síndrome de Ritscher-Schinzel. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2006;V,5:18-25.  
[http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_05.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf)
- Martínez-Frías ML, Cormier-Daire V, Cohn DH, Mendioroz J, Bermejo E, Mansilla E. Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen: Presentación de un caso con una mutación de posible origen español. Med Clin (Barc) 2007;128,4:137-140.

#### En Inglés

- Pogue R, Ehtesham N, Repetto GM, Carrero-Valenzuela R, Bazán de Casella C, Pintos de Pons S, **Martínez-Frías ML**, Heuertz S, Cormier-Daire V, Cohn DH. Research letter: Probable identity-by-descent for a mutation in the Dyggve-Melchior-Clausen/Smith-McCort dysplasia (Dymeclin) gene among patients from Guam, Chile, Argentina and Spain. Am J Med Genet 2005;138A:75-78.
- Rodríguez L, Starke H, Martínez Guardia N, Tönnies H, Neitzel H, Kozlowski P, Mazaauric ML, Heller A, López Grondona F, Mansilla E, Santos Muñoz MJ, Liehr T, Martínez-Frías ML. Three new cases with a supernumerary ring chromosome 1. Clin Dysmorphol 2005;14:169-175.
- Rodríguez L, Zollino M, Climent S, Mansilla E, López-Grondona F, Martínez-Fernández ML, Murdolo M, Martínez-Frías ML. Clinical Report: The new Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): A description of a second case. Am J Med Genet 2005;136A:175-178.
- Ali M, Highet LJ, Lacombe D, Goizet C, King MD, Tacke U, van der Knaap MS, Lagae L, Rittay C, Brunner HG, von Bokhoven H, Hamel B, Oade YA, **Sanchis A**, Desguerre I, Cau D, Mathieu N, Moutard ML, Lebon P, Kumar D, Jackson AP, Crow YJ. A second locus for Aicardi-Goutières syndrome at chromosome 13q14-21. J Med Genet 2006;43:444-450.
- Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, Garner A, Parmar R, Griffith E, Ali M, Semple C, Aicardi J, Babul-Hirji R, Baumann C, Baxter P, Bertini E, Chandler KE, Chitayat D, Cau D, Déry C, Fazzi E, Goizet C, King MD, Klepper J, Lacombe D, Lanzi G, Lyall H, **Martínez-Frías ML**, Mathieu M, McKeown C, Monier A, Oade Y, Quarrell OW, Rittay CD, Curtis Rogers R, **Sanchis A**, Stephenson JBP, Tacke U, Till M, Tolmie JL, Tomlin P, Voit T, Weschke B, Geoffrey Woods C, Lebon P, Bonthron DT, Ponting CP, Jackson AP. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. Nature Genetics 2006;38:910-916.
- Liehr T, Mrasek K, Weise A, Dufke A, **Rodríguez L, Martínez Guardia N, Sanchis A**, Vermeesch JR, Ramel C, Polityko A, Haas OA, Anderson J, Claussen U, Von Eggeling F, Starke H. Small super-

numerary marker chromosomes-progress towards a genotype-phenotype correlation. *Cytogenet Genome Res* 2006;112:23-34.

Martínez-Frías ML, Pérez B, Desviat LR, Castro M, Leal F, Rodríguez L, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto D, Ugarte M and ECEMC Working Group. Maternal polymorphisms 677C-T and 1298A-C of MTHFR, and 66A-G MTRR genes: Is there any relationship between polymorphisms of the folate pathway, maternal homocysteine levels, and the risk for having a child with Down syndrome? *Am J Med Genet Part A* 2006;140A:987-997.

Chabchoub E, **Rodríguez L, Galán E, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML**, Fryns JP, Vermeesch JR. Molecular characterisation of a mosaicism with a complex chromosome rearrangement: evidence for coincident chromosome healing by telomere capture and neo-telomere formation. *J Med Genet* 2007;44(4):250-256

Rodríguez L, Zollino M, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Pérez P, Murdolo M, Martínez-Frías ML. Clinical Report: The first 4p euchromatic variant in a healthy carrier having an unusual reproductive history. *Am J Med Genet Part A* 2007;143A:995-998.

Tonnies H, Pietrzak J, Bocian E, Macdermont K, Kuechler A, Belitz B, Trautmann U, Schmidt A, Schulze B, **Rodríguez L**, Binkert F, Yardin C, Kosyakova N, Volleth M, Mkrtchyan H, Schreyer I, von Eggeling F, Weise A, Mrasek K, Liehr T. New Immortalized Cell Lines of Patients With Small Supernumerary Marker Chromosome (sSMC): Towards the Establishment of a Cell Bank. *J Histochem Cytochem* 2007;55(6):651-60.

## V. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS RELACIONADOS CON TERATÓGENOS:

### En Español

Fernández Martín P, Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Acle M, Martínez-Frías ML. La vacuna de la rubéola y el embarazo. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2005;V,4:48-51. [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)

Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Fernández Martín P, Acle M, Martínez-Frías ML. Resultados de la actividad de los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2004 y análisis del nivel cultural de la población usuaria. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2005;V,4:106-112. [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)

Martínez-Frías ML. Técnicas de reproducción asistida y defectos congénitos: ¿Riesgo "teratogénico" o genético?. *Evid Pediatr* 2006;2:66.

Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Mejías Pavón C, Lucas V, Martínez-Frías ML. Resultados de la actividad de los Servicios SITTE y SITE durante el año 2005 y análisis de las llamadas por etnia materna. *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2006;V,5:92-107. [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_05.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf)

Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Fernández P, Lucas V, Martínez-Frías ML y Grupo de Trabajo del ECEMC. Análisis de la utilización de medicamentos y otros datos demográficos en la población inmigrante (período 2000-2004). *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2006;V,5:50-55. [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_05.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf)

Rodríguez-Pinilla E, Prieto-Merino D, Dequino G, Mejías C, Fernández P, Martínez-Frías ML. Exposición prenatal a glucocorticoides para acelerar la maduración pulmonar fetal y su repercusión sobre

el peso, la talla y el perímetro cefálico del recién nacido. *Med Clin (Barc)* 2006;127,10:361-367.

Mejías C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML. Efectos adversos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el tercer trimestre de la gestación y guías de prevención. *Med Clin (Barc)* 2007;128,15:584-589.

### En Inglés

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto D, Prieto L. Correspondence: MTHFR 677C-T Polymorphism is not excluded as maternal risk for Down syndrome among Turkish women. *Am J Med Genet* 2005;134A:461.

Martínez-Frías ML, Frías JP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 2005;22:775-781.

Martínez-Frías ML, Bermejo E. Do we have enough evidences to consider that infertility treatments may not be causally related with congenital anomalies in newborn infants? (Letter to the Editor). *BMJ* 2006;17 Noviembre. <http://www.bmj.com/cgi/eletters/333/7570/665>.

## VI. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS GENERALES:

### En Español:

González de Dios J. Aproximación al concepto de prevención cuaternaria en Genética y Dismorfología Clínica. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2005;V,4:40-46. [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)

Ochoa Sangrador C. Luces y sombras de los estudios casos y controles. Impacto sobre el conocimiento de las malformaciones congénitas. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2005;V,4:52-60. [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_04.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf)

### En Inglés

Martínez-Frías ML. Correspondence: The real earliest historical evidence of Down syndrome. *Am J Med Genet* 2005;132A:231.

Rouhani P, Fleming LE, Frías J, **Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J**. Pilot study of socio-economic class, nutrition and birth defect in Spain. *Matern Child Health J* 2007;11(4):403-5.

## VII. PUBLICACIONES SOBRE PREVENCIÓN:

### En Español

Martínez-Frías ML y Grupo de Trabajo de ECEMC. Adecuación de las dosis de ácido fólico en la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc)* 2007;128,16:609-616.

### En Inglés

Martínez-Frías M. Folic acid: a public-health challenge. (Letter to the Editor). *Lancet* 2006;24,367 (9528):2057.

**VIII.  
EQUIPO DE COLABORADORES  
DEL GRUPO PERIFÉRICO DEL ECEMC  
EN 2007**

---

## EQUIPO DE COLABORADORES DEL ECEMC EN 2007\*

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

### ANDALUCÍA

Alvarez Gil, D.	Cabra	Martínez Padilla, M.C.	Jaén
Amselem Moryusef, E.	Cabra	Mascort Vaca, G.	Cabra
Ananías Sotelo, E.A.	Antequera	Millán Miralles, L.	Jaén
Armenteros Campillo, J.M.	Ubeda	Miranda Valdivieso, M.	Antequera
Arroyo Muñoz, M.E.	Montilla	Montiel Crespo, R.	La Línea
Babiano Fernández, M.A.	Ubeda	Morcillo García, L.	Ubeda
<u>Barcia Ruiz, J.M.</u>	<u>Cabra</u>	Moreno García, J.	Estepona
Beaudoin Perrón, A.	Cabra	Núñez Tovar, F.	La Línea
Becerra Martínez, M.L.	Montilla	Peñalva Moreno, G.	La Línea
Broncano Lupiañez, S.	Motril	Ramos García	Antequera
Cañuelo Ruiz	Antequera	Rodríguez Leal, A.	Motril
Casanova Bellido, M.	Puerto Real	Salazar Quero, J.C.	Jaén
Casanova Román, M.	La Línea	<u>Tapia Barrios, J.M. de</u>	<u>Puerto Real</u>
Cebriá Tormos, G.	Puerto Real	Toro Codes, M. de	Jaén
<u>Cid Galache, P.</u>	<u>Motril</u>	Torres Torres, A.	Ubeda
<u>Colli Lista, G.</u>	<u>Estepona</u>	Trillo Belizón, C.	Motril
Cózar Olmo, J.A.	Jaén	Valdivia Bautista, L.	Cabra
Criado Molina, A.	Montilla	Valenzuela Soria, A.	Motril
Cruz Moreno, J. de la	Jaén	Vázquez Navarrete, S.	La Línea
Cruz Morgado, D. de la	Cabra		
Espinosa López, D.	La Línea	<b>ARAGÓN</b>	
<u>Esteban Marfil, M.V.</u>	<u>Jaén</u>	Azanza Montull, C.	Huesca
<u>Fernández Gómez, E.</u>	<u>Antequera</u>	Bernues Pérez, A.	Huesca
<u>Gallardo Hernández, F.L.</u>	<u>Montilla</u>	Bustillo Alonso, M.	Barbastro
Garriguet López, J.	Montilla	<u>Calvo Aguilar, M.J.</u>	<u>Barbastro</u>
Gascón Jiménez, F.J.	Montilla	Carrasco Almazor, J.	Barbastro
<u>Gomar Morillo, J.L.</u>	<u>La Línea</u>	Erdozaín Rodríguez, G.	Barbastro
Gómez Vida, J.M.	Motril	Ferrer Lozano, M.	Huesca
Jover Oliver, J.M.	La Línea	Labay Matías, M.	Teruel
<u>Lara Palma, A.</u>	<u>Ubeda</u>	Lacasa Arregui, A.	Huesca
Leiva Gea, I.	Jaén	Martín Calama, J.	Teruel
Lesmes Márquez, M.	Montilla	Miguel, C. de	Teruel
Martín García, J.A.	Motril	<u>Muñoz Albillos, M.S.</u>	<u>Teruel</u>
Martínez Colmenero, M.C.	Jaén	<u>Oliván del Cacho, M.J.</u>	<u>Huesca</u>
Martínez Espinosa, N.	Jaén	Valero Adán, M.T.	Teruel
		Valle, F.	Teruel

**PRINCIPADO DE ASTURIAS**

Alvarez Berciano, F.	Avilés
Argüelles Fernández, J.	Cangas del Narcea
Camblor Alonso, L.A.	Cangas del Narcea
Claros González, I.J.	Cangas del Narcea
Díaz Martín, J.J.	Avilés
Espinosa Pérez, M.J.	Riaño
Fernández González, P.	Cangas del Narcea
García Amorín, Z.	Riaño
García-N. Fernández, M.	Riaño
González Martínez, C.	Cangas del Narcea
González Martínez, M.T.	Riaño
Haro de los Monteros, N.	Avilés
Junco Petrement, M.P.	Riaño
Lastra Areces, B.	Cangas del Narcea
Martínez Vales, M.T.	Avilés
<u>Mayoral González, B.</u>	<u>Cangas del Narcea</u>
Méndez Alvarez, J.R.	Riaño
Monreal Pérez, A.	Avilés
Pérez Iglesias, R.	Avilés
Pérez Solís, D.	Cangas del Narcea
Pinto Blázquez, J.	Avilés
Quiles Masip, A.	Riaño
Riaño Galán, I.	Avilés
<u>Rodríguez Pando, M.C.</u>	<u>Riaño</u>
Sáenz de Santamaría G., I.	Cangas del Narcea
Sánchez Martínez, P.	Cangas del Narcea
<u>Suárez Menéndez, M.E.</u>	<u>Avilés</u>
Suárez Tomás, J.I.	Avilés
Vázquez Fernández, J.A.	Avilés
Velasco Alonso, J.	Avilés

**ISLAS BALEARES**

Aparicio García, P.	Palma de Mallorca
Azúa Brea, B. de	Palma de Mallorca
Calvo Pérez, A.	Manacor
Carrión Mera, T.	Mahón
Díaz Román, C.	Palma de Mallorca
<u>Filgueira Posse, A.</u>	<u>Palma de Mallorca</u>
Fontdemora Lleó, F.	Palma de Mallorca
Herrero Pérez, S.	Palma de Mallorca
Hervás, J.A.	Palma de Mallorca
<u>Jiménez Ignacio, F.</u>	<u>Manacor</u>
Marcó Lliteras, T.	Manacor
Marqués, A.	Palma de Mallorca
<u>Martínez Val, M.</u>	<u>Mahón</u>

**CANARIAS**

<u>López Mendoza, S.</u>	<u>Tenerife</u>
Luis Escudero, J.F. de	Tenerife
Sierra, N.	Tenerife

Trujillo Armas, R. Tenerife

**CANTABRIA**

Cagigas Daza, P.	Laredo
<u>Canduela Martínez, V.</u>	<u>Laredo</u>
Docio Nieto, S.	Laredo
Mongil Ruiz, I.	Laredo

**CASTILLA-LA MANCHA**

Alvarez Estrada, P.	Guadalajara
Amezcuea Recover, A.	Albacete
Ballesteros García, M.M.	Albacete
Baquero Cano, M.	Albacete
Boullosa Costa, A.	Hellín
Bravo Cantarini, F.	Hellín
Carrascosa Romero, C.	Albacete
Cruz Avilés, E.	Puertollano
Díaz Conejo, R.	Toledo
Escobar Izquierdo, A.B.	Toledo
Estévez Molinero, F.	Toledo
<u>Félix Rodríguez, V.</u>	<u>Toledo</u>
Galán Arévalo, S.	Toledo
<u>García García, A.</u>	<u>Guadalajara</u>
García Fernández, D.	Cuenca
<u>García Martínez, M.J.</u>	<u>Cuenca</u>
García Mazario, M.J.	Guadalajara
García-Pardo Recio, J.G.	Valdepeñas
García Sánchez, A.	Toledo
González Jimeno, A.	Toledo
González de Merlo, G.	Albacete
Herrera López, M.	Toledo
<u>Huertas Camacho, H.</u>	<u>Valdepeñas</u>
Jiménez Bustos, J.M.	Guadalajara
Jiménez Monteagudo, M.	Hellín
Losa Frías, V.	Toledo
Martín Delgado, C.M.	Toledo
Martínez Gutiérrez, A.	Albacete
Medina Monzón, C.	Albacete
Myrick Alvarez, A.	Valdepeñas
Ortgado Matamaca, A.	Guadalajara
Ortiz Valentín, I.	Toledo
Pangua Gómez, M.	Guadalajara
Pantoja Bajo, A.	Toledo
Pareja Grande, J.	Puertollano
Peregrín González, J.I.	Hellín
Portela Silva, J.	Albacete
Rodríguez Fuertes, F.	Valdepeñas
<u>Salvat Germán, F.</u>	<u>Hellín</u>
<u>Sánchez Estévez, C.</u>	<u>Puertollano</u>
Sánchez-R. Sánchez-G., D.	Toledo
Sarrión Cano, M.	Cuenca

Tebar Gil, R. Albacete  
 Tejada Martínez, G. Hellín  
 Torrecillas Cañas, J. Cuenca  
 Ureta Huertos, A. de Toledo  
Vázquez García, M.S. Albacete  
 Valle Pérez, R. del Toledo  
 Veganzones Pérez, M. Toledo  
 Villalba Castaño, C. Toledo

## CASTILLA Y LEÓN

Aparicio Lozano, P. Burgos  
 Arroyo Bravo, A. Zamora  
 Bello Martínez, B. Valladolid  
 Casanueva Pascual, T. Zamora  
 Castaño Almendral, J.L. Zamora  
Centeno Malfaz, F. Valladolid  
 García-Faria del Corral, C. Burgos  
 García Martínez, L. Zamora  
 Hernández González, N. Zamora  
 Herrera Martín, M. Segovia  
Marugán Isabel, V.M. Zamora  
Mousallem Dimian, A.G. Medina del Campo  
 Muro Tudelilla, J.M. Valladolid  
Nieto Conde, M.C. Segovia  
 Ochoa Sangrador, C. Zamora  
 Quesada Segura, G. Valladolid  
 Ramos Nogueiras, P. Zamora  
 Romero Escós, M.D. Segovia  
 Villar Villanueva, A. Medina del Campo

## CATALUÑA

Adroher i Tarres, P. Girona  
 Barco Alván, J. Lleida  
Bringué Espuny, J. Lleida  
 Cabedo Albiol, J.L. Mora d'Ebre  
 Cardona Barberán, A. Tortosa  
 Casals Rodríguez, C. Terrassa  
 Casas Satre, C. Girona  
Caubet Busquet, I. Vielha  
 Cueto González, A. Terrassa  
 Durán Núñez, A. Girona  
Foguet Vidal, A. Olot  
 Fulquet Munné, J. Olot  
García González, M.M. Figueres  
 García Pelegrí, P. Mora d'Ebre  
 Genaró Jornet, P. Tortosa  
 Gomá Brufau, A.R. Lleida  
 Iranzo Balta, R. Mora d'Ebre  
 Kassab, H. Mora d'Ebre  
 Legaz, G. Vielha

Maciá Martí, J. Girona  
 Marco Pérez, J.J. Lleida  
Martínez Santana, S. Girona  
 Medrano, J. Lleida  
 Mercé Gratacós, J. Tortosa  
Moral García, A. Terrassa  
 Pessarrodona Isern, A. Terrassa  
Puig Segarra, I. Girona  
Rosal Roig, J. Tortosa  
 Sacristán Vázquez, E. Olot  
 Sánchez Fernández, M. Girona  
 Sant Calpe, A. Terrassa  
 Segarra García, E. Olot  
Serrano Aguiar, A. Mora d'Ebre  
 Sorní Hubrecht, A. Tortosa  
 Teixidor Feliu, R. Olot  
 Tobeña Boada, L. Terrassa  
 Trujillo Fagundo, A. Girona  
 Vázquez Ruiz, M. Figueres  
 Villalobos Arévalo, P. Figueres

## EXTREMADURA

Arroyo Carrera, I. Cáceres  
 Barrio Sacristán, A.R. Cáceres  
 Calderón, J.L. Coria  
Cardesa García, J.J. Badajoz  
 Carretero Díaz, V. Cáceres  
 Casas Gómez, J. Navalmoral de la Mata  
 Cimadevilla Sánchez, C.E. Cáceres  
Contreras Suay, J. Coria  
 Fernández Espifanio, J.L. Plasencia  
 Galán Gómez, E. Badajoz  
 García García, M.J. Cáceres  
 García Jiménez, J.L. Navalmoral de la Mata  
 García Morán, A.M. Coria  
 García Raimundo, M. Badajoz  
Gómez Martín, H. Llerena  
González de la Gándara, S. Plasencia  
 Hernández Rastrollo, R. Badajoz  
 López Cuesta, M.J. Cáceres  
 Lozano Rodríguez, J.A. Coria  
 Martín-Tamayo B., M.P. Badajoz  
 Martínez Garrido, J.P. Llerena  
 Martínez Tallo, M.E. Badajoz  
 Pérez Vela, M. Badajoz  
 Rivero Rubio, V. Coria  
 Rodríguez Martín, A. Navalmoral de la Mata  
Rota Zapata, L. Navalmoral de la Mata  
 Sánchez Cordero, M.C. Badajoz

**GALICIA**

Abadi Abadi, A.	Burela
Andrés Andrés, A.	Burela
Antelo Cortizas, J.	Vigo
<u>Blanco García, M.</u>	<u>Vigo</u>
Lago Mandado, P.	Burela
Ocampo Cardalda, S.	Vigo
Rodicio García, M.	Burela
<u>Silveira Cancela, M.</u>	<u>Burela</u>

**LA RIOJA**

<u>Cristobal Navas, C.</u>	<u>Calahorra</u>
Fernández Lorente, A.I.	Calahorra
Garijo Ayesterán, M.C.	Calahorra
Jiménez Gil del Muro, S.T.	Calahorra

**COMUNIDAD DE MADRID**

Arregui Sierra, A.	Leganés
<u>Gallego Fernández, S.</u>	<u>El Escorial</u>
Gámez Alderete, F.	Leganés
<u>Martín Sanz, F.</u>	<u>Madrid</u>
<u>Martínez Guardia, M.N.</u>	<u>Leganés</u>
Río Ganuza, A. del	Madrid
Robles Cascallar, P.	El Escorial
Santos Muñoz, M.J.	Leganés

**REGIÓN DE MURCIA**

Bastida Sánchez, E.	Murcia
Brea Lamas, A.	Murcia
Calvo Celada, R.	Cartagena
<u>Contessotto Spadetto, C.</u>	<u>Santiago de la Ribera</u>
Cortés Mora, P.	Cartagena
Díaz García, C.	Cartagena
Díez Lorenzo, P.	Santiago de la Ribera
Donate Legaz, J.M.	Cartagena
Escudero, F.	Murcia
<u>Fuentes Gutiérrez, C.</u>	<u>Cartagena</u>
García González, A.	Cartagena
García de León Glez., R.	Yecla
Gómez Ortigosa, M.A.	Yecla
González Rodríguez, J.D.	Cartagena
Gutiérrez Sánchez, J.D.	Santiago de la Ribera
Hernández Martínez, M.	Yecla
<u>Hernández Ramón, F.</u>	<u>Murcia</u>
Lillo Jiménez, T.	Santiago de la Ribera
Llopis Baño, C.	Cartagena
Lloreda García, J.M.	Cartagena
<u>López Soler, J.A.</u>	<u>Lorca</u>
<u>Martín Caballero, J.M.</u>	<u>Murcia</u>
Martín Fernández-M., D.	Murcia

Mercader Rodríguez, B.	Yecla
Pastor Vivero, D.	Murcia
<u>Peñas Valiente, A.</u>	<u>Yecla</u>
Rex Nicolás, C.	Cartagena
Rodríguez García, J.	Murcia
Rodríguez Sánchez, F.	Cartagena
Romero Caballero, M.D.	Lorca
<u>Rubio Pérez, M.J.</u>	<u>Murcia</u>
Sánchez Pérez, R.	Cartagena
Téllez Martínez, C.	Murcia

**PAÍS VASCO**

Albisu Andrade, Y.	San Sebastián
Alvarez Leal, C.	Zumárraga
Andrés Olaizola, A.	Zumárraga
Arena Anxotegui, J.	San Sebastián
Arranz Arana, L.	Zumárraga
Arrate Zugazabeitia, J.	Basurto
Azanza Agorreta, M.J.	Zumárraga
Blarduni Cardón, E.	Zumárraga
Calzada Barrena, J.	Zumárraga
Collado Espiga, V.	San Sebastián
Delgado Rubio, A.	Basurto
Echániz Urcelay, I.	Basurto
Echeverría Lecuona, J.	San Sebastián
Lertxundi Etxebarria, M.M.	Zumárraga
<u>Paisán Grisolia, L.</u>	<u>San Sebastián</u>
Palacios Gómez, 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
Sota Busselo, I.	San Sebastián
Zuazo Zamalloa, E.	Zumárraga

**COMUNIDAD VALENCIANA**

Aparici Gonzalo, S.	Valencia
Ardid Encinar, M.	Vila-Real
Balansá Chancosa, R.	Valencia
Belda Galiana, I.	Ontinyent
Benloch Muncharaz, M.J.	Denia
<u>Beseler Soto, B.</u>	<u>Denia</u>
Bonet Arzo, J.	Vila-Real
Caballero Balanzá, S.	Valencia
Calvo Rigual, F.	Xátiva
Cambra Sirera, J.	Xátiva
Carratalá, F.	Alicante
Caturla Martínez-M., J.	Alicante
<u>Climent Alberola, S.</u>	<u>Xátiva</u>

<u>Climent Alberola, S.</u>	<u>Ontinyent</u>	Pantoja Martínez, J.	Vila-Real
Colomer Pellicer, J.	Vila-Real	Paricio Talayero, J.M.	Denia
Correcher Medina, P.	Xàtiva	Pellicer Martínez, A.	Valencia
Escandón Alvarez, J.	Valencia	Pérez Ramón, D.	Valencia
Ferrer González, P.	Requena	<u>Pi Castán, G.</u>	<u>Alzira</u>
Ferrer Ripollés, V.	Ontinyent	Pont Colomer, M.	Valencia
Ferriol Camacho, M.	Denia	Presencia Rubio, G.	Xàtiva
García García, A.	Valencia	Quiles Durá, J.L.	Elche
<u>García Vicent, C.</u>	<u>Valencia</u>	Reig Purón, M.	Xàtiva
Garrido García, B.	Valencia	Rodríguez García, M.J.	Requena
Hernández Marco, R.	Valencia	Rodríguez Torres, P.	Alicante
<u>Jovaní Casano, C.</u>	<u>Vila-Real</u>	Rometsch, S.	Requena
Lurbe Ferrer, E.	Valencia	Roselló Sastre, E.	Valencia
Marcos Puig, B.	Valencia	Sánchez Palomares, M.	Denia
<u>Martínez Carrascal, A.</u>	<u>Requena</u>	<u>Sanchis Calvo, A.</u>	<u>Valencia</u>
<u>Mestre Ricote, J.L.</u>	<u>Alicante</u>	Santapáu Votá, J.	Ontinyent
Micó Micó, A.	Ontinyent	Santos Serrano, L.	Denia
Morales Carpi, C.	Valencia	Terol Piqueras, J.	Ontinyent
Moya Benavent, M.	Alicante	Vicente Rodríguez, N.	Xàtiva
Neipp, C.	Elche	<u>Vizcaíno Díaz, C.</u>	<u>Elche</u>
Ortega López, P.	Vila-Real		

**IX.**  
**CENTROS HOSPITALARIOS PARTICIPANTES**  
**EN EL ECEMC (1976-2007)**

---

## CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2007)

Los centros aparecen ordenados por Comunidades Autónomas y, dentro de cada Autonomía, por el número asignado a cada hospital en el ECEMC, que aparece destacado en negrita. Se indican además los Servicios/Secciones que colaboran en cada hospital, y sus respectivos jefes. Los datos incluidos son los que figuran en la última Hoja de Actualización de Datos enviada al ECEMC por los responsables de la colaboración en cada hospital participante.

### CENTROS CON DATOS DISPONIBLES DURANTE EL PERIODO EN ESTUDIO (2006)

#### ANDALUCÍA

36. Servicio de Pediatría del Hospital General Básico. ANTEQUERA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.
44. Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil del Complejo Hospitalario. JAEN. Jefe de Servicio: Dr. J. De La Cruz Moreno.
62. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital S.A.S. LA LINEA DE LA CONCEPCION (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Gomar Morillo. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dra. S. Vázquez Navarrete.
68. Servicio de Pediatría del Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Barcia Ruiz.
79. Servicio de Pediatría del Hospital General Básico. MOTRIL (Granada). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Leal.
94. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. PUERTO REAL (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. M. Casanova Bellido.
109. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital "San Juan de La Cruz". UBEDA (Jaén). Jefe de Servicio: Dra. A. Lara Palma.
140. Servicio de Línea Materno Infantil-Pediatría del Hospital de Montilla. MONTILLA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J. Garriguet López.
142. Servicio de Pediatría de Hospiten-Estepona. ESTEPOÑA (Málaga). Jefe de Servicio: Dra. G. Colli Lista.

#### ARAGÓN

74. Servicio de Pediatría del Hospital General "San Jorge". HUESCA. Jefe de Servicio: Dr. A. Lacasa Arregui.
90. Servicio de Pediatría del Hospital "Obispo Polanco". TERUEL. Jefe de Servicio: Dr. M. Labay Matías.
91. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. BARBASTRO (Huesca).

#### PRINCIPADO DE ASTURIAS

53. Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "San Agustín". AVILES (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.E. Suárez Menéndez. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Monreal Pérez. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. J. Velasco Alonso.

55. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Quiles Masip. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dra. M.P. Junco Petrement.

86. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Carmen y Severo Ochoa". CANGAS DEL NARCEA (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Fernández González. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Argüelles Fernández. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dr. I.J. Claros González.

#### ISLAS BALEARES

16. Servicio de Pediatría del Hospital "Mateu Orfila". MAHON (Balears).
130. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología de la Fundación Hospital Manacor. MANACOR (Balears). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. T. Marco Lliteras. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Calvo Pérez.

#### CANARIAS

27. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Ntra. Sra. de La Candelaria". SANTA CRUZ DE TENERIFE (Sta. Cruz de Tenerife). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. R. Trujillo Armas.

#### CANTABRIA

126. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LAREDO (Cantabria). Jefe de Servicio: Dr. I. Mongil Ruiz.

#### CASTILLA-LA MANCHA

2. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital "Virgen de La Luz". CUENCA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Sarrión Cano. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. D. García Fernández.
3. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GUADALAJARA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Jiménez Bustos.
13. Unidad de Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital "Virgen de La Salud". TOLEDO. Jefe de Servicio de Neonatología: Dra. A. de Ureta Huertos.
18. Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Bárbara". PUERTO-LLANO (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. E. Cruz Avilés.
20. Servicio de Pediatría del Hospital "José Gutiérrez Ortega". VAL-DEPEÑAS (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. H. Huertas Camacho.
85. Servicio de Pediatría-Neonatología y Servicio de Obstetricia del Complejo Hospitalario Universitario. ALBACETE. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Tebar Gil. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. G. González de Merlo.
97. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Hellín. HELLIN (Albacete). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Velasco Alonso.

tría: Dr. F. Salvat Germán. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.I. Peregrín González.

### CASTILLA Y LEÓN

9. Servicio de Pediatría del Hospital General. SEGOVIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Herrera Martín.
14. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General "Virgen de La Concha". ZAMORA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. T. Casanueva Pascual. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J.L. Castaño Almendral.
38. Servicio de Pediatría del Hospital "General Yagüe". BURGOS. Jefe de Servicio: Dr. C. García-Faría del Corral.
51. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario "Río Hortega". VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.M. Muro Tudelilla.
73. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid). Jefe de Servicio: Dr. A. Villar Villanueva.

### CATALUÑA

4. Servicio de Pediatría del Hospital "Dr. Trueta". GIRONA. Jefe de Servicio: Dr. J. Maciá Martí.
5. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Arnau de Vilanova". LLEIDA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A.R. Gomá Brufau. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Barco Alván.
12. Servicio de Pediatría del Hospital "Verge de La Cinta". TORTOSA (Tarragona). Jefe de Servicio: Dr. J. Mercé Gratacós.
75. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERES (Girona). Jefe de Servicio: Dra. P. Villalobos Arévalo.
77. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Mutua de Terrassa". TERRASSA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. L. Tobeña Boada. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pesarrodona Isern.
81. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Sant Jaume". OLOT (Girona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Teixidor Feliu. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J. Fulquet Munné.
102. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital "Val D'Aran". VIELHA (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Caubet Busquet.
120. Servicio de Pediatría de la Clínica "Bofill". GIRONA. Jefe de Servicio: Dra. I. Puig Segarra.
132. Servicio de Neonatología del Hospital de L'Esperit Sant. SANTA COLOMA DE GRAMANET (Barcelona). Jefe de Servicio: Dr. J.J. Martí Solé.
141. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Jaume. CALELLA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Ballester Martínez. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Suñé Gispert. Jefe de Departamento de Obstetricia y Ginecología: Dr. J.A. Mulá Rosias.

### EXTREMADURA

23. Servicio de Pediatría del Hospital General "San Pedro de Alcántara". CACERES. Jefe de Servicio: Dr. V. Carretero Díaz.
87. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz "Infanta Cristina". BADAJOZ. Jefe de Departamento: Dr. J.J. Cardesa García.

98. Servicio de Pediatría del Hospital "Campo Arañuelo". NAVALMORAL DE LA MATA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Martín.
99. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen del Puerto. PLASENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Epifanio.
100. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Ciudad de Coria". CORIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Contreras Suay. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J.L. Calderón.
104. Servicio de Pediatría del Hospital General. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.P. Martínez Garrido.

### GALICIA

29. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario. VI GO (Pontevedra). Jefe de Servicio: Dr. J. Antelo Cortizas.
119. Servicio de Pediatría del Hospital "Da Costa". BURELA (Lugo). Jefe de Servicio: Dr. M. Silveira Cancela.

### LA RIOJA

129. Servicio de Pediatría de la Fundación Hospital de Calahorra. CALAHORRA (La Rioja). Jefe de Servicio: Dra. C. Garijo Ayestarán.

### COMUNIDAD DE MADRID

8. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario "Santa Cristina". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. del Río Ganuza.
113. Servicio de Pediatría del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Sección: Dra. M.P. Robles Casallar.
115. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Severo Ochoa". LEGANES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Arregui Sierra.

### REGIÓN DE MURCIA

30. Servicio de Pediatría y Servicio de Oftalmología del Hospital "Rafael Méndez". LORCA (Murcia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.A. López Soler.
59. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. García de León González.
89. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Materno Infantil "Virgen de La Arrixaca". MURCIA.
95. Servicio de Pediatría del Hospital "Los Arcos". SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia). Jefe de Servicio: Dra. P. Díez Lorenzo.
105. Servicio de Pediatría del Hospital "San Carlos". MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Martín Caballero.
107. Servicio de Pediatría de la Clínica "Virgen de La Vega". MURCIA. Jefe de Servicio: Dra. M.J. Rubio Pérez.

### PAIS VASCO

7. Servicio de Neonatología del Hospital Donostia. SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. Y. Albisu Andrade.
58. Servicio de Pediatría del Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. A. Delgado Rubio.
66. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Zumárraga. ZUMARRAGA (Guipúzcoa). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. L. Arranz Arana. Jefe de Servicio de Ginecología: Dra. C. Alvarez Leal.

**COMUNIDAD VALENCIANA**

- 33. Servicio de Pediatría del Hospital "Marina Alta". DENIA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Paricio Talayero.
- 46. Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario. EL-CHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Quiles Durá.
- 50. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario "Doctor Peset". VALENCIA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Hernández Marco. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pellicer. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. J. Escandón Álvarez.
- 111. Servicio de Pediatría del Hospital General. REQUENA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. A. Martínez Carrascal.
- 116. Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología, Servicio de Genética y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario "San Juan". ALICANTE. Jefe de Servicio: Dr. M. Moya Benavent.
- 122. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Lluís Alcanyis". XATIVA (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Calvo Rigual. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. G. Presencia Rubio.
- 124. Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. E. Lurbe Ferrer.
- 135. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General. ONTINYENT (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. S. Climent Alberola. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J. Terol Piqueras.
- 139. Servicio de Pediatría del Hospital de La Ribera. ALZIRA (Valencia).

## CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERIODO EN ESTUDIO (2006) Y DISPONIBLES EN EL PERIODO ANTERIOR (1980-2005)

**ANDALUCÍA**

- 1. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil "Carlos Haya". MALAGA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Martínez Valverde. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Abehsera.
- 6. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Juan Ramón Jiménez". HUELVA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. de Estefanía Vázquez. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.M. Garzón Sánchez.
- 45. Servicio de Pediatría del Centro Materno Infantil de la Ciudad Sanitaria "Virgen de Las Nieves". GRANADA. Jefe de Servicio: Dr. J. Moreno Martín.
- 61. Servicio de Pediatría del Hospital "Punta de Europa". ALGECIRAS (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Guerrero Vázquez.
- 70. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal "Valle de los Pedroches". POZOBLANCO (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.
- 76. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Naval "San Carlos". SAN FERNANDO (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Gutiérrez Barrio.

- 128. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Poniente. EL EJIDO (Almería). Jefe de Area Materno-Infantil: Dr. J. Alvarez Aldean.
- 137. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital La Inmaculada. HUERCAL-OVERA (Almería). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Sánchez García. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. L. Aceituno Velasco.

**ARAGÓN**

- 121. Servicio de Pediatría del Consorcio Hospitalario de Jaca. JACA (Huesca).

**PRINCIPADO DE ASTURIAS**

- 17. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Jario. COAÑA (Asturias). Jefe de Sección de Pediatría: Dr. C. Loza Cortina. Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia: Dr. R. Maroto Páez.
- 52. Servicio de Pediatría del Hospital General de Asturias. OVIEDO (Asturias). Jefe de Servicio: Dr. M. Roza Suárez.

**CANARIAS**

- 31. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de Los Volcanes". LANZAROTE (Las Palmas). Jefe de Servicio: Dr. J. Henríquez Esquiroz.
- 60. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil. LAS PALMAS (Las Palmas). Jefe de Servicio: Dr. J. Calvo Rosales.
- 69. Servicio de Pediatría del Hospital Insular "Nuestra Señora de Los Reyes". HIERRO (Santa Cruz de Tenerife).

**CANTABRIA**

- 28. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. SANTANDER (Cantabria). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. J.L. Arce García.

**CASTILLA-LA MANCHA**

- 19. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de Altagracia". MANZANARES (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.M. López Gómez.
- 21. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Ntra. Sra. de Alarcos". CIUDAD REAL. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. I. Condado Rojas.

**CASTILLA Y LEÓN**

- 40. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria "Virgen Blanca". LEON. Jefe de Servicio: Dr. H. González Aparicio.
- 64. Servicio de Pediatría del Hospital General "Río Carrión". PALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. C. Rojo del Nozal.
- 84. Servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario. VALLADOLID. Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Calvo.

**CATALUÑA**

- 37. Servicio de Neonatología de la "Casa de la Maternidad" de la Diputación de Barcelona. BARCELONA. Jefe de Servicio: Dr. X. Carbonell Estrany.
- 63. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Servicio de Genética del Institut Dexeus. BARCELONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Calvo Rigual.

tría: Dr. R. Baraibar Castelló. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J.M. Carrera Maciá.

- 82. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Universitario " Sant Joan " . REUS (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Escribano. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. P. Caballé Busquets.
- 83. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital " Fundació Sant Hospital " . LA SEO D'URGELL (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Carrera i Agustí. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Durán i Argemí.
- 110. Servicio de Pediatría del Hospital de Palamós. PALAMOS (Girona). Jefe de Servicio: Dr. J. Agulló Martí.
- 136. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Comarcal. MORA D'EBRE (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Serrano Aguiar. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. R. Iranzo Balta.

#### **GALICIA**

- 24. Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario " Cristal Piñor " . ORENSE. Jefe de Departamento: Dr. F. Martinón Sánchez.
- 25. Servicio de Pediatría del Hospital " Arquitecto Marcide " . EL FERROL (La Coruña). Jefe de Servicio: Dr. R. Fernández Prieto.
- 78. Servicio de Neonatología del Hospital " Teresa Herrera " . LA CORUÑA. Jefe de Servicio: Dr. G. Rodríguez Valcárcel.
- 92. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital " Montecelo " . PONTEVEDRA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Fontoira Suris. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Calvo Celada. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. M. Carballedo Lugois.
- 127. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Pontevedra. PONTEVEDRA.
- 134. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Do Salnes. VILAGARCIA DE AROUSA (Pontevedra).

#### **LA RIOJA**

- 39. Servicio de Pediatría del Hospital " San Millán " . LOGROÑO. Jefe de Servicio: Dr. L. Alonso Tomás.

#### **COMUNIDAD DE MADRID**

- 22. Servicio de Pediatría, Servicio de Genética y Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica " Nuestra Señora de La Concepción " . MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Ruiz Moreno. Jefe de Servicio de Genética: Dra. C. Ayuso. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J. Díaz Recasens.
- 32. Servicio de Pediatría del Hospital " Doce de Octubre " . MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. Belústegui.
- 34. Servicio de Pediatría del Hospital Militar Central " Gómez Ulla " . MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Serrano Galnares.
- 56. Servicio de Neonatología del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario " Gregorio Marañón " . MADRID. Jefe de Servicio: Dr. V. Pérez Sheriff.
- 93. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GETAFE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. E. Sáez Pérez.
- 96. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario " Príncipe de Asturias " . ALCALA DE HENARES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. E. García de Frías.

112. Servicio de Pediatría del Hospital Central de la Defensa. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. F. Saucedo López.

- 114. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital La Zarzuela. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.A. Alonso Gómez.
- 117. Servicio de Pediatría del Hospital " Madrid " . MADRID. Jefe de Servicio: Dra. S. González Moreno.
- 133. Servicio de Pediatría del Hospital Madrid Montepíncipe. BOADILLA DEL MONTE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. L. Sánchez de León.
- 138. Servicio de Neonatología, Servicio de Ginecología, Servicio de Radiología y Servicio de Laboratorio de USP Clínica San José. MADRID. Jefe de Servicio de Neonatología: Dr. A. García-Sicilia López.

#### **REGIÓN DE MURCIA**

- 35. Servicio de Pediatría del Hospital " Santa Mª del Rosell " . CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. Calvo Celada.
- 103. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal del Noroeste. CARAVACA DE LA CRUZ (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. A. Garrido Sánchez.
- 106. Servicio de Pediatría del Hospital " Naval del Mediterráneo " . CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J. González Pérez.
- 108. Servicio de Pediatría del Hospital Cruz Roja. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fandiño Eguía.

#### **COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA**

- 15. Servicio de Pediatría-Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Virgen del Camino. PAMPLONA (Navarra). Jefe de Sección de Pediatría-Neonatología: Dr. J. Egüés Jimeno. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Ezcurdia Gurpegui.

#### **PAÍS VASCO**

- 41. Servicio de Pediatría del Hospital " Ortiz de Zárate " . VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. A. Borderas Gaztambide.
- 48. Servicio de Pediatría de la Clínica Materna " Ntra. Sra. de La Esperanza " . VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. R. Resines Llorente.
- 54. Servicio de Pediatría del Instituto de Maternología y Puericultura. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. S. Sanz Sánchez.
- 57. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil " Enrique Sotomayor " . CRUCES-BARACALDO (Vizcaya). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Rodríguez Soriano. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Rodríguez Escudero.
- 65. Servicio de Neonatología de la Clínica " Virgen Blanca " . BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. R. Laplana Calvo.

#### **COMUNIDAD VALENCIANA**

- 71. Servicio de Neonatología del Hospital Infantil " La Fe " . VALENCIA. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. C. Canosa.
- 80. Servicio de Pediatría del Hospital " Francisco de Borja " . GANDIA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Rico Gil.
- 118. Servicio de Pediatría de la Clínica " Virgen del Consuelo " . VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Vento Torres.
- 123. Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J. Brines Solanes.

125. Departamento de Pediatría del Hospital Casa de Salud. VALENCIA. Jefe de Departamento: Dr. C.A. Canosa.
131. Servicio de Pediatría del Hospital de La Plana. VILA-REAL (Castellón). Jefe de Servicio: Dr. J. Bonet Arzo.

#### PRINCIPADO DE ANDORRA

101. Servicio de Pediatría del Hospital "Nostra Senyora de Meritxell". ANDORRA. Jefe de Servicio: Dr. M. Medina Rams.

### CENTROS CON DATOS DISPONIBLES ÚNICAMENTE EN EL PERIODO 1976-79 (REFERIDOS SÓLO A RECIÉN NACIDOS VIVOS)

#### ANDALUCÍA

10. Servicio de Pediatría de la Residencia Maternal de la Ciudad Sanitaria de la S.S. "Virgen del Rocío". SEVILLA. Jefe de Servicio: Dr. M. Recasens.

#### CASTILLA-LA MANCHA

11. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Ntra. Sra. del Prado". TALAVERA DE LA REINA (Toledo). Jefe de Servicio: Dr. J. Ruiz Gómez.

#### GALICIA

26. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Hermanos Pedrosa Posada". LUGO. Jefe de Servicio: Dr. A. Morales Redondo.

### CENTROS QUE COLABORARON EN EL PERIODO 1980-2006, Y CUYOS DATOS NO SE INCLUYEN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE SÓLO COLABORARON DURANTE EL PERIODO DE PRUEBA

#### ANDALUCÍA

43. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Virgen del Mar". ALMERIA. Jefe de Servicio: Dr. López Muñoz.
72. Servicio de Pediatría del Hospital General "Santa María del Puerto". PUERTO DE SANTA MARIA (Cádiz). Jefe de Servicio: Dra. A. González del Amo.

#### PRINCIPADO DE ASTURIAS

88. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Enrique Cangas". MURIAS-MIERES (Asturias).

#### EXTREMADURA

49. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Polígono Nueva Ciudad". MERIDA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Arroyo Fernández.

#### COMUNIDAD DE MADRID

67. Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Quero Jiménez.

### CENTROS CUYOS DATOS NO FIGURAN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE NO ENVIARON DATOS DE RECIÉN NACIDOS MUERTOS

#### ANDALUCÍA

42. Servicio de Pediatría del Hospital "Fernando Zamacola". CADIZ. Jefe de Servicio: Dr. J. Toscano Montes de Oca.
47. Servicio de Pediatría del Hospital General "Primo de Rivera". JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Ortiz Tardío.

### CENTROS EN PERIODO DE PRUEBA PARA SU INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2007

#### ISLAS BALEARES

143. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Son Llàtzer. PALMA DE MALLORCA (Baleares). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.A. Hervás. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Marqués.

#### REGION DE MURCIA

35. Servicio de Pediatría del Hospital Santa María del Rosell. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. Calvo Celada.

### CENTROS DE PRÓXIMA INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2007

#### ANDALUCIA

- . Servicio de Pediatría del Hospital Torrecárdenas. ALMERIA.

#### CANARIAS

60. Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Materno-Infantil. LAS PALMAS (Canarias).

#### CASTILLA-LA MANCHA

21. Servicio de Pediatría del Hospital Ntra. Sra. de Alarcos. CIUDAD REAL.

#### CASTILLA Y LEON

- . Servicio de Pediatría del Hospital Campo Grande. VALLADOLID.