

Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos

M.L. Martínez-Frías

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

Profa. Depto. de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

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

L. Cuevas

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

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

Grupo Periférico del ECEMC

Los integrantes del Grupo Periférico del ECEMC aparecen detallados en la Sección VIII de este Boletín.

E. Bermejo-Sánchez

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

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

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

Corresponsal: mlmartinez.frias@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 33-64 (2011)

Summary

Title: Clinical-epidemiological analysis of the newborn infants with congenital defects registered by ECEMC: Distribution by etiology and ethnic groups.

It is presented here the analysis of the main clinical aspects of the infants with congenital defects registered by ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) between 1980 and 2010. Among a total of 2,648,286 newborns surveyed, 39,434 (1.49%) had congenital defects detected during the first 3 days of life. This group of infants with congenital anomalies was distributed according to the clinical presentation of their defects as isolated (73.94%), multiply malformed (13.53%), and syndromes (12.53%). The etiologic distribution of infants with congenital anomalies in the ECEMC showed a 20.47% of genetic cause, 20.28% multifactorial, 1.35% produced by environmental causes, and the etiology of the defects was unknown in the remaining 57.90%.

The secular distribution of the 3 main groups of clinical presentation (isolated, multiply malformed and syndromes) was studied and all of them showed a decreasing trend along the years, probably as a consequence of the impact of the interruption of pregnancy of some affected foetuses. The different types of syndromes identified and their minimal frequency values are also presented, separated by type of cause (Tables 4-10).

Finally, the proportion of cases with birth defects by ethnic groups, first including (Graph 8) and then excluding (Graph 9) two groups of whites, the autochthones and the immigrant whites group. Due to the small samples in most non-white groups, the differences are not statistically significant, except for a significant higher frequency among Gypsies than in the white groups (both native and foreigner), the black group, and the one of Other (including mix groups).

Palabras clave/Key words: Análisis clínico-epidemiológico, ECEMC, defectos congénitos, etiología, grupo étnico / Clinical-epidemiological analysis, ECEMC, congenital defects, etiology, ethnic group.

INTRODUCCIÓN

Con la denominación de “enfermedades raras (ER)”, no se hace referencia a que estas patologías presenten alguna característica extraña o inusitada, sino al concepto numérico de ser muy poco frecuentes en la población. Un número cuyo umbral de máxima frecuencia se ha establecido en Europa en 5 personas afectadas por cada 10.000 individuos de la población. Esa frecuencia tan baja ha sido la causa de que, tradicionalmente, no hayan sido consideradas como un problema sanitario; además dificulta o impide tener experiencia sobre las mismas y, por tanto, sobre su reconocimiento, diagnóstico, pronóstico y manejo médico de las personas afectadas. Una situación que desde hace unos años se ha modificado, de modo que las ER son ahora visibles y objeto de gran interés sanitario y social. En dicho cambio han influido tanto las acciones de las asociaciones de pacientes (como las que integran FEDER¹), como de grupos de investigación y las propuestas institucionales de potenciación de los registros y de los grupos de investigación sobre estas ER²⁻⁴. Por ello, se ha podido constatar que, colectivamente, suponen un gravísimo problema sanitario y social. En este sentido, es de destacar que en nuestro país, el grupo del ECEMC es pionero en el interés sobre las ER, ya que en el año 1976 (cuando el concepto de ER, ni se había imaginado), organizó un registro de niños recién nacidos con malformaciones y otros defectos congénitos, e inició la investigación sobre sus causas².

Cuadro 1. Definición de las alteraciones del desarrollo embrionario/fetal según los conceptos de la Dismorfología

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

Malformación Congénita: Se refiere a las alteraciones intrínsecas del desarrollo embrionario, esencialmente morfológico. Éstas pueden presentar distintas manifestaciones, como:

- a) Alteración de la forma o estructura física normal de un órgano o parte corporal (por ej.: dedos unidos o en exceso, ausencia de extremidades, tetralogía de Fallot, etc.)
- b) Alteración patológica del tamaño normal, tanto por exceso como por defecto, de un órgano o parte corporal (microcefalia, macrocefalia, macrodactilia, etc.)
- c) Alteración de la localización de un órgano o parte corporal (dextrocardia, situs inversus, etc.)

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

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

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

Entre todas las patologías poco frecuentes, se incluye el gran grupo de los defectos congénitos en su definición más amplia (Cuadro 1), ya que alrededor del 2-3% de los niños recién nacidos presentan alteraciones del desarrollo embrionario. Un porcentaje que se incrementa notoriamente si se consideran los tipos de defectos cuya aparición se

produce en forma evolutiva con el crecimiento del niño. En estos casos, el porcentaje puede variar dependiendo del período de seguimiento de los niños, cuyo valor puede alcanzar hasta el 6-7% de los nacimientos si dicho seguimiento se prolonga hasta los cinco o seis primeros años de vida. No obstante, aunque la frecuencia como grupo es alta, la que individualmente presentan los diferentes tipos de defectos, puede ser extraordinariamente baja (en muchos de ellos se cuantifica en menos de un caso por cada millón de nacimientos). Sin embargo, no se puede dejar de considerar que para el niño afectado y sus padres, esa baja frecuencia poblacional ya no cuenta, y lógicamente demandan que su hijo pueda ser atendido adecuadamente. De ahí la importancia de los registros y de la investigación integral de cada tipo de alteración del desarrollo embrionario y fetal para la búsqueda de sus causas y posibles tratamientos.

Sin embargo, ahora que las diferentes ER, aun con todas sus dificultades, están presentes en la sanidad y en la investigación, muchas de las que afectan al desarrollo morfológico, no van a ser objeto de esa investigación. La causa es la forma en que se están abordando las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) debidas a alteraciones fetales, que son mayoritariamente malformaciones y displasias. En nuestro país, la gran mayoría de las interrupciones no se realizan en los hospitales públicos, sino en centros privados concertados. Una concertación, en la que no se ha incluido el seguimiento de un protocolo específico (que se les debería haber proporcionado) para cada una de las IVEs por malformaciones fetales, encaminado al estudio de esos fetos para tratar de identificar la causa de los defectos que presentan (bien sea genética o ambiental). Por tanto, cuando una pareja que en un embarazo anterior optó por realizar una IVE por anomalías fetales, decide tener otro hijo y pregunta por el riesgo de repetición, no se les puede dar información alguna, lo que les sitúa en una difícil tesitura. Esto documenta que la normativa de esta acción sanitaria no debe limitarse a proporcionar a las parejas las vías para la mera realización del aborto, sino que debe ampliarse, de modo que sea posible proporcionarles la información necesaria (basada en la investigación de esos fetos con alteraciones) para que esa difícil situación no tenga que volver a producirse. En otras palabras, que incluya la acción de prevención. Aunque esta situación ya la hemos expuesto en otros artículos⁵ y a diferentes autoridades sanitarias, debemos insistir en exponerla al no haber obtenido resultado alguno hasta la fecha.

En este apartado del Boletín se muestran los datos sobre los aspectos clínicos de los recién nacidos con defectos congénitos acumulados en la base de datos del ECEMC incluyendo los del último año (2010). La metodología y estructura de las tablas y gráficas es la misma de los Boletines anteriores, incluyendo los Cuadros en los que se definen los distintos aspectos. Sólo se va a describir la población estudiada, con algún párrafo explicando las técnicas de análisis estadísticos utilizadas, y se comentarán los resultados más relevantes que se observen al aumentar la población al incluir la correspondiente a los nacimientos del año 2010. No obstante, remitimos al lector interesado en conocer con más detalle la metodología clínica que se sigue en el ECEMC, a esta misma sección del Boletín del año 2008⁶.

MATERIAL

Población estudiada

La información nueva que se incluye en este trabajo corresponde a los 87.086 recién nacidos consecutivos analizados durante el año 2010, de los que 930 presentaron defectos congénitos mayores o menores detectados durante los 3 primeros días de vida, lo que implica una frecuencia de 1,07%. Por tanto, al añadir estos datos al total de población acumulada en el registro del ECEMC correspondiente al total de nacimientos (vivos y muertos), la población que se analiza en este Boletín corresponde al período 1980-2010, y equivale a 2.648.286 niños recién nacidos. De ellos, en 39.434 niños se detectaron defectos congénitos mayores y/o menores/leves, dando una frecuencia global de 1,49%. Sin embargo, como puede apreciarse en el capítulo de vigilancia epidemiológica de este Boletín⁷, la frecuencia muestra una

tendencia de descenso desde el año 1986, debido al impacto del diagnóstico prenatal seguido de la interrupción de muchos de los embarazos con fetos afectados.

Es importante recordar además que el ECEMC es un sistema dinámico, por lo que si en alguno de los niños registrados en años anteriores se identificara posteriormente algún otro defecto que no se incluyó en la primera descripción, siempre es posible agregar la nueva información a la base de datos, lo que permite mantener ésta actualizada. Además, en muchas ocasiones se puede establecer el diagnóstico de algunos casos de años anteriores, porque si han surgido nuevos conocimientos se revisan los casos acumulados a los que se pueden asignar nuevos diagnósticos. Por otra parte, puede ocurrir que se hayan recibido del hospital correspondiente datos complementarios que se necesitaban para confirmar el diagnóstico. Por esto, la información sobre los diferentes síndromes que se exponen en cada Boletín, no sólo cambian por la población añadida, sino por la permanente actualización de la base de datos según se ha expuesto. No se debe olvidar que el objetivo más importante de la investigación del ECEMC es conocer las causas en cada uno de los niños afectados, para ofrecer a las familias una información adecuada sobre lo que tiene el niño, su pronóstico y las posibilidades médicas que existan, junto con la existencia, o no, de riesgo de repetición en otros hijos y en otros miembros de la familia.

MÉTODOS

1. Análisis de frecuencias

Dado que el ECEMC se inició hace más de siete lustros, al analizar las frecuencias de cualquier tipo de defectos por años o períodos más amplios, es necesario considerar un período de referencia en el que las frecuencias tuvieran un comportamiento estable. Ese período ofrece la frecuencia basal de cada defecto en nuestra población, y se denomina *período base* (o basal). Para distintos tipos de malformaciones la frecuencia basal varía de unas poblaciones a otras⁸. En el ECEMC, el *período base* es el comprendido entre los años 1980-1985, fecha anterior a la posibilidad legal para realizar una IVE por defectos fetales en España, y en el que las frecuencias no mostraron variaciones. Por tanto, todos los análisis de las frecuencias en los años posteriores se realizan siempre en comparación con este período.

Metodología del análisis estadístico

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

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

2. Definición de los Grupos étnicos y de los Inmigrantes

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

RESULTADOS

1. Análisis por tipo de presentación clínica y su importancia para el diagnóstico prenatal ecográfico

En la *Tabla 1* se distribuye el total de niños recién nacidos con defectos congénitos en los tres grandes grupos de presentación clínica (*Cuadro 2*). Las tres proporciones siguen siendo casi idénticas a las del año pasado. En la *Gráfica 1*, se muestra la distribución temporal de los grupos de niños según si tenían una sola alteración del desarrollo (aislados), los que tenían varias (polimalformados) y dos grupos más que corresponden al total de síndromes y al grupo de síndromes tras excluir el síndrome de Down. Esta separación se ha realizado porque al ser tan frecuente el síndrome de Down, al incluirlo junto al resto de síndromes condiciona fuertemente la distribución del total. Al igual que en años anteriores, todos los grupos muestran una tendencia de disminución de las frecuencias desde el período base, que es estadísticamente muy significativa y más acusada en la distribución de los casos aislados, ya que muestra una disminución promedio de más de 57 casos por cada 10.000 nacimientos en el paso de un período a otro. Este descenso se considera que es fundamentalmente debido al impacto de las IVEs de ciertos fetos con defectos.

Tabla 1. Distribución por tipo de presentación clínica de los niños con defectos congénitos registrados en el periodo analizado

Grupos	Período 1980-2010	
	N.º	%
Aislados	29.157	73,94
Polimalformados	5.334	13,53
Síndromes	4.943	12,53
Total niños con defectos congénitos	39.434	100

Cuadro 2. Grupos de niños por tipo de presentación clínica de sus defectos congénitos

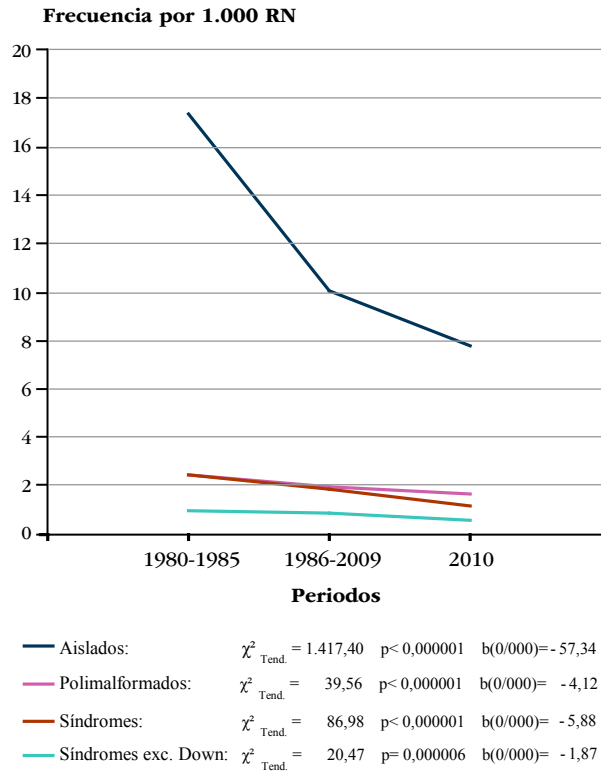
Aislados: Son niños que presentan un solo defecto congénito.

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

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

Secundarios: Se refiere a aquellos defectos que, en realidad, no son alteraciones primarias (o intrínsecas) del desarrollo de la estructura de que se trate, sino que se producen como consecuencia de la presencia de otro defecto, que sería la auténtica alteración primaria del desarrollo. Por ejemplo, la ausencia de partes de las extremidades como consecuencia de una alteración vascular que impidió un flujo sanguíneo adecuado, dando lugar a la amputación de la parte distal, o la deformidad posicional de los pies con apariencia de pies zambos, motivada por la inmovilidad provocada por una espina bífida, o cualquier otro proceso, sea interno o externo.

Gráfica 1. Distribución de los recién nacidos con defectos congénitos por tipo de presentación clínica, en tres periodos de tiempo



En la [Tabla 2](#) se muestra la distribución por presentación clínica de cada uno de los 17 tipos de defectos que se vienen estudiando cada año. Esta información es importante para conocer la frecuencia con la que cada uno se presenta asociado a otros defectos, así como los que no son auténticas malformaciones sino que son secundarios a la presencia de otros defectos ([Cuadro 2](#)). Este conocimiento es fundamental para el diagnóstico prenatal ecográfico, ya que si se identifica alguna de estas aparentes malformaciones, supone una gran ayuda saber si es secundaria e indagar la existencia de otra primaria, o saber si se asocia, o no, con mucha frecuencia a otras alteraciones del desarrollo. Como ejemplo, se puede comentar la diferencia que implica identificar un defecto como la anoftalmia/microftalmia, cuya presentación aislada es sólo del 11,21%, o bien detectar una gastrosquisis cuya manifestación aislada es del 91,94%. Por tanto, toda la información que contiene esta [Tabla 2](#), es de utilidad para el diagnóstico prenatal, porque orienta sobre la necesidad de realizar un examen más detallado y especialmente dirigido. Aspectos que son esenciales para ofrecer una mejor información a la pareja sobre la alteración detectada y sus potenciales implicaciones. Además, porque también permite evaluar la probabilidad de que el tipo de alteraciones que presente el feto se asocie con afectaciones neurológicas. De hecho, como se mostró en otro Boletín⁹, algunos defectos, como la hidrocefalia, si se presenta en un feto en el que se observa un cuadro polimalformativo desconocido, la proporción de esos niños que desarrollaría retraso psicomotor/mental es, al menos, del 6,11%, pero si se presenta como parte del patrón de malformaciones de síndromes conocidos, el retraso psicomotor/mental lo tendría al menos el 16,11% de esos niños.

Tabla 2. Distribución de 17 defectos congénitos seleccionados, por tipo de presentación clínica (aislados, secundarios a otros defectos, polimalformados y síndromes). Período: 1980-2010

Malformación	Aislados (a)		Secundarios		Polimalformados		Síndromes		Total (b)
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	
Anencefalia	290	87,61	1	0,30	36	10,88	4	1,21	331
Espina bífida	509	76,43	0	0,00	124	18,62	33	4,95	666
Encefalocele	51	35,92	0	0,00	59	41,55	32	22,54	142
Hidrocefalia	169	18,13	165	17,70	373	40,02	225	24,14	932
Anoftalmía o microftalmía	48	11,21	5	1,17	231	53,97	144	33,64	428
Anotia/Microtia (c)	231	58,93	0	0,00	125	31,89	36	9,18	392
Fisura paladar	539	47,53	191	16,84	267	23,54	137	12,08	1.134
Labio Leporino ± fis.paladar	992	73,59	1	0,07	231	17,14	124	9,20	1.348
Atresia/estenosis de esófago	257	52,13	0	0,00	186	37,73	50	10,14	493
H. diafragmática	280	65,57	0	0,00	121	28,34	26	6,09	427
Atresia/estenosis de ano/recto	239	44,10	0	0,00	250	46,13	53	9,78	542
Hipospadias	3.434	87,94	0	0,00	400	10,24	71	1,82	3.905
Onfalocele	117	46,80	0	0,00	83	33,20	50	20,00	250
Gastroquisis	114	91,94	0	0,00	9	7,26	1	0,81	124
Reducción de extremidades	751	50,13	3	0,20	484	32,31	260	17,36	1.498
Defecto de la pared corporal (d)	7	18,42	0	0,00	31	81,58	0	0,00	38
Agnesia renal bilateral	47	53,41	0	0,00	37	42,05	4	4,55	88

(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".

2. Evolución secular por tipo de presentación clínica

El conjunto de alteraciones del desarrollo que se producen durante el período de formación de los primordios de todos los órganos son las más graves, y también las que más se presentan en patrones afectando a múltiples órganos. Unos resultados que son lógicos porque –como se indica en el Cuadro 3– ocurren cuando el embrión es una unidad de desarrollo en la que se está produciendo la diferenciación de los campos de desarrollo de los primordios de todas las estructuras corporales. Una diferenciación que se realiza durante las cuatro primeras semanas del embarazo, es decir, desde la fecundación (que son seis semanas contando desde el primer día de la última regla), un período que se denomina *blástogénesis*.

Cuadro 3. Períodos morfogenéticos y tipos de alteraciones del desarrollo que se producen en cada uno de ellos

Blastogénesis: Se denomina así al período correspondiente a los 28 primeros días desde la formación del cigoto. Durante este período se produce la diferenciación de los primordios de todos los órganos del futuro niño, por lo que se considera que todo el embrión es una unidad de desarrollo morfogenético: el campo (unidad) de desarrollo primario (*Primary developmental field*).

Las alteraciones del desarrollo que se producen en este período, son malformaciones muy graves, frecuentemente letales, afectan a la línea media embrionaria, y suelen afectar a muchos órganos.

Organogénesis: Este período abarca las cuatro semanas siguientes (de la 5.^a a la 8.^a, ambas inclusive). Durante este tiempo se desarrollan los primordios de los diferentes órganos. Así, al final de la 8.^a semana del desarrollo termina la morfogénesis (y, por tanto, el período embrionario) y comienza el período fetal.

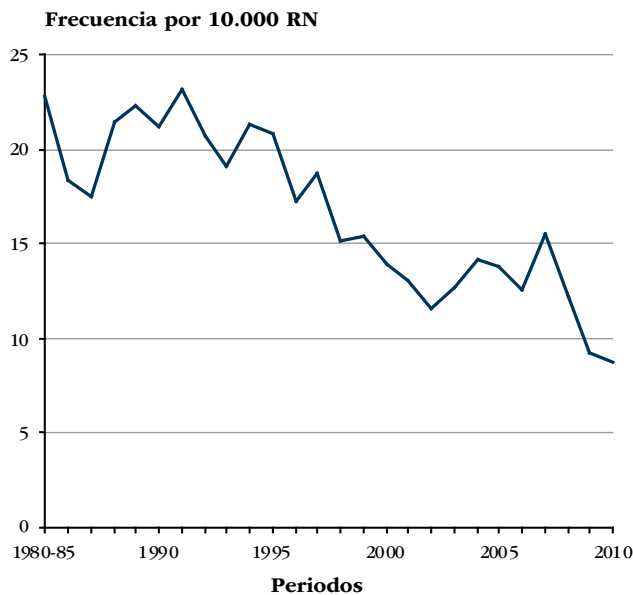
Las malformaciones que se producen durante la organogénesis, suelen ser proporcionalmente menos graves y letales que en la blastogénesis, y con más frecuencia afectan a un solo órgano o sistema.

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

En el Comentario Editorial de este número del Boletín se muestra, en una forma magistral, un ejemplo de la complejidad regulatoria del desarrollo del sistema nervioso en este período. En consecuencia, las malformaciones que se producen durante este período inicial del desarrollo (blastogénesis) son las que mejor se detectan mediante el diagnóstico prenatal ecográfico, por lo que son la que más fácilmente serán objeto de una IVE.

De hecho, en la **Gráfica 2** se aprecia la tendencia decreciente a lo largo del tiempo de la frecuencia de los defectos blastogénicos, aunque con mayor intensidad desde el año 1995, momento en el que su frecuencia era de 20,83 por cada 10.000 nacimientos, mientras que en el año 2010 es de 8,73 por 10.000.

Gráfica 2. Distribución anual de la frecuencia de recién nacidos con algún defecto blastogénico



Prueba de tendencia lineal:

$$\chi^2_{Tend.} = 256,93 \quad p < 0,000001 \quad b(0/000) = -0,51$$

$$\chi^2_{Desv.} = 53,81 \quad p = 0,0005$$

3. Análisis etiológico

En la **Tabla 3** se muestra la distribución de los 39.434 recién nacidos con defectos congénitos, según las diferentes categorías de causas (**Cuadro 4**). Es importante aclarar que no todos los casos en los que se conoce la causa son síndromes, ya que hay malformaciones aisladas causadas por mutaciones dominantes o recesivas como, por ejemplo, los diferentes tipos de sindactilias, ectrodactilias o algunos tipos de microcefalia, entre otras. En esta misma tabla se muestra también el grupo considerado de causa desconocida, que representa el 57,90% del total.

No obstante, si en este grupo incluimos los de causa multifactorial el porcentaje asciende al 78,18%, muy similar al del año 2009, que era de 78,21%, mostrando pocas variaciones con respecto a los datos obtenidos en los últimos años. Esta similitud se entiende considerando los siguientes aspectos: primero, porque las causas más frecuentes de los defectos congénitos son las alteraciones cromosómicas que, a su vez, son las que más contribuyen a las IVEs (sobre todo las alteraciones numéricas); segundo, porque el incremento en la identificación de alteraciones estructurales que hoy se detectan con las nuevas tecnologías de citogenética molecular, son aún tan poco frecuentes (posiblemente porque no siempre es posible utilizar algunas de esas técnicas), que no llegan a compensar el descenso motivado por las IVEs; tercero, porque los síndromes con malformaciones causados por alteraciones génicas que se identifican al nacimiento, tienen frecuencias muy bajas (menores de 0,3 por 10.000), como se aprecia en las **Tablas 4-7**.

Tabla 3. Distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida

Causas	Período 1980-2010	
	N.º	%
GENÉTICA		
Autosómica dominante	2.118	5,37
Autosómica recesiva	707	1,79
Gen contiguo-microdelección	103	0,26
Sínd. Secuencias repetitivas de ADN	19	0,05
Otras etiologías génicas	1.657	4,20
Cromosómica	3.468	8,79
Total de causa genética	8.072	20,47
AMBIENTAL		
Alcohol	45	0,11
Diabetes	67*	0,17
Infecciones	34	0,09
Medicamentos	69*	0,17
Otros factores ambientales	318	0,81
Total de causa ambiental	532*	1,35
MULTIFACTORIAL	7.998	20,28
CAUSA DESCONOCIDA	22.832	57,90
GRAN TOTAL	39.434	100

(*) Un recién nacido tiene Embriofetopatía por diabetes materna y por exposición prenatal a Carbamazepina.

Cuadro 4. Grupos de causas conocidas

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 4. Síndromes autosómicos dominantes por 10.000 RN (1980-2010)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Aase	19q13.2	1	0,004
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	3	0,011
Acondroplasia	4p16.3	60	0,227
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado	—	1	0,004
Adams-Oliver	—	15	0,057
Afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite (descrito por Martínez-Frías)	—	1	0,004
Agenesia-displasia urogenital	10q11.2; 22q13.31	1	0,004
Albinoidismo	—	1	0,004
Aniridia	11p13	1	0,004
Aniridia-plus	—	1	0,004
Apert	10q26	20	0,076
Apert con mutación en gen FGFR2	10q26	1	0,004
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A (Síndrome de Gordon-camptodactilia, paladar hendido y pie zambo)	—	5	0,019
Atelosteogénesis tipo I	I:3p14.3	1	0,004
Beals	5q23-q31	5	0,019
Blefarofimosis, blefaroptosis y epicantus	T-1:3q23	5	0,019
Branquio-óculo-facial	6p24	1	0,004
Branquio-oto displasia	1:—; 2:1q31; 3:14q23	1	0,004
Branquio-oto-renal	1:8q13.3; 2:19q13.3	1	0,004
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 5p13.3-p13.2	2	0,008
Braquidactilia tipo B	1:9q22; 2:17q22	3	0,011
Braquidactilia tipo C	20q11.2	5	0,019
Cardio-facio-cutáneo (CFC)	7q34; 12p12.1; 15q21; 19p13.3	1	0,004
Crouzon	10q26	25	0,094
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,004
Descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	1:1q42.2-q43; 2:6q14.1; 3:17p13.3-p13.1	1	0,004
Discondrosteosis de Leri-Weill	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	1	0,004
Disostosis cleido-craneal	6p21	12	0,045
Disostosis espándilo-costal	—	2	0,008
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,004
Displasia espándilo-epifisaria dominante	12q13.11-q13.2	3	0,011
Displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	—	1	0,004
Displasia tanatofórica de tipo no determinado	4p16.3	8	0,030
Displasia tanatofórica tipo I con mutación K650E (correspondiente a displasia tanatofórica tipo II)	4p16.3	1	0,004
Displasia tanatofórica tipo I con mutación R248C	4p16.3	1	0,004
Displasia tanatofórica tipo I sin estudio molecular	4p16.3	10	0,038
Displasia tanatofórica tipo II sin estudio molecular	4p16.3	4	0,015
Ectrodactilia + alteraciones ectodérmicas, de tipo no determinado, autosómico dominante	—	1	0,004
Ectrodactilia-aplasia de peroné/cúbito	—	1	0,004
EEC tipo 3 con mutación en gen TP63	3q27	1	0,004

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

Tabla 4. Síndromes autosómicos dominantes por 10.000 RN (1980-2010) (cont.)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
EEC tipo no determinado	T-1:7q11.2-q21.3; T-3*:3q27	1	0,004
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	10	0,038
Enfermedad de Rendu-Osler tipo 2	12q11-q14	1	0,004
Epidermolisis bullosa autosómica dominante de tipo no determinado	3p21.3; 12q13; 17q12-q21; 17q11-qter	1	0,004
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Bart (con aplasia de cutis)	13q11-q12	1	0,004
Epidermolisis bullosa simple	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21; 17q11-qter	2	0,008
Epidermolisis bullosa simple tipo II (Koebner)	12q13; 17q12-q21	1	0,004
Eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa	12q13; 17q21-q22	1	0,004
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34; 16p13.3	9	0,034
Exostosis múltiples tipo no determinado	T-I:8q24.11-q24.13; T-II:11p12-p11; T-III*:19p	1	0,004
Freeman-Sheldon (Artrogriposis distal DA2A)	17p13.1	3	0,011
Greig	7p13	5	0,019
Hay-Wells	3q27	3	0,011
Hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,004
Holt-Oram	12q24.1	5	0,019
Ictiosis vulgar o simple	1q21	1	0,004
Kabuki	12q12-q14	2	0,008
Kingston	—	3	0,011
Klein-Waardenburg	2q35	1	0,004
Laurin-Sandrow	14q13	1	0,004
Linfedema hereditario tipo IA (Enfermedad de Milroy)	5q35.3	1	0,004
Mano-pie-genital	7p15-p14.2	1	0,004
Marfan (aracnodactilia)	15q21.1	4	0,015
Microftalmía-catarata	T-1:16p13.3; T-3-; T-4:22q11.2-q13.1	2	0,008
MMT (Feingold) (microcefalia, fistula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	2p24.1	2	0,008
Muenke	4p16.3	1	0,004
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	17q11.2	3	0,011
Noonan	1:12q24.1; 3:12p12.1; 4:2p22-p21; 5:3p25; 6:1p13.2; 7:7q34	5	0,019
Noonan con mutación en gen PTPN11	12p24.1	2	0,008
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II A	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,011
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,015
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	7q22.1; 17q21.31-q22	7	0,026
Paquioniquia	T-1,T-2:12q13; 17q12.q21	1	0,004
Pfeiffer sin estudio molecular	8p11.2-p11.1; 10q26	7	0,026
Poliquistosis renal del adulto	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	3	0,011
Proteus	14q32.32	1	0,004
Pseudoartrosis de clavícula	—	1	0,004
Pterigium poplíteo	1q32-q41	2	0,008
Saethre-Chatzen	7p21; 10q26	4	0,015
Sorsby	22q12.1-q13.2	1	0,004

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

Tabla 4. Síndromes autosómicos dominantes por 10.000 RN (1980-2010) (cont.)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Stickler tipo no determinado	T-I:12q13.11-q13.2; T-II:1p21; T-III:6p21.3	3	0,011
Townes-Bröcks	16q12.1	10	0,038
Treacher-Collins	5q32-q33.1	18	0,068
Triada de Currarino	7q36	1	0,004
Van Der Woude	I:1q32-q41; II:1p34	3	0,011
Waardenburg tipo I	2q35	2	0,008
Waardenburg tipo no determinado	I:2q35; II A:3p14.1-p12.3; II B:1p21-p13.3; II C:8p23; II D:8q11; II E:22q13; III:2q35; IV B:20q13.2-q13.3; IV C:22q13	10	0,038
Total de síndromes autosómicos dominantes		365	1,378

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

Tabla 5. Síndromes autosómicos recesivos por 10.000 RN (1980-2010)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Acidemia metilmalónica	6p21	2	0,008
Acidemia propiónica	3q21-q22; 13q32	1	0,004
Acidosis láctica	2p11.2	1	0,004
Acondrogénesis tipo I-A	14q31-q32	1	0,004
Acrocallosal	7p13	2	0,008
Adrenogenital	6p21.3	46	0,174
Aicardi-Goutieres 4	19p13.13	1	0,004
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.13; T-III:9p23; T-IV:5p13.3	7	0,026
Anemia de Fanconi tipo no determinado	T-A:16q24.3; T-B:Xp22.2; T-C:9q22.3; T-D1:13q12.3; T-D2:3p25.3; T-E*:6p22-p21; T-F*:11p15; T-G*:9p13; T-I:15q25-q26; T-J:17q22; T-L:2p16.1; T-M:14q21.3; T-N:16p12; T-O:17q22; T-P:16p13	2	0,008
Atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia	—	2	0,008
Bartsocas-Papas (Pterigium poplíteo recesivo letal)	—	1	0,004
Bowen-Conradi	12p13.3	2	0,008
C (trigonocefalia de Opitz)	3q13.13	2	0,008
Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica)	2q31.1; 17q11-qter	4	0,015
Carpenter	6p11	1	0,004
Casamassima	—	5	0,019
CDG (Defecto congénito de glicosilación) tipo no determinado	1A:16p13.3-p13.2 1B:15q22-qter 1C:1p22.3 1D:3q27 1E:20q13.13 1F:17p13.1-p12 1G:22q13.33 1H:11pter-p15.5 1I:9q22 1J:11q23.3 1K:16p13.3 1L:11q23 1M:9q34.11 1N:3p21.1 1O:1q22 1P:13q14.2 1Q:4q12 2A:14q21 2B:2p13-p12 2C:11p11.2 2D:9p13 2E:16p 2F:6q15	3	0,011
Cerebro-hepato-renal (Zellweger)	1q22; 1p36.2; 1p36.32; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3; 22q11.21	9	0,034
COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético)	I:10q11; *II:19q13.2-q13.3; *IV:19q13.2-q13.3	1	0,004
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva	T-1:6q22-q24; T-2:1q42; T-3*:2q31	4	0,015
Costilla corta-polidactilia descrito por Martínez-Frías	—	2	0,008
Costilla corta-polidactilia tipo no determinado	—	4	0,015
De «cartilage-hair hypoplasia» (McKusick)	9p21-p12	1	0,004
De persist. deriv. müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof.)	—	2	0,008
Defecto congénito de glicosilación tipo Ij	11q23.3	1	0,004
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado Autosómica Recesiva	—	1	0,004

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

Tabla 5. Síndromes autosómicos recesivos por 10.000 RN (1980-2010) (cont.)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Descrito por Cumming	—	2	0,008
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado	I:19q13; II:15q26.1; III:7p22; IV:17p13,2	2	0,008
Disostosis espón-dilo-torácica (Jarcho Levin)	T1:19q13	6	0,023
Displasia cifomélica	—	1	0,004
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	—	1	0,004
Displasia mesomélica tipo Langer	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	4	0,015
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama	9q31	1	0,004
Dyggve-Melchior-Clausen / Smith-McCort	18q12-q21.1	1	0,004
Ellis Van Creveld	4p16	9	0,034
Enanismo diastrófico	5q32-q33.1	3	0,011
Enfermedad de Gaucher (Glicoesfingolipidosis)	I,II,III:1q21	1	0,004
Enfermedad de Niemann-Pick	A,B:11p15.4-p15.1; C1:18q11-q12; C2:14q24.3	1	0,004
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Hallopeau-Siemens	3p21.3; 11q22-q23	1	0,004
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado	1q25-q31; 1q32; 2q31.1; 3p21.3; 8q24; 10q24.3; 11q22-q23; 17q11-qter; 17q12-q21; 18q11.2	5	0,019
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado	18q11.2;17q11-qter;1q32;1q25-q31;10q24.3;2q31.1	3	0,011
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado	1:3p21.3;11q22-q23: 2:—	4	0,015
Epilepsia dependiente de piridoxina	5q31	1	0,004
Esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales	—	1	0,004
Fanconi (Pancitopenia)	16q24.3	2	0,008
Fibrocondrogénesis	11p21	1	0,004
Fibrosis quística (mucoviscidosis)	7q31.2; 19q13.1	7	0,026
Fraser (Criptoftalmos)	4q21.21; 13q13.3	8	0,030
Fraser con mutación en FREM2	13q13.3	1	0,004
Fryns	—	1	0,004
Gangliosidosis GM1	I,II,III:3p21.33	3	0,011
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	17q25.2-q25.3	1	0,004
Hidroletalus	11q24.2	1	0,004
Hiperglicinemia no cetónica	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	2	0,008
Hipofosfatasa	1p36.1-p34	3	0,011
Hipoplasia pontocerebelosa tipo I	14q32	4	0,015
Hipoplasia pulmonar primaria autosómica recesiva	—	1	0,004
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva	4p16.2; 11p11.2-p11.1	6	0,023
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	—	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica no bullosa autosómica recesiva	I:14q11.2; 17p13.1	3	0,011
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR	14q11.2	8	0,030
Ictiosis recesiva de tipo no determinado	I:14q11.2; II:2q34; III:19p13.12; IV:14q11.2;17p13.1;10q23.31; V:17p13.2-p13.1	3	0,011
Ictiosis tipo feto arlequín	2q34	1	0,004

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

Tabla 5. Síndromes autosómicos recesivos por 10.000 RN (1980-2010) (cont.)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Jeune	15q13	9	0,034
Johanson-Blizzard	15q15-q21.1	1	0,004
Joubert-Boltshauser	I:9q34.3; II:11p12-q13.3;11q13; III:6q23.3; IV:2q13; V:12q21.32; VI:8q21.13-q22.1; VII:16q12.2; VIII:3q11.2; IX:4p15.3	1	0,004
Kartagener	9p21-p13	2	0,008
Kaufman-McKusick - Hidrometrocolpos - polidactilia	20p12	1	0,004
Larsen (autosómico recesivo)	—	1	0,004
Leprechaunismo	19p13.2	2	0,008
Martínez-Frías (fístula traqueoesofágica, anom. gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino)	6q22.1	2	0,008
Meckel-Gruber	T-1:17q23; T-2*:11q13; T-3*:8q21.13-q22.1; T-4:12q21.3; T-5:16q12.2; T-6:4p15.3; T-7:3q22	17	0,064
Miopatía centrotubular	—	1	0,004
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	2q22	2	0,008
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva	1q42.1	2	0,008
Mucopolipidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	12q23.3	1	0,004
Mucopolisacaridosis tipo IH (Hurler)	4p16.3	2	0,008
Mulibrey	17q22-q23	1	0,004
Netherton	5q32	1	0,004
Neu-Laxova	—	2	0,008
Oberklaid-Danks	3q13.13	1	0,004
Oro-facio-digital tipo II (Möhr)	—	5	0,019
Osteogénesis imperfecta tipo II B Autosómica Recesiva	3p22	2	0,008
Peters-Plus	13q12.3	3	0,011
Pierson	3p21	1	0,004
Poliquistosis renal infantil	6p21.1-p12	29	0,110
Ritscher-Schinzel	—	1	0,004
Robinow autosómico recesivo	9q22	2	0,008
Rogers (atresia de esófago+anoftalmía)	3q26.3-q27	1	0,004
Saldino-Noonan	—	2	0,008
Schwartz-Jampel	1p36.1	1	0,004
Shwachman	7q11	1	0,004
Smith-Lemli-Opitz	11q12-q13	13	0,049
Stüve-Wiedemann	5p13.1	2	0,008
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR)	1q21.1	6	0,023
Walker-Warburg	1A:9q34.1; 2A:14q24.3; 3A:1p34.1; 4A:9q31-q33; 5A:19q13.3; 6A:22q12.3-q13.1	9	0,034
Warburg-Micro	2q21.3	1	0,004
Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo	5q12.2-q13.3	4	0,015
Total de síndromes autosómicos recesivos		344	1,299

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

Tabla 6. Síndromes con otras etiologías génicas (*) por 10.000 RN (1980-2010)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Aarskog	Xp11.21	1	0,004
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	—	10	0,038
Aicardi	Xp22	4	0,015
Albinismo tipo no determinado	—	7	0,026
Artrogriposis múltiple distal	I:9p13.2-p13.1; II:9p13.2-p13.1,11p15.5,17p13.1	5	0,019
Asociación Phaces (Síndrome de Pascual-Castroviejo)	—	2	0,008
Atrofia muscular espinal	—	1	0,004
Brachmann-De Lange	I:5p13.1; II:Xp11.22-p11.21; III:10q25	22	0,083
Cayler con región 22q11.2 no estudiada	22q11.2	7	0,026
Cayler sin microdelección en región 22q11.2	—	1	0,004
Coffin-Siris	—	1	0,004
Condrodisplasia de tipo no determinado	—	80	0,302
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	—	1	0,004
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,004
Condrodisplasia punctata tipo no determinado	—	3	0,011
Condrodistrofia punteada 2 ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünemann)	Xp11.23-p11.22	4	0,015
Cutis laxa tipo no determinado	I:11q13; 14q32.1; IIA:12q24.3; IIB:17q35.3; 3:7q11.2; 14q32.1	1	0,004
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	—	2	0,008
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	—	1	0,004
Defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	—	4	0,015
Déficit de proteína C	2q13-q14	1	0,004
Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípico con sordera) tipo no determinado	—	1	0,004
Desorganización	—	1	0,004
Disostosis acrofacial tipo no determinado	—	2	0,008
Disostosis frontonasal acromélica	—	1	0,004
Displasia craneotelenfálica	—	1	0,004
Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada a X recesiva	Xq12-q13.1	2	0,008
Displasia ectodérmica tipo no determinado	—	4	0,015
Displasia espínulo-epifisaria de tipo no determinado	—	3	0,011
Displasia espínulo-epi-metáfisaria de tipo no determinado	—	2	0,008
Displasia metatrópica de tipo no determinado	—	1	0,004
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	19	0,072
Distrofia muscular de tipo no determinado	—	4	0,015
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; V:—; VI:1p36.3-p36.2; VII:5q23-17q21.31-q22;7q22.1; VIII:12p13	1	0,004
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozłowski)	—	1	0,004
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	—	2	0,008

T: Tipo

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

Tabla 6. Síndromes con otras etiologías génicas (*) por 10.000 RN (1980-2010) (cont.)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	—	1	0,004
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	—	11	0,042
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado	3p21.3; 11q22-q23	1	0,004
FG	1:Xq13; 2:Xq28; 3,5:Xp22.3; 4:Xp11.4	1	0,004
Gollop	—	1	0,004
Goltz	Xp11.23	4	0,015
Hallermann-Streiff	6q21-q23.2	2	0,008
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado)	—	10	0,038
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado	—	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica no bullosa con herencia no determinada	—	1	0,004
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	—	16	0,060
Incontinencia pigmentaria	Xq28	12	0,045
Insensibilidad parcial a los andrógenos	Xq11.q12	1	0,004
Klippel-Trenaunay-Weber	8q22.3	19	0,072
Larsen (modo de herencia no determinado)	2:3p14.3	5	0,019
Melanosis neurocutánea	—	1	0,004
Miopatía miotubular	1:Xq28; 2:19p13.2,12q21,3p25.3; 3:2q14	1	0,004
Miopático no definido	—	4	0,015
Nager	9q32	2	0,008
Óculo-cerebro-renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,008
Opitz-GBBB	22q11.2; Xp22	5	0,019
Oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,011
Oro-facio-digital tipo no determinado	—	1	0,004
Osteogénesis imperfecta de tipo no determinado con mutación GLY1046SER	17q21.31-q22	1	0,004
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,045
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22; 3p22	19	0,072
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,008
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	1p34; 3p22; 3p24.1-p22; 4q21.3; 7q22.1; 15q21-q22; 17q21.31-q22	10	0,038
Oto-palato-digital tipo I	Xq28	1	0,004
Parkes-Weber	5q13.3	1	0,004
Pfeiffer-Kapferer	—	1	0,004
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	—	1	0,004
Pterigium múltiple letal	2q33-q34,2q24-q32	2	0,008
Pterigium múltiple no letal	1:2q33-q34	1	0,004
Pulgar aducto (modo de herencia no determinado)	—	1	0,004
Robinow (modo de herencia no determinado)	1:-; 2:9q22	1	0,004

T: Tipo

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

Tabla 6. Síndromes con otras etiologías génicas (*) por 10.000 RN (1980-2010) (cont.)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Silver-Russell	7p11.2; 11p15.5	1	0,004
Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22; Xp22.3-p22.2	2	0,008
Variante de síndrome de Adams-Oliver	—	1	0,004
VATER+Hidrocefalia	10q23.31	1	0,004
Total de síndromes con otras etiologías génicas		367	1,386

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

Tabla 7. Síndromes de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental o imprinting genómico por 10.000 RN (1980-2010)

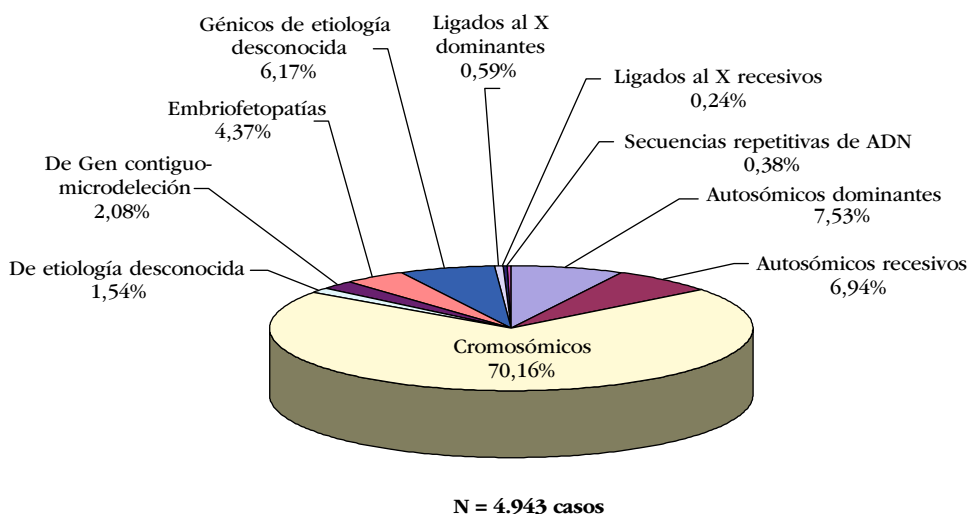
	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Con estudio molecular	N.º	Por 10.000
Síndrome de Wiedemann-Beckwith (Total)		10	38*	0,144
– Sin estudio molecular	11p15.5	0	28	0,106
– Con hipometilación del dominio KvDMR	11p15	3	3	0,011
– Por hipometilación anormal en la región del centro de imprinting centromérico (IC2)	11p15.5	3	3	0,011
– Con disomía uniparental (Hipometilación del dominio KvDMR e Hipermetilación del dominio H19DMR)	11p15.5	1	1	0,004
– Con estudio molecular normal	11p15.5	1	1	0,004
– Por hipometilación en centro de imprinting centromérico (IC2) e hipermetilación en centro de imprinting Telomérico (IC1)	11p15.5	1	1	0,004
– Por metilación aberrante del gen LIT (RCN-Q10T1)	11p15.5	1	1	0,004
Espectro velo-cardio-facial (Total)		29	32*	0,121
– Con microdelección en región 22q11.2	22q11.2	25	25**	0,094
– Con estudio de la microdelección negativo	—	4	4	0,015
– Sin estudio de la microdelección	—	0	3	0,011
Síndrome de Prader-Willi (Total)		16	16*	0,060
– Por microdelección 15q	15q11-q13; 15q12	13	13	0,049
– Con estudio molecular positivo, tipo no determinado	15q11-q13; 15q12	1	1	0,004
– Por disomía uniparental del cromosoma 15	15q11-q13; 15q12	1	1	0,004
– Sin microdelección en la región 15q11-q13	15q11-q13; 15q12	1	1	0,004
Síndrome de Rubinstein-Taybi (Total)		2	14*	0,053
– Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3; 22q13.2	1	13	0,049
– Con microdelección del gen CREBBP	16p13.3	1	1	0,004
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	5	5	0,019
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación o delección en 5q	5q12.2-q13.3	3	3	0,011
Síndrome de Williams con microdelección 7q	7q11.23	2	2	0,008
Delección del gen RPH3AL y LIS1	17p13.3	1	1	0,004
Síndrome de Cayler con microdelección en región 22q11.2	22q11	1	1	0,004
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	8q24.11-q24.13	0	1	0,004
Total de síndromes de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental o imprinting genómico		69	113	0,427

T: Tipo
 *: Total de casos (incluye los grupos siguientes)
 **: 20 casos estudiados con Sonda D22S75; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y D22S944; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y TUPLE1; 1 caso estudiado con Sonda TUPLE1; 3 casos sin especificar el tipo de sonda empleada.

En la **Gráfica 3** se distribuye el total de los 4.943 casos en los que se diagnosticó algún síndrome, distribuidos por el tipo de etiología. Como se puede apreciar, las alteraciones cromosómicas de cualquier tipo, representan el 70,16% del total de niños con síndromes. Le siguen, aunque muy de lejos, los síndromes de causa mendeliana (dominantes y recesivos) que representan el 7,53% y el 6,94% del total, respectivamente. Sin embargo, los datos del año 2010 deben considerarse como provisionales porque

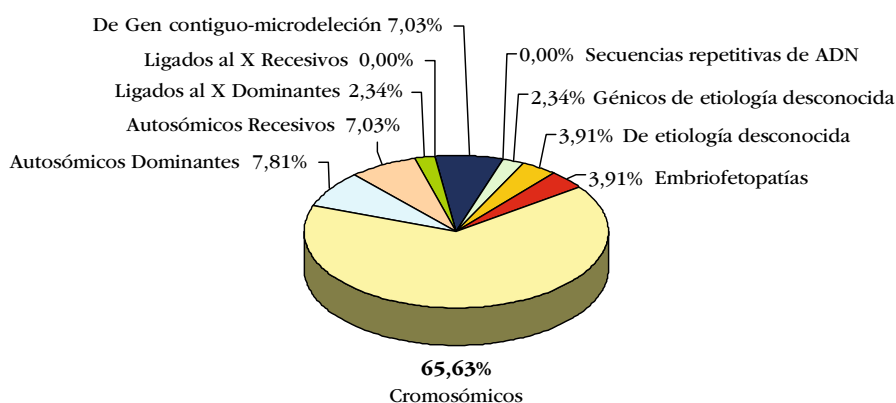
algunos de los niños con defectos nacidos en ese año, siguen pendientes de ciertos estudios para llegar al diagnóstico definitivo, como se aprecia en la gráfica siguiente.

Gráfica 3. Distribución de los recién nacidos diagnosticados con síndromes según su etiología (N = 4.943 casos)

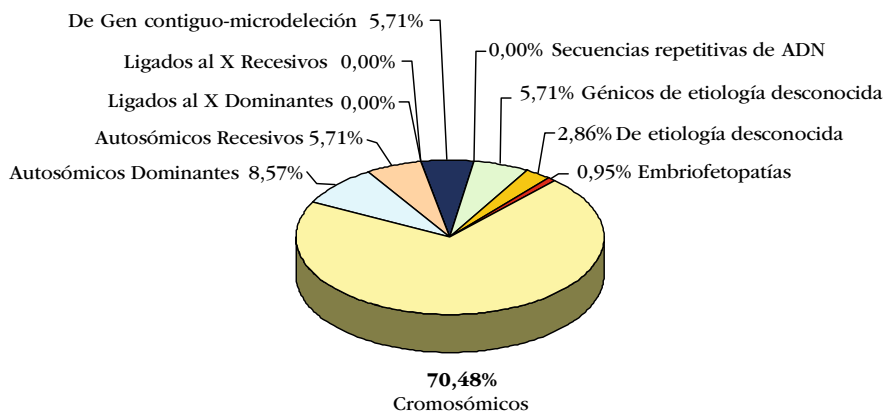


Gráfica 4. Distribución de los recién nacidos diagnosticados con síndromes según su etiología

a) Año: 2009



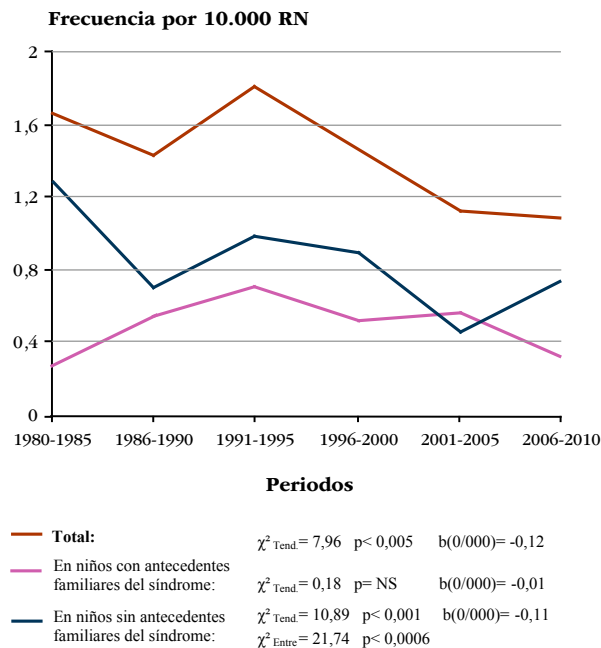
b) Año: 2010



En la **Gráfica 4** se muestran dos figuras con la misma estructura de la **Gráfica 3**, pero incluyendo los datos de los años 2009 (**Gráfica 4a**) y 2010 (**Gráfica 4b**). Así, comparando la **Gráfica 4a**, con la que se mostró en el Boletín del pasado año en relación con los datos de 2009⁹, se observa que existen pequeñas diferencias; por ejemplo, los síndromes autosómicos dominantes y recesivos representaban cada uno el 6,78% del total en el año 2009, y en este Boletín representan el 7,91% y 7,03%, respectivamente. Las variaciones en la distribución se deben a que el total de casos con causa conocida de la **Gráfica 4a** (correspondiente al 2009⁹) eran 118, mientras que en 2010 se ha realizado sobre 128 casos que han podido ser diagnosticados de diversos síndromes.

Los motivos de esas variaciones son las mismas que se comentan en el apartado de Población estudiada de la sección de Material, pero se pueden resumir en dos: a) Que durante este año se han identificado genes que causan alguno de los síndromes de los que no se conocía su causa como, por ejemplo, el síndrome de Kabuki, que se ha descubierto que es producido por la mutación dominante del gen MLL2¹⁰⁻¹¹ localizado en 12q12-q14 (OMIM:147920), por lo que ha cambiado su codificación en el registro del ECEMC. b) Que se han finalizado los estudios de otros niños que han permitido llegar al diagnóstico de un síndrome determinado. Por ello, ya se ha comentado antes que los datos de la **Gráfica 4b** correspondiente al año 2010, son aún provisionales.

Gráfica 5. Distribución quinquenal de los síndromes autosómicos dominantes en el ECEMC

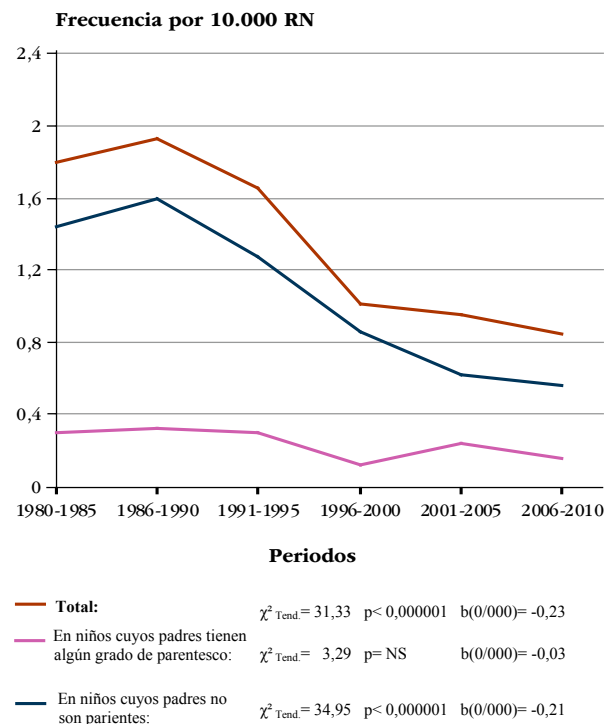


En la **Gráfica 5**, se representan las tendencias a lo largo del tiempo (en grupos de años) del total de síndromes debidos a genes autosómicos dominantes, junto con otras dos líneas que corresponden a los casos con dichos síndromes que tenían antecedentes familiares, y los que no tenían antecedentes familiares del síndrome. Como se aprecia en la línea correspondiente al total de casos de estas tres gráficas, se sigue manteniendo la tendencia de descenso de la frecuencia (que es estadísticamente significativa). Esto es reflejo del incremento de las posibilidades diagnósticas y su utilización y generalización del diagnóstico prenatal seguido por la IVE de una cierta proporción de embarazos afectados. Sin embargo, en algunos tipos de síndromes, se observa un ligero incremento en los últimos años; incremento que podría ser, al menos en parte, debido a la cada vez mayor identificación de síndromes con alteraciones de difícil detección prenatal y, por otra parte, como consecuencia de la influencia de la población inmigrante en los datos globales. Además, se sigue observando que para los síndromes en los que existen

familiares afectados, no se produce una tendencia de descenso. Es posible que, al menos para algunos síndromes, tras ser diagnosticados prenatalmente, cuando no son el primer caso de la familia, como estas parejas ya conocen las características del síndrome y sus implicaciones, muchas deciden no interrumpir la gestación, lo que no ocurre en los que se detectan en embarazos sin antecedentes.

En la **Gráfica 6** se muestra la distribución de los síndromes autosómicos recesivos, tanto el total de ellos como distribuyéndolos según si los padres son parientes o no. Existe un descenso, que no es significativo para el grupo de casos cuyos padres son parientes, posiblemente por las mismas razones expuestas en relación con los síndromes dominantes, porque en los grupos con alta endogamia ciertos tipos de síndromes son bien conocidos al existir antecedentes previos en el grupo familiar.

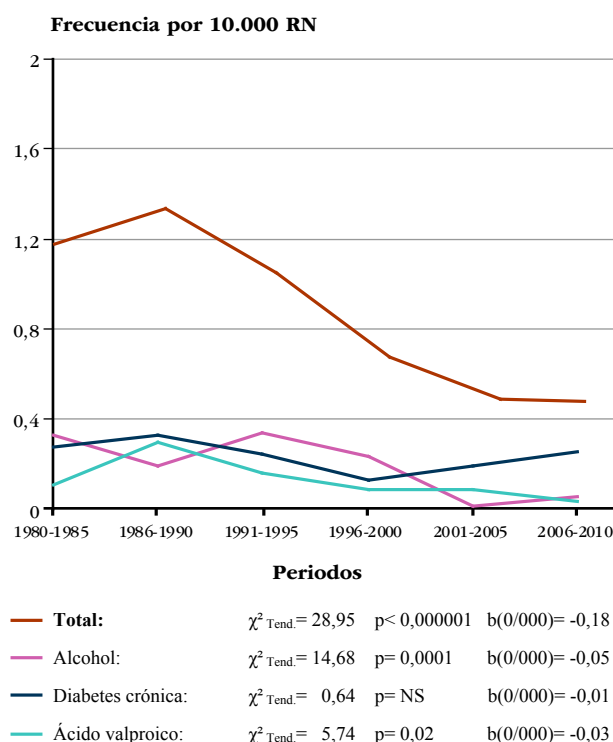
Gráfica 6. Distribución quinquenal de los síndromes autosómicos recesivos en el ECEMC



Por último, en la **Gráfica 7** se distribuye la frecuencia total de niños con embriofetopatías, junto con la distribución específica de las tres más frecuentes: las producidas por alcohol, diabetes mellitus materna y exposición prenatal a ácido valproico. Todas menos la producida por la diabetes crónica materna, muestran una disminución en el tiempo. Esto se debe al mejor control médico que se realiza en las mujeres epilépticas desde antes de buscar el embarazo y durante el mismo, utilizando nuevos tratamientos, minimizando así el riesgo para el embrión y el feto. En el caso del alcohol, el descenso es reflejo del mejor conocimiento de sus efectos sobre el embrión y feto, y de que la única medida preventiva es “No ingerir bebidas alcohólicas durante la gestación y cuando se planea la misma”.

En cuanto a la frecuencia de los distintos síndromes, en las **Tablas 4 a 10** se muestran distribuidos por etiología, y este año se han hecho dos modificaciones. La primera afecta al orden de inclusión de los síndromes, que se han dispuesto por orden alfabético, en lugar de distribuirlos según su frecuencia en el ECEMC como se venía haciendo. Se ha considerado este cambio porque el orden alfabético facilita la búsqueda de un síndrome determinado. La segunda ha consistido en sustituir la localización génica de los síndromes, por el número que tienen en la base de datos “*On-line Mendelian Inheritance in Man*” (OMIM)¹².

Gráfica 7. Distribución quinquenal de las embriofetiopatías más frecuentes en el ECEMC



En la [Tabla 4](#) se incluyen los síndromes autosómicos dominantes, siendo los cinco más frecuentes los mismos de los años anteriores. En relación con el Boletín del año pasado⁹ el total de casos con síndromes dominantes se ha incrementado en 13 casos aunque, por su bajísima frecuencia, la variación de la frecuencia global ha sido muy leve, ya que ha pasado de 1,375 a 1,378 por cada 10.000 nacimientos. Sin embargo, los autosómicos recesivos ([Tabla 5](#)) que sólo se han incrementado en 8 nuevos casos, la frecuencia ha disminuido aunque también en forma leve, pasando de 1,312 a 1,299 por cada 10.000 nacimientos, al haber aumentado el total de nacimientos controlados. Ocurre igual en los síndromes que son debidos a otras etiologías génicas ([Tabla 6](#)), ya que se han incrementado sólo en 7 casos y la frecuencia ha pasado de 1,406 a 1,386 por 10.000 nacimientos.

La [Tabla 7](#), contiene los casos en los que se ha podido realizar un diagnóstico de síndromes de microdelección, microduplicación, *imprinting* o disomía uniparental. El año pasado esta tabla incluía 105 casos, lo que suponía una frecuencia de 0,410 por 10.000. Este año son 113 casos (0,427 por 10.000). Las pequeñas variaciones de los síndromes de esta tabla están relacionadas con la disponibilidad y posibilidad de aplicación de las técnicas moleculares. De hecho, de los 105 casos del año pasado el 56,19% se diagnosticaron con estudio molecular y en los del año 2010, en el 61,06% se realizó el estudio con técnicas moleculares.

La [Tabla 8](#), muestra los síndromes clínicos bien definidos, pero cuya etiología no se conoce. Son, por tanto, de causa desconocida por el momento, pero al constituir entidades clínicamente reconocibles, se diferencian del resto de niños con malformaciones y defectos congénitos de los que tampoco se conocen las causas. Por último, en la [Tabla 9](#) se muestran todas las embriofetiopatías. Es de destacar que durante el año 2010, se han diagnosticado sólo 2 casos nuevos, uno producido por diabetes crónica materna y otro por tratamiento con antiepilépticos en politerapia. Diagnosticar en un niño concreto que sus defectos son causados por algún factor ambiental es difícil, ya que hay que descartar las potenciales causas genéticas. Por ello, es posible que algunos casos estén pendientes del diagnóstico. También hay que valorar que, tras ciertas exposiciones a factores de

riesgo teratogénico (alcohol, medicamentos, enfermedades maternas), las IVEs son frecuentes. No obstante, no se debe descartar que la mejor información sobre ciertas medidas de prevención esté produciendo una prevención primaria favoreciendo el nacimiento de niños sanos.

La **Tabla 10** incluye varios grupos de síndromes por su nombre genérico. Esto es útil porque hay síndromes que clínicamente son iguales o muy parecidos en todos los niños afectados, pero tienen una etiología genética heterogénea, o viceversa (**Cuadro 5**). Además, porque en las tablas anteriores cada tipo de síndrome se ha incluido según su modo de herencia y, por tanto, en diferentes tablas, lo que dificulta conocer la frecuencia global de los distintos síndromes que se incluyen en cada grupo genérico. Esto es importante, porque los síndromes del mismo grupo, aunque sus causas sean diferentes, presentan problemas clínicos que son muy parecidos, así como una importante discapacidad que, en general, da lugar a una dependencia de por vida. Por otra parte, desde el punto de vista socio-sanitario, los recursos para atender sus necesidades van a ser los mismos, por lo que resulta una información de gran utilidad para los responsables de establecer las medidas y recursos apropiados.

Tabla 8. Síndromes o entidades de etiología desconocida por 10.000 RN (1980-2010)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Artrogriposis múltiple congénita	—	7	0,026
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium	—	3	0,011
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	—	5	0,019
Barber-Say	—	1	0,004
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	—	7	0,026
DK focomelia	—	1	0,004
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética	—	8	0,030
Facomatosis pigmento-queratósica con rabdomiosarcoma	—	1	0,004
FFU («femoral, fibular, ulnar defects»)	—	16	0,060
FH-UF («femoral hypoplasia - unusual face»)	—	2	0,008
Fusión esplenogonadal	—	1	0,004
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado	—	7	0,026
Lumbo-costo-vertebral	—	1	0,004
Macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	—	1	0,004
Marshall-Smith	—	1	0,004
Nevus sebáceo de Jadassohn	—	4	0,015
Piepkorn	—	1	0,004
Pseudotrisomía 13	—	1	0,004
Sobrecrecimiento asimétrico de tipo no determinado	—	4	0,015
Sturge-Weber	—	4	0,015
Total de síndromes o entidades de etiología desconocida		76	0,287

Tabla 9. Embriofetopatías por 10.000 RN (1980-2010)

	N.º	Por 10.000
Bocio congénito por tratamiento antitiroideo	1	0,004
Embriofetopatía por ácido valproico + otro anticonvulsivante	10	0,038
Embriofetopatía por ácido valproico	24	0,091
Embriofetopatía por alcohol y sífilis	1	0,004
Embriofetopatía por alcohol	41	0,155
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	8	0,030
Embriofetopatía por carbamazepina	3*	0,011
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,008
Embriofetopatía por citomegalovirus	11	0,042
Embriofetopatía por diabetes crónica	52	0,196
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?)	15*	0,057
Embriofetopatía por difenilhidantoína	4	0,015
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,004
Embriofetopatía por Fenitoína + Fenobarbital (incluye primidona)	6	0,023
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,015
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,004
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,015
Embriofetopatía por litio	1	0,004
Embriofetopatía por mezcla de alcohol, drogas y otros hábitos tóxicos, incluyendo tabaco	3	0,011
Embriofetopatía por rubeola	8	0,030
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,023
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,015
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,011
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	0,004
Embriofetopatía por varicela	1	0,004
Embriofetopatía por yoduros	1	0,004
Fetopatía por lupus	1	0,004
Total de embriofetopatías	216	0,816

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

Tabla 10. Estimación mínima de la prevalencia global al nacimiento de determinados síndromes de los que existen varios tipos clínicos y/o etiológicos

	N.º	Por 10.000
Acondrogénesis	4	0,015
Acrocéfalo-sindactilia	69	0,261
Albinismos	15	0,057
Artrogriposis múltiple	25	0,094
Atelosteogénesis	1	0,004
Braquidactilia	10	0,038
Cayler	9	0,034
Condrodisplasia punctata	13	0,049
Costilla corta-polidactilia	8	0,030
Defecto congénito de glicosilación	4	0,015
Dermopatía restrictiva	3	0,011
Disostosis espándilo-costal/torácica	10	0,038
Displasia ectodérmica	7	0,026
Displasia espándilo-epifisaria	6	0,023
Displasia mesomélica	6	0,023
Distrofias musculares	24	0,091
Enfermedad de depósito lipídico	2	0,008
Epidermolisis bullosa	35	0,132
Exostosis múltiples	1	0,004
Gangliosidosis	3	0,011
Glicogenosis	1	0,004
Hipoplasia pontocerebelosa	4	0,015
Hipoquinesia inespecífica	13	0,049
Ictiosis	44	0,166
Larsen	6	0,023
Miopatía	10	0,038
Mucopolisacaridosis	2	0,008
Oro-facio-digital	9	0,034
Osteogénesis imperfecta	60	0,227
Poliquistosis renal	32	0,121
Prader-Willi	16	0,060
Robinow	3	0,011
Rubinstein-Taybi	14	0,053
Velo-cardio-facial	32	0,121
Waardenburg	12	0,045
Werdnig-Hoffmann	7	0,026
Wiedemann-Beckwith	38	0,144

Cuadro 5. Conceptos de heterogeneidad genética y clínica

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

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

Heterogeneidad Clínica: Cuando una misma alteración genética da lugar a síndromes clínicamente distintos (aunque con diferente grado, pudiendo ser muy diferentes o presentar menos diferencias). En la actualidad, son varios los síndromes que cumplen esas condiciones. Por ejemplo, mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), dan lugar a distintos tipos de displasias óseas, como acondroplasia, displasia tanatóforica tipo I y II, hipocondroplasia, y SADDAN (Severa Acondroplasia con retraso del Desarrollo y Acantosis Nigricans).

4. Análisis por sistemas afectados

La distribución de los diferentes tipos de defectos por sistemas orgánicos afectados se muestra, como siempre, en la *Tabla 11*, y en tres períodos de tiempo. Los distintos sistemas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el período basal (1980-1985). De esta forma se puede determinar su variación a lo largo del tiempo, incluyendo el impacto del diagnóstico prenatal de las distintas alteraciones del desarrollo embrionario-fetal de cada uno.

Tabla 11. Distribución de los recién nacidos con defectos congénitos por sistemas afectados

Sistema/Área(*)	1980-1985		1986-2009		2010	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Musculoesquelético	5.183	61,06	15.699	52,30	442	47,53
Sistema nervioso	2.169	25,55	7.721	25,72	221	23,76
Reproductor	1.027	12,10	4.537	15,12	155	16,67
Digestivo	377	4,44	1.734	5,78	55	5,91
Circulatorio	346	4,08	3.666	12,21	145	15,59
Respiratorio	255	3,00	1.260	4,20	50	5,38
Excretor	243	2,86	2.202	7,34	72	7,74
Metabolismo y endocrino	94	1,11	527	1,76	14	1,51
Total R.N. con Def. Congénitos*	8.488*	100	30.016*	100	930*	100

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

Al incluir en la *Tabla 11* los datos del año 2010, en general las tendencias no cambian con respecto a lo observado con anterioridad, pero se hacen más claras, con una sola excepción, el grupo Metabolismo y endocrino. El año anterior este grupo mostraba una tendencia creciente aunque ligera⁹, mientras que en este año 2010, la frecuencia es levemente inferior a la del período 1986-2009. No obstante, cabe la posibilidad de que al ser el grupo más pequeño en número de casos, las oscilaciones se deban a las diferencias de los tamaños de las muestras. Esas variaciones también pueden estar influidas por: a) el incremento de las posibilidades diagnósticas, que permiten identificar enfermedades metabólicas y alteraciones de órganos internos, que antes no era posible; b) que en el

ECEMC, por su larga experiencia, han aumentado las posibilidades diagnósticas y, también, debido a la aplicación de las nuevas tecnologías, y el seguimiento de algunos casos; c) que al aumentar la capacidad tecnológica y su generalización en el diagnóstico prenatal, ciertas alteraciones del desarrollo que antes no se identificaban, al detectarse se incorporan a la posibilidad de que se realice una IVE, lo que se traduce en la disminución de su frecuencia al nacimiento.

5. Análisis por diferentes grupos étnicos de nuestro país

Como se viene haciendo en los últimos años, en este apartado se incluyen datos sobre los nacimientos de niños con defectos congénitos de los diferentes grupos étnicos (Cuadro 6) que ya se encuentran registrados en el ECEMC. En el Boletín del año 2009¹³ se mostró que los diversos grupos étnicos difieren significativamente en las frecuencias de distintos tipos de malformaciones. Por ello, es necesario incluir estos grupos en análisis separados, primero para conocer la proporción de nacimientos de cada grupo y, sobre todo, para detectar las malformaciones y defectos congénitos para los que cada grupo tiene más frecuencia. Un conocimiento que es de enorme importancia porque indica no sólo las necesidades socio-sanitarias que van a requerir, sino para incidir en la difusión de las medidas preventivas que hoy conocemos, para que lleguen en forma adecuada a estas poblaciones.

Cuadro 6. Razones por las que usamos el término "Grupo Étnico" en lugar de "Raza"

La palabra raza se utilizaba en Zoología para referirse a los grupos en los que se subdividen las especies (subespecies).

En los seres humanos se empleó para diferenciar caracteres biológicos visibles, como color de la piel y variaciones morfométricas e, incluso, la propia identidad, aunque luego se fue ampliando para tratar de incluir también los genes.

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

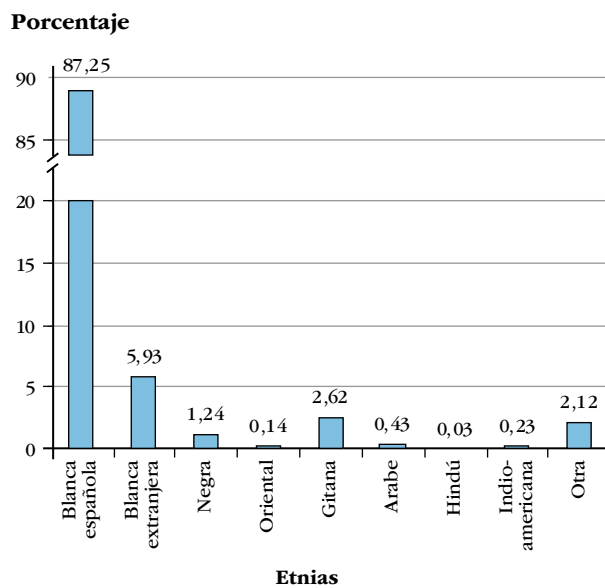
Por todo esto, hemos preferido utilizar el término "grupo étnico", no porque consideremos que sea el más adecuado (también existe controversia en su significado, que para algunos sólo hace referencia a los aspectos culturales), sino porque creemos que puede tener menos connotaciones peyorativas.

En la **Gráfica 8**, se muestra la distribución de los recién nacidos con defectos congénitos (casos) por el grupo étnico de sus abuelos. Las proporciones son muy similares a las del año pasado, aunque con ligeros cambios en los decimales de los grupos: blancos extranjeros (que pasa de 1,16 a 1,24%), negros (de 1,16 a 1,24%), y, el que más varía, el de otras etnias (de 1,88 a 2,12%), y esto se traduce en una leve disminución de la proporción del grupo de blancos españoles (de 87,84 a 87,25%).

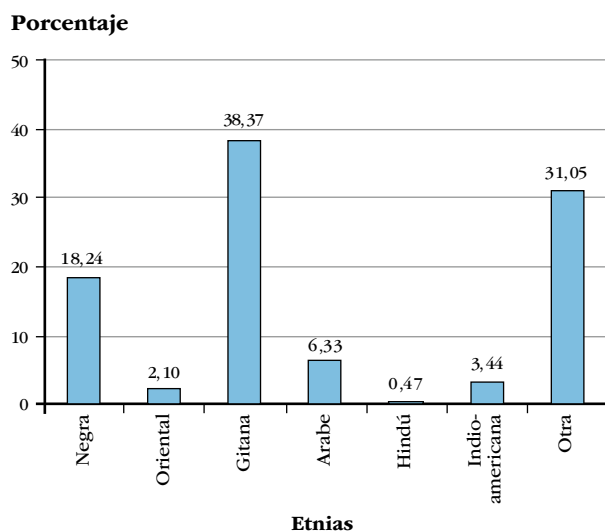
En la **Gráfica 9**, se realiza la misma distribución pero excluyendo los dos grupos de blancos; de esta forma se aprecia mejor la relación de las alteraciones del desarrollo entre las etnias diferentes de la blanca. Ahora es fácil observar que el grupo con más frecuencia de niños con defectos congénitos sigue siendo el grupo de gitanos, que representa el 38,37%, aunque ha bajado en relación al año anterior que era de 40,47%. Sin embargo, han crecido levemente los grupos de: otras etnias, que ha pasado del 29,09 al 31,05%, el de negros (de 17,95 a 18,24%), y muy levemente el de orientales (de 2,09 a 2,10%).

No vamos a insistir más en el análisis de estos grupos, porque se ha realizado un trabajo más extenso que se incluye en otro capítulo de este Boletín¹⁴.

Gráfica 8. Distribución de los niños con defectos congénitos por grupo étnico



Gráfica 9. Distribución de los niños con defectos congénitos por grupo étnico (excluyendo el blanco)



COMENTARIOS

Si hoy día está clara la necesidad de disponer de registros de las diferentes enfermedades raras para conocer sus tipos e investigar sus causas, conocer las frecuencias de las diferentes malformaciones congénitas, de los síndromes con malformaciones y de los que cursan con otros defectos congénitos, no es menos esencial. En primer lugar, porque sus frecuencias en la mayoría de ellos están muy por debajo de la establecida de 5 por cada 10.000 individuos, ya que sus frecuencias se expresan en órdenes de menos de un caso por 100.000 o por millón, de recién nacidos. Además, debido a esas bajísimas frecuencias, no es posible disponer de la experiencia necesaria para su reconocimiento, por lo que no son fáciles de diagnosticar. Segundo, porque suelen producir una gran discapacidad y dependencia de por vida, lo que las hace ser cualitativamente muy importantes. Por último, porque muchas de estas alteraciones del desarrollo embrionario-fetal, son o pueden, ser hereditarias.

No se va a insistir en la importancia que tiene la información que se ofrece en este Boletín, tanto para las autoridades sanitarias de todas las comunidades autónomas, como para las diferentes asociaciones de afectados por distintos tipos de alteraciones congénitas, porque ya se ha comentado en varios de los Boletines anteriores. Sin embargo, es de justicia comentar que el grupo del ECEMC (los médicos que lo forman están distribuidos por todo el país) es el único que tiene la experiencia de incalculable valor, de haber estudiado a más de 40.000 recién nacidos con alteraciones del desarrollo. Una experiencia que se deriva de haber sido pionero en determinar la importancia y necesidad de organizar un registro de niños recién nacidos con alteraciones del desarrollo (que se inició en el año 1976) con un diseño que permitiera la investigación causal, y aplicar esos conocimientos en su práctica clínica.

REFERENCIAS

1. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): <http://www.enfermedades-raras.org>
2. Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid, 2003.
3. Registro del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII): <https://registoraras.isciii.es>
4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). <http://www.ciberer.es/>
5. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Situación actual en España sobre el diagnóstico etiológico en fetos procedentes de abortos por defectos congénitos. Directrices para un protocolo mínimo. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2009;V(8):18-23. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF
6. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2008;V(7):28-47. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF
7. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Informe anual de Vigilancia Epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos del período 1980-2010. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2011;VI(1): 84-121. <http://publicaciones.isciii.es>
8. ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2010 with data for 2008. Ed. ICBD. Roma, 2011. Acceso: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2010.pdf>
9. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2010;V(9):20-41. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.PDF
10. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Beck AE, Tabor HK, Cooper GM, Mefford HC, Lee C, Turner EH, Smith JD, Rieder MJ, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson DA, Bamshad MJ, Shendure J. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. Nat Genet. 2010;42(9):790-793.
11. Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. Am J Med Genet A. 2011;155A(7):1511-1516.
12. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim> (acceso en Julio de 2011).
13. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2009;V(8):24-44. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2008_AF.PDF
14. Martínez-Frías ML, Bermejo-Sánchez E. Otros aspectos de vigilancia epidemiológica del ECEMC: Evolución temporal y por Comunidades Autónomas, de los nacimientos de la población inmigrante. 2011;VI(1): 120-130. <http://publicaciones.isciii.es>

TRASLACIÓN DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA PARA LA PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS

1. A través de la colaboración que el grupo del ECEMC mantiene con la comunidad de Castilla y León, ésta ha traducido a seis idiomas (**inglés, francés, árabe, ruso, portugués, y rumano**) los folletos informativos sobre prevención de defectos congénitos elaborados por el ECEMC que se presentan abajo. Posteriormente, estos folletos fueron reeditados por el Real Patronato sobre Discapacidad (Ministerio de Sanidad y Política Social) para aumentar su difusión. Quienes lo deseen pueden solicitarlos a la dirección que se indica en la página siguiente.

2. El grupo del ECEMC elabora unas Hojas Informativas “PROPOSITUS” sobre síndromes raros o nuevos, factores ambientales de riesgo para el embarazo, y otros aspectos preventivos. Su objetivo es dar a conocer en forma sencilla y clara aspectos importantes de esos temas a los profesionales sanitarios, pero también a las familias de pacientes y a las Asociaciones que lo deseen. Se incluye la lista de los más recientes:

- N.º 25: Síndromes de microdelección.
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/11-Propositus%2025-Sind-Microdelecion.pdf>
- N.º 26: Prevención primaria de defectos congénitos. ¿Qué medicamentos se pueden utilizar durante el embarazo?
<http://www.ciberer.es/documentos/11-Propositus%2026.pdf>
- N.º 27: Prevención de defectos congénitos. Tratamiento con psicofármacos durante el embarazo.
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/11-Propositus-Psicofarmacos-Nº27.pdf>
- N.º 28: Prevención primaria de defectos congénitos. ¿Cuáles son los fármacos que se consideran seguros para su uso durante el embarazo?
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/11-Propositus%20Farmacos%20SEGUROS-F-Nº28.pdf>
- N.º 29: Importancia de reconocer los distintos tipos de alteraciones del desarrollo prenatal. Definiciones y tipos de defectos congénitos.
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/11-Propositus%2029-Tipos%20defectos%20congenitos.pdf>
- N.º 30: Prevención de defectos congénitos. Tratamiento de las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo.
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/11-Propositus-30-Farmacos%20Tiroideos.pdf>
- N.º 31: Prevención de defectos congénitos. Retinoides sintéticos y embarazo.
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/ECEMC-Propositus%2031-Retinoides-11.pdf>
- N.º 32: Prevención de defectos congénitos. Tratamientos con antihistamínicos (H1A) durante el embarazo.
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/ECEMC-Propositus%2032-Farmacos%20H1A-F-11.pdf>



Si desea obtener alguno de los Propositus, y/o folletos, puede hacerlo a través de las siguientes páginas Web: CIBERER, Fundación 1000, o bien solicítelos a:

Dra. M.L. Martínez-Frías
 CIAC. Instituto de Salud Carlos III
 Avda. Monforte de Lemos, 5
 28029, Madrid.
 También pueden solicitarse por teléfono o por e-mail, dando la dirección para el envío.
 Teléfono: 91 822 24 24
 E-mail: mradrada@isciii.es