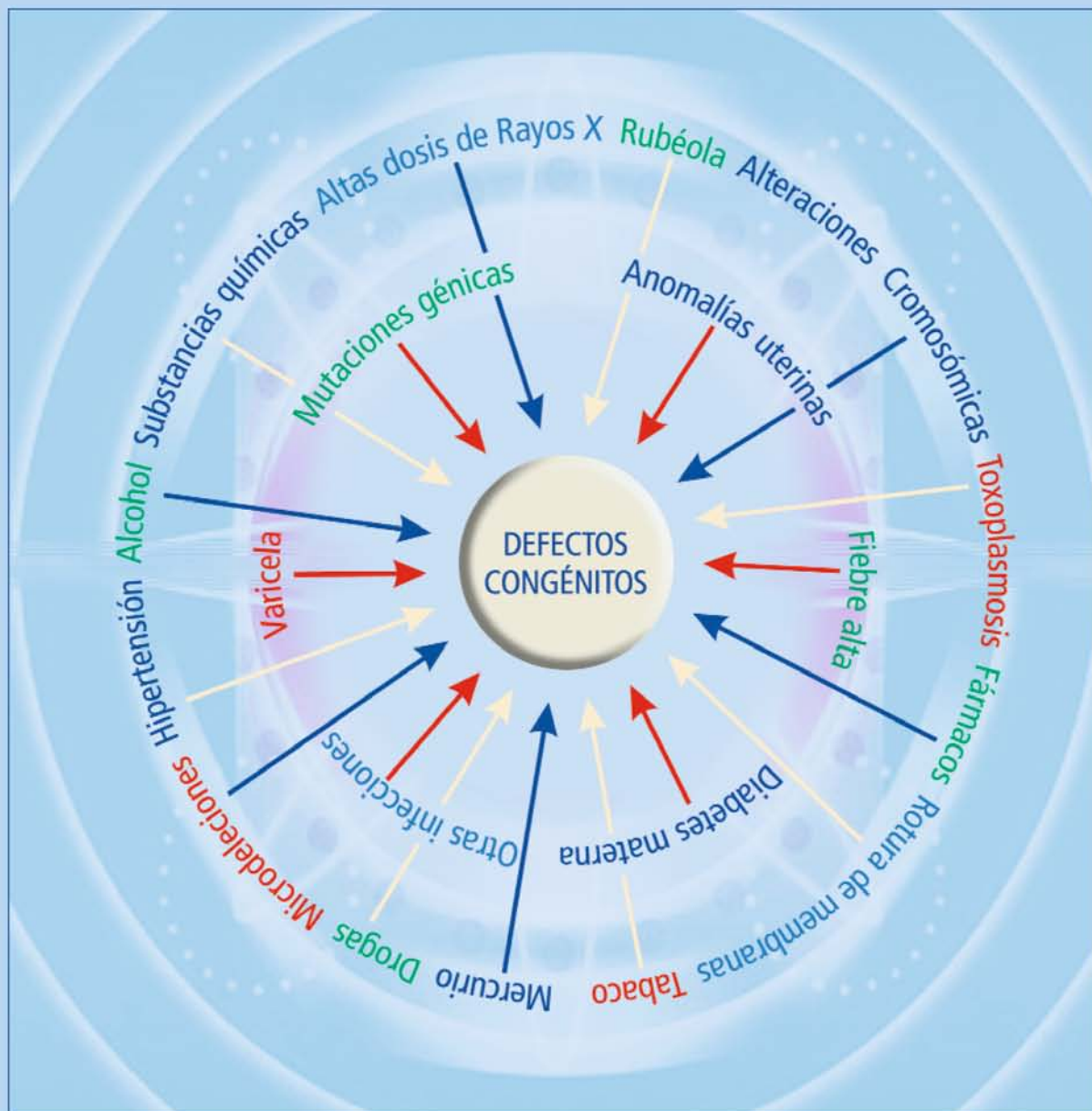


# BOLETÍN *del* ECCEMC

Revista de Dismorfología y Epidemiología

ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS



## MEMORIA ANUAL DEL AÑO 2011

Datos correspondientes al año 2010

Serie VI | N.º 1 | 2011

## SUMARIO

<b>Editorial</b> .....	9
<b>“Mecanismos generales del control molecular de la formación de las regiones del cerebro durante el desarrollo”.</b> <i>Salvador Martínez Pérez</i>	
<b>I. Dismorfología y Genética Clínica</b> .....	17
<b>Descripción de un nuevo caso de síndrome de Bohring-Opitz (o de Oberklaid-Danks).</b> <i>A.E. Aldea Romero, A. López Dueñas, M.E. Rubio Jiménez, M.J. Hernández Bejarano, A. García García, M.L. Martínez-Fernández, E. Bermejo-Sánchez, M.L. Martínez-Frías</i> .....	18
<b>Síndrome de Sörsby: Descripción de un caso que representa la segunda familia descrita.</b> <i>I. Arroyo Carrera, M.J. García García, J.A. Lozano Rodríguez, A. Polo Antúnez, J.L. Zunzunegui, T. Álvarez, M.L. Martínez-Fernández, E. Bermejo-Sánchez</i> .....	27
<b>Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos.</b> <i>M.L. Martínez-Frías, L. Cuevas, Grupo Periférico del ECEMC, E. Bermejo-Sánchez</i> .....	33
<b>II. Citogenética y Genética Molecular</b> .....	65
<b>Análisis de alteraciones cromosómicas estructurales y su distribución por cromosomas en la serie de recién nacidos con defectos congénitos del ECEMC.</b> <i>M.L. Martínez-Fernández, A. MacDonal, I. Aceña, E. Bermejo-Sánchez, Grupo Periférico del ECEMC, M.L. Martínez-Frías</i> .....	66
<b>III. Aspectos Epidemiológicos</b> .....	83
<b>Informe anual del ECEMC sobre vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos del período 1980-2010.</b> <i>E. Bermejo-Sánchez, L. Cuevas, Grupo Periférico del ECEMC, M.L. Martínez-Frías</i> .....	84
<b>Otros aspectos de vigilancia epidemiológica del ECEMC: Evolución temporal y por Comunidades Autónomas, de los nacimientos de la población inmigrante.</b> <i>M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo-Sánchez</i> .....	122
<b>IV. Teratología Clínica</b> .....	133
<b>Análisis Epidemiológico de las infecciones urinarias y la exposición a Fosfomicina durante el embarazo en madres de niños con y sin defectos congénitos: Distribución por años y por Comunidades Autónomas.</b> <i>M.R. García-Benítez, M.M. Real, P. Fernández, Grupo Periférico del ECEMC, E. Bermejo-Sánchez, M.L. Martínez-Frías</i> .....	134
<b>Consumo de antihistamínicos-H1 por la mujer embarazada en España y riesgo para defectos congénitos en el recién nacido.</b> <i>J. Arias-Rico, E. Bermejo-Sánchez, Grupo Periférico del ECEMC, M.L. Martínez-Frías</i> .....	148

<b>V. Otros Resultados: Actividad Traslacional .....</b>	163
<b>Actividad de los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2010.</b>	
<i>P. Fernández Martín, M.R. García Benítez, M.M. Real Ferrero, E. Bermejo-Sánchez, M.L. Martínez-Frías .....</i>	164
<b>Resúmenes de los Pósteres presentados en la XXXIV Reunión Anual del ECEMC .....</b>	172
<b>VI. Otros aspectos .....</b>	200
<b>Hot Spots (Investigaciones importantes) .....</b>	201
<b>Trabajos realizados por el grupo del ECEMC que se recomiendan .....</b>	205
<b>Noticias del ECEMC .....</b>	207
<b>Fundación 1000 sobre defectos congénitos .....</b>	209
<b>VII. Publicaciones del ECEMC en el período 2009-2011 .....</b>	211
<b>VIII. Equipo de Colaboradores del Grupo Periférico del ECEMC en 2011 .....</b>	220
<b>IX. Centros hospitalarios participantes en el ECEMC en el período 1976-2011 .....</b>	227

## CONSEJO EDITORIAL

### EDITORA

**María Luisa Martínez-Frías**

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

Profesora del Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

### COMITÉ CIENTÍFICO EDITORIAL

#### Pediatría/Genética/Dismorfología

**John C. Carey**

(Dismorfología, Genética clínica). Professor and Vice Chair. Department of Pediatrics. University of Utah Sciences Center. Salt Lake City, Utah. EE.UU.

**Michael Cohen Jr.**

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

**Alfonso Delgado Rubio**

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

**Jaime L. Frías**

(Pediatria-Genética-Dismorfología). Profesor Emérito University of South Florida College of Medicine, Tampa (Florida). Visiting Scientist, McKing Consulting, Inc. Division of Birth Defects and Developmental Disabilities. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Georgia). EE.UU.

**John M. Opitz**

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

**Francisco Palau**

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

#### Neonatología

**Alfredo García-Alix**

(Neonatología). Servicio de Neonatología y Coordinador de Investigación, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

**José Quero Jiménez**

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

#### Genética/Citogenética

**José Fernández Piqueras**

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

**Thomas Liehr**

(Genética). Institut für Humangenetik und Anthropologie. Jena, Alemania.

**Marcella Zollino**

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

## Biología del Desarrollo

### Salvador Martínez Pérez

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

### Ángela Nieto Toledano

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

## Farmacología/Teratología Clínica

### Francisco J. de Abajo Iglesias

(Farmacología). Subdirector del Departamento de Farmacología de la Universidad de Alcalá de Henares. Responsable de la Unidad de Farmacología Clínica y Secretario del CEIC del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid).

### Fernando García Alonso

(Farmacología clínica). Director Científico. Grupo Ferrer Internacional. Barcelona.

### Christof Schaefer

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

### Juan Tamargo Menéndez

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

## Epidemiología de defectos congénitos

### Pierpaolo Mastroiacovo

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

## Ginecología

### Sagrario Mateu

(Ginecología). Servicio de Salud Materno-Infantil. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid.

## Endocrinología/nutrición

### Luis Felipe Pallardo Sánchez

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

## Ortopedia infantil

### Jorge Díaz-Faes

(Ortopedia infantil). Ex-Adjunto Unidad de Ortopedia Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

## Bioestadística

### David Prieto Merino

(Bioestadística). Lecturer. Medical Statistics Unit, London School of Hygiene & Tropical Medicine. Londres, Reino Unido.

### Luis Prieto Valiente

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

## EQUIPO DE REDACCIÓN

**María Luisa Martínez-Frías**

Directora de Redacción

**Eva Bermejo-Sánchez**

**María Lourdes Cuevas Catalina**

**Gema Llorente Cerro**

**Consuelo Ferreras Méndez**

Sección de Epidemiología y Genética Clínica

**Paloma Fernández Martín**

**María Regla García Benítez**

**María Montserrat Real Ferrero**

Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información Telefónica

**María Luisa Martínez-Fernández**

**María Isabel Aceña Villoslada**

**Alexandra H. Macdonald**

Sección de Citogenética y Genética Molecular

**Cristina Arroyo Moreno**

**Azahara Maldonado de Dios**

**María José Velasco Galicia**

Técnicos de laboratorio

**Mariano Llorente Cerro**

**Fernando Sáenz Pérez**

**Nuria González Cordero**

Informática

**Mercedes Rodríguez Adrada**

**María de los Ángeles Fernández Guijarro**

Secretaría

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

## Organismos y Entidades que durante el año 2011 han contribuido al mantenimiento del ECEMC y sus actividades, incluyendo los dos Servicios de Información Telefónica.

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

- Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.
- Consejerías de Sanidad y Servicios de Salud de las siguientes Comunidades Autónomas:
  - Andalucía
  - Principado de Asturias
  - Cantabria
  - Castilla-La Mancha
  - Castilla y León
  - Comunidad Valenciana
  - Galicia
  - Región de Murcia
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad "Por Solidaridad Otros fines de Interés Social".
- Fundación 1000 sobre Defectos Congénitos.
- Universidad Complutense de Madrid.
- CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). CIBERER es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.



## REDACCIÓN Y ADMINISTRACIÓN

**Edita**

CIAC

Instituto de Salud Carlos III

Avda. Monforte de Lemos, 5. Pabellón 3, 1.º planta

28029 Madrid (España)

**Editora**

M.L. Martínez-Frías

**Fecha de edición**

Diciembre de 2011

ISSN: En trámite

NIPO en línea: 477-11-081-2

NIPO libro electrónico: 477-11-080-7

Diseño y maquetación: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado

**Disponible en internet**<http://revistas.isciii.es/ecemc><http://publicaciones.isciii.es>

© 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.



Comentario editorial

## Mecanismos generales del control molecular de la formación de las regiones del cerebro durante el desarrollo

**Salvador Martínez***Catedrático de Anatomía y Embriología Humana. Laboratorio de Embriología Experimental. Instituto de Neurociencias, UMH-CSIC. San Juan de Alicante (Alicante), España*

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 9-16 (2011)

### INTRODUCCIÓN

#### 1. El cerebro: un órgano diferente y complejo

La función del cerebro surge de la integración precisa de las funciones de las diferentes estructuras neurales. Así, la especial riqueza de la actividad integral del cerebro depende del desarrollo de varias subregiones anatómicas, cada una con su especificidad citológica y preciso patrón de conexiones. Esto requiere el desarrollo estricto de patrones en el espacio y el tiempo de los procesos moleculares y celulares que construyen la estructura hipercompleja del sistema nervioso central (SNC). En los últimos años, con minuciosos análisis transcriptómicos (de expresión genética) del desarrollo neural, nos hemos dado cuenta de que para el desarrollo normal del cerebro es necesario un delicado equilibrio entre las secuencias espacio-temporales de expresión de genes de desarrollo. Alteraciones genéticas y factores epigenéticos pueden alterar este equilibrio y producir diferentes grados de anomalías estructurales que se manifestarán como malformaciones congénitas.

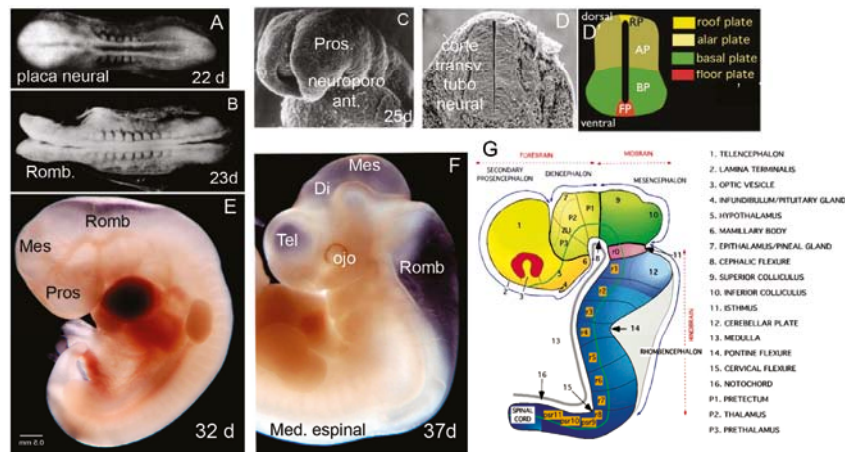
Dado que el espacio y el tiempo aparecen indisolublemente vinculados en el desarrollo genoarquitectónico (la genética regula la estructura), vamos a revisar los procesos y la cartografía de algunos genes que son elementos clave para el desarrollo del tubo neural (esbozo del cerebro en el embrión temprano), centrándonos principalmente en aquellos que codifican información morfogenética: moléculas de señalización y factores de transcripción; y daremos algunos ejemplos de cuadros malformativos asociados a ellos mediante su notación con el código numérico de la base de datos MIM (*Mendelian Inheritance in Man*).

El neuroepitelio de la placa y el tubo neural contiene los progenitores de las células nerviosas —las neuronas y la glía— que en conjunto formarán las estructuras operativas del cerebro. Estos progenitores reciben información posicional, codificada por gradientes de difusión (de distribución escalonada) de las moléculas de señalización. Estas moléculas son producidas por la expresión de genes en lugares precisos del embrión, dentro o cerca del SNC. Cada región de epitelio que contiene el esbozo de un área del cerebro se denomina: campo de desarrollo. Las señales moleculares difunden por el epitelio y actúan sobre receptores específicos expresados en las células neuroepiteliales, y regulan en cada lugar la expresión de un conjunto específico de factores de transcripción. El conjunto de estos factores en un grupo de progenitores determina su proliferación, neurogénesis y diferenciación celular, y, finalmente, la aparición de conexiones y sus propiedades funcionales (por eso a las señales que regulan su expresión se les llama también señales morfogenéticas). Estos progresos de codificación molecular evolucionan durante el desarrollo desde un estado inicial con alta capacidad regulativa (adaptativa a eventos distorsionantes) hacia estados más estables o definitivos, que caracterizarán la identidad molecular de las poblaciones celulares generadas en cada campo de desarrollo. La distribución en el espacio de las señales morfogenéticas indica la topología de la región y va a generar el catálogo de las diferentes lecturas posibles para cada grupo de células progenitoras en la pared del tubo neural; es decir, el proceso conocido de forma genérica como regionalización.

## 2. Construyendo el cerebro: morfogénesis cerebral

La *neurulación* es un proceso fundamental de la embriogénesis, que culmina en la formación del tubo neural después de un repliegue progresivo de la placa neural temprana (Fig. 1). En el embrión humano transcurre entre los días 18 y 27 del desarrollo embrionario. La placa neural se va curvando progresivamente debido a la formación de regiones bisagra (en las que las células epiteliales modifican su forma prismática para adoptar una forma piramidal) y procesos mecánicos mediados por contactos del tubo neural con los tejidos circundantes<sup>1</sup>. La elevación de los pliegues neurales se establece a través de un espacio, llamado el surco neural, que se convierte en el lumen del tubo neural primitivo después del cierre del surco neural. El tubo neural se cierra cuando los pliegues neurales se fusionan en la línea media dorsal, estableciendo la placa del techo (*roof plate*) en el tubo neural<sup>2</sup>. Este cierre en humanos comienza en la región de unión entre el futuro tronco cerebral y la médula espinal, y progresa hacia delante y atrás para terminar con el cierre de los orificios anterior y posterior (neuroporos) (Fig. 1B, C). Además, en los pliegues neurales se generan las células especializadas de la cresta neural, que originan parte del mesodermo de los arcos branquiales, así como los progenitores neuronales y gliales del sistema nervioso periférico (esto último junto con otros progenitores procedentes de las placodas ectodérmicas cefálicas)<sup>3</sup>.

**Figura 1.** A, B, E, F. Embriones humanos a diferentes estadios de desarrollo (d: días de gestación). C, visión anterior de un embrión por microscopía de barrido para evidenciar el neuroporo anterior. D, D', cortes transversales del tubo neural, ilustrando en el dibujo la regionalización dorso-ventral. G, esquema del tubo neural anterior y los segmentos neuroméricos del cerebro embrionario.



El tubo neural temprano, en la mayoría de los vertebrados es una estructura alargada y recta. Antes del final de la neurulación (entre los días 25 y 35 del desarrollo embrionario), la porción más anterior del tubo neural experimenta cambios morfológicos drásticos (Fig. 1E). En esta región se desarrollan las tres vesículas primarias: el cerebro anterior (prosencefalo; Pros.), el cerebro medio (mesencefalo; Mes.) y el cerebro posterior (rombencefalo; Romb.); el extremo anterior del tubo neural se cierra y se evagina lateralmente las vesículas ópticas desde cada lado del prosencefalo (Fig. 1F). En esta etapa temprana de desarrollo [llamada etapa de tres vesículas (Fig. 1E); días 30-35 del desarrollo], el eje del tubo neural se curva considerablemente hacia la zona ventral para formar las flexuras cefálica y cervical del tubo neural (Fig. 1E, F, G). Posteriormente, el prosencefalo se divide en el prosencefalo secundario (telencefalo y el hipotálamo) y más caudalmente el diencéfalo (Fig. 1F, G)<sup>3,4</sup>.

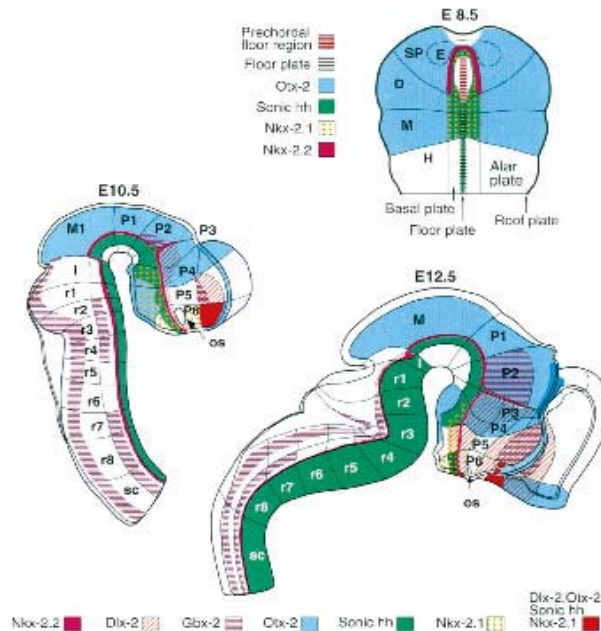
El descubrimiento de genes reguladores que se expresan en patrones regionales restringidos en el cerebro anterior en desarrollo, ha proporcionado nuevas herramientas para la identificación de los campos de desarrollo en el esbozo cerebral, así como la definición de sus propiedades moleculares e histogénicas. Sobre la base de patrones de expresión génica, junto con información morfológica, se han utilizado dos modelos para interpretar el proceso de regionalización de la placa y el tubo neural:

- 1) Uno topográfico o “modelo en columnas”, en gran medida construido con el objetivo de salvar la clásica interpretación de las regiones cerebrales de acuerdo a la localización de los surcos del diencéfalo en cuatro zonas longitudinales: columnas de Herrick (1910)<sup>5</sup>.

- 2) Modelo topológico segmentario, conocido como el “modelo prosomérico” (Fig. 2), construido sobre la evidencia de una serie de divisiones transversales del tubo neural, que se superponen a las zonas primarias longitudinales descritas por Hiss<sup>6,7</sup>.

El modelo prosomérico es más consistente con los recientes datos morfológicos, moleculares y experimentales, que por otro lado, no pueden ser totalmente explicables en términos de las zonas longitudinales de Herrick.

Figura 2. Modelo prosomérico<sup>26</sup>



El paradigma prosomérico propone que el cerebro anterior embrionario se subdivide en un patrón de cuadrícula donde los patrones moleculares longitudinales (columnas) y transversales (segmentos) se intercalan para definir los campos de desarrollo (Fig. 2). Este plan general del patrón segmentario, con una organización fundamental cartesiana es reconocible en el primordio neural de todos los cordados, por lo que como conquista evolutiva debió significar un gran avance funcional y adaptativo. Variaciones en los mecanismos genéticos que regulan el desarrollo de este plan, producen cambios de la estructura o deformaciones, y son el origen de las diferencias estructurales entre los cerebros de las diferentes especies de vertebrados. Como resultado, el número de zonas longitudinales y segmentos transversales, y sus subdivisiones principales, son constantes en todos los cerebros de vertebrados, permitiendo una fácil comparación de la topología cerebral entre las especies, así como una mejor extrapolación de los mecanismos causales. El modelo hace hincapié en los patrones compartidos, y puede ser fácilmente utilizado para estudiar los procesos diferenciales de desarrollo, así como identificar los patrones patológicos (como fenotipos mutantes)<sup>8</sup>.

Señales morfogenéticas con patrones espacio-temporales precisos distribuidos en el eje ventro-dorsal, regulan la especificación molecular y el destino diferenciativo de estos progenitores. Esto se conoce como patrón dorso-ventral (DV), que da lugar a las zonas longitudinales o columnas neuroepiteliales (Fig. 1D, D'). Todos los segmentos neurales comparten este patrón básico DV, con independencia de su posición antero-posterior. Este patrón básico común repetido es lo que se entiende como distribución metamérica.

Los límites transversales subdividen el tubo neural en una serie constante de segmentos antero-posteriores o neurómeros (Fig. 1G, 2). Como resultado de una expresión genética diferencial (regulada, como veremos más adelante, por señales morfogenéticas), cada uno de estos campos regula de forma independiente la dinámica de proliferación e histogénesis en sus progenitores. En el prosencéfalo hay tres prosómeros diencefálicos (P1-P3), además del prosencéfalo secundario, que presenta una segmentación incompleta<sup>9</sup>. En el rombencéfalo, los segmentos se denominan rombómeros (R1 a R11, contando el istmo [I] como r0) y el mesencéfalo está formado por dos mesómeros (M1 y M2).

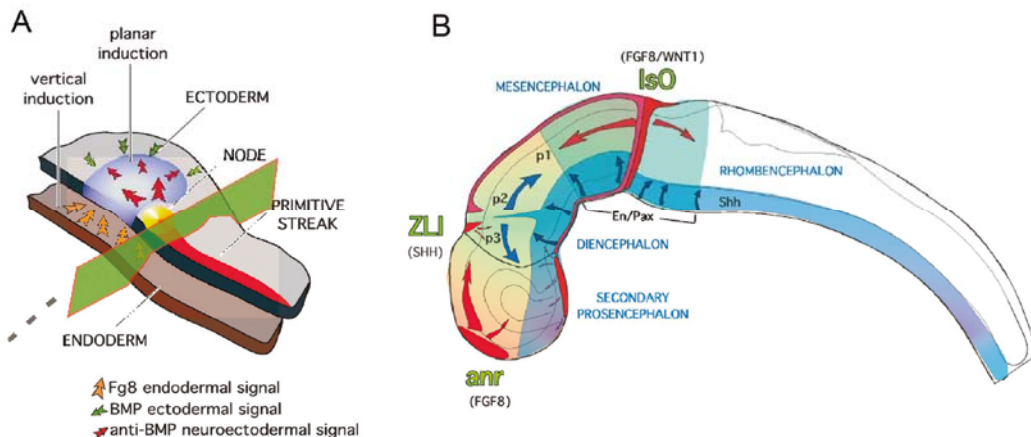
El modelo prosomérico ha dado a conocer el significado morfológico de numerosos patrones de expresión génica en el cerebro anterior. Estos patrones regulan la generación de dominios de progenitores con propiedades histogénicas diferentes y que son la base de la diversidad neuronal y estructural del cerebro adulto (últimas revisiones<sup>9,10</sup>).

Para terminar este apartado introductorio y en relación con los modelos que se proponen para entender el proceso de regionalización cerebral, es importante señalar que un buen modelo debe permitir explicar los datos moleculares y celulares de forma sencilla, así como tener capacidad para sugerir nuevas ideas interesantes para ser contrastadas experimentalmente. Después de todo, los modelos morfológicos son instrumentos mentales sólo para ayudarnos a interpretar hechos y pensar en sus causas, y nunca deben considerarse como la representación única de la verdad. Por lo tanto, debemos esperar siempre más datos descriptivos y experimentales aclaratorios, que son necesarios para abordar con mayor precisión un modelo causal, cada vez más adecuado de la regionalización cerebral.

## MECANISMOS MOLECULARES QUE CONTROLAN LA REGIONALIZACIÓN DORSO-VENTRAL (DV)

La especificación del destino molecular diferencial de las regiones longitudinales y transversales en el neuroepitelio, implica patrones de señalización posicional a lo largo de los ejes mediolateral (ML) y antero-posterior (AP) de la placa neural. Debido a la neurulación, el patrón ML en la placa neural es topológicamente equivalente al patrón DV en el tubo neural.

**Figura 3.** A, esquema de las interacciones verticales y planares durante la inducción de la placa neural; B, en una visión lateral del tubo neural se han representado los organizadores secundarios y sus influencias morfogenéticas mediante flechas que representan la distribución de las moléculas señal.



**Ventralización:** nuestro conocimiento de los procesos ventralizantes está fundamentalmente basado en los resultados obtenidos del estudio de la regionalización DV de la médula espinal, que se deriva de la parte posterior (caudal) de la placa neural. Moléculas señaladoras producidas por los tejidos subyacentes no neurales (como es el mesodermo axial) especifican la identidad ventral de las diversas áreas neurales supra-yacentes (Fig. 3 A). Esta señalización ventral está representada por la expresión del gen *Sonic Hedgehog* (*SHH*; 7q36.3; Holoprosencefalia: MIM:120200, 142945, 611638, 269160, 147250), que se expresa en la notocorda (mesodermo axial) y codifica para una proteína secretable que, a través de un gradiente de difusión, actúa como morfógeno del tubo neural ventral (para una revisión ver referencias 11 y 12). La proteína SHH es primero secretada por la notocorda, induciendo su propia expresión en la línea medial de la placa neural (lo que se convertirá en la placa del suelo) (Fig. 3 B). La activación de la señal mediada por SHH confiere a esta región una identidad de placa del suelo y la capacidad de funcionar como una fuente secundaria de morfógeno ventralizante. En el polo rostral de la placa y tubo neural, la notocorda termina ejerciendo una actividad ventralizante que de forma radial, y junto con la actividad del mesodermo precordial (placa precordial), van a influenciar el especial desarrollo del diencéfalo basal (tegmento diencefálico) y el hipotálamo (placa basal del prosencéfalo secundario).

**Dorsalización:** respecto a las señales dorsalizantes que especifican los territorios alares, experimentos de ganancia de función (expresión inducida de genes) y datos de mapeos de expresión genética, han demostrado que sus moléculas señalizadoras son miembros de la superfamilia de TGF- $\beta$ , como *BMP4* (14q22.2; Anoftalmia-microftalmia y alteraciones de la línea media; MIM 112262<sup>13</sup>) y *BMP7* (20q13.31), o de la familia *Wnt* (*WNT1*;12q13.12). Estas señales son producidas por el ectodermo perineural primero, y más tarde por la placa del techo. *BMPs* y *Wnts* se expresan en la placa del techo, difunden por las regiones dorsales del tubo neural y junto con las señales ventralizantes (principalmente la señal SHH), establecen un código donde la combinación molecular implica información posicional a lo largo del eje DV en el tubo neural. Recientemente, el producto del gen *Fgf8* ha sido identificado como un factor necesario para el normal desarrollo de la placa alar diencefálica y telencefálica, mediante la interacción a nivel local con los genes *Wnt1* y *Wnt3a*<sup>14</sup>.

El resultado de este proceso de regionalización DV, que afecta a todo el tubo neural, es la especificación de las cuatro zonas básicas longitudinales de la pared neuroepitelial: las placas del suelo, basal, alar y del techo. Estos cuatro territorios van a generar todas las estructuras neurales presentes en el eje transversal (es decir, en una rodaja) del cerebro:

- La placa del suelo formará una glía radial especial que se mantiene durante mucho tiempo, incluso después del desarrollo. Produce, además de Shh, moléculas guía (como las *netrinas*; *NTN*; 17p13.12) atrayentes para los axones comisurales ventrales y, en algunas regiones especiales también atrae poblaciones neuronales. La placa del suelo del rombencéfalo produce las neuronas de los núcleos del rafe y en el mesencéfalo las de la sustancia negra y el área tegmental ventral.
- La placa basal va a originar las regiones eferentes (de salida) para realizar la actividad del SNC sobre los otros órganos del cuerpo como son: las neuronas motoras y las interneuronas, que regulan las actividad motriz y la integración sensitivo-motora, las regiones de control y las neuronas eferentes del sistema nervioso autónomo, así como el control de las secreciones glandulares (principalmente a través del hipotálamo y la neurohipófisis).
- La placa alar es donde se desarrollan los centros de procesamiento sensorial y las funciones neurales de análisis e integración más avanzadas. Su desarrollo es paralelo al aumento de complejidad estructural y funcional de los cerebros. La placa alar del prosencéfalo secundario es el telencéfalo, donde el desarrollo de la corteza cerebral es el proceso de mayor variabilidad evolutiva del cerebro de vertebrados. La corteza cerebral, en paralelo al desarrollo de la placa alar del diencefalo (el tálamo), marca las mayores diferencias en las funciones cerebrales, con la aparición de las funciones mentales en algunas especies.
- La placa del techo va a desarrollar las comisuras dorsales, muy importantes en el prosencéfalo, donde se desarrollan el cuerpo calloso, la comisura del hipocampo, las comisuras anterior y posterior. También son derivados de la placa del techo los plexos coroideos y la glándula pineal.

## MECANISMOS MOLECULARES QUE CONTROLAN LA REGIONALIZACIÓN ANTERO-POSTERIOR (AP)

La regionalización en el eje AP es el proceso que conduce a la generación de los distintos territorios transversales del tubo neural. Hay evidencias de que en la placa neural ya van apareciendo patrones moleculares diferenciales a lo largo del eje AP durante la gastrulación (Fig. 2). Señales moleculares verticales propagadas desde tejidos subyacentes (mesodermo y endodermo) y señales planares actuando desde el organizador primario (el nodo) así como desde el ectodermo, van a contribuir a la especificación AP del tubo neural (Fig. 3 A). Para revisión, ver referencias<sup>15-17</sup>.

Dos tipos de señales moleculares actúan sobre la placa neural:

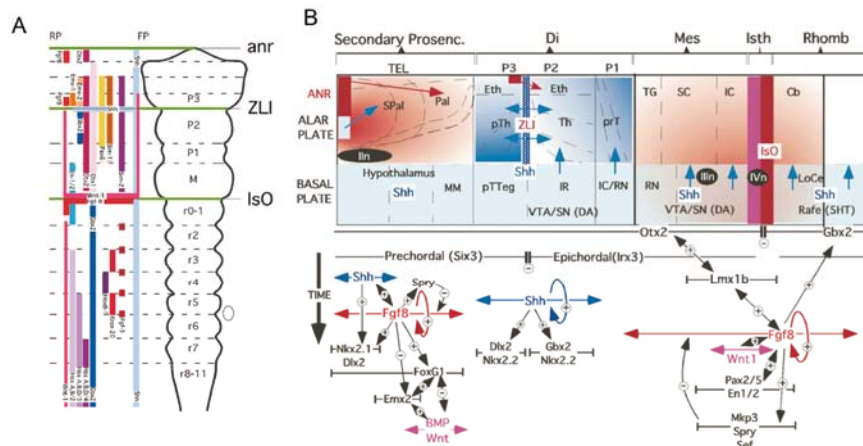
- La primera señal induce diferenciación hacia el cerebro anterior y el mesencéfalo. La molécula señal es la proteína de Cerberus (*CER1*; 9p22.3) que regula la expresión de los factores de transcripción: *Lim1* (*LHX1*; 17q12) y *Otx2* (*OTX2*; 14q22.3; Microftalmia; MIM: 610125, 613986, 610125). Estos factores son moléculas clave para el desarrollo del organizador endomesodérmico anterior y están implicados en sus efectos sobre el neuroectodermo. Alteraciones de la función de cualquiera de estos genes producen embriones que carecen de cerebro anterior y mesencéfalo en los modelos animales, y alteraciones oculares y del telencéfalo en humanos<sup>18,19</sup>.

- Más tarde, señales secundarias ejercen una influencia posteriorizante sobre la placa neural, lo que permite la inducción del rombencéfalo y la médula espinal. Las moléculas candidatas para esta actividad posteriorizante incluyen el ácido retinoico<sup>20</sup>, Fgf2 (*FGF2*; 4q27-q28)<sup>21</sup> y la señalización de Wnt<sup>22</sup>. Estas moléculas regulan la expresión de los genes de la familia Hox. En los mamíferos, esta familia de genes está compuesta por 39 genes estrechamente relacionados con la codificación de factores de transcripción, organizados en cuatro grupos o clusters homólogos, los grupos: A (7p15.2), B (17q21.32), C (12q13.13), y D (2q31.1)<sup>23</sup>. Los genes Hox presentan un límite anterior de expresión muy definido, que identifica el límite entre campos de desarrollo en el rombencéfalo y médula espinal (Fig. 4 A). La combinación de las expresiones de los genes Hox va segmentando molecularmente el neuroepitelio de estas regiones en rombómeros y mielómeros, así como el resto de los derivados mesodérmicos y endodérmicos, donde también se expresan. El conjunto de genes Hox expresados en un determinado segmento corporal o cefálico (código Hox) regula la expresión de otros genes de manera particular para la región, determinando sus características estructurales y funcionales específicas.

## ¿CÓMO SE CONSTRUYE LA COMPLEJIDAD DEL CEREBRO?

Como hemos visto, la regionalización de la placa neural anterior es el resultado de la superposición de múltiples patrones tempororo-espaciales de expresión de genes del desarrollo, que regulan los principales procesos del desarrollo neural: proliferación, migración y diferenciación celular. La combinación de los patrones en los ejes DV y AP genera la red de primordios de las áreas cerebrales (Fig. 4). Por lo tanto, los campos del desarrollo regularán sus programas de proliferación y diferenciación en función de la información posicional, codificada en forma de expresión de un grupo específico de genes para cada campo. Debemos ahora conocer cuáles son los mecanismos que se van a activar para producir diversidad en el interior de un campo del desarrollo. El mapa resultante será una representación cartesiana de los esbozos de los territorios cerebrales, en las dos dimensiones topológicas principales del epitelio neural. En el interior de los esbozos cada célula progenitora adopta programas de desarrollo específicos según su identidad molecular.

Figura 4. A, representación esquemática de patrones de expresión génicos sobre el plano segmentario del tubo neural; B, campos morfogenéticos en el modelo prosemérico. Los gradientes de color representan la señalización vehiculada por señales morfogenéticas que activan cascadas génicas, representadas por flechas; los símbolos (+) representan activación y los (-) represión de la expresión del gen diana.



Sobre este mapa cartesiano de información posicional, la identidad neuronal o glial es adquirida por las células neurales, que sufren una restricción progresiva de su potencial histogénético, bajo el control de su programa genético y la influencia de las señales ambientales de origen local. Estas señales ambientales tienen carácter morfogenético y se producen en lugares específicos en el tubo neural, que son conocidos como organizadores secundarios (Fig. 3B, 4B). Estas regiones expresan genes que codifican moléculas señalizadoras, que difunden dentro del campo de desarrollo, estableciendo las identidades regionales y la polaridad de las células neuroepiteliales<sup>24</sup>. El establecimiento de gradientes de difusión para estas señales morfogenéticas se interpreta en términos de regulación diferencial de la transcripción genómica de las

células dentro del campo del desarrollo sobre el que actúan, regulando las identidades neuronales a lo largo de los ejes AP y DV<sup>25-27</sup>.

Tres regiones de la placa y el tubo neural se han identificado como organizadores secundarios: el polo neural anterior (ANR; a nivel de los bordes del neuroporo anterior en el techo del prosencéfalo secundario), la zona limitante intratálámica (ZLI; en el diencefalo entre tálamo y pretálamo) y el organizador del istmo (ISO; entre las vesículas mesencefálica y rombencefálica) (Fig. 3B, 4B). Son bien conocidos los procesos moleculares y celulares que subyacen a la actividad del ISO, controlando el desarrollo mesencefálico por delante y del cerebelo por detrás<sup>24</sup>. La señal morfogenética del ANR y el ISO es Fgf8 (*FGF8*; 10q24.32; Síndrome de Kallmann; MIM: 612702). El gradiente de difusión de Fgf8 en el neuroepitelio actúa sobre receptores específicos y regula el desarrollo de las regiones anteriores de la corteza cerebral, así como el mesencéfalo y cerebelo (respectivamente) (Fig. 4). Se sabe menos sobre la regionalización diencefálica y la función reguladora de la ZLI. La molécula señalizadora de la ZLI es Shh, cuya actividad tiene también distribución gradiente para modular la expresión local de marcadores regionales en el tálamo (Fig. 4B)<sup>24,28</sup>.

Nota del Editor:

Descripción de las anotaciones génicas:

- Abreviaciones del nombre del gen: letra cursiva y primera con mayúscula.
- Si la referencia es en relación al gen humano: todo con mayúsculas y letra cursiva.
- Las proteínas siguen el mismo nombre que sus genes codificantes, pero sin cursiva.

## REFERENCIAS

1. Colas JF, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Dev Dyn*. 2001;221:117-145 (Review).
2. Copp AJ, Greene ND, Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nat Rev Genet*. 2003;4:784-793 (Review).
3. Müller F, O'Rahilly R. The initial appearance of the cranial nerves and related neuronal migration in staged human embryos. *Cells Tissues Organs*. 2011;193:215-238.
4. Larsen. *Human Embryology*. 4th Edition. Schoenwolf, GC, Bleyl, SB, Brauer PR and Francis-West PH Eds. Elsevier, UK. 2009.
5. Álvarez-Bolado G, Rosenfeld MG, Swanson LW. Model of forebrain regionalization based on spatiotemporal patterns of POU-III homeobox gene expression, birthdates, and morphological features. *J Comp Neurol*. 1995;355:237-295.
6. His W. Über das frontale Ende des Gehirnröhres. *Arch.- Anat. Entwicklungsges. [Anatomische Abteilung des Arch.f.Anat.u. Physiol]*. 1893a;3:157-171.
7. His W. Vorschläge zur Eintheilung des Gehirns. *Arch.- Anat. Entwicklungsges. [Anatomische Abteilung des Arch.f.Anat.u. Physiol]*. 1893b;3:172-179.
8. Pombero A, Valdés L, Vieira C, Martínez S. Developmental mechanisms and experimental models to understand forebrain malformative diseases. *Genes Brain Behav*. 2007; Suppl 1:45-52 (Review).
9. Puelles L, Rubenstein JL. Forebrain gene expression domains and the evolving prosomeric model. *Trends Neurosci*. 2003;26:469-476 (Review).
10. García-López R, Pombero A, Martínez S. Fate map of the chick embryo neural tube. *Dev Growth Differ*. 2009 Apr;51(3):145-165 (Review).
11. Tanabe Y, Jessell TM. Diversity and pattern in the developing spinal cord. *Science*. 1996 Nov 15;274(5290):1115-1123 (Review).
12. Singh S, Tokhunts R, Baubet V, Goetz JA, Huang ZJ, Schilling NS, Black KE, MacKenzie TA, Dahmane N, Robbins DJ. Sonic hedgehog mutations identified in holoprosencephaly patients can act in a dominant negative manner. *Hum Genet*. 2009;125:95-103.
13. Bakrania P, Efthymiou M, Klein JC, Salt A, Bunyan DJ, Wyatt A, Ponting CP, Martin A, Williams S, Lindley V, Gilmore J, Restori M, and 9 others. Mutations in BMP4 cause eye, brain, and digit developmental anomalies: overlap between the BMP4 and Hedgehog signaling pathways. *Am J Hum Genet*. 2008;82:304-319.
14. Martínez-Ferré A, Martínez S. The development of the thalamic motor learning area is regulated by Fgf8 expression. *J Neurosci*. 2009 Oct 21;29(42):13389-13400.
15. Doniach T. Planar and vertical induction of anteroposterior pattern during the development of the amphibian central nervous system. *J Neurobiol*. 1993 Oct;24(10):1256-1275 (Review).
16. Ruiz i Altaba A. Pattern formation in the vertebrate neural plate. *Trends Neurosci*. 1994 Jun;17(6):233-243 (Review).
17. Puelles L, Fernández-Garre P, Sánchez-Arrones L, García-Calero E, Rodríguez-Gallardo L. Correlation of a chicken stage 4 neural plate fate map with early gene expression patterns. *Brain Res Rev*. 2005 Sep;49(2):167-178 (Review).

18. Acampora D, Mazan S, Lallemand Y, Avantaggiato V, Maury M, Simeone A, Brulet P. Forebrain and midbrain regions are deleted in *Otx2*<sup>-/-</sup> mutants due to a defective anterior neuroectoderm specification during gastrulation. *Development*. 1995 Oct;121(10):3279–3290.
19. Dateki S, Fukami M, Sato N, Muroya K, Adachi M, Ogata T. OTX2 mutation in a patient with anophthalmia, short stature, and partial growth hormone deficiency: functional studies using the IRBP, HESX1, and POU1F1 promoters. *J Clin Endocr Metab*. 2008;93: 3697-3702.
20. Ruiz i Altaba A, Jessell T. Retinoic acid modifies mesodermal patterning in early *Xenopus* embryos. *Genes Dev*. 1991 Feb;5(2):175–187.
21. Hemmati-Brivanlou A, Melton D. Vertebrate neural induction. *Annu Rev Neurosci*. 1997;20:43–60 (Review).
22. Elkouby YM, Elias S, Casey ES, Blythe SA, Tsabar N, Klein PS, Root H, Liu KJ, Frank D. Mesodermal Wnt signaling organizes the neural plate via *Meis3*. *Development*. 2010 May;137(9):1531–1541.
23. Pearson JC, Lemons D, McGinnis W. Modulating Hox gene functions during animal body patterning. *Nat Rev Genet*. 2005 Dec;6(12):893–904 (Review).
24. Vieira C, Pombero A, García-López R, Gimeno L, Echevarría D, Martínez S. Molecular mechanisms controlling brain development: an overview of neuroepithelial secondary organizers. *Int J Dev Biol*. 2010;54(1):7–20 (Review).
25. Meinhardt H. Cell determination boundaries as organizing regions for secondary embryonic fields. *Dev Biol*. 1983 Apr;96(2):375–385.
26. Rubenstein JL, Martínez S, Shimamura K, Puelles L. The embryonic vertebrate forebrain: the prosomeric model. *Science*. 1994 Oct 28;266(5185):578–580 (Review).
27. Wassef M, Joyner AL. Early mesencephalon/metencephalon patterning and development of the cerebellum. *Perspect Dev Neurobiol*. 1997;5(1):3–16 (Review).
28. Scholpp S, Lumsden A. Building a bridal chamber: development of the thalamus. *Trends Neurosci*. 2010;33(8):373-380.



## I. DISMORFOLOGÍA Y GENÉTICA CLÍNICA

---

## Descripción de un nuevo caso de síndrome de Bohring-Opitz (o de Oberklaid-Danks)

**A.E. Aldea Romero**

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad Alcalá de Henares.

**A. López Dueñas**

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad Alcalá de Henares.

**M.E. Rubio Jiménez**

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad Alcalá de Henares.

**M.J. Hernández Bejarano**

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad Alcalá de Henares.

**A. García García**

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad Alcalá de Henares.

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

**M.L. Martínez-Fernández**

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

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

**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.

**M.L. Martínez-Frías**

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

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

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

Corresponsal: [mlmartinez.frias@isciii.es](mailto:mlmartinez.frias@isciii.es)

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 18-26 (2011)

### Summary

**Title: Description of a new case of Bohring-Opitz (or Oberklaid-Danks) syndrome.**

In 1999, Bohring et al. reported a new syndrome clinically distinguishable from cases with C syndrome or Opitz trigonocephaly. All the patients showed failure to thrive, microcephaly with metopic suture ridging, nevus flammeus over the forehead, thick hair and forehead hirsutism, shallow orbits with prominent eyes, depressed nasal root, anomalous ears, retrognathia, cleft lip and palate, flexion deformities of the upper limbs with radial head dislocation and ulnar deviation of fingers. Patients have severe developmental delay, sucking and swallowing difficulties starting in the prenatal period, as suggested by the usual polyhydramnios. The brain anomalies include hydrocephaly/large ventricles, agenesis/hypoplasia of corpus callosum, Dandy-Walker malformation, myelin abnormalities, and cortical atrophy. Occasional symptoms are a small or closed fontanel at birth, inguinal hernias and cryptorchidism in males, and intestinal malrotation. Most patients die early in childhood because of bradycardia and apnea. Although there is an overlap between C-like syndrome

and C syndrome, different manifestations in these patients suggest a different entity. This new syndrome has been called (apart from C-like syndrome) Bohring-Optiz or Oberklaid-Danks syndrome. Recently, it has been associated in some patients to heterozygous de novo nonsense mutations in *ASXL1* gene, which is required for maintenance of both activation and silencing of Hox genes, suggesting that the syndrome is genetically heterogeneous.

Here we describe the first case of this syndrome identified in the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) Registry, and possibly in Spain. Therefore, its minimal frequency has been estimated in 1:2,648,286 newborn infants.

**Palabras clave/Key words:** Bohring-Opitz, Oberklaid-Danks.

## INTRODUCCIÓN

En el año 1999, Bohring y cols.<sup>1</sup> identificaron un nuevo síndrome clínicamente distinguible del síndrome C-trigonocefalia de Opitz (CTO, OMIM: 211750), que se denominó síndrome de Bohring-Opitz (BOS son sus siglas en inglés), aunque posteriormente también se le llamó síndrome de Oberklaid-Danks (OMIM: 605039)<sup>2</sup>, porque fueron esos autores quienes primero lo describieron en el año 1975. En este artículo lo vamos a denominar como “síndrome BOS (Oberklaid-Danks)”. Este síndrome se caracteriza por presentar retraso del crecimiento intrauterino (en más del 83% de los casos descritos)<sup>3</sup> y postnatal, rasgos craneofaciales típicos como microcefalia, fontanela anterior pequeña o cerrada al nacimiento, sutura metópica prominente/trigonocefalia, nevus flameus en zona frontal, hirsutismo y sinofridia, línea del pelo temporal y frontal baja, arcos supraciliares hipoplásicos, exoftalmos, hipertelorismo, puente nasal ancho y plano, alteraciones del paladar (incluyendo paladar hendido), labio leporino en algunos casos, retrognatia, orejas de implantación baja, estando todo ello asociado a deformidades en flexión de las extremidades superiores, luxaciones, camptodactilia y desviación cubital de los dedos. Estas posturas de las extremidades y de los hombros han sido recientemente consideradas<sup>3</sup> como características del síndrome, tanto que se las ha denominado como “Postura del BOS”.

En cuanto al sistema nervioso central, es frecuente que los pacientes presenten anomalías estructurales de diferentes tipos, e incluyen ventriculomegalia, agenesia del cuerpo caloso, malformación de Dandy Walker, atrofia generalizada, anomalías de la migración neuronal y retraso de la mielinización. La afectación neurológica se presenta en todos los casos, y se acompaña de un retraso del desarrollo desde grave a profundo, incluyendo crisis y problemas para la succión y deglución, que pueden ser de comienzo prenatal, teniendo en cuenta el hallazgo de polihidramnios en la mayoría de los casos. Otros defectos que pueden presentar son malrotación intestinal, hernias inguinales en varones con testículos no descendidos, y mamilas separadas. La mortalidad infantil es alta (40%)<sup>3</sup>, siendo las causas más comunes las infecciones, pero también por episodios recurrentes de bradicardia y apnea obstructiva, que además pueden complicarse por las infecciones. Hasta la fecha se han publicado alrededor de 30 casos. Su frecuencia es desconocida.

En este artículo se presenta el primer caso de este síndrome identificado en la base de datos del ECEMC, y es muy probable que sea el primero descrito en España.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un niño recién nacido, primer hijo de una madre de 37 años y el padre de 34 y no consanguíneos. La madre padece hipotiroidismo bien controlado, en tratamiento con hormona tiroidea. El embarazo tuvo un curso normal, excepto por la detección de hipertensión arterial que no precisó tratamiento médico, y la aparición de polihidramnios en el último control ecográfico. El nacimiento se produjo a las 36 semanas de gestación mediante una cesárea electiva por encontrarse el feto en presentación de nalgas. El test de Apgar fue de 5 al primer minuto y 8 a los cinco minutos, precisando una reanimación con presión positiva intermitente durante menos de un minuto. La somatometría al nacimiento fue de 2.116 gr (p3), 44 cm de talla (p10-25), y PC de 29 cm (<p3).

En la exploración neonatal se observó hipotonía axial con hipertonia de miembros, microcefalia, nevus en zona frontal, hirsutismo con la línea del pelo temporal y frontal baja, orejas de implantación baja, retrognatia (Figura 1, 2), paladar ojival marcado, cuello corto, mamilas separadas, desviación cubital de manos, uñas cóncavas, pulgares con tendencia a la inclusión (Figura 3) y criptorquidia bilateral. Se realizó estudio metabólico con determinación de aminoácidos y ácidos grasos en sangre y orina, estudio de ácidos orgánicos en orina y glicoproteínas deficientes en carbohidratos. Todas estas determinaciones fueron normales, al igual que el estudio de función tiroidea. También se

descartó que el niño tuviera una embriopatía producida por citomegalovirus, o infecciones por herpes virus, Epstein-Barr y enterovirus.

Figura 1. Aspecto general del niño



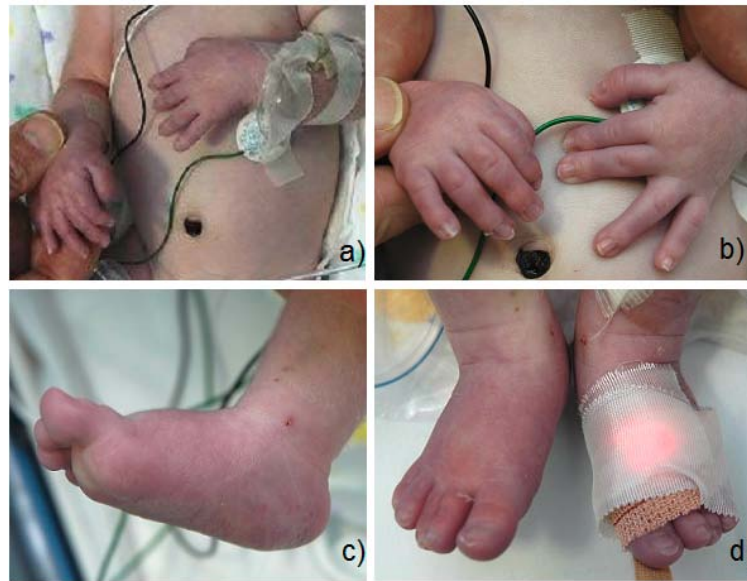
Figura 2. a) y b) Características faciales típicas: Exoftalmos, nevus frontal, sutura metópica prominente, hipoplasia de los arcos orbitarios, boca pequeña, hirsutismo; c) y d) Orejas dismórficas, rotadas posteriormente y de implantación baja. Retrognatía.



Se realizaron exploraciones complementarias que dieron los siguientes resultados. El cariotipo de alta resolución (850 bandas) fue de varón normal (46,XY), la ecocardiografía mostró una comunicación interauricular de tipo ostium secundum sin otras alteraciones anatómicas valorables. La ecografía abdominal mostró una hepatoesplenomegalia moderada, sin dilatación de la vía biliar. Los riñones tenían la localización y tamaño normales,

mostrando el riñón derecho un aumento difuso de la ecogenicidad, especialmente de las pirámides, con sombra acústica en algún punto que pudiera indicar litiasis. La serie ósea no mostró alteraciones. En la ecografía cerebral se observó el IV ventrículo muy amplio y adelgazamiento marcado del cuerpo caloso. Se realizó una RMN, encontrándose aumento de tamaño de la fosa posterior, a expensas de una malformación quística que desplazaba anteriormente al tronco encefálico, y cranealmente a la confluencia de los senos venosos; se observó que tenía hipoplasia del vermis cerebeloso y se confirmó la dilatación del IV ventrículo; existía además atrofia moderada de ambos lóbulos frontales con pequeños surcos, sin engrosamiento cortical (microgiria); el cuerpo caloso estaba presente; la fisura interhemisférica se objetivaba parcialmente desarrollada con áreas de sustancia blanca frontal cruzando la línea media, que sugerían una forma frustrada de holoprosencefalia.

Figura 3. a) y b) Desviación cubital de manos, clinodactilia de primer dedo; c) y d) Pies en mecedora.



La evolución postnatal fue desfavorable, iniciando inmediatamente después del nacimiento dificultad respiratoria con acidosis, que precisó tratamiento con CPAP binasal durante las primeras 24 horas de vida. Posteriormente presentó episodios repetidos de desaturaciones con bradicardia, que en algunos episodios fue grave. En dos ocasiones precisó reanimación con ambú y masaje cardíaco, aunque la falta de saturación no desaparecía a pesar de reiniciarse tratamiento con CPAP binasal. Con la sospecha de que dichos episodios correspondieran a crisis convulsivas se realizó un electroencefalograma. Éste mostró una actividad bioeléctrica cerebral irregular, arrítmica y continua, formada básicamente por potenciales theta/delta de bajo voltaje, ocasionalmente con actividad beta superimpuesta, registrándose un episodio crítico de inicio en región centrot temporal izquierda de 56 segundos de duración. Se instauró tratamiento con fenobarbital, que pareció disminuir la frecuencia de los episodios, aunque en forma transitoria.

No se consiguió que el niño tuviera una succión o deglución adecuadas, precisando alimentación intravenosa o por sonda nasogástrica en todo momento. Desde los 14 días de vida presentó picos de fiebre hasta de 41 °C, a pesar del tratamiento con diferentes ciclos de antibioterapia y de analíticas normales con cultivos estériles, que se interpretaron como fiebre de posible origen central. Progresivamente fue presentando bradicardias mantenidas y repetidas acompañadas de disminución de saturación hasta su fallecimiento a los 24 días de vida.

La anatomía patológica confirmó los hallazgos clínicos y el diagnóstico anatómico-patológico fue de dilatación del IV ventrículo con formación de quiste de vermis cerebeloso (síndrome de Dandy-Walker), calcificaciones renales múltiples y focos de neumonía aguda en ambos pulmones.

## DISCUSIÓN

### 1. Aspectos clínicos

Desde la publicación del trabajo de Bohring y cols.<sup>1</sup> describiendo un caso que consideraron clínicamente distinguible del síndrome CTO, se han publicado casos adicionales en los que se discute si se trata de un síndrome diferente del CTO, o representa el extremo más grave de un espectro continuo de manifestación del síndrome CTO<sup>4,9</sup>. La variabilidad clínica es grande y se han descrito algunos casos con manifestaciones únicas como un gran hemangioma<sup>8</sup> y un meduloblastoma<sup>10</sup>. Sin embargo, en trabajos más recientes, se han venido delimitando las manifestaciones más específicas del síndrome BOS (Oberklaid-Danks) que le confieren una identidad clínica<sup>3</sup>. Además de mostrar su evolución, documentan también cómo varían algunos de los defectos congénitos con el crecimiento<sup>3,11</sup>.

**Tabla 1. Frecuencia de las diferentes alteraciones descritas en el síndrome de Oberklaid-Danks (BOS). En negrita las que se consideran más típicas. La presencia de 7 o más de alguna de las 9 señaladas permite el diagnóstico**

Características del síndrome, y las 9 que son criterios diagnósticos (según Hastings et al <sup>3</sup> )	Casos incluidos en el artículo de Hastings et al <sup>3</sup> . Rango de los %		Caso que se describe del ECEMC
<b>A. CLÍNICAS</b>			
<b>RCIU (1)</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	+/-
<b>Dificultades de alimentación/fallo de medro (2)</b>	78,57	87,5	+
Retraso neurológico grave	100	100	+
Infecciones recurrentes	41,67	78,57	+
Convulsiones	42,86	63,64	+
Arritmias	0,00	36,36	+
Apneas	28,57	58,33	?
<b>B. CRANEOFACIAL</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	
<b>Microcefalia (3)</b>	81,25	100	+
<b>Trigonocefalia/s.metópica prominente (4)</b>	85,71	100	+
<b>Nevus flameus (5)</b>	85,71	100	+
<b>Ojos prominentes (6)</b>	87,50	100	+
<b>Anomalías del paladar (7)</b>	93,75	71,43	+/-
<b>Micro-retrognatia (8)</b>	92,86	75,00	+
Puente nasal plano	50,00	100	+
Orejas bajas, rotación posterior	57,14	87,50	+
Otras menores	50,00	78,57	+
<b>C. OJOS</b>			
Miopía	12,50	57,14	?
Estrabismo	43,75	57,14	?
Otras	35,71	81,25	?
<b>D. PIEL Y PELO</b>			
Hipertrichosis	50,00	32,71	+
Línea del pelo baja	50,00	87,50	+
<b>E. NEUROLÓGICAS Y ESQUELÉTICAS</b>			
<b>Postura de BOS (9)</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	+/-
Contracturas	57,14	62,50	+
Luxaciones congénitas	31,25	35,71	?
Hipo/hipertonía	43,75	57,14	+
Malformaciones cerebrales	64,29	75,00	+
<b>F. OTRAS</b>			
Anomalías cardíacas	43,75	50,00	+/-
Anomalías renales	7,14	18,75	+
Anomalías genitales	7,14	31,25	-

Como entre los defectos presentes en todos los casos con síndrome BOS se incluye el retraso del crecimiento intrauterino y la microcefalia, en la [Tabla 1](#) se han incluido los valores de la somatometría al nacimiento que se describen en varios trabajos de la literatura, junto con el caso del ECEMC que se describe en este artículo. De las cifras de la [Tabla 1](#) se desprende que la microcefalia es una constante, pero llama la atención que en general los pesos no son tan bajos. De hecho, generalmente se considera que un niño a término tiene bajo peso cuando no llega a los 2.500 gr. Sin embargo, el 42,86% de los casos de la literatura con datos a este respecto (9 de 21) superan los 2.500 gr, lo que supone que en cerca del 50% de los pacientes su peso al nacer no podía considerarse como de retraso intrauterino. Además, en 8 de los 21 casos se especificó la talla, y se observa que 4 (50%) de ellos tienen unas medidas más pequeñas que las consideradas normales. Este aspecto, junto con la edad gestacional, puede ser un factor de confusión para la valoración del peso. La conclusión es que estos niños tienen microcefalia y talla corta, pero con los datos actuales, no es posible determinar si tienen retraso del crecimiento intrauterino.

**Tabla 2. Somatometría al nacimiento en casos publicados y en el del ECEMC**

Casos publicados	Edad gestacional	Peso (g)	Perímetro Cefálico (cm)	Talla (cm)	Referencias
1	38	2130 (P<3)	32 (P10-25)	?	Brunner et al. <sup>7</sup>
2	37	2154 (P3)	31,5 (P20)	?	Nakane et al. <sup>5</sup>
3	Término	2910 (P3-10)	34 (P50)	46 (P10-25)	Bohring et al. <sup>9</sup>
4	?	2520	?	?	
5	35 y ½	2700 (P25-50)	31,6 (P~ 25)	43 (P~25)	
6	38+3	1390 (P<< 3)	30 (P<3)	37 (P<<3)	
7	Término	2250 (P<3)	32 (P10-25)	43,5 (P<3)	Pierron et al. <sup>11</sup>
8	38	3230 (P50-75)	38 (P>97)	?	Hastings et al. <sup>3</sup>
9	37	2560 (P3-25)	35,7 (P90-97)	?	
10	41	3000 (P10-25)	?	?	
11	?	2100	35	47	
12	41	3830 (P75)	35,8 (P85)	?	
13	Término	2300 (P<3)	?	?	
14	35	1820 (P3)	28,3 (P3)	?	
15	Término	2200 (P<3)	31 (P3-10)	43 (P<3)	
16	37	2400 (P9)	32 (P25)	46 (P25)	
17	Término	1800 (P<3)	?	42 (P<3)	
18	38	2970 (P25)	?	?	
19	Término	2160 (P2)	?	?	
20	38	2300 (P2-9)	33 (P25-50)	?	
21	Término	2900 (P10)	32 (P10-25)	?	
22	36	2116 (P3)	29 (P<3)	44 (P10-25)	Caso ECEMC

En un interesante trabajo de este mismo año<sup>3</sup> se analizan los defectos presentes en dos series de casos, 14 que describen (de los que 10 son casos nuevos, mientras que 4 son pacientes ya publicados previamente por el mismo grupo, y de los que se aporta su seguimiento) y otros 16 de la literatura. La comparación les permite establecer la frecuencia con la que se presentan los diferentes defectos congénitos entre los pacientes con este síndrome. De esta forma, se obtiene el rango de expresión del fenotipo, y se determinan los defectos que se pueden considerar como “criterios diagnósticos” del síndrome BOS (Oberklaid-Danks). La conclusión de esta valoración es que, a pesar de la gran variabilidad de expresión clínica del síndrome, ciertos rasgos clínicos le confieren una identidad clínica específica y fácilmente identificable. En la [Tabla 1](#), se resumen los diferentes grupos de alteraciones del desarrollo que se han analizado en ese trabajo<sup>3</sup>, indicando el rango de frecuencia de cada uno de los defectos, señalando los que se



consideran criterios diagnósticos<sup>3</sup>. Además, en la misma **Tabla 1**, se indican cuales de esos grupos de defectos se han observado en el paciente del ECEMC que se describe en este artículo. Como se puede apreciar, dicho paciente presenta todos los criterios necesarios para establecer el diagnóstico de este síndrome BOS (Oberklaid-Danks).

## 2. Aspectos patogénicos

En el análisis clínico de cualquier síndrome, y mucho más si no hay muchos casos descritos, o si se intenta averiguar su causa, es muy importante considerar si todos los defectos que se presentan en el síndrome son, o no, alteraciones primarias del desarrollo. Este reconocimiento permite establecer las alteraciones reales del desarrollo para las que se han de identificar el/los factores causales y sus potenciales vías moleculares o genes responsables. El resto de alteraciones que no son primarias, se han producido como consecuencia de alguna de las primarias, por lo que si se las incluye en la búsqueda de los mecanismos moleculares dificultarán esa determinación. Además, esta distinción también clarifica, en cierta medida, la variabilidad clínica, porque su manifestación va a depender tanto de la presencia como de la gravedad de la malformación que las induce. Por ejemplo, en algún momento se le dio mucha importancia a la presencia de exoftalmos para el diagnóstico del síndrome BOS (Oberklaid-Danks)<sup>8</sup>. Sin embargo la inmensa mayoría de los casos (el 100% de los incluidos en el trabajo de Bohring y cols.<sup>9</sup>) presentan una importante hipoplasia de los arcos orbitarios, y esta falta de desarrollo provoca que los ojos resulten prominentes. Además, dependiendo de la intensidad de la afectación de los arcos orbitarios, variará ese efecto de exoftalmos. Igualmente, tanto las contracturas, luxaciones y deformaciones torácicas, como las alteraciones del paladar y su rugosidad, la hipertrichosis, así como también los problemas de deglución, pueden ser producidos por falta de movilidad fetal. Esa movilidad deficiente puede producirse por las alteraciones del sistema nervioso central, por lo que algunas de ellas pueden variar en función al tipo de alteraciones neurológicas.

## 3. Aspectos etiológicos

En cuanto a las causas de este síndrome, se han descrito casos en los que no está claro si pudieran estar causados por mutaciones dominantes asociadas o no a mosaicismos gonadales, o si son recesivos. De hecho, al haber existido una discusión sobre si este síndrome es, o no, diferente del CTO, tanto en trabajos como en las bases de datos informatizadas, se incluye el mismo dentro del CTO. Incluso se ha analizado si los pacientes presentaban mutaciones o translocaciones en el gen CD96<sup>12</sup>, relacionado con el CTO, pero ello no ha clarificado la situación, ya que no todos los casos considerados como síndromes de CTO o CTO-like las tenían. En la actualidad, la causa del síndrome BOS/ Oberklaid-Danks es desconocida. De la serie de pacientes descritos por Hastings y cols.<sup>10, 12</sup> fueron analizados con array-CGH 44K, y no se encontró ninguna alteración que pudiera considerarse relacionada con el síndrome.

En junio de este mismo año, Hoischen y cols.<sup>13</sup> estudiaron los exomas de 13 pacientes con fenotipo del síndrome BOS, y en 7 de ellos encontraron mutaciones *de novo* sin sentido en heterocigosis en *ASXL1*, gen necesario para el mantenimiento tanto de la activación como del silenciamiento de los genes Hox. Esos autores concluyen que el síndrome debe ser genéticamente heterogéneo. Este gen se localiza en el cromosoma 20q11.21.

El paciente que se describe en este trabajo es el primero diagnosticado con este síndrome entre los recién nacidos consecutivos de la base de datos del ECEMC. Por tanto, su frecuencia mínima en nuestra población es de 1:2.648.286 recién nacidos, o lo que es lo mismo, 0,38 por cada millón de nacimientos.

Para finalizar, conviene destacar la importancia de conocer todos los aspectos y características de los síndromes nuevos, y especialmente los muy poco frecuentes, antes de establecer un diagnóstico; y mucho más teniendo en cuenta que de ese diagnóstico se deriva un asesoramiento genético y reproductivo. Precisamente por la falta de especificidad

de la asociación entre las malformaciones y otros defectos congénitos con los factores causales (sean genéticos o ambientales), es importante describir en detalle y publicar los nuevos casos de estos tipos de síndromes tan poco frecuentes.

## REFERENCIAS

1. Bohring A, Silengo M, Lerone M, Superneau DW, Spaich C, Braddoc SR, Poss A, Opitz JM. Severe end of Opitz trigonocephaly C syndrome or new syndrome? *Am J Genet.* 1999;85:438-446.
2. Oberklaid F, Danks DM. The Opitz trigonocephaly syndrome. *Am J Dis Child.* 1975;129:1348-1349.
3. Hastings R, Cobben JM, Gillessen-Kaesbach G, Goodship J, Hove H, Kjaergaard S, Kemp H, Kingston H, Lunt P, Mansour S, McGowan R, Metcalfe K, Murdoch-Davis C, Ray M, Rio M, Smithson S, Tolmie J, Turnpenny P, van Bon B, Wieczorek D, Newbury-Ecob R. Bohring-Opitz (Oberklaid-Danks) syndrome: clinical study, review of the literature, and discussion of possible pathogenesis. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(5):513-519.
4. Lindor N, Ramin KD, Kleinber F, Bite U. Severe end of Optiz trinocephaly C Syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;92:363-365.
5. Nakane T, Kubota T, Fukushima Y, Hata Y, Ishii J, Komyama A. Opitz trigonocephaly C like-syndrome or Bohring Opitz syndrome: another example. *Am J Med Genet.* 2000;92:361-362.
6. Greenhalgh KL, Newbury-Ecob RA, Lunt PW, Dolling CL, Hargreaves H, Smithson SF. Siblings with Bohring-Opitz syndrome. *Clin Dysmorph.* 2003;12:15-19.
7. Brunner HG, van Tintelen JP, de Boer RJ. Bohring syndrome. *Am J Med Genet.* 2000 Jun 19;92(5):366-368.
8. Osaki M, Makita Y, Miura J, Abe N, Noguchi Sm Miyamoto A. A japanese boy with apparent Bohring-Opitz or C-like syndrome. *Am J Med Genet.* 2006;140A:897-899.
9. Bohring A, Oudesluijs G, Grange D, Zampino G, Thierry P. New cases of Bohring Opitz syndrome, update and critical review of the literature. *Am J Med Genet.* 2006; 140A:1257-1263.
10. Hastings RWT, Newbury Ecob R, Lunt PW. A case of probable Bohring-Opitz syndrome and medulloblastoma. *Clin Dysmorphol.* 2010;19:202-205.
11. Pierron S, Richelme C, Triolo V, Mas JC, Griffet J, Karmous-Benailly H, Quere M, Kaname T, Lambert JC, Giuliano F. Evolution of a patient with Bohring-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009 Aug;149A(8):1754-1757.
12. Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Makita Y, Okamoto N, Maehara H, Owan I. et al. Mutations in CD 96, a member of the immunoglobulin superfamily, cause a form of the C Optiz trigonocephaly syndrome. *Am J Hum Genet.* 2007;81:835-841.
13. Hoischen A, van Bon BW, Rodríguez-Santiago B, Gilissen C, Vissers LE, de Vries P, Janssen I, van Lier B, Hastings R, Smithson SF, Newbury-Ecob R, Kjaergaard S, Goodship J, McGowan R, Bartholdi D, Rauch A, Peippo M, Cobben JM, Wieczorek D, Gillessen-Kaesbach G, Veltman JA, Brunner HG, de Vries BB. De novo nonsense mutations in ASXL1 cause Bohring-Opitz syndrome. *Nat Genet.* 2011;43(8):729-731.

## Síndrome de Sorsby: descripción de un caso que representa la segunda familia descrita

### I. Arroyo Carrera

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.  
Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

### M.J. García García

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

### J.A. Lozano Rodríguez

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

### A. Polo Antúnez

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

### J.L. Zunzunegui

Servicio de Cardiología Infantil. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

### T. Álvarez

Servicio de Cardiología Infantil. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

### M.L. Martínez-Fernández

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.  
Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

### E. Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.  
Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

Corresponsal: IARROY@telefonica.net

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 27-32 (2011)

## Summary

### Title: Sorsby syndrome: Report of a case representing the second reported family.

In 1935, Sorsby [Br J Ophthalmol. 1935; 19:65-90] described a family with several affected individuals presenting with bilateral coloboma of macula, type B brachydactyly affecting hands and feet, and unilateral renal agenesis in one of its members.

We describe a newborn girl presenting with the same pattern of congenital anomalies as the patients of the family originally described by Sorsby (OMIM 120400). However, the current case has as additional findings a single umbilical artery, and an anomaly of pulmonary vascularization consisting in: a ring in the lower right lobar artery and sequestration of the lower right lung lobe. Therefore, despite that our patient adds new clinical variability, it is not possible to disregard the diagnosis of Sorsby syndrome, because such clinical variability was also observed in the affected members of the original family described by Sorsby and some individuals of the next generations of the same family, according to the report by Thompson and

Baraitser [J Med Genet. 1988; 25:313-321]. Based on the observed genealogy pattern of affected members in the only family published, it is considered that this syndrome is due to an autosomal dominant gene. The baby described here, is the first case in the family. She had a normal karyotype (~850 bands) and the subtelomeric Multi-FISH was also normal. Her father was 39 years old and, therefore, an age-related new mutation could be evaluated.

The frequency of Sorsby syndrome is unknown, since only the original family has been published so far. However, as the case described here is part of the ECEMC Registry, we can estimate that its frequency is at least 1:2,750,000 newborn infants.

We consider that, even in the “molecular era”, it remains important to clinically describe those extremely rare syndromes, in order to define their characteristics and clinical expressions. These aspects are essential to define the prognosis, clinical management and information to the family, and can help also to determine the gene(s) or pathogenetic pathways involved in their origin.

**Palabras clave/Key words:** Síndrome de Sorsby, Sorsby syndrome.

## INTRODUCCIÓN

En 1935, Sorsby<sup>1</sup> describió una familia en la que la madre y cinco de sus hijos, cuatro varones y una mujer, presentaban colobomas bilaterales de la mácula y braquidactilia de manos y pies compatible con el tipo B, con duplicación de pulgares y dedos gordos, presentando también uno de los pacientes agenesia renal unilateral. El padre y otros dos hijos no estaban afectados. En 1988, Thompson y Baraitser<sup>2</sup> identificaron tres personas afectadas pertenecientes a las dos generaciones siguientes de la misma familia descrita por Sorsby. Estos tres nuevos pacientes presentaban el mismo tipo de anomalías oculares y braquidactilia, dos de los casos también tenían agenesia renal unilateral, además dos de ellos tenían hipoacusia y una presentaba una malformación uterina. No se han identificado en la literatura revisada otros casos con el mismo tipo de anomalías que la familia referida.

En este artículo se describe una niña que presenta un patrón de anomalías congénitas oculares, braquidactilia, y renales, compatible con las identificadas en la familia descrita previamente<sup>1,2</sup>, aunque también tenía arteria umbilical única y una anomalía de la vascularización pulmonar. Este caso parece ser el segundo de diferente familia descrito en la literatura, y el primero del ECEMC y de nuestro país.

## CASO CLÍNICO

Niña recién nacida, producto de la segunda gestación de una madre de 36 años de edad y padre de 39 años, ambos sanos y no consanguíneos. En la familia no existen parientes con defectos congénitos. El embarazo, de curso normal, fue controlado y se realizó amniocentesis por edad materna como factor de riesgo, que resultó en un cariotipo normal (46,XX). A las 20 semanas de gestación la exploración ecográfica mostró que el cordón umbilical tenía sólo 2 vasos, y en el control a las 30 semanas se detectó polihidramnios moderado. La serología TORCH fue negativa. El parto fue prematuro a las 34 semanas, con presentación cefálica y líquido meconial. La valoración del Apgar fue de 4 al minuto, y 9 a los 5 minutos, necesitando reanimación profunda. La somatometría neonatal fue: peso 2.470 g (P 50-75), talla 47,5 cm (P 75), y perímetro cefálico 30 cm (P 10-25).

Fenotipo al nacimiento: en la exploración se observó raíz nasal plana, coloboma inferior de iris derecho, pabellones auriculares de implantación baja, rotados posteriormente, pero no displásicos, fositas preauriculares bilaterales, microrretrognatia (Fig. 1a y b), piel redundante en nuca, braquidactilia de manos con agenesia de la falange distal y ungüea de los 5.ºs dedos, acortamiento de la falange distal de los 4.ºs dedos con hipoplasia ungüea (Fig. 1c), leve hipoplasia ungüea de los pies (Fig. 1d), y arteria umbilical única.

El estudio oftalmológico detectó un coloboma de polo posterior en ambos ojos que afecta a la mácula y nervio óptico en el ojo derecho, y al nervio óptico en el ojo izquierdo. Las otoemisiones acústicas pasaron en ambos oídos. En la resonancia magnética cerebral se observó una pequeña hiperintensidad de señal en la sustancia blanca profunda del lóbulo frontal derecho, a nivel del tercio medio del centro semioval, hiperintensa en secuencias T2-Flair y ligeramente hipointensa en secuencia de eco-gradiente, que era compatible con una lesión hemorrágica; no se encontraron hallazgos patológicos en el resto de las estructuras.

El examen ecográfico abdominal confirmó que la morfología y la posición del riñón izquierdo eran normales, con adecuada diferenciación córtico-medular, y el eje longitudinal de 4,2 cm. Sin embargo, el riñón derecho era hipoplásico, con eje longitudinal de 2,3 cm y localización baja, aunque la morfología y la ecoestructura estaban conservadas. Ambos sistemas excretores eran normales.

El estudio radiológico de tórax mostró peor aireación del pulmón derecho, con condensaciones difusas inespecíficas y elevación parcial del hemidiafragma derecho. En el ecocardiograma-doppler se obtuvieron hallazgos compatibles con drenaje venoso

anómalo pulmonar parcial vs. fístula aorto-cava abdominal, vs. malformación vascular en territorio pulmonar inferior derecho.

Se realizó cariotipo de alta resolución (~850 bandas), que fue de niña normal (46,XX), y un Multi-FISH subtelo mérico, que también fue normal.

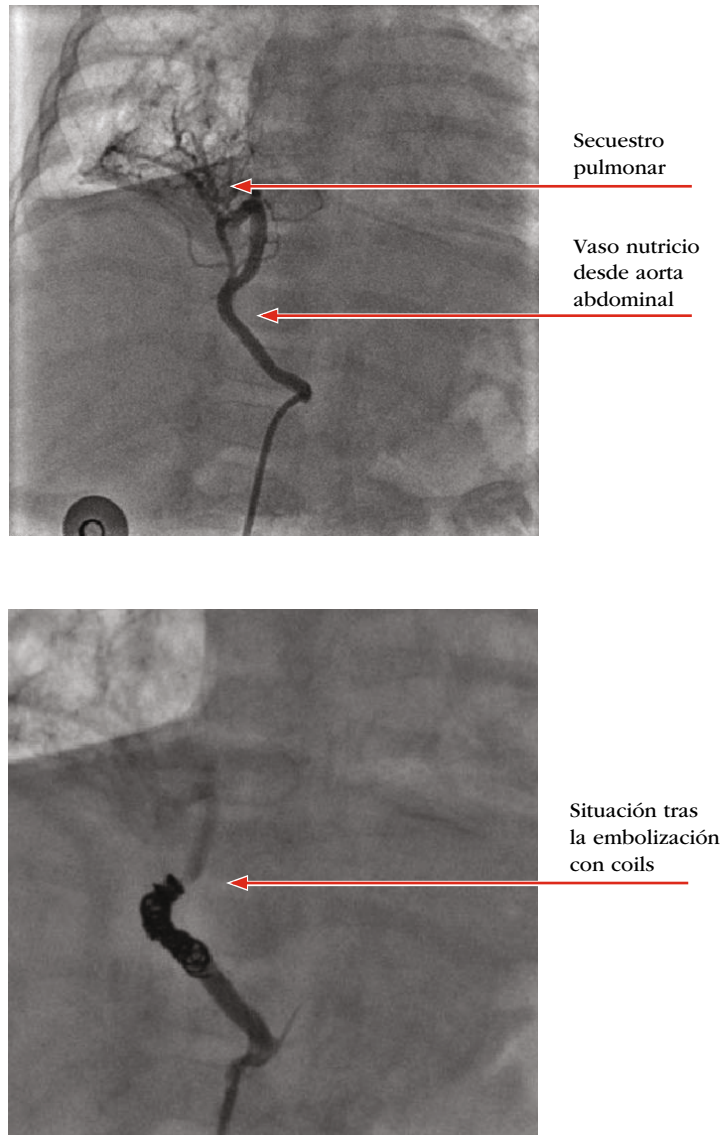
**Figura 1.** a) y b) Raíz nasal ancha, filtrum largo, pabellones auriculares de implantación baja y rotados posteriormente, fositas preauriculares bilaterales, microrretrognatia; c) Braquidactilia con agenesia de la falange distal de los 5<sup>os</sup> dedos, que tienen ausencia de uñas, y acortamiento de la falange distal de los 4.<sup>os</sup> dedos con hipoplasia ungueal; d) Braquidactilia de los dedos de los pies con leve hipoplasia ungueal.



## Evolución

Durante las 6 primeras horas de vida, la niña precisó ventilación mecánica, además presentó hipoglucemia neonatal transitoria que necesitó aporte I.V. de glucosa durante 6 días, e ictericia no isoimmune. A los 40 días de vida presentó signos de insuficiencia cardíaca, por lo que ante los hallazgos ecográficos referidos se traslada a hospital con hemodinámica y cirugía cardiovascular infantil. En el cateterismo se observó anillo vascular de la arteria pulmonar lobar inferior izquierda, originada en tercio proximal de arteria pulmonar derecha, sin compromiso de la vía aérea y vascularización distal normal de ambos campos pulmonares + secuestro pulmonar en lóbulo inferior derecho con vaso nutricio del secuestro pulmonar desde la aorta abdominal, que irriga segmento de lóbulo inferior derecho, con retorno venoso a través de venas pulmonares a aurícula izquierda. Se realizó embolización del vaso nutricio del secuestro con *coils* (Fig. 2). El resultado y la evolución fueron satisfactorios, por lo que recibe el alta hospitalaria sin incidencias. A la semana de permanecer en su domicilio, sin sintomatología previa, la encuentran muerta en la cuna, y no se realizó necropsia.

Figura 2. Vascularización pulmonar anómala por secuestro pulmonar en lóbulo inferior derecho. Cateterismo cardiaco terapéutico y embolización



## DISCUSIÓN

En la revisión de la literatura no se ha encontrado que las anomalías congénitas que presenta esta niña sean compatibles con alguno de los síndromes o patrones conocidos, siendo la única excepción el que presentan los pacientes de la familia publicada inicialmente por Sorsby<sup>1</sup> y posteriormente por Thompson y Baraitser<sup>2</sup>. No se han descrito casos posteriores hasta la fecha.

La paciente que se describe aquí, aunque presentaba las alteraciones cardinales del síndrome de Sorsby, mostraba variabilidad en la expresión clínica de esas anomalías y otras no descritas previamente. Así, la braquidactilia distal tipo B que tenía, afectaba fundamentalmente a 5.ºs dedos de las manos (con agenesia de la falange distal y ungueal), algo menos a los 4.ºs dedos, siendo normales los otros dedos. Tampoco tenía sindactilia, y en los pies sólo se apreció hipoplasia ungueal. No obstante, esta variabilidad de expresión en la braquidactilia tipo B, ya se ha reflejado en la literatura<sup>3</sup>. El coloboma

afectaba al nervio óptico en ambos ojos más la mácula en el ojo derecho. Las anomalías renales consistían en malposición e hipoplasia unilateral, con una reducción del tamaño renal de aproximadamente el 50% con respecto al contralateral, que era normal. Las otoemisiones acústicas fueron normales, lo que parece descartar la afectación auditiva. Además presentaba otras alteraciones no descritas en la familia publicada por Sorsby, como son un anillo vascular de la arteria lobar inferior derecha + secuestro pulmonar en lóbulo inferior derecho. El hallazgo cerebral, compatible con pequeña hemorragia de la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho, está probablemente en relación con morbilidad asociada a la prematuridad.

Dado que todos los pacientes descritos previamente corresponden a la misma familia<sup>1,2</sup>, no es posible afirmar ni descartar que las características adicionales encontradas en esta paciente formen parte de la expresión clínica de este síndrome, e igualmente la muerte súbita, que desafortunadamente no tuvo un estudio necrópsico ulterior.

En cuanto a la causa, la familia inicial<sup>1,2</sup> mostraba un patrón de transmisión autosómico dominante con alta penetrancia, lo que era compatible con el resultado normal del cariotipo que se realizó a sólo uno de los pacientes de la familia. Además, a uno de ellos también se le realizó la secuenciación completa de la región codificante del gen *ROR2*, que está alterado en la braquidactilia tipo B1, pero no se encontraron mutaciones en ese gen<sup>4</sup>.

La paciente que se describe, también tenía un cariotipo normal (en este caso, de alta resolución), y se descartó además que tuviera microdeleciones subteloméricas. Sin embargo, aunque representa el primer miembro afectado de la familia (tras examinar además detenidamente a ambos progenitores, en busca de mínimas expresiones de los defectos que presentaba la paciente), su padre tenía 39 años cuando nació la niña, lo que sugiere que podría deberse a una mutación nueva relacionada con la edad del padre. El padre es psicopedagogo y no consta exposición a productos o factores potencialmente mutagénicos.

La frecuencia de este síndrome, es desconocida, aunque al existir sólo una familia descrita en la literatura debe ser muy poco frecuente. En efecto, como el caso que se describe en este artículo forma parte del Registro del ECEMC, podemos cuantificar la frecuencia mínima del síndrome de Sorsby en un valor de 1 en 2.750.000 recién nacidos.

Por último, insistir en que, incluso en la “Era molecular” sigue siendo importante la descripción clínica y la publicación de pacientes en los que se identifican estos síndromes tan poco frecuentes, porque además de facilitar su reconocimiento por parte de otros especialistas, es la única forma que tenemos para ir delimitando su expresión clínica, su pronóstico, el manejo clínico y la información completa a las familias. En base a todo ello, se puede tratar de inferir qué vías patogénicas podrían intervenir en su origen y desarrollo, y por tanto qué genes o familias de genes podrían estar implicados.

## REFERENCIAS

1. Sorsby A. Congenital coloboma of the macula: together with an account of the familial occurrence of bilateral macular coloboma in association with apical dystrophy of hands and feet. *Br J Ophthalmol.* 1935;19:65-90.
2. Thompson EM, Baraitser M. Sorsby syndrome: a report on further generations of the original family. *J Med Genet.* 1988;25:313-321.
3. Slavotinek A, Clayton-Smith J. Brachydactyly type B: case report and further evidence for clinical heterogeneity. *Clin Dysmorphol.* 1999;8:165-171.
4. Bacchelli C, Wilson LC, Cook JA, Winter RM, Goodman FR. *ROR2* is mutated in hereditary brachydactyly with nail dysplasia, but not in Sorsby syndrome. *Clin Genet.* 2003;64: 263-265.



## 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](mailto: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 FEDER<sup>1</sup>), como de grupos de investigación y las propuestas institucionales de potenciación de los registros y de los grupos de investigación sobre estas ER<sup>2-4</sup>. 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 causas<sup>2</sup>.

### 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 bicornes, 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 artículos<sup>5</sup> 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 2008<sup>6</sup>.

## 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 Boletín<sup>7</sup>, 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 otras<sup>8</sup>. 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
<b>Total niños con defectos congénitos</b>	<b>39.434</b>	<b>100</b>

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

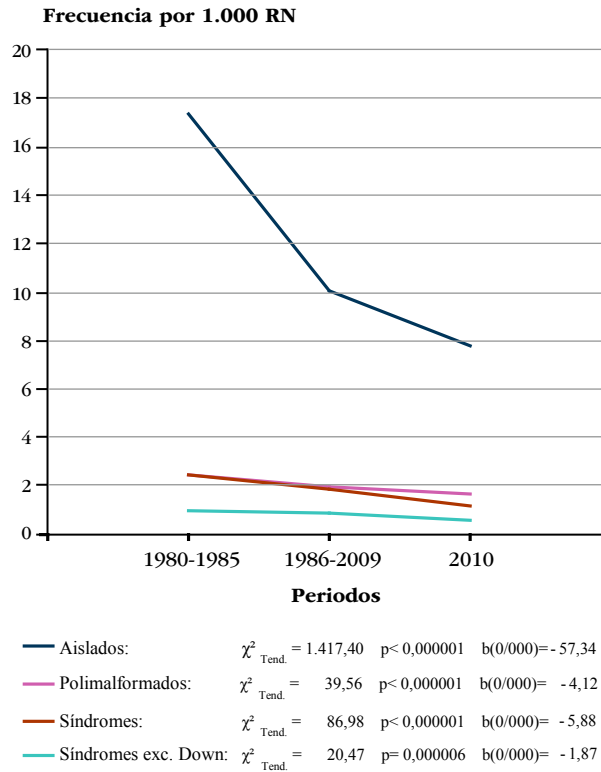
**Aislados:** Son niños que presentan un solo defecto congénito.

**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 Boletín<sup>9</sup>, 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 morfogénéticos 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 morfogénico: 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.<sup>a</sup> a la 8.<sup>a</sup>, ambas inclusive). Durante este tiempo se desarrollan los primordios de los diferentes órganos. Así, al final de la 8.<sup>a</sup> semana del desarrollo termina la morfogénesis (y, por tanto, el período embrionario) y comienza el período fetal.

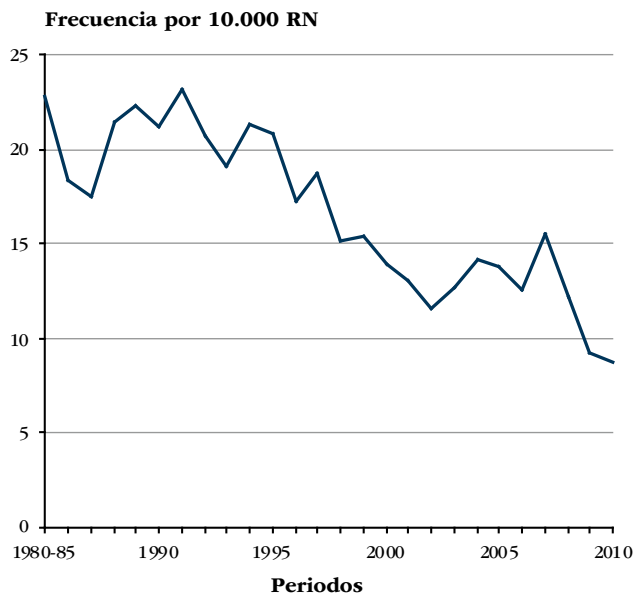
Las malformaciones que se producen durante la organogénesis, suelen ser proporcionalmente menos graves y letales que en la blastogénesis, y con más frecuencia afectan a un solo órgano o sistema.

**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 las 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	%
<b>GENÉTICA</b>		
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
<b>AMBIENTAL</b>		
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
<b>MULTIFACTORIAL</b>	7.998	20,28
<b>CAUSA DESCONOCIDA</b>	22.832	57,90
<b>GRAN TOTAL</b>	<b>39.434</b>	<b>100</b>

(\*) 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 espéndilo-costal	—	2	0,008
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,004
Displasia espéndilo-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
<b>Total de síndromes autosómicos dominantes</b>		<b>365</b>	<b>1,378</b>
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
<b>Total de síndromes autosómicos recesivos</b>		<b>344</b>	<b>1,299</b>

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 craneotelénfálica	—	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 espíndilo-epifisaria de tipo no determinado	—	3	0,011
Displasia espíndilo-epi-metafisaria 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
<b>Total de síndromes con otras etiologías génicas</b>		<b>367</b>	<b>1,386</b>

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

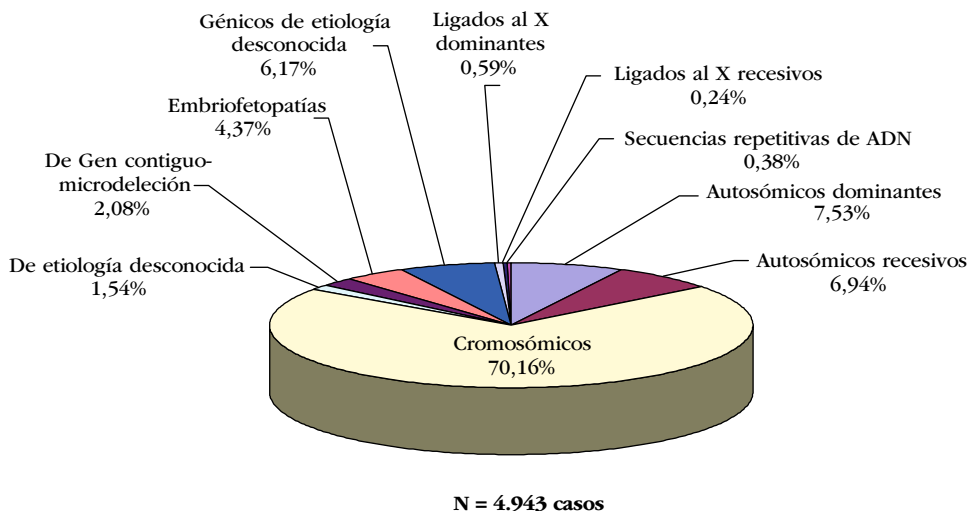
**Tabla 7. Síndromes de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental o imprinting genómico por 10.000 RN (1980-2010)**

	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
<b>Total de síndromes de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental o imprinting genómico</b>		<b>69</b>	<b>113</b>	<b>0,427</b>
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

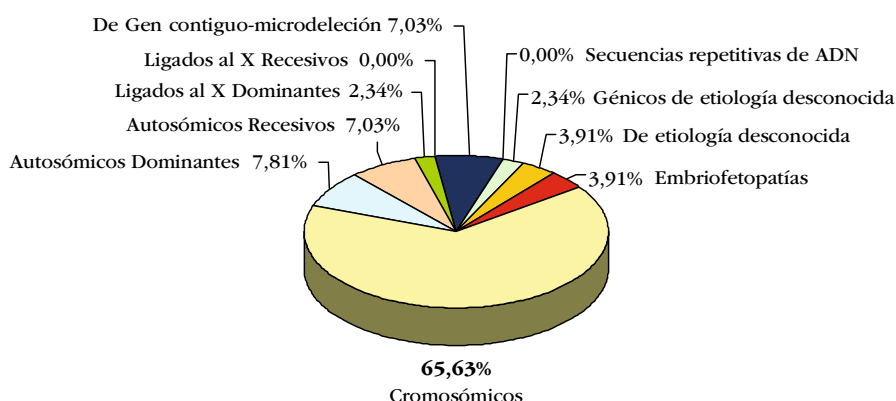
algunos de los niños con defectos nacidos en ese año, siguen pendientes de ciertos estudios para llegar al diagnóstico definitivo, como se aprecia en la gráfica siguiente.

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

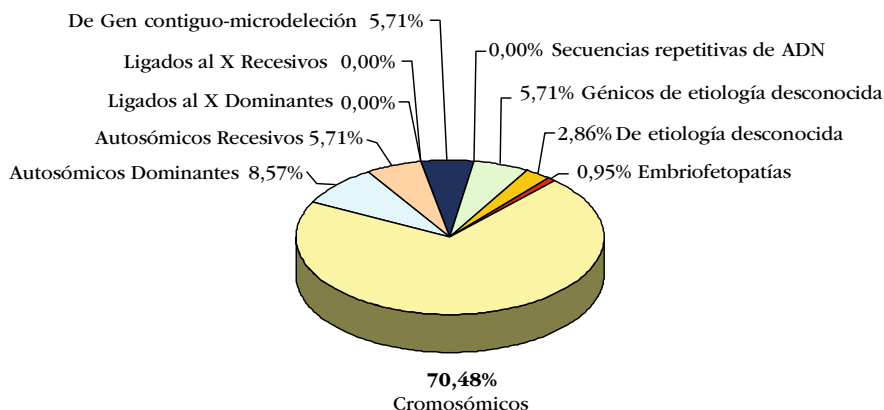


**Gráfica 4. Distribución de los recién nacidos diagnosticados con síndromes según su etiología**

a) Año: 2009



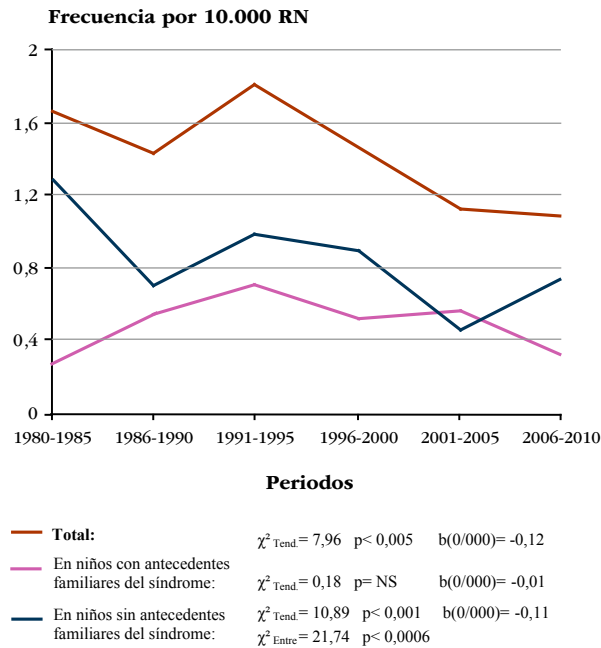
b) Año: 2010



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 2009<sup>9</sup>, 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 2009<sup>9</sup>) 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 MLL2<sup>10-11</sup> 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**

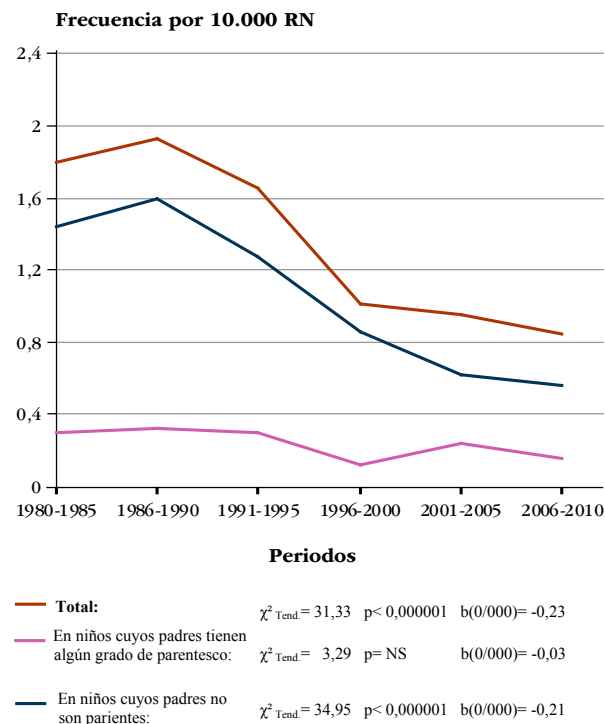


En la **Gráfica 5**, se representan las tendencias a lo largo del tiempo (en grupos de años) del total de síndromes debidos a genes autosómicos dominantes, junto con otras dos líneas que corresponden a los casos con dichos síndromes que tenían antecedentes familiares, y los que no tenían antecedentes 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.

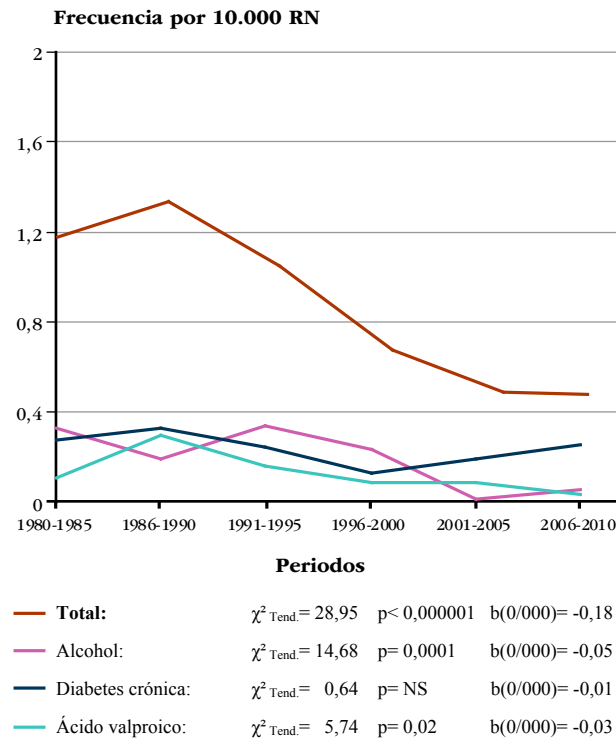
**Gráfica 6. Distribución quinquenal de los síndromes autosómicos recesivos en el ECEMC**



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)<sup>12</sup>.

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 pasado<sup>9</sup> 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
<b>Total de síndromes o entidades de etiología desconocida</b>		<b>76</b>	<b>0,287</b>



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
<b>Total de embriofetopatías</b>	<b>216</b>	<b>0,816</b>

(\*): 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 Acanosis 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	%
Musculosquelético	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*	<b>8.488*</b>	<b>100</b>	<b>30.016*</b>	<b>100</b>	<b>930*</b>	<b>100</b>

\*: 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 ligera<sup>9</sup>, 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 2009<sup>13</sup> 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.

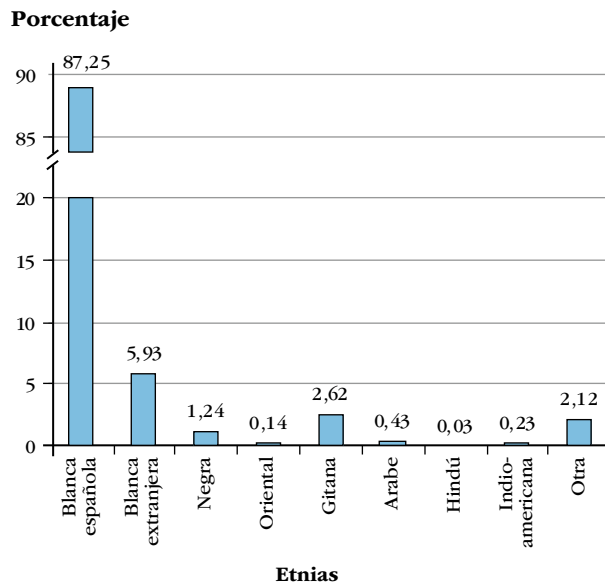
Por todo esto, hemos preferido utilizar el término "grupo étnico", no porque consideremos que sea el más adecuado (también existe controversia en su significado, que para algunos sólo hace referencia a los aspectos culturales), sino porque creemos que puede tener menos connotaciones peyorativas.

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%).

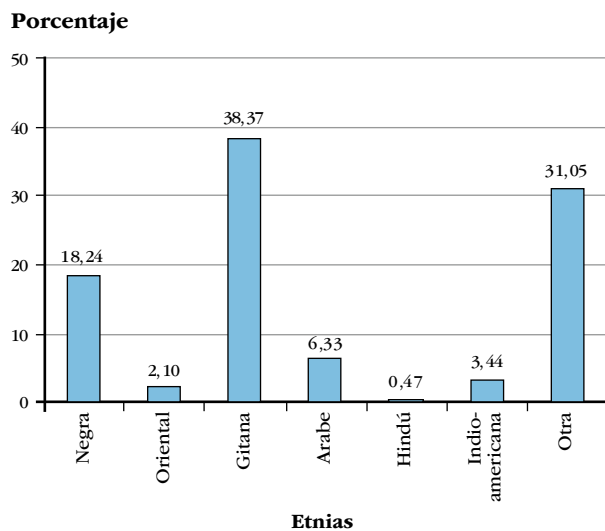
En la Gráfica 9, se realiza la misma distribución pero excluyendo los dos grupos de blancos; de esta forma se aprecia mejor la relación de las alteraciones del desarrollo entre las etnias diferentes de la blanca. Ahora es fácil observar que el grupo con más frecuencia de niños con defectos congénitos 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 Boletín<sup>14</sup>.

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](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](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](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](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



## II. CITOGÉNÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR



## **Análisis de alteraciones cromosómicas estructurales y su distribución por cromosomas en la serie de recién nacidos con defectos congénitos del ECEMC**

### **M.L. Martínez-Fernández**

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.  
ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.*

### **A. MacDonald**

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

### **I. Aceña**

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

### **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.*

### **Grupo Periférico del ECEMC**

*Se incluye en la Sección VIII de este Boletín.*

### **M. L. Martínez-Frías**

*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.*

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

Corresponsal: m.martinez@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 66-82 (2011)

## **Summary**

### **Title: Analysis of the structural chromosomal anomalies and distribution by chromosomes in the ECEMC's series of newborn infants with congenital defects**

This study was aimed at estimating the frequency of unbalanced structural chromosomal anomalies identified in the consecutive series of newborn infants with congenital defects, registered in the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC). These cases were cytogenetically studied at its laboratory since 1981 up to December 2009. A total of 4,681 cases were studied following a protocol established by ECEMC program, which starts by performing a high resolution karyotype (550-850 bands), and if the results are normal, it is followed by the analysis of subtelomeric regions and depending on the clinical manifestations, some FISH and MLPA analyses were applied in order to also rule out microdeletion syndromes. The parents and other relatives were also studied when necessary, according to ECEMC's protocol. A total of 136 cases had unbalanced chromosomal structural anomalies. Data were analyzed either globally

or in two periods including the years 1981-1994, and 1995-2009 which are before and after starting the use of FISH techniques in the ECEMC's laboratory.

Among the 136 total cases having unbalanced structural anomalies, 71.32% were cytogenetically detected, and the remaining 28.68% by FISH. Each type of anomaly was distributed by involved chromosome separating those affecting **p** and **q** arms. In the group of cytogenetically detected anomalies, deletions (42.55% of cases) were 2.1 times more frequent than duplications (20.22%). Deletions affecting short arms were 3 times more frequent than duplications. Among cases detected by FISH techniques, deletions were 15.49 times more frequent than duplications, the 22q11.2 microdeletion being the most common (38.46% of the cases), followed by the deletions in chromosomes 15 (15.38%) and 4 (10.26%). Some of these alterations were identified by the clinical suspicion of their specific syndromes (Wolf-Hirschhorn, Prader-Willi, Williams-Beuren, Miller-Dieker, etc), and this could somehow bias their frequencies (see Table 3). In addition, some other unexpected microdeletion syndromes were detected such as two cases with microdeletion 1p36, one case with each of the following microdeletions: 2q23.1, 5q31, and a deletion 12q13.3-q21.2, including the region of the known microdeletion syndrome 12q14, but it is possible that may be other not hitherto identified.

To our knowledge, this study represents the first one analyzing the frequency of chromosomal alterations globally and by each one of the 23 chromosomes on a consecutive series of newborn infants with congenital defects which are detectable during the first three days of life. It is also remarkable that all the cases were studied with the same protocol and the same team of specialists.

**Palabras clave/Key words:** Alteraciones cromosómicas estructurales, distribución, cromosomas, ECEMC / Structural chromosomal alterations, distribution, chromosomes, ECEMC.

## INTRODUCCIÓN

A partir del año 1971 las técnicas de bandeado cromosómico se transformaron en la técnica citogenética estándar, ya que permitía detectar alteraciones estructurales mucho más pequeñas que con la tinción clásica. Son muchísimos los trabajos publicados (y que se siguen publicando) sobre diferentes tipos de alteraciones estructurales, tanto por exceso (duplicaciones) como por defecto (deleciones), referidas a uno o varios cromosomas, incluyendo las producidas *de novo* y derivadas de alteraciones balanceadas de origen parental<sup>1-6</sup>. En algunos trabajos se han estudiado los tipos de anomalías cromosómicas y sus frecuencias en series de pacientes de distintas procedencias, así como en casos de diagnóstico prenatal<sup>7-8</sup>, o de revisiones de la literatura<sup>9-10</sup>. Sin embargo, no hemos identificado trabajo alguno que analizara una muestra de recién nacidos consecutivos con defectos congénitos (mayores y/o menores) identificados al nacimiento, para calcular la frecuencia de los diferentes tipos de alteraciones identificadas en cada cromosoma y sus potenciales diferencias.

En este trabajo se muestran los resultados obtenidos en el laboratorio del ECEMC, sobre los recién nacidos con defectos congénitos que integran la base de datos del propio registro. El objetivo es analizar la frecuencia de alteraciones cromosómicas estructurales no balanceadas en cada cromosoma, con especial referencia a las pérdidas y ganancias como única alteración del cariotipo (“puras”), independientemente del mecanismo por el que se hayan producido.

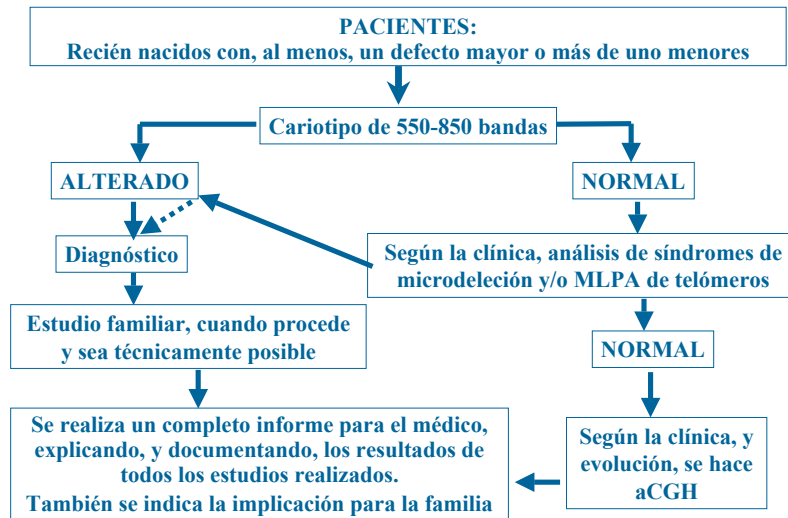
## MATERIAL Y MÉTODOS

El procedimiento que se sigue en el laboratorio del ECEMC, se basa en el siguiente protocolo (Esquema 1). De los recién nacidos que presenten, al menos, un defecto congénito mayor (generalmente grave), y dos o más defectos congénitos menores y/o leves (incluyendo el bajo peso para la edad gestacional y la hipotonía), se debe enviar sangre y/o tejidos al laboratorio. Una vez recibidas las muestras biológicas, el orden de procesos que se sigue es el siguiente:

1. Se realiza el estudio cromosómico de alta resolución (550-850 bandas).
2. Si el cariotipo fuera normal, pero las manifestaciones clínicas sugieren alguno de los síndromes de microdelección o de otro tipo (de los que existen sondas específicas), se estudian mediante las sondas de FISH o MLPA correspondientes.
3. Si lo anterior resulta normal y, más aún, si se sabe que tiene problemas del desarrollo neuro-motor, se realiza el estudio de las regiones subteloméricas mediante MLPA para tratar de descartar microdeleciones a ese nivel.
4. Finalmente, si lo anterior también fue normal, se sugiere la realización de un estudio de array-CGH (aCGH).
5. Si se detecta una alteración, se realiza el estudio de los padres, hermanos y otros familiares, si procede.

El laboratorio del ECEMC se inició en el año 1981 y, desde esa fecha hasta diciembre del año 2009, se ha realizado el estudio citogenético en 4.681 casos, que corresponden sólo a niños con defectos congénitos que integran la base de datos del ECEMC. No obstante, como las técnicas de FISH se iniciaron en el laboratorio en el año 1995, aunque los resultados que se muestran en este trabajo se han obtenido sobre el total de casos, también se reflejan los datos, y sus diferencias, en los dos periodos formados por el comprendido entre los años 1981-1994, en los que sólo se realizaban análisis de citogenética, y el 1995-2009, en el que ya se usaban también técnicas de FISH.

**Esquema 1. Protocolo que se sigue en el ECEMC para la identificación de alteraciones cromosómicas como causa de defectos congénitos**

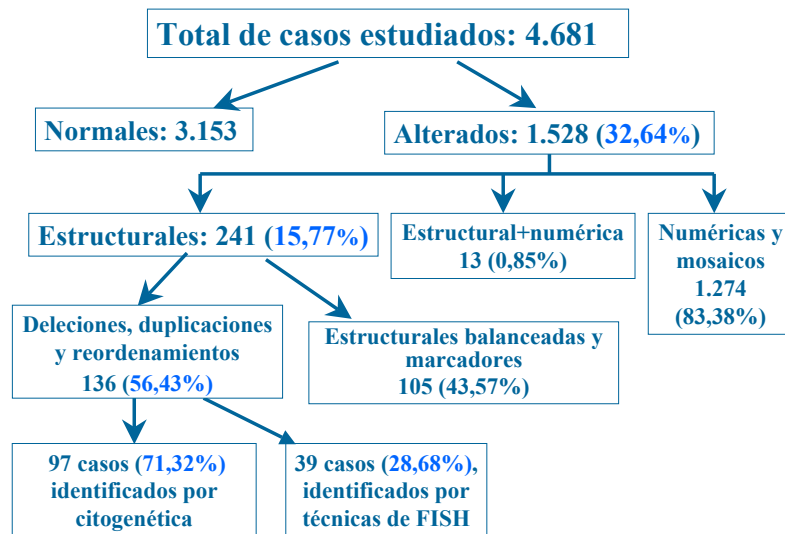


Para el análisis se han calculado los porcentajes de los diferentes tipos de alteraciones estructurales detectadas en los 136 casos, tanto en forma global como por cada uno de los cromosomas, especificando las que afectaron al brazo corto (p) y al brazo largo (q). El cálculo de los porcentajes se ha realizado en forma separada según si la alteración se detectó con bandas o si fue con técnicas de FISH, y en el total. Para las comparaciones se ha calculado la frecuencia relativa (FR), que se obtiene dividiendo los porcentajes que se desean comparar, y cuyo resultado indica las veces que uno de ellos es mayor (o menor) que el otro. El análisis de la ji-cuadrado de la tabla 2x2, nos da el nivel de significación estadística, que se ha establecido a partir de  $p < 0,01$ . Este análisis permite confirmar si las frecuencias de alteración de cada cromosoma, y las que afectan a cada brazo, difieren como cabría esperar, entre las dos técnicas, y cuáles son los cromosomas en los que con mayor frecuencia se observaron alteraciones estructurales que se detectan en los fetos que llegan a nacer.

## RESULTADOS

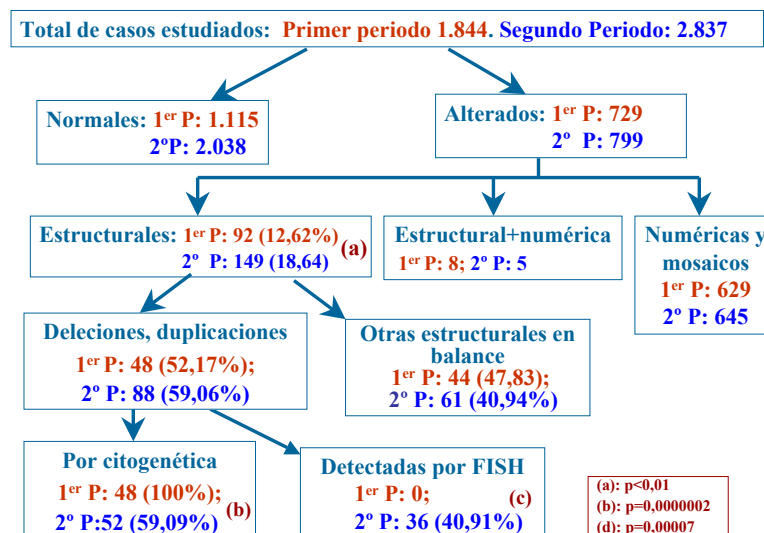
Del total de los 4.681 pacientes estudiados en todo el periodo (Esquema 2), en 1.528 (32,64%) se identificaron alteraciones cromosómicas que, como se observa en el Esquema 2, se separaron según el tipo de alteración en tres grupos: los 1.274 casos con anomalías numéricas (que representan el 83,38% de los casos con alteraciones cromosómicas), 241 casos (15,77%) con alteraciones estructurales, y un pequeño grupo que incluye 13 casos (0,85%) que presentan a la vez una alteración numérica y una estructural (fundamentalmente son trisomía 21, o monosomía X, que además tienen una alteración estructural de otro cromosoma, que puede estar en balance o en desbalance). Por último, el grupo con alteraciones estructurales se separó en los 105 casos que tenían alteraciones balanceadas de cualquier tipo (43,57% del total de estructurales), y los 136 casos restantes (excluyendo los que tenían alteraciones de los cromosomas sexuales) (56,43%) tenían alteraciones estructurales desbalanceadas. Estas últimas se separaron en 97 casos (71,32%) en los que la alteración se identificó por citogenética (alta resolución), y 39 (28,68%) en los que se detectó por FISH (incluyendo sondas de regiones específicas, MLPA y pintado cromosómico-WCP).

Esquema 2. Muestra estudiada (período 1981-2009) por resultados y técnicas



Con objeto de cuantificar las diferencias introducidas por el periodo en que se utilizan las técnicas de FISH, se hizo la misma distribución en dos periodos de tiempo: el primero que corresponde a los años 1981-1994 y el segundo desde que se empezaron a utilizar dichas técnicas, que corresponde al periodo 1995-2009 (Esquema 3). Como era de esperar, las diferencias entre los dos periodos, que son estadísticamente significativas, se corresponden con una mayor frecuencia de detección de alteraciones estructurales cuando se utilizan técnicas de FISH, esencialmente para los síndromes de microdelección. No obstante, es de destacar que durante el primer periodo se detectaron por citogenética deleciones y duplicaciones en el 48% de los casos con alteraciones estructurales. Una vez expuestos estos resultados, los siguientes análisis que se muestran se han realizado considerando globalmente los datos correspondientes a todo el periodo.

Esquema 3. Muestra estudiada en dos periodos de tiempo por resultados y técnicas



En la Tabla 1 se indican los tipos de alteraciones detectadas en los 97 casos diagnosticados mediante citogenética de alta resolución, distribuidas por cromosomas. En la primera columna se indican los cromosomas por su número; la segunda columna se

refiere a las deleciones observadas en cada cromosoma indicando si afectan al brazo corto o al largo; la tercera columna incluye las duplicaciones, indicando también si afectan al brazo corto o al largo; la cuarta y quinta columnas incluyen las alteraciones derivadas de diferentes reordenamientos cromosómicos (translocaciones no robertsonianas, reordenamientos complejos y anillos, así como las derivadas de inversiones e inserciones). La última columna indica el total de alteraciones estructurales observadas en cada uno de los cromosomas. En ella se puede apreciar que mediante el estudio citogenético de alta resolución se han observado alteraciones estructurales en todos los cromosomas, salvo en el cromosoma 20.

**Tabla 1. Distribución de los tipos de alteraciones estructurales identificadas por citogenética, en cada cromosoma**

Cromosomas autosómicos	CITOGENÉTICA						N.º total de alteraciones por citogenética
	Tipos y número de alteraciones identificadas						
	Deleciones		Duplicaciones		Derivados de translocación no robertsoniana y reordenamientos complejos, anillos	Derivados inversión, inserción, Ind/dup,	
	p-	q-	p+	q+			
1	1	0	0	1	0	0	2
2	2	3	1	2	0	2	10
3	0	0	0	0	1	0	1
4	7	1	2	2	0	1	13
5	7	1	0	0	3	2	13
6	0	2	1	1	1	0	5
7	0	1	0	0	0	0	1
8	0	0	1	0	1	2	4
9	3	0	0	0	1	0	4
10	2	1	0	1	1	2	7
11	0	0	0	0	1	1	2
12	0	0	0	0	2	0	2
13	0	2	0	0	0	0	2
14	0	0	0	0	2	0	2
15	0	0	0	2	1	0	3
16	0	0	1	0	0	0	1
17	0	0	1	1	2	0	4
18	0	4	0	1	2	1	8
19	0	0	0	0	0	1	1
20	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	1	1	3	5
22	0	3	0	0	1	0	4
<b>TOTAL N.º</b>	<b>22</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>94</b>
%	23,40	19,15	7,45	12,77			
%	<b>42,55</b>		<b>20,22</b>		<b>21,28</b>	<b>15,96</b>	<b>100%</b>
<b>Cromosoma X</b>	0	1	0	0	0	0	1
<b>Cromosoma Y</b>	0	1	0	0	1	0	2
<b>Gran TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>97</b>

En los totales de la parte inferior de las columnas de la **Tabla 1**, se observa que la frecuencia total de deleciones es del 42,55%, y la de duplicaciones del 20,22%, lo que ofrece una FR=2,10, que es estadísticamente significativa ( $p < 0,003$ ). Es decir, que en recién nacidos con defectos congénitos a los que se ha realizado estudio citogenético de alta resolución, se observan el doble de deleciones que de duplicaciones. Si se consideran sólo las alteraciones de los brazos cortos (p) de todos los cromosomas, se observa que la

delección se detectó en el 23,40%, de los casos, y la duplicación del brazo corto se presentó en el 7,45%, lo que supone una  $FR=3,14$  ( $p<0,002$ ). Esto indica, que en los niños recién nacidos con defectos congénitos, las delecciones de los brazos cortos de los cromosomas, son 3 veces más frecuentes que las duplicaciones de los mismos, siendo el resultado estadísticamente significativo ( $p<0,003$ ). Por el contrario, las delecciones de los brazos largos sólo superan a las duplicaciones en 1,5 veces, una diferencia que no es estadísticamente significativa ( $p=0,23$ ). De esta tabla es de destacar la alta frecuencia de alteraciones observadas en los cromosomas 2, 4 y 5. Para los cromosomas 3, 7, 16 y 19 sólo se identificaron alteraciones en un caso, respectivamente.

**Tabla 2. Distribución de los tipos de alteraciones estructurales identificadas por FISH en cada cromosoma**

Cromosomas autosómicos	FISH: Tipos y números de alteraciones					N.º Total de alteraciones por FISH
	Delecciones		Duplicaciones		Derivados de translocación no robertsoniana, o inserción, anillos	
	p-	q-	p+	q+		
1	2	—	—	—	—	2
2	—	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—	—
4	2	1	—	—	1	4
5	1	—	—	1	1	3
6	—	—	—	—	—	—
7	—	2	—	—	—	2
8	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	1	1
10	—	—	—	—	—	—
11	—	1	—	—	—	1
12	—	—	—	—	—	—
13	—	1	—	1	—	1
14	—	—	—	—	—	—
15	—	5	—	—	1	6
16	—	—	—	—	—	—
17	2	—	—	—	1	3
18	—	—	—	—	—	—
19	—	—	—	—	—	—
20	—	—	—	—	1	1
21	—	—	—	—	—	—
22	—	15	—	—	—	15
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>24</b>	<b>—</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>39</b>
<b>%</b>	<b>79,49%</b>		<b>5,13%</b>		<b>15,38%</b>	<b>100%</b>
<b>Cromosoma X</b>	—	—	—	—	0	0
<b>Cromosoma Y</b>	—	—	—	—	0	—
<b>Gran TOTAL</b>	<b>31</b>		<b>2</b>		<b>6</b>	<b>39</b>

En la **Tabla 2**, que tiene la misma estructura que la anterior, se muestran los mismos datos pero referidos a las alteraciones detectadas por técnicas de FISH, utilizadas tanto para detección de microdelecciones intersticiales como de alteraciones de las regiones subteloméricas. Los resultados del cálculo de las FR también muestran que las delecciones (79,49%) son 15,49 veces más frecuentes que las duplicaciones (5,13%), y que esa diferencia es estadísticamente muy significativa ( $p=0,0000001$ ). Sin embargo, al contrario de lo que se observa en la **Tabla 1**, las delecciones del brazo largo (q), son 3,29 veces más frecuentes ( $p<0,0002$ ) que las del brazo corto (p). No obstante, estos resultados están fuertemente influidos por los resultados de la microdelección 22q11.2, que representa el 38,46% de todas



las alteraciones de la **Tabla 2**, y la delección del cromosoma 15q asociada al síndrome de Prader-Willi. La alta frecuencia que se observa de la microdelección del brazo largo del cromosoma 22 se debe también a que en el ECEMC se suele analizar esa zona (con FISH) en los niños con cardiopatías congénitas que tienen cromosomas de alta resolución normales. De la misma forma, también se aplican las sondas comercializadas para el estudio de otros síndromes de microdelección cuando se sospechan por la clínica o por los resultados de citogenética. El resto de las alteraciones de la **Tabla 2** son mayoritariamente debidas a la aplicación de FISH o MLPA de las regiones subteloméricas, sin sospecha previa de una alteración determinada. En este punto es importante comentar que en este análisis no se han incluido los resultados que corresponden a variantes consideradas polimorfismos, como, por ejemplo, la que afecta a la región subtelomérica del cromosoma 2q.

La **Tabla 3** incluye el total de casos en los que se identificaron alteraciones estructurales en cada cromosoma, separados por los dos tipos de técnicas utilizadas, así como el total, junto con sus respectivos porcentajes. Estos datos muestran no sólo los cromosomas en los que se observó mayor frecuencia de alteraciones, sino su relación con la técnica utilizada. Así, en la columna del total se aprecia, en primer lugar, que se han detectado alteraciones en todos los cromosomas. La mayor frecuencia se observa en el cromosoma 22 (13,97%), seguida por los cromosomas 4 (12,50%) y 5 (11,74%), y es también destacable, que las alteraciones del cromosoma 2 (no polimórficas) representan el 4.º lugar (7,35%) en orden de frecuencia de esta columna.

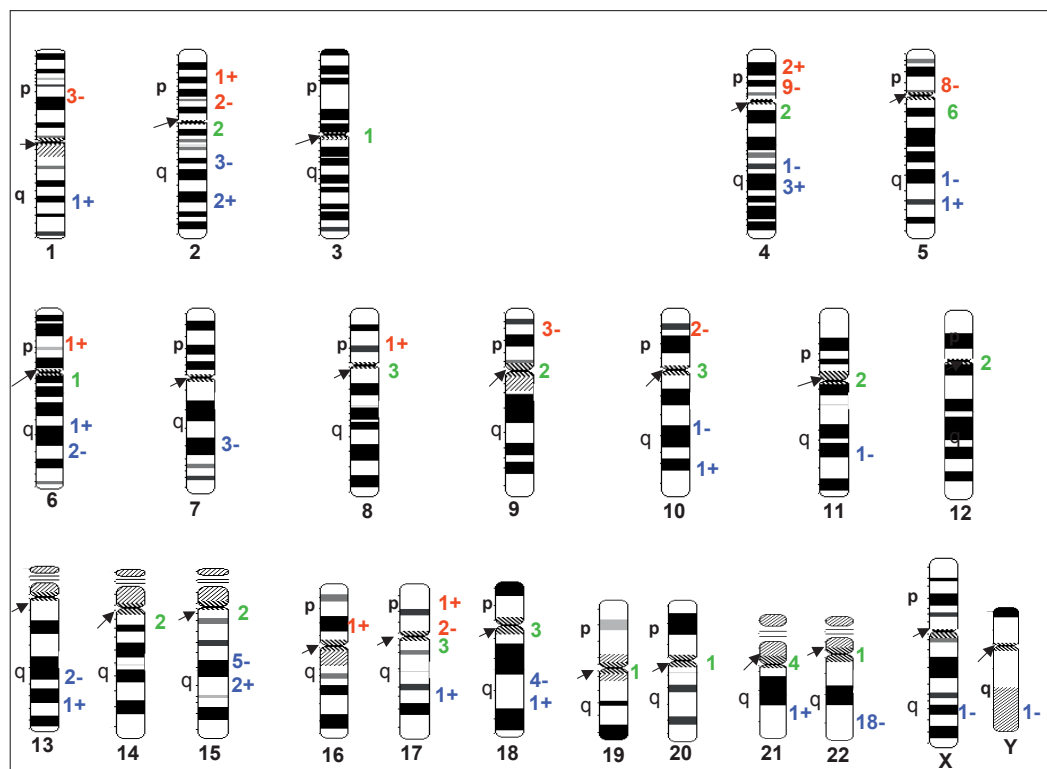
**Tabla 3. Frecuencias de las alteraciones estructurales por cromosoma y por tipo de técnica utilizada**

	N.º Total de alteraciones por citogenética		Alteraciones detectadas por FISH		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
1	2	2,12	2	5,13	4	2,94
2	10	10,63	0	—	10	7,35
3	1	1,06	0	—	1	0,73
4	13	13,83	4	10,26	17	12,50
5	13	13,83	3	7,69	16	11,74
6	5	5,31	0	—	5	3,68
7	1	1,06	2	5,13	3	2,21
8	4	4,25	0	—	4	2,94
9	4	4,25	1	2,56	5	3,68
10	7	7,44	0	—	7	5,15
11	2	2,12	1	2,56	3	2,21
12	2	2,12	0	—	2	1,47
13	2	2,12	1	2,56	3	2,21
14	2	2,12	0	—	2	1,47
15	3	3,19	6	15,38	9	6,62
16	1	1,06	0	—	1	0,73
17	4	4,25	3	7,69	7	5,15
18	8	8,51	0	—	8	5,88
19	1	1,06	0	—	1	0,73
20	0	—	1	2,56	1	0,73
21	5	5,32	0	—	5	3,68
22	4	4,25	15	38,46	19	13,97
<b>TOTAL N.º</b>	<b>94</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>136</b>	<b>100</b>
<b>Cromosoma X</b>	1		0		1	
<b>Cromosoma Y</b>	2		0		2	
<b>Gran TOTAL</b>	<b>97</b>		<b>39</b>		<b>139</b>	

Sin embargo, el orden de frecuencias no es igual en cada técnica utilizada; con el análisis de citogenética de alta resolución, los tres cromosomas más frecuentemente alterados, en orden decreciente, son: el 4 y 5 que tienen la misma frecuencia y representa el 13,83% del total; el segundo lugar corresponde al cromosoma 2 (10,63%) y en tercer lugar el cromosoma 18 (8,51%). Mediante técnicas de FISH la máxima frecuencia es la ya comentada del cromosoma 22 (38,46%), y le siguen muy de lejos el cromosoma 15 (15,38%) y el cromosoma 4 (10,26%). Sin tener en cuenta los cromosomas 22, 4 y 5, como cabría esperar tras el uso de las técnicas de FISH, los porcentajes más altos de esta columna corresponden a los cromosomas en los que se encuentran los síndromes de microdelección más frecuentes y mejor conocidos. Entre ellos, las alteraciones detectadas en los cromosomas 7, 15 y 17, que son las siguientes: los dos casos con el cromosoma 7 alterado corresponden al síndrome de Williams-Beuren (delección 7q11.23), seis de los casos con alteración del cromosoma 15 son síndrome de Prader-Willi (delección 15q11-q13), y los tres del 17 son Miller-Dieker (delección 17p13.3), algunos de los cuales fueron analizados por sospecha clínica. Por tanto, sus frecuencias muy posiblemente pueden estar sobreestimadas porque se aplicó el análisis específico para esos síndromes tras la sospecha clínica. Otros resultados del estudio con FISH, como por ejemplo, los de los cromosomas 11 y 13, fueron detectados mediante el análisis de las regiones subteloéricas (11q- y 13q+).

En la columna del total de la [Tabla 3](#), también se aprecia que, cuando se analizan juntos los resultados por citogenética y por técnicas de FISH, se detectaron alteraciones en todos los cromosomas, incluidos los cromosomas sexuales. Los únicos cromosomas para los que se observó un solo paciente con alteración en cada uno tras el estudio citogenético fueron: los cromosomas 3, 16, 19 y 20 (consistente este último en una duplicación derivada de una translocación).

Figura 1. Distribución de las duplicaciones y deleciones detectadas en cada cromosoma (según [Tablas 1 y 2](#)). En rojo se representan las que afectan al brazo corto y en azul las del brazo largo, el signo + indica duplicación y el - delección. En verde se indican el resto de alteraciones por derivados. Las flechas indican los centrómeros.



En cuanto a las alteraciones de los cromosomas 4 y 5, hay que comentar que mientras todos los casos con alteraciones en el brazo corto de esos dos cromosomas detectados por citogenética (Tabla 1) corresponden a los síndromes 4p- y 5p- (Wolf-Hirschhorn y Cri-du-Chat, respectivamente), no lo son todos los identificados por FISH ni se detectaron por sospecha clínica de esos síndromes. Así, en los cuatro niños en los que por FISH se detectaron alteraciones en el cromosoma 4, dos tenían deleciones subteloméricas (4p- y 4q-), un caso presentaba una deleción terminal del brazo corto que incluía la parte final de la región del síndrome de Wolf-Hirschhorn, y el otro caso es un derivado de una translocación de origen paterno. De los tres casos con alteraciones del cromosoma 5 detectados por FISH, uno tenía el síndrome de Cri-du-chat, otro una duplicación 5q31-qter, observada por citogenética, que se confirmó mediante un pintado completo del cromosoma, y el tercero derivado de una translocación 5-11.

Por último, en la Figura 1, que muestra los ideogramas de cada cromosoma, se indica el número de casos que presentan alteraciones en cada cromosoma. Con color rojo se identifican las que afectan al brazo corto y con azul las del brazo largo. Un signo “+” indica exceso y un signo “-” defecto. Por último, con un número verde se indican otros reordenamientos independientemente del brazo al que afecten. De esta forma, se pueden visualizar los tipos de alteraciones y su cantidad, que se han detectado en cada cromosoma.

## DISCUSIÓN

Dada la alta resolución de las nuevas técnicas de citogenética molecular, son muchos los trabajos en los que se vienen describiendo diferentes alteraciones estructurales submicroscópicas, por lo que sería muy prolijo enumerarlos. En algunos se ofrecen cifras de porcentajes calculadas sobre diferentes series de pacientes seleccionados por distintas características como: estudios de diagnóstico prenatal por diferentes causas<sup>7-8,11-13</sup>, en productos de interrupciones voluntarias de la gestación y/o necropsias por defectos fetales<sup>14,15</sup>, en cribados de las regiones subteloméricas de pacientes con retraso mental<sup>16</sup> y en estudios de metanálisis sobre trabajos publicados<sup>17</sup>, entre otros, de los que se hace referencia a algunos de los más recientes en este artículo.

En general, las frecuencias de alteraciones estructurales que se ofrecen en los distintos trabajos presentan magnitudes muy diferentes, y tamaños de muestras muy variables, aunque generalmente muy pequeños, siendo lo más habitual ofrecer las frecuencias por tipo de alteración, como duplicaciones, deleciones, anillos o por el nombre del síndrome (Prader-Willi, Miller-Dieker...). Últimamente, se está produciendo un incremento casi exponencial del número de artículos en los que se describen nuevas alteraciones submicroscópicas y síndromes de microdeleción y de microduplicación<sup>18</sup>. Con frecuencia, estos estudios tienen deficiencias debidas a la selección de los casos, a la inclusión de casos con diferentes edades, así como a la variabilidad en la terminología y descripción clínica que presentan. Estos aspectos son especialmente importantes, porque no sólo pueden estar influidos por las edades de los pacientes, sino por el detalle con el que se realizan las descripciones clínicas, y por la habilidad y experiencia de los profesionales que realizan la exploración y descripción de los pacientes.

No hemos encontrado trabajo alguno sobre la frecuencia de alteraciones cromosómicas analizadas en series consecutivas de recién nacidos con defectos congénitos, o sobre otros tipos de series no sesgadas, que analicen las alteraciones para cada cromosoma. No obstante, esto no es extraño, ya que no es fácil estudiar una población no sesgada y suficientemente grande, para detectar alteraciones cromosómicas que son muy poco frecuentes. En el ECEMC, la muestra que analizamos es sobre recién nacidos consecutivos con defectos congénitos, y todos los casos han sido estudiados con el mismo sistema, y por los mismos profesionales. Además, como se realiza en recién nacidos que presentan alteraciones del desarrollo prenatal, resulta muy eficaz y efectivo desde el punto de vista sanitario, ya que la causa más frecuente de las alteraciones del desarrollo son precisamente las anomalías

cromosómicas. En nuestros datos, de un total de 8.390 niños en los que se llegó a identificar la causa de sus defectos, incluyendo todos los tipos de factores causales (genéticos, cromosómicos y ambientales), el 41,33% fueron causados por alteraciones cromosómicas.

Una de las dificultades y de las potenciales deficiencias que puede tener el análisis de nuestros datos es que no se recibieron muestras de todos los casos del ECEMC que cumplían el criterio para ser objeto de estudio citogenético. También cabe la posibilidad de que la presencia de algunos rasgos clínicos hiciera sospechar al pediatra-neonatólogo que pudiera tener alguno de los síndromes de microdelección, y se seleccionen más esos pacientes para la realización del estudio cromosómico. Igualmente, es posible que en los recién nacidos con malformaciones y/o defectos congénitos graves que nacen muertos o mueren al nacer sea más fácil no recoger muestras para estudio cromosómico. No obstante, y teniendo presentes estas limitaciones, los resultados que se muestran en este trabajo representan una aproximación al análisis de la frecuencia con la que se observan alteraciones en cada uno de los cromosomas, en niños recién nacidos consecutivos con defectos congénitos. Unos resultados que, con las técnicas utilizadas, muestran que las alteraciones de la estructura de cada cromosoma no tienen la misma frecuencia al nacimiento. Además, se han separado las deleciones y duplicaciones que consideramos “puras”, de las que proceden de reordenamientos cromosómicos. Esto ha permitido confirmar y cuantificar también, que esas deleciones son más frecuentes que las duplicaciones en niños con anomalías congénitas. Un resultado conocido, aunque no previamente cuantificado con estas técnicas, y que se ha empezado cuantificar en estudios recientes con técnicas moleculares en los gametos masculinos. Previamente, se habían elaborado algunas hipótesis, como la dificultad para su identificación, ya que tecnológicamente era más fácil detectar las microdeleciones con técnicas de FISH que las microduplicaciones. No obstante, con la generalización del uso del aCGH, esa dificultad disminuye drásticamente y, de hecho, ya se está produciendo un incremento espectacular en la detección de microduplicaciones. Otra de las dificultades se basa en que las manifestaciones clínicas de las microduplicaciones tienden a ser menos graves que sus recíprocas microdeleciones. Para los interesados en estos aspectos, en un número de la revista *Am J Med Genet* publicado en el año 2010, se incluye una sección especial sobre los síndromes de microdelección, constituida por una Introducción y cuatro artículos cuya referencia, incluyendo las páginas de los cinco es: *Am J Med Genet* 2010; 152A:1.063-1.110.

Cabe la posibilidad de que algunas alteraciones de ciertos cromosomas sean más letales que otras, lo que explicaría muchas de las diferencias entre ellos. Incluso, que en un pequeño grupo de cromosomas sólo se observen, y con muy baja proporción, alteraciones que con mayor frecuencia no son “puras”. Por ejemplo, en los cromosomas 3, 16, 19 y 20 (Tabla 3), para los que sólo se identificó un caso respectivamente, sus alteraciones se debían a: en el cromosoma 3 se trataba de un derivado de translocación; en el 19 un derivado de inserción de origen materno, y en el 20 un derivado de translocación; sólo en el cromosoma 16 se observó un exceso en el brazo corto. No obstante, cabe también la posibilidad de que en los cromosomas con menos alteraciones, éstas sean de mucho menor tamaño y no se detecten con las técnicas utilizadas. Una posibilidad que, en cierto modo, se ve apoyada por los resultados que se están publicando de estudios realizados con array-CGH<sup>18-20</sup>. De hecho, y aunque estas técnicas aún presentan algún problema de interpretación, está habiendo un gran incremento de publicaciones sobre microdeleciones patológicas detectadas por array-CGH.

Dado que durante los últimos años se vienen reconociendo cada vez más síndromes de microdelección y microduplicación, en el Cuadro 1 se indican los más reconocidos de la literatura, incluyendo también los que se encuentran en la base de datos DECIPHER (*Database Chromosomal Imbalances and Phenotype in Humans*) (<https://decipher.sanger.ac.uk>) como síndromes de microdelección y microduplicación.

Cuadro 1. Síndromes de microdelección/duplicación descritos

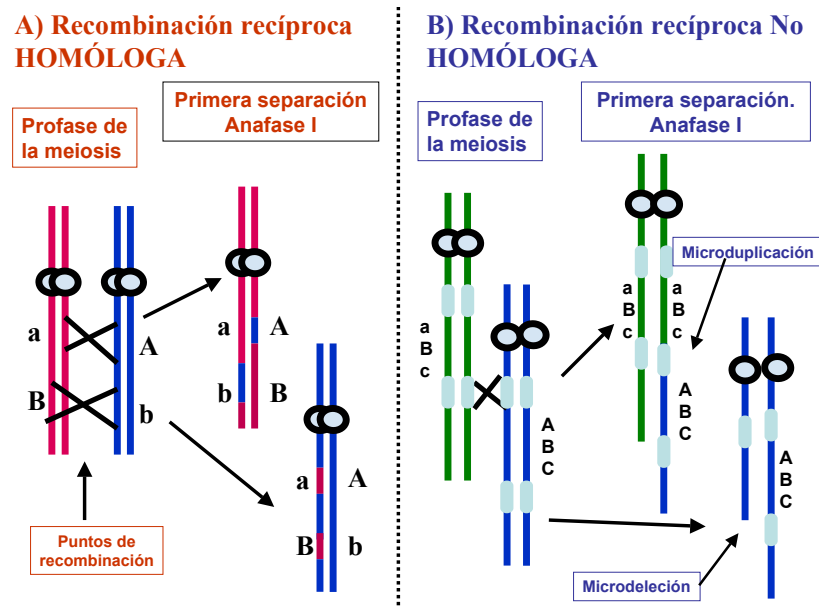
Cromosoma y región	Referencias
1p36-	21, 32, 33
1q14-42-	21
2p15-16.1-	34,35
2q23.1-	18, 23,24
2q31.1-	22,
3q24-25	36
3q29-/+	37, 38
4p14-p15.32-	39
4q21-	40
5q12.1-	41
5q31.3-	25, 26, 42
6q14.1-q15 -	43
6q25.3-29.3-	44
7q12.23-/+	45,
8p12-21-	46, 47
8p23.1-	48
9q22.32+	49, 50
9q34-	27, 51
10p11.12	52
10q22-23-/+	53
12q14-	54, 55
13q21-	56
14q-	57,
15q11.2-/15q13.3	58, 59, 60
15q24-	61, 62
16p11.2-12.2+	63, 64
16p13.3+	65
17p13.3-/+	66, 67
17q12-	68, 69
17q21.31-	70
18q21.2q21.33	71, 72
19q13.11+	73

Tras la revisión de la literatura, podemos considerar que de las alteraciones estructurales que se han identificado en los casos del ECEMC incluidas en las tablas 1 y 2, los tres casos con deleciones 1p tienen en realidad un síndrome ya reconocido como de microdelección 1p36<sup>21-22</sup>. Dos de los tres casos en los que el cromosoma 2 presenta una deleción del brazo largo, uno es un síndrome de microdelección 2q23.1<sup>23</sup> y, muy posiblemente, el otro sea un síndrome de microdelección 2q33.1<sup>24</sup>. Del total de alteraciones del cromosoma 5, el único caso que presenta una deleción 5q corresponde al síndrome de microdelección 5q31<sup>25-26</sup>, y aunque la deleción en nuestro caso es más grande al afectar a la región q23.1-q32, es igual a la de alguno de los siete casos con este síndrome de microdelección descritos en la literatura hasta la fecha<sup>26</sup>. Por último, las dos únicas alteraciones que hemos identificado en el cromosoma 12 son derivadas de una translocación, y una de ellas afecta al brazo largo, concretamente a la región 12q13.3-21.2, que incluye la zona del síndrome de microdelección 12q14<sup>27</sup>, por lo que podría encuadrarse entre los diferentes tamaños de la microdelección de este síndrome. Estos siete casos que se pueden considerar síndromes de microdelección, y que no se sospecharon previamente, representan el 5,15% de las alteraciones estructurales no balanceadas. Además, cinco de los siete casos fueron identificados por citogenética de alta resolución, aunque esta posibilidad va a depender del tamaño que tenga la región afectada y de la mayor resolución que se logre en el estudio.

Desde la identificación de la gran cantidad de variaciones en el número de copias ganadas y perdidas (llamadas CNV de sus siglas en inglés *Copy Number Variations*) que contiene el genoma humano<sup>28</sup>, que se consideran como polimorfismos, han sido numerosos los estudios realizados sobre estas variaciones tanto para tratar de dilucidar su función, como para determinar si sus cambios se relacionan con efectos patológicos.

Aunque estos aspectos quedan fuera del objetivo de este trabajo, es importante comentar brevemente que ya se ha identificado que ciertas CNV pueden afectar la expresión génica, tanto de genes localizados en su misma zona como en las zonas adyacentes<sup>29-30</sup>. En este sentido, es de destacar que ciertas zonas flanqueadas por algunos tipos de CNV son susceptibles de producir deleciones y duplicaciones. Es más, uno de los mecanismos de producción de microdeleciones y microduplicaciones (y sus respectivos síndromes) es que se produzcan recombinaciones no homólogas que se ven favorecidas en las regiones que están flanqueadas por algunos tipos de CNV<sup>31</sup>. Estos tipos de recombinaciones no homólogas producen, por un lado, una microdelección, y por otro, su recombinación recíproca dará lugar a una microduplicación (Figura 2). Además, se puede apreciar en el Cuadro 1, en el que las mismas regiones se ven afectadas tanto por su ausencia como por su duplicación.

Figura 2. Esquema de los tipos de recombinación entre cromosomas homólogos. Panel A: recombinación homóloga. Se produce entre partes homólogas de cromosomas homólogos. Panel B: recombinación no homóloga. Se produce entre partes no homólogas de cromosomas homólogos. Estas dan lugar a dos tipos de alteraciones recíprocas: una microdelección y su recíproca microduplicación



Dadas las dificultades que existen para disponer de muestras adecuadas que permitan no sólo la detección de estas pequeñas alteraciones del genoma, sino sus frecuencias y el espectro clínico que producen, en un reciente trabajo Berg y cols.<sup>18</sup>, comentan que *una buena y controlada base de datos que recoja en forma uniforme los resultados moleculares y la información clínica, puede tener un gran impacto en la comprensión de estas alteraciones raras*. El grupo del ECEMC cumple ampliamente estos requisitos, aunque se debe insistir en la necesidad de aplicar estrictamente la normativa de realizar el estudio citogenético a todos los casos susceptibles según la definición establecida en el Manual Operacional.

Como conclusión y a la vista de los resultados de este análisis, es necesario insistir en que el estudio de todo niño que presente defectos congénitos (del tipo que sean), se debe empezar por un estudio de citogenética de alta resolución (no menos de 550-850 bandas), y seguir el protocolo indicado en el [esquema 1](#). Esta es la única forma de rentabilizar los recursos, sobre todo mientras que las técnicas nuevas no sean menos costosas de lo que todavía son desde el punto de vista económico.

## REFERENCIAS

1. Cyrus C, Kaur H, Koshy T, Thankanadar J, Nallathambi C. A de novo reciprocal t(2;18) translocation with regular trisomy 21. *Genet Test*. 2007;11:459-462.
2. Su PH, Chen JY, Tsao TF, Chen SJ. De novo interstitial deletion of chromosome 2 (p23p24). *Pediatr Neonatol*. 2011;52:46-50.
3. Tyshchenko N, Hackmann K, Gerlach EM, Neuhaus T, Schrock E, Tinschert S. 1.6Mb deletion in chromosome band 3q29 associated with eye abnormalities. *Eur J Med Genet*. 2009;52:128-130.
4. Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, Giorda R, Grasso R, Borgatti R, Pagone F, Rodríguez L, Martínez-Frías ML, Van Ravenswaaij C, Zuffardi O. Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:1443-1449.
5. MacDonald AH, Rodríguez L, Aceña I, Martínez-Fernández ML, Sánchez-Izquierdo D, Zuazo E, Martínez-Frías ML. Subtelomeric deletion of 12p: description of a third case and review. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:1561-1566.
6. Rogers JF. Clinical delineation of proximal and distal partial 13q trisomy. *Clin Genet*. 1984;25:221-229.
7. Cerrillo Hinojosa M, Yerena de Vega MC, González Panzzi ME, Godoy H, Galicia J, Gutiérrez Nájara A. Genetic amniocentesis in high-risk populations. Experience in 3081 cases. *Ginecol Obstet Mex*. 2009;77:173-182.
8. Park SY, Kim JW, Kim YM, Kim JM, Lee MH, Lee BY, Han JY, Kim MY, Yang JH, Ryu HM. Frequencies of fetal chromosomal abnormalities at prenatal diagnosis: 10 years experiences in a single institution. *J Korean Med Sci*. 2001;16:290-293.
9. Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, Lee JS. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases. *J Korean Med Sci*. 1999;14:373-376.
10. Bateman MS, Mehta SG, Willatt L, Selkirk E, Bedwell C, Zwolinski S, Sparnon L, Simonic I, Abbott K, Barber JC. A de novo 4q34 interstitial deletion of at least 9.3 Mb with no discernible phenotypic effect. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:1764-1769.
11. Leung TY, Vogel I, Lau TK, Chong W, Hyett JA, Petersen OB, Choy KW. Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increased nuchal translucency and an apparently normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Mar 11. doi: 10.1002/uog.8988. [Epub ahead of print]
12. Evangelidou P, Sismani C, Ioannides M, Christodoulou C, Koumbaris G, Kallikas I, Georgiou I, Velissariou V, Patsalis PC. Clinical application of whole-genome array CGH during prenatal diagnosis: Study of 25 selected pregnancies with abnormal ultrasound findings or apparently balanced structural aberrations. *Mol Cytogenet*. 2010;3:24.
13. Kjaergaard S, Sundberg K, Jørgensen FS, Rohde MD, Lind AM, Gerdes T, Tabor A, Kirchhoff M. Diagnostic yield by supplementing prenatal metaphase karyotyping with MLPA for microdeletion syndromes and subtelomere imbalances. *Prenat Diagn*. 2010;30:995-999.
14. Garne E, Khoshnood B, Loane M, Boyd P, Dolk H; EUROCAT Working Group. Termination of pregnancy for fetal anomaly after 23 weeks of gestation: a European register-based study. *BJOG*. 2010;117:660-666.
15. Wu Y, Ji T, Wang J, Xiao J, Wang H, Li J, Gao Z, Yang Y, Cai B, Wang L, Zhou Z, Tian L, Wang X, Zhong N, Qin J, Wu X, Jiang Y. Submicroscopic subtelomeric aberrations in Chinese patients with unexplained developmental delay/mental retardation. *BMC Med Genet*. 2010;11:72.
16. Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, McMullan DJ, Davison EV, Maher ER, Kilby MD. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:6-14. Review.
17. Faas BH, Van der Burgt I, Kooper AJ, Pfundt R, Hehir-Kwa JY, Smits AP, De Leeuw N. Identification of clinically significant, submicroscopic chromosome alterations and UPD in fetuses with ultrasound anomalies using genome-wide 250k SNP array analysis. *J Med Genet*. 2010;47:586-594.
18. Berg JS, Potocki L, Bacino CA. Common recurrent microduplication syndromes: Diagnosis and management in clinical practice. *Am J Med Genet* 2010;152A:1066-1078.
19. Shaffer LG, Bejjani BA. Medical applications of array CGH and the transformation of clinical cytogenetics. *Cytogenet Genome Res*. 2006;115:303-309. Review.
20. Ullmann R, Turner G, Kirchhoff M, Chen W, Tonge B, Rosenberg C, Field M, Vianna-Morgante AM, Christie L, Krepischi-Santos AC, Banna L, Brereton AV, Hill A, Bisgaard AM, Müller I, Hultschig C, Erdogan F, Wiczorek G, Ropers HH. Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation. *Hum Mutat*. 2007;28:674-682.
21. Rosenfeld JA, Crolla JA, Tomkins S, Bader P, Morrow B, Gorski J, Troxell R, Forster-Gibson C, Cilliers D, Hislop RG, Lamb A, Torchia B, Ballif BC, Shaffer LG. Refinement of causative genes in monosomy

- 1p36 through clinical and molecular cytogenetic characterization of small interstitial deletions. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:1951-1959.
22. Dimitrov B, Balikova I, De Ravel T, Van Esch H, De Smedt M, Baten E, Vermeesch JR, Bradinova I, Simeonov E, Devriendt K, Fryns JP, Debeer P. 2q31.1 microdeletion syndrome: redefining the associated clinical phenotype. *J Med Genet*. 2011;48:98-104.
  23. Urquhart J, Black GC, Clayton-Smith J. 4.5 Mb microdeletion in chromosome band 2q33.1 associated with learning disability and cleft palate. *Eur J Med Genet*. 2009;52:454-457.
  24. Balasubramanian M, Smith K, Basel-Vanagaite L, Feingold MF, Brock P, Gowans GC, Vasudevan PC, Cresswell L, Taylor EJ, Harris CJ, Friedman N, Moran R, Feret H, Zackai EH, Theisen A, Rosenfeld JA, Parker MJ. Case series: 2q33.1 microdeletion syndrome--further delineation of the phenotype. *J Med Genet*. 2011;48:290-298.
  25. Rosenfeld JA, Drautz JM, Clericuzio CL, Cushing T, Raskin S, Martin J, Tervo RC, Pitarque JA, Nowak DM, Karolak JA, Lamb AN, Schultz RA, Ballif BC, Bejjani BA, Gajecka M, Shaffer LG. Deletions and duplications of developmental pathway genes in 5q31 contribute to abnormal phenotypes. *Am J Med Genet A*. 2011;155:1906-1916.
  26. Shimojima K, Isidor B, Le Caignec C, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:732-736.
  27. Lynch SA, Foulds N, Thuresson AC, Collins AL, Annerén G, Hedberg BO, Delaney CA, Iremonger J, Murray CM, Crolla JA, Costigan C, Lam W, Fitzpatrick DR, Regan R, Ennis S, Sharkey F. The 12q14 microdeletion syndrome: six new cases confirming the role of HMG2 in growth. *Eur J Hum Genet*. 2011;19:534-539.
  28. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shaper MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, González JR, Gratacòs 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.
  29. Merla G, Howald C, Henrichsen CN, Lyle R, Wyss C, Zobot MT, Antonarakis SE, Reymond A. Submicroscopic deletion in patients with Williams-Beuren syndrome influences expression levels of the nonhemizygous flanking genes. *Am J Hum Genet*. 2006;79:332-341.
  30. Rodríguez L, Zollino M, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Pérez P, Murdolo M, Martínez-Frías ML. The first 4p euchromatic variant in a healthy carrier having an unusual reproductive history. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:995-998.
  31. Chen KS, Manian P, Koeuth T, Potocki L, Zhao Q, Chinault AC, Lee CC, Lupski JR. Homologous recombination of a flanking repeat gene cluster is a mechanism for a common contiguous gene deletion syndrome. *Nat Genet*. 1997;17:154-163.
  32. Saito S, Kawamura R, Kosho T, Shimizu T, Aoyama K, Koike K, Wada T, Matsumoto N, Kato M, Wakui K, Fukushima Y. Bilateral perisylvian polymicrogyria, periventricular nodular heterotopia, and left ventricular noncompaction in a girl with 10.5-11.1 Mb terminal deletion of 1p36. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2891-2897.
  33. Neal J, Apse K, Sahin M, Walsh CA, Sheen VL. Deletion of chromosome 1p36 is associated with periventricular nodular heterotopia. *Am J Med Genet A*. 2006;140:1692-1695.
  34. Chabchoub E, Vermeesch JR, De Ravel T, De Cock P, Fryns JP. The facial dysmorphism in the newly recognised microdeletion 2p15-p16.1 refined to a 570 kb region in 2p15. *J Med Genet*. 2008;45:189-192.
  35. Liu X, Malenfant P, Reesor C, Lee A, Hudson ML, Harvard C, Qiao Y, Persico AM, Cohen IL, Chudley AE, Forster-Gibson C, Rajcan-Separovic E, Lewis MS, Holden JJ. 2p15-p16.1 microdeletion syndrome: molecular characterization and association of the OTX1 and XPO1 genes with autism spectrum disorders. *Eur J Hum Genet*. 2011. doi: 10.1038/ejhg.2011.112. [Epub ahead of print]
  36. Willemsen MH, De Leeuw N, Mercer C, Eisenhauer H, Morris J, Collinson MN, Barber JC, Lam ST, Lo IF, Rensen H, Ferwerda A, Hamel BC, Kleefstra T. Further molecular and clinical delineation of the Wisconsin syndrome phenotype associated with interstitial 3q24q25 deletions. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:106-112.
  37. Quintero-Rivera F, Sharifi-Hannauer P, Martínez-Agosto JA. Autistic and psychiatric findings associated with the 3q29 microdeletion syndrome: case report and review. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:2459-67. Review.
  38. Dasouki MJ, Lushington GH, Hovanes K, Casey J, Gorre M. The 3q29 microdeletion syndrome: Report of three new unrelated patients and in silico "RNA binding" analysis of the 3q29 region. *Am J Med Genet A*. 2011;155:1654-1660.



39. Gawlik-Kuklinska K, Wierzba J, Wozniak A, Iliszko M, Debiec-Rychter M, Dubaniewicz-Wybieralska M, Limon J. Periventricular heterotopia in a boy with interstitial deletion of chromosome 4p. *Eur J Med Genet.* 2008;51:165-1671.
40. Bonnet C, Andrieux J, Béri-Dexheimer M, Leheup B, Boute O, Manouvrier S, Delobel B, Copin H, Receveur A, Mathieu M, Thiriez G, Le Caignec C, David A, De Blois MC, Malan V, Philippe A, Cormier-Daire V, Colleaux L, Flori E, Dollfus H, Pelletier V, Thauvin-Robinet C, Masurel-Paulet A, Faivre L, Tardieu M, Bahi-Buisson N, Callier P, Mugneret F, Edery P, Jonveaux P, Sanlaville D. Microdeletion at chromosome 4q21 defines a new emerging syndrome with marked growth restriction, mental retardation and absent or severely delayed speech. *J Med Genet.* 2010;47:377-384.
41. Jaillard S, Andrieux J, Plessis G, Krepischi AC, Lucas J, David V, Le Brun M, Bertola DR, David A, Belaud-Rotureau MA, Mosser J, Lazaro L, Treguier C, Rosenberg C, Odent S, Dubourg C. 5q12.1 deletion: delineation of a phenotype including mental retardation and ocular defects. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:725-731.
42. Shimojima K, Isidor B, Le Caignec C, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T. New microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:732-736.
43. Wentzel C, Lynch SA, Stattin EL, Sharkey FH, Annerén G, Thuresson AC. Interstitial Deletions at 6q14.1-q15 Associated with Obesity, Developmental Delay and a Distinct Clinical Phenotype. *Mol Syndromol.* 2010;1:75-81.
44. Nagamani SC, Erez A, Eng C, Ou Z, Chinault C, Workman L, Coldwell J, Stankiewicz P, Patel A, Lupski JR, Cheung SW. Interstitial deletion of 6q25.2-q25.3: a novel microdeletion syndrome associated with microcephaly, developmental delay, dysmorphic features and hearing loss. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:573-581.
45. Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV. *Am J Med Genet A.* 2011;155:1568-1573.
46. Fisch GS, Davis R, Youngblom J, Gregg J. Genotype-phenotype association studies of chromosome 8p inverted duplication deletion syndrome. *Behav Genet.* 2011;41:373-380.
47. Willemsen MH, de Leeuw N, Pfundt R, De Vries BB, Kleefstra T. Clinical and molecular characterization of two patients with a 6.75 Mb overlapping deletion in 8p12p21 with two candidate loci for congenital heart defects. *Eur J Med Genet.* 2009;52:134-139.
48. Barber JC, Maloney VK, Huang S, Bunyan DJ, Cresswell L, Kinning E, Benson A, Cheetham T, Wyllie J, Lynch SA, Zwolinski S, Prescott L, Crow Y, Morgan R, Hobson E. 8p23.1 duplication syndrome; a novel genomic condition with unexpected complexity revealed by array CGH. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:18-27.
49. Shimojima K, Yamamoto T, Ignatius J, Knuutila S. 9q22 Deletion - First Familial Case. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:45.
50. Siggberg L, Peippo M, Sipponen M, Miikkulainen T, Shimojima K, Yamamoto T, Ignatius J, Knuutila S. 9q22 Deletion - First Familial Case. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:45. [Epub ahead of print]
51. Gawlik-Kuklinska K, Iliszko M, Wozniak A, Debiec-Rychter M, Kardas I, Wierzba J, Limon J. A girl with duplication 9q34 syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:2019-2023.
52. Wentzel C, Rajcan-Separovic E, Ruivenkamp CA, Chantot-Bastaraud S, Metay C, Andrieux J, Annerén G, Gijssbers AC, Druart L, Hyon C, Portnoi MF, Stattin EL, Vincent-Delorme C, Kant SG, Steinraths M, Marlin S, Giurgea I, Thuresson AC. Genomic and clinical characteristics of six patients with partially overlapping interstitial deletions at 10p12p11. *Eur J Hum Genet.* 2011;April 27. [Epub ahead of print]
53. Van Bon BW, Balciuniene J, Fruhman G, Nagamani SC, Broome DL, Cameron E, Martinet D, Roulet E, Jacquemont S, Beckmann JS, Irons M, Potocki L, Lee B, Cheung SW, Patel A, Bellini M, Selicorni A, Ciccone R, Silengo M, Vetro A, Knoers NV, De Leeuw N, Pfundt R, Wolf B, Jira P, Aradhya S, Stankiewicz P, Brunner HG, Zuffardi O, Selleck SB, Lupski JR, de Vries BB. The phenotype of recurrent 10q22q23 deletions and duplications. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:400-408.
54. Buysse K, Reardon W, Mehta L, Costa T, Fagerstrom C, Kingsbury DJ, Anadiotis G, McGillivray BC, Hellemans J, De Leeuw N, De Vries BB, Speleman F, Menten B, Mortier G. The 12q14 microdeletion syndrome: additional patients and further evidence that HMGA2 is an important genetic determinant for human height. *Eur J Med Genet.* 2009;52:101-107.
55. Filges I, Röthlisberger B, Noppen C, Boesch N, Wenzel F, Necker J, Binkert F, Huber AR, Heinimann K, Miny P. Familial 14.5 Mb interstitial deletion 13q21.1-13q21.33: clinical and array-CGH study of a benign phenotype in a three-generation family. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:237-241.
56. Kirchoff M, Bisgaard AM, Stoeva R, Dimitrov B, Gillissen-Kaesbach G, Fryns JP, Rose H, Grozdanova L, Ivanov I, Keymolen K, Fagerberg C, Tranebjaerg L, Skovby F, Stefanova M. Phenotype and 244k array-CGH characterization of chromosome 13q deletions: an update of the phenotypic map of 13q21.1-qter. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:894-905.

57. Torgykes E, Shanske AL, Anyane-Yeboah K, Nahum O, Pirzadeh S, Blumfield E, Jobanputra V, Warburton D, Levy B. The proximal chromosome 14q microdeletion syndrome: Delineation of the phenotype using high resolution SNP oligonucleotide microarray analysis (SOMA) and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2011 Jul 8. doi: 10.1002/ajmg.a.34090. [Epub ahead of print]
58. Von der Lippe C, Rustad C, Heimdal K, Rødningen OK. 15q11.2 microdeletion - seven new patients with delayed development and/or behavioural problems. *Eur J Med Genet*. 2011;54:357-360.
59. Sempere Pérez A, Manchón Trives I, Palazón Azorín I, Alcaraz Más L, Pérez Lledó E, Galán Sánchez F. 15Q11.2 (BP1-BP2) microdeletion, a new syndrome with variable expressivity. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:58-62.
60. Masurel-Paulet A, Andrieux J, Callier P, Cuisset JM, Le Caignec C, Holder M, Thauvin-Robinet C, Doray B, Flori E, Alex-Cordier MP, Beri M, Boute O, Delobel B, Dieux A, Vallee L, Jaillard S, Odent S, Isidor B, Beneteau C, Vigneron J, Bilan F, Gilbert-Dussardier B, Dubourg C, Labalme A, Bidon C, Gautier A, Pernes P, Pinoit JM, Huet F, Mugneret F, Aral B, Jonveaux P, Sanlaville D, Faivre L. Delineation of 15q13.3 microdeletions. *Clin Genet*. 2010;78:149-161.
61. Van Esch H, Backx L, Pijkels E, Fryns JP. Congenital diaphragmatic hernia is part of the new 15q24 microdeletion syndrome. *Eur J Med Genet*. 2009;52:153-156.
62. Roetzer KM, Schwarzbraun T, Obenauf AC, Hauser E, Speicher MR. Further evidence for the pathogenicity of 15q24 microduplications distal to the minimal critical regions. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:3173-3178.
63. Battaglia A, Novelli A, Bernardini L, Iglizzo R, Parrini B. Further characterization of the new microdeletion syndrome of 16p11.2-p12.2. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:1200-1204.
64. Fernández BA, Roberts W, Chung B, Weksberg R, Meyn S, Szatmari P, Joseph-George AM, Mackay S, Whitten K, Noble B, Vardy C, Crosbie V, Luscombe S, Tucker E, Turner L, Marshall CR, Scherer SW. Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder. *J Med Genet*. 2010;47:195-203.
65. Marangi G, Leuzzi V, Orteschi D, Grimaldi ME, Lecce R, Neri G, Zollino M. Duplication of the Rubinstein-Taybi region on 16p13.3 is associated with a distinctive phenotype. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2313-2317.
66. Bruno DL, Anderlid BM, Lindstrand A, Van Ravenswaaij-Arts C, Ganesamoorthy D, Lundin J, Martin CL, Douglas J, Nowak C, Adam MP, Kooy RF, Van der Aa N, Reyniers E, Vandeweyer G, Stolte-Dijkstra I, Dijkhuizen T, Yeung A, Delatycki M, Borgström B, Thelin L, Cardoso C, Van Bon B, Pfundt R, De Vries BB, Wallin A, Amor DJ, James PA, Slater HR, Schoumans J. Further molecular and clinical delineation of co-locating 17p13.3 microdeletions and microduplications that show distinctive phenotypes. *J Med Genet*. 2010;47:299-311.
67. Shimojima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T. Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res*. 2010;89:303-309.
68. Mefford HC, Clauin S, Sharp AJ, Moller RS, Ullmann R, Kapur R, Pinkel D, Cooper GM, Ventura M, Ropers HH, Tommerup N, Eichler EE, Bellanne-Chantelot C. Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2007;81:1057-1069.
69. Nagamani SC, Erez A, Shen J, Li C, Roeder E, Cox S, Karaviti L, Pearson M, Kang SH, Sahoo T, Lalani SR, Stankiewicz P, Sutton VR, Cheung SW. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:278-284.
70. Dubourg C, Sanlaville D, Doco-Fenzy M, Le Caignec C, Missirian C, Jaillard S, Schluth-Bolard C, Landais E, Boute O, Philip N, Toutain A, David A, Edery P, Moncla A, Martin-Coignard D, Vincent-Delorme C, Mortemousque I, Duban-Bedu B, Drunat S, Beri M, Mosser J, Odent S, David V, Andrieux J. Clinical and molecular characterization of 17q21.31 microdeletion syndrome in 14 French patients with mental retardation. *Eur J Med Genet*. 2011;54:144-151.
71. Andrieux J, Lepretre F, Cuisset JM, Goldenberg A, Delobel B, Manouvrier-Hanu S, Holder-Espinasse M. Deletion 18q21.2q21.32 involving TCF4 in a boy diagnosed by CGH-array. *Eur J Med Genet*. 2008;51:172-177.
72. Kato Z, Morimoto W, Kimura T, Matsushima A, Kondo N. Interstitial deletion of 18q: comparative genomic hybridization array analysis of 46, XX,del(18)(q21.2,q21.33). *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88:132-135.
73. Malan V, Raoul O, Firth HV, Royer G, Turleau C, Bernheim A, Willatt L, Munnich A, Vekemans M, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Colleaux L. 19q13.11 deletion syndrome: a novel clinically recognisable genetic condition identified by array comparative genomic hybridisation. *J Med Genet*. 2009;46:635-640.

### **III. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**



## Informe anual del ECEMC sobre vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos del período 1980-2010

### E. Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.  
ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.  
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.

### L. Cuevas

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

### M.L. Martínez-Frías

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.  
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.  
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Corresponsal: eva.bermejo@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 84-121 (2011)

## Summary

### Title: Annual Report of epidemiological surveillance of congenital anomalies in Spain: Data of the period 1980-2010.

The Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) annually undertakes the preparation and updating of the report of epidemiological surveillance of congenital anomalies in Spain. ECEMC is a research programme for congenital anomalies, based on an ongoing registry of births in Spain, which is hospital-based and has a case-control design. It has surveyed about 2.8 million births (Table 1), and gathered data on 41,800 consecutive infants with congenital anomalies and a similar number of healthy controls. Present coverage of the registry is 19.8% of total births in Spain (Table 2). The basal frequency of infants with congenital defects in our country is 2.22% (registered in 1980-1985), and it fell up to 1.07% in 2010, mainly as a result of the impact of elective termination of pregnancy after the detection of foetal anomalies (ETOPFA). ETOPFA has been legal in Spain since the end of the year 1985. Such a statistically significant decrease of the global frequency can be observed (Table 3) in many of the participating hospitals and most Spanish Autonomous Regions (see Fig. 1). Some increases in six hospitals were studied in detail. The only Autonomous Region in which an increase was detected is *Extremadura*, but this finding is probably due to methodological reasons in the first years, and referrals of high-risk pregnancies to other regions in those years, with considerable further changes that allow a better detection and reporting of cases in this region. The corrected global frequency by hospital and Autonomous Region, taking ETOPFA into account, was also analysed.

The evolution of the frequency of a selected group of 33 defects with a relatively high base frequency and/or bearing a high morbidity/mortality was studied (Table 4). Most of them diminished along the time, the only increases being observed for *heart/great vessels defects* and *unilateral renal agenesis*, possibly as a result of better diagnostic procedures. Down syndrome is the defect for which a more marked decrease was measured (Graphs-1).

A group of 18 defects were selected for the temporal-spatial analyses of the frequency, and also many statistically significant decreases were observed in most Spanish Autonomous Regions (Tables 5-10). The only increase was detected for *anencephaly* in the *Balearic Islands*, based on two births, and no clue on a local cause was obtained. Geographical heterogeneity could be detected in 2010 for *anencephaly*, *spina bifida*, *anal/rectal atresia/stenosis*, and *hypospadias*. For *anencephaly*, heterogeneity was attributable to the previously mentioned relatively high frequency registered in the *Balearic Islands*. For *spina bifida*, it was due to a high frequency observed in *La Rioja*, but based on the birth of just one case. For *anal/rectal atresia/stenosis* it was due to the high frequency registered in the quite distant regions of the *Balearic Islands* and *La Rioja*, and no common factor was identified as a possible cause. In all these cases it is noticeable that in regions where a small number of births is surveyed, the birth of just one case can bring the frequency to unusually high levels, and this can generate some geographical heterogeneity. For *hypospadias*, it was due to the low frequency observed in 2010 in the *Comunidad Valenciana*, and the relatively high frequency registered in *Andalucía*; all cases were balanic and isolated, and the higher frequency was observed in three hospitals in the provinces of Córdoba, Jaén and Málaga. All these findings will be subject to close scrutiny until the next surveillance report.

Due to the importance of immigration in Spain in the last years, the ethnic origin of cases and foreign extraction of their parents were also analysed. The percentage of foreign parents has significantly increased with time, and was higher among the cases than among the controls (Graph 4). All ethnic groups had a higher risk for congenital anomalies than the native white group (Graph 6) and, except the oriental group, have increased with time (Graph 5).

A reflection is included as a final comment, regarding the need of research on causes of birth defects, as expressed by Olshan et al. [Am J Med Genet A. 2011;155:1794–1797]: *‘For future generations, it is essential that we identify causes so that effective public health and clinical prevention programs can be established’*. ECEMC, and other programmes worldwide, collaborate with that aim. For that purpose, ECEMC has a considerable background and experience of more than 35 years, as well as enough flexibility to adapt itself to new challenges, working for the prevention of birth defects.

**Palabras clave/Key words:** ECEMC, ECEMC, vigilancia epidemiológica, anomalías congénitas, defectos congénitos, España / ECEMC, epidemiological surveillance, congenital anomalies, birth defects, Spain.

Figure 1. Map of Spain and its Autonomous Regions



## INTRODUCCIÓN

Una de las tres vertientes principales de actividad del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) incluye la *vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas* en España. Como resultado de esa actividad, cada año, tras la incorporación de la información correspondiente al año anterior a la base de datos del Registro del ECEMC, se elabora un informe que incluye los principales hallazgos derivados de la vigilancia de las frecuencias de estas patologías en nuestro medio. Por tanto, la actualización anual de dicho informe permite observar las eventuales variaciones de la frecuencia que hayan podido producirse más recientemente. El Informe se basa en datos recogidos con la misma metodología (establecida en el Manual Operacional del ECEMC<sup>1</sup>) en todos los centros hospitalarios participantes, y el análisis de los mismos se realiza también con idéntica metodología para todas las Comunidades Autónomas (CC.AA.). Esto significa que la información obtenida es perfectamente comparable en todas las circunscripciones autonómicas, y puede ser de utilidad tanto para las autoridades sanitarias en las áreas de salud pública, salud materno-infantil y prevención, como en general para los profesionales de la salud. Otro aspecto a destacar en este Informe Anual es que incluye datos correspondientes a un largo período, los 31 años comprendidos entre 1980 y 2010 (ambos inclusive). Ello implica una perspectiva excepcional a la hora de observar y analizar la evolución de las frecuencias, pudiendo establecer comparaciones entre las cifras registradas en los distintos períodos.

Uno de los objetivos del grupo de investigación del ECEMC es facilitar que la información en relación con los defectos congénitos (DC) sea accesible y esté disponible para todos aquellos que puedan necesitarla o estén interesados en ella. Por este motivo, desde el año 2002, se puede acceder a este Informe a través de internet, como uno de los capítulos publicados en el “*Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*”, que a lo largo del tiempo ha ido teniendo distintas ubicaciones. Entre 2002 y 2008 el Boletín se incluyó en la Biblioteca Virtual en Salud del Instituto de Salud Carlos III, dentro del área de Genética y Genómica ([http://bvs.isciii.es/E/mono\\_tem.php#2](http://bvs.isciii.es/E/mono_tem.php#2)). Posteriormente, por remodelación de la página web del Instituto de Salud Carlos III, y al ser el grupo de investigación del ECEMC uno de los que integran el CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), el Boletín se incluyó en su página web ([www.ciberer.es](http://www.ciberer.es)), dentro de la pestaña de Documentación. En 2011, por primera vez, el Boletín del ECEMC figura dentro del Programa Editorial del Instituto de Salud Carlos III, y se puede acceder al mismo en el espacio de publicaciones electrónicas de esta institución (<http://publicaciones.isciii.es/>).

## MATERIAL ANALIZADO

El presente Informe de Vigilancia Epidemiológica incluye los datos registrados por el ECEMC desde enero de 1980 hasta diciembre de 2010, por lo que recoge la evolución durante 31 años e implica una ampliación de un año con respecto al material analizado en el Informe anterior<sup>2</sup>.

El programa de investigación del ECEMC fue creado en 1976 por la Prof. María Luisa Martínez-Frías, iniciándose entonces la actividad de registro. Desde 1976 hasta 1979 los datos registrados fueron los correspondientes a los recién nacidos vivos, por lo que en ese período las frecuencias que se pueden ofrecer no incluyen las muertes fetales. Sin embargo, en enero de 1980 se inició ya la recogida de datos sobre el total de nacimientos (incluyendo recién nacidos vivos y nacidos muertos), y desde entonces las frecuencias se refieren al total de recién nacidos. Así pues, los sucesivos informes de vigilancia epidemiológica se vienen elaborando con la información registrada desde 1980, con el fin de ofrecer datos sobre el total de recién nacidos.

En el Cuadro 1 se muestra la ficha técnica del Registro del ECEMC, que recoge sus principales características. Aunque la incorporación al programa del ECEMC es voluntaria, el cumplimiento de su normativa y la adopción de su metodología son obligatorios para todos los médicos participantes.

**Cuadro 1. Ficha técnica del Registro del ECEMC**

<b>Diseño</b>	Caso-control.
<b>Base</b>	Hospitalaria.
<b>Sujetos de estudio</b>	Recién nacidos vivos, recién nacidos muertos, y casos procedentes de interrupciones del embarazo por DC.
<b>Ámbito</b>	Todas las Comunidades Autónomas de España (el Principado de Andorra colaboró en los años 1994-1999 y 2002-2003)
<b>Unidad temporal del registro</b>	Mes.
<b>Unidad espacial del registro</b>	Hospital con maternidad.
<b>Período de funcionamiento</b>	Desde Abril de 1976 hasta la actualidad.
<b>Revisado y Aprobado</b>	Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III.
<b>Hospitales participantes</b>	Total: 155. Se detallan en la Sección IX de este Boletín.
<b>Médicos participantes</b>	Total: 432. Figuran en la Sección VIII de este Boletín y constituyen el Grupo Periférico del ECEMC.
<b>Definición de Caso</b>	Todo recién nacido o feto registrado en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable hasta el tercer día de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración neonatal. Por cada <u>Caso</u> recién nacido vivo se selecciona un <u>Control</u> .
<b>Definición de Control</b>	Siguiente recién nacido vivo del mismo sexo que el caso, que nace en el mismo hospital, siempre que no presente DC.
<b>Período de detección</b>	Hasta el tercer día de vida.
<b>Consentimiento informado y Hoja de Información</b>	Sí
<b>Seguimiento</b>	En casos seleccionados.
<b>Datos que se recogen</b>	312 datos por cada caso y control incluido en el registro. Se refieren a la historia obstétrica y familiar, historial reproductivo, datos sobre reproducción asistida, datos demográficos, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, tratamientos farmacológicos maternos durante la gestación, exposición a factores físicos, exposiciones ocupacionales del padre y la madre, tanto durante la gestación como en los 5 años previos a la misma, hábitos tóxicos maternos, seguimiento obstétrico y otros datos relativos al embarazo.
<b>Criterio para realización del Estudio citogenético de alta resolución (850 bandas)</b>	Debe realizarse a todo recién nacido con al menos un defecto congénito mayor o dos defectos menores.

Como se ha indicado más arriba, existe un “Manual Operacional del ECEMC”<sup>1</sup>, que constituye el marco normativo y metodológico común para todos ellos. Dicho Manual es un documento interno de trabajo, pero a través de internet se puede acceder a un extracto de los aspectos más relevantes de la normativa que incluye, que se publicó en el Boletín del ECEMC de 2005<sup>3</sup>.

Básicamente, el ECEMC es una red *temática* (sobre defectos congénitos), *multicéntrica* (en la que participan hospitales de toda España que aparecen detallados en la Sección IX de este Boletín) y *multidisciplinar*, cuyo objetivo es la investigación sobre las causas de las alteraciones del desarrollo prenatal para procurar la prevención primaria de las mismas, favoreciendo que los niños nazcan sanos. Funcionalmente, el ECEMC está estructurado en 2 grupos principales, el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador, entre los que existe una estrecha y constante colaboración. Dicha colaboración es el pilar básico de la actividad de este programa, y de hecho la segunda letra de su acrónimo, “C”, se refiere a su carácter “Colaborativo”. El *Grupo Periférico* está integrado actualmente por 432 médicos de toda España (principalmente neonatólogos y pediatras, aunque también participan algunos obstetras y anatomopatólogos), que figuran en la Sección VIII de este Boletín. Ellos son los encargados de la exploración de todos los recién nacidos en los hospitales participantes, así como de la detección de los Casos, la selección de los Controles, y la recogida de los datos. El *Grupo Coordinador* desarrolla su actividad en el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) del Instituto de Salud Carlos III, y es el encargado del procesamiento de los datos, del aseguramiento de la calidad y protección de los mismos, así como de su análisis. Para ello cuenta con un equipo de médicos, biólogos, genetistas, y especialistas en Bioestadística e Informática, que mediante un enfoque multidisciplinar, estudian los aspectos clínicos, etiológicos, patogénicos, dismorfológicos, citogenéticos, moleculares, teratológicos y epidemiológicos (descriptivos y analíticos) de los defectos congénitos.

Resumidamente, la actividad del ECEMC desde 1976 hasta 2010 (que es el último año analizado en este Informe), ha permitido controlar un total de 2.792.265 nacimientos, procedentes de 155 hospitales (véase la Sección IX de este Boletín) ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Entre ese total de nacimientos, se han registrado 41.791 recién nacidos con DC (Casos), y un número similar de Controles sanos que constituyen el grupo de comparación para la investigación etiológica que lleva a cabo el grupo.

## 1. Población estudiada

El presente Informe de vigilancia epidemiológica se basa en los datos registrados por el ECEMC desde **Enero de 1980 hasta Diciembre de 2010**, que han sido procesados y analizados en el año 2011.

La **Tabla 1** incluye la población estudiada en diferentes períodos de tiempo, y aparece desglosada para los recién nacidos vivos (RNV) en primer lugar, los recién nacidos muertos (RNM) en segundo lugar, y finalmente el total de recién nacidos (RN). La información para el período comprendido entre abril de 1976 y diciembre de 1979 figura sólo para los RNV. En todos los períodos y grupos considerados figuran el total de RN controlados por el ECEMC, el número de casos con DC identificados entre el total anterior, y el porcentaje que dicha cifra representa con respecto al total de nacimientos controlados.

De acuerdo con los datos detallados en la **Tabla 1** (véanse las 4 líneas inferiores de la misma), este Informe de vigilancia epidemiológica se basa en el análisis correspondiente a un total de 2.648.286 recién nacidos (RNV+RNM) controlados entre 1980 y 2010, de los que el 1,49% (39.434) presentaron DC detectados hasta el tercer día de vida.



Tabla 1. Población estudiada en los diferentes períodos de tiempo

	RN con Defectos Congénitos		Total RN
	N.º	%	
<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: 1986-2009	29.530	1,36	2.167.525
Periodo: 2010	921	1,06	86.784
TOTAL	41.088	1,48	2.777.411
<b>Recién nacidos muertos</b>			
Periodo: 1980-1985	208	6,37	3.267
Periodo: 1986-2009	486	4,31	11.285
Periodo: 2010	9	2,98	302
TOTAL	703	4,73	14.854
<b>Recién nacidos vivos+muertos</b>			
Periodo: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2009	30.016	1,38	2.178.810
Periodo: 2010	930	1,07	87.086
TOTAL	39.434	1,49	2.648.286

Teniendo en cuenta que las circunstancias particulares que han podido afectar a la frecuencia de DC en nuestro país han variado a lo largo del tiempo, para elaborar este Informe se han considerado tres períodos principales:

- Años 1980-1985: Es el período previo a la aprobación en España de la ley Orgánica 9/1985 (BOE del 12 de Julio), por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo en determinados supuestos, siendo uno de esos supuestos la existencia de DC en el feto. Este período se considera como el *período base*, o *período de referencia*, ya que al no ser legal durante el mismo la interrupción del embarazo por DC, la frecuencia no estaba modificada por ese motivo. De ahí que la frecuencia registrada durante el período base pueda ser considerada como la *frecuencia basal* de los DC en España, que sirve como referencia frente a la frecuencia registrada en períodos posteriores.
- 1986-2009: A lo largo de este período, la frecuencia registrada para los distintos DC ha podido verse influida, en mayor o menor medida, por la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que se han detectado alteraciones en el feto, dependiendo de las posibilidades de diagnóstico prenatal.
- Año 2010: Los datos registrados en este último año son los más recientes analizados y, por tanto, permiten evaluar la situación más actual en lo que se refiere a la frecuencia de RN con DC en España.

Aunque de los datos reflejados en la [Tabla 1](#) puede inferirse una evolución decreciente de la frecuencia de recién nacidos con DC en España, no entraremos de momento en más detalles, sino que será en el epígrafe de Resultados donde se efectuará un análisis detallado de la misma y su interpretación.

## 2. Cobertura del registro del ECEMC

Se ha estimado la *cobertura del registro del ECEMC* mediante el cálculo del porcentaje de nacimientos controlados por el ECEMC en cada área considerada (cada Comunidad o Ciudad Autónoma, y el total de España), en relación al total de nacimientos contabilizados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en esa misma área.

Teniendo en cuenta los datos definitivos más recientes publicados por el INE en el momento de elaborar este Informe<sup>4</sup>, que corresponden al año 2009, la Tabla 2 muestra la cobertura total del ECEMC y por circunscripciones autonómicas en dicho año. Como se puede observar, la cobertura global del Registro fue del 19,80% del total de 494.997 nacimientos en España en 2009, de los que el ECEMC controló 98.032. Por lo que se refiere a los datos autonómicos, hay 3 circunscripciones (la Comunidad Foral de Navarra y las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla) en las que en dicho año no hubo hospital alguno participando en el ECEMC. En el resto de Autonomías, la cobertura fue diversa, con un valor máximo del 72,78% de los nacimientos en la Región de Murcia, y un mínimo del 4,60% en la Comunidad de Madrid. En todas las Comunidades, salvo la de Madrid y Cantabria, la cobertura fue superior al 12% de los nacimientos. Aparte de la elevada cobertura registrada en la Región de Murcia, destacan también las de Castilla-La Mancha (57,37% de los nacimientos), Extremadura (51,87%) y Castilla y León (39,07%).

Tabla 2. Cobertura del registro de nacimientos del ECEMC  
(Según datos del INE para 2009<sup>4</sup>, en relación con el lugar de inscripción del recién nacido)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2009	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2009	COBERTURA ECEMC EN 2009 (%)
Andalucía	12.050	94.955	12,69
Aragón	2.012	13.078	15,38
Principado de Asturias	1.746	8.307	21,02
Islas Baleares (a)	3.769	11.988	31,44 (a)
Canarias (b)	3.530	18.891	18,69 (b)
Cantabria	557	5.544	10,05
Castilla-La Mancha	12.290	21.422	57,37
Castilla y León	7.997	20.468	39,07
Cataluña	10.771	85.357	12,62
Comunidad Valenciana	13.266	52.434	25,30
Extremadura	5.395	10.401	51,87
Galicia	3.474	22.635	15,35
La Rioja	628	3.310	18,97
Comunidad de Madrid	3.519	76.559	4,60
Región de Murcia	13.494	18.540	72,78
Com. Foral de Navarra	0	6.873	0,00
País Vasco	3.440	21.206	16,22
Ceuta	0	1.517	0,00
Melilla	0	1.512	0,00
TOTAL	98.032	494.997	19,80

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

(b) En el año 2009 los datos de las Islas Canarias procedían sólo de Tenerife.

## MÉTODOS

### 1. Metodología estadística

Para la elaboración de este Informe se han estudiado tres tipos de distribuciones de la frecuencia: *distribución temporal*, *distribución geográfica*, y *distribución témporo-espacial*.

Las *distribuciones temporales* de la frecuencia (por años, o por períodos de tiempo más amplios que incluyen varios años) se han analizado mediante modelos de regresión

lineal, tratando de ajustar cada distribución a una recta, y evaluando dicho ajuste al modelo lineal. En tales modelos de regresión, la pendiente de la recta obtenida (denominada “b” en las gráficas) indica si la tendencia a lo largo del tiempo es creciente o decreciente (si el valor de “b” es positivo, la tendencia es creciente, y si su valor es negativo la tendencia es decreciente). Cuanto mayor sea el valor absoluto de “b”, más acusada será la tendencia observada, mientras que si la tendencia es poco marcada el valor de “b” será pequeño. Dado que este valor es un promedio, y se ha expresado en las gráficas en tanto por 10.000, indica el incremento o descenso medio en el número de casos que se registran cada año, con respecto al año anterior, por cada 10.000 nacimientos. Así, por ejemplo, si  $b = -0,46$ , por su signo negativo se deduce que la frecuencia ha experimentado un descenso global, de modo que cada año nacen 0,46 casos menos con el defecto en cuestión por cada 10.000 nacimientos, lo que equivale a decir que nacen 46 casos menos por cada millón de nacimientos. Sin embargo, es importante valorar la significación estadística del descenso o incremento detectados, y si la distribución se ajusta realmente al modelo lineal. Para ello, se han hecho dos tipos de inferencias, mediante el cálculo de la ji-cuadrado ( $\chi^2$ ):

- *Ji-cuadrado de tendencia* ( $\chi^2_{TEND.}$ ): Tiene un grado de libertad y la hipótesis nula establece que no existe tendencia creciente ni decreciente. Por tanto, los resultados estadísticamente significativos permiten rechazar dicha hipótesis nula, y son indicativos de una tendencia global significativa (creciente o decreciente, según el signo de la pendiente). En las gráficas figura el valor de la pendiente de la recta de regresión (“b”) cuando la prueba de tendencia ha resultado ser estadísticamente significativa.
- *Ji-cuadrado de desviación de la regresión* ( $\chi^2_{DESV.}$ ): Tiene k-2 grados de libertad, donde “k” es el número de años o períodos considerados en la distribución que se esté estudiando. La hipótesis nula establece que la distribución se ajusta bien al modelo lineal y, por tanto, si el resultado es estadísticamente significativo se rechaza dicha hipótesis, lo que equivale a decir que la distribución no se ajusta bien a una línea recta. Ello puede ser debido a que la distribución se asemeja más a una curva que a una recta, o a que se han registrado oscilaciones significativas a lo largo del tiempo. En las gráficas figura el valor de  $\chi^2_{DESV.}$  cuando ésta va asociada a un resultado estadísticamente significativo. En esos casos, se ha valorado también la  $\chi^2_{ENTRE.}$  (o *ji-cuadrado de homogeneidad*), que tiene k-1 grados de libertad, y que permite valorar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias registradas en los distintos períodos analizados.

Para la construcción de las distribuciones anuales de la frecuencia, los datos correspondientes al período comprendido entre 1980 y 1985 se han agrupado en un solo punto, puesto que dicho período es el *período base* o *período de referencia*, y durante el mismo no se produjeron variaciones significativas de la frecuencia. Como se ha explicado más arriba, en el período base no era legal la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) tras la detección de DC en el feto, y la frecuencia registrada durante el mismo se puede considerar como la *frecuencia basal de los DC en España*, que sirve como referencia con la que se pueden comparar las frecuencias registradas con posterioridad a dicho período. Así, para todos aquellos defectos susceptibles de ser diagnosticados intraútero, la diferencia entre la frecuencia basal y la frecuencia registrada con posterioridad al período base, puede ser reflejo, al menos en gran parte, del impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal de DC.

Dentro del análisis temporal de la frecuencia, además de distribuciones anuales, se han estudiado también otras distribuciones en las que los períodos considerados son más amplios e incluyen varios años. Dichos períodos, como se explicó en el apartado de “Material analizado”, son tres: el período base (1980-1985), el período posterior a la aprobación en 1985 de la primera ley de despenalización de la IVE tras la detección de

alteraciones fetales (1986-2009), y el año 2010 (que ofrece los datos analizados más recientes).

La *distribución geográfica de la frecuencia* (por Comunidades Autónomas) ha sido analizada para determinar si dicha frecuencia es homogénea en las distintas Comunidades o si por el contrario hay Autonomías en las que la frecuencia registrada difiere de la del resto de las áreas. Para ello se ha calculado la ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, siendo “k”, en este caso, el número de CC.AA. que han aportado datos en el período considerado. La hipótesis nula establece que la distribución geográfica de la frecuencia es homogénea, y dicha hipótesis se rechaza si el resultado de la prueba es estadísticamente significativo, lo que equivale a decir que la frecuencia es heterogénea en las diferentes CC.AA.

Para el estudio de la *distribución témporo-espacial* se han combinado las pruebas aplicadas para el estudio de la distribución temporal y la distribución geográfica, respectivamente.

En este Informe, se han considerado estadísticamente significativos los resultados de las pruebas de inferencia que implican un valor de “p” inferior a 0,05.

## 2. Protocolo de investigación de “clusters” (conurrencias inusuales de casos)

Dentro de la sistemática habitual del ECEMC, se plantea el análisis de las acumulaciones inusuales de casos (*clusters*, según la terminología anglosajona) en un determinado momento o lugar, con el fin de determinar si el número de casos registrados excede la cifra máxima considerada normal dentro de un margen de variación preestablecido. Se trata además de identificar precozmente esos excesos de casos, con el fin de investigar e intentar establecer lo antes posible las causas por las que han podido tener lugar, ya que ello va a permitir el establecimiento de las medidas preventivas más adecuadas, contribuyendo así a reducir el número de casos. Todo ello implica el establecimiento de herramientas y procesos que permitan la detección sistemática y precoz de los *clusters*, así como su análisis e interpretación. En el ECEMC se elaboró hace años un Protocolo de investigación de *clusters* (véase el Cuadro 2), que es equivalente al de otros programas de vigilancia de DC de otros países<sup>5-9</sup>, aunque adaptado a las características propias del ECEMC, y que se ha ido optimizando a lo largo del tiempo, conforme a las necesidades de cada momento y aprovechando la experiencia del grupo. El ECEMC cuenta con la ventaja, con respecto a otros sistemas de vigilancia epidemiológica de DC, de ser muy dinámico, siendo muy fluida la comunicación con los participantes en el programa, lo que facilita la investigación de este tipo de hallazgos epidemiológicos.

## RESULTADOS DE LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y COMENTARIOS

### 1. Frecuencia Global de Defectos Congénitos

En la *Tabla 1*, que mostraba un resumen del material analizado para la elaboración de este Informe de vigilancia epidemiológica, ya se anticipaba que la frecuencia global de estas patologías se sitúa en el 1,40% de los recién nacidos (RNV+RNM), según los datos registrados por el ECEMC entre 1980 y 2010. Sin embargo, también de acuerdo con los datos mostrados en las líneas inferiores de la *Tabla 1*, es fácil deducir que dicha frecuencia global no se ha mantenido estable a lo largo del tiempo, sino que ha descendido paulatinamente desde el 2,22% registrado en el período basal (1980-1985) hasta alcanzar la cifra registrada más recientemente en 2010 (1,07%), pasando por el 1,38% en el período intermedio. Aunque esta reducción de la frecuencia podría estar en parte relacionada con un mejor cuidado de la gestación (como consecuencia de los avances en el área de Obstetricia, y del mayor conocimiento de la población acerca de las medidas preventivas en relación con los DC), el descenso del número de recién nacidos con estas patologías se atribuye, fundamentalmente, al impacto de las IVE realizadas tras la detección de alteraciones en el feto, que han ido aumentando con el tiempo, en la medida en que han ido mejorando los métodos de diagnóstico prenatal y su aplicación se ha ido generalizando.

Estos hechos ponen de manifiesto la necesidad de establecer campañas y medidas preventivas que sean más eficaces en favorecer que el desarrollo embrionario no se altere.

#### Cuadro 2. Protocolo del ECEMC para investigación de Clusters

Una vez identificado un *cluster*:

1. Descartar que el incremento en el número de casos registrados pueda ser debido a cuestiones metodológicas.
2. Analizar la frecuencia en el período inmediatamente anterior y posterior, para averiguar si el incremento es puntual o afecta a un período más largo. De este modo se trata de establecer si la acumulación de casos puede ser puramente estocástica (lo que no es raro al ser los distintos tipos de defectos muy poco frecuentes).
3. Observar la evolución de la frecuencia a lo largo de un período más amplio, para determinar si sigue algún patrón cíclico.
4. Analizar clínicamente los casos para observar si la mayoría presentan el defecto aislado o asociado a otros defectos, y si hay algún patrón recurrente de defectos asociados.
5. Identificar los casos de causa conocida, para poder excluirlos de los análisis posteriores si es preciso, y seguir así la investigación tanto en el grupo de causa desconocida como conocida.
6. Si al repetir el análisis excluyendo los casos de causa conocida, el incremento en el número de casos sigue siendo estadísticamente significativo, delimitar el período concreto y el área geográfica en los que ha transcurrido la gestación de los casos registrados.
7. Intentar correlacionar los tipos clínicos identificados con algún período o área geográfica concretos.
8. Examinar detalladamente las historias de los casos detectados para tratar de encontrar algún denominador común entre ellos (además del momento o lugar de nacimiento), que pudiera considerarse responsable de la aparición del defecto.
9. Si tras seguir todos estos pasos, no se encuentra ningún factor que pudiera ser causante del incremento de la frecuencia, mantener ésta bajo vigilancia en los períodos subsiguientes y aplicar periódicamente este protocolo.
10. Según se considere necesario, contactar con los médicos responsables de la colaboración con el ECEMC en las áreas implicadas, así como con las autoridades sanitarias oportunas, con el fin de tratar de indagar más acerca de posibles factores causales, elaborar hipótesis y tratar de comprobarlas.
11. Si el Grupo Coordinador del ECEMC lo estima oportuno, contacta con el ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research)<sup>10,11</sup>, o el EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)<sup>12,13</sup>, de los que el ECEMC es miembro desde hace varias décadas, para recabar información sobre la distribución y variaciones anormales de la frecuencia del defecto o defectos en cuestión, en otros países de todo el mundo.
12. Si se logra identificar algún factor causante del incremento de la frecuencia, o existen fuertes sospechas acerca del mismo, los resultados se comunican a los responsables de la colaboración con el ECEMC y a las autoridades competentes con el fin de que se puedan adoptar las medidas preventivas más oportunas a la mayor brevedad posible.
13. Si el hallazgo puede ser de interés para el resto de la comunidad científica, se redactan los resultados del estudio con vistas a su publicación en alguna revista especializada.

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

Hay dos características del registro del ECEMC que permiten el cálculo de la frecuencia de DC por CC.AA. En primer lugar, el empleo de una metodología única en todas las circunscripciones autonómicas y en todos los hospitales participantes en el programa. En segundo lugar, el hecho de que, siendo el ECEMC un registro de base hospitalaria, y puesto que la inmensa mayoría de los partos en España son hospitalarios, el registro de los datos correspondientes a un hospital significa disponer de los datos de un área geográfica. Esto es así porque en nuestros sistemas sanitarios toda la población

reside en una determinada área que tiene asignado un hospital de la red pública. Así, sumando los datos de los hospitales de una provincia o de una Comunidad Autónoma que participan en el ECEMC, se obtiene una estimación de la frecuencia de DC en cualquiera de tales áreas, que es totalmente comparable a las de las demás, por la homogeneidad metodológica antes mencionada.

A la hora de estudiar la frecuencia en los distintos hospitales, hay que tener en cuenta, al menos, una serie de condicionantes que pueden afectar a la misma, tal como se explica a continuación, y como se ha indicado en ediciones anteriores de este tipo de informe.

### **Condicionantes de la frecuencia de DC registrada en los distintos hospitales:**

- a) **Disponibilidad de recursos, tanto materiales como humanos, para la detección de DC:** El primer factor a tener en cuenta se refiere a las posibilidades de detección, tanto prenatal como postnatal, de estas patologías en cada centro. Esas posibilidades de detección dependen tanto del equipamiento disponible como de los recursos humanos dedicados a este fin (y en este sentido influye tanto el número de efectivos como su cualificación y el tiempo que pueden dedicar a cada exploración). Está claro que el equipamiento básico difiere poco de unos hospitales a otros, pero sí pueden existir diferencias en cuanto a la dotación de equipos más complejos o especializados. Todo ello puede influir en el hecho de que determinadas anomalías puedan ser detectadas en ciertos hospitales y no en otros, sin que ello signifique que la frecuencia basal de esos DC sea diferente en las distintas áreas.
- b) **Derivación de embarazos de alto riesgo a unidades especializadas:** En las últimas décadas se han creado unidades hospitalarias especializadas en el seguimiento y control de las llamadas gestaciones de alto riesgo, para procurar su mejor atención. Dentro de tal categoría entran los embarazos en los que se detectan ciertas alteraciones en el feto, y a su vez merecen tal consideración los embarazos en los que el factor que determina que sean derivados a esas unidades, incrementa también el riesgo para defectos congénitos. Por tanto, está claro que en tales unidades va a existir una mayor frecuencia de DC, que se produce en base a una reducción de la frecuencia en los servicios, unidades u hospitales de los que procede este tipo de gestaciones. Dado que tales unidades de alto riesgo no existen en todos los hospitales, en las maternidades vinculadas a este tipo de servicios, se registrará una mayor frecuencia de DC, mientras que en los hospitales que derivan gestaciones a esas unidades la frecuencia será menor de la esperada. Para determinadas patologías, la derivación de los partos puede ocurrir incluso de unas Comunidades Autónomas a otras, lo que por tanto puede afectar a la frecuencia registrada en determinadas Autonomías. Así pues, resumidamente, pueden plantearse varias situaciones, con diferentes efectos sobre la frecuencia que obtenemos en las distintas Comunidades y hospitales:
  - Si en una Comunidad Autónoma participan en el ECEMC tanto el hospital de referencia como los hospitales que refieren partos al mismo, la frecuencia global registrada en la Comunidad no se verá modificada por el movimiento de partos de unos hospitales a otros, si bien en el hospital de referencia se registrará una frecuencia superior a la de los hospitales de su área de influencia.
  - Si en una Autonomía participa en el ECEMC el hospital de referencia, pero no lo hacen todos los hospitales que derivan partos al anterior, la frecuencia global registrada constituirá una sobreestimación de la frecuencia real.
  - Si es el hospital de referencia de una Comunidad Autónoma el que no participa en el ECEMC, la frecuencia registrada en dicha Autonomía estará por debajo de la frecuencia global real en la misma.

Por todo ello, dada la plasticidad del ECEMC, que a lo largo del tiempo se ha ido adaptando a cada nueva situación, hace 16 años se modificaron los protocolos de recogida de datos, introduciendo una pregunta sobre si el parto fue o no referido desde otro hospital y, en caso afirmativo, desde cuál. De este modo, es posible contabilizar cada caso registrado en el hospital desde el que fue remitido el parto, lo que constituye un modo de corregir este tipo de desviación de la frecuencia por hospital.

- c) **Interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVE) tras la detección de alteraciones en el feto:** Las IVE por DC constituyen un auténtico reto en todos los sistemas de estudio de los DC, tanto de nuestro país como en el resto del mundo. Como se ha indicado más arriba, la IVE por DC es legal en España desde 1985, y en 2010 (Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, BOE del 4 de marzo) se introdujeron algunas modificaciones sobre la ley del año 85. Todo ello determina que la frecuencia registrada entre los recién nacidos para los defectos detectables intraútero, esté influida, en mayor o menor medida (dependiendo de la facilidad para su diagnóstico en el feto), por la posibilidad de realizar una IVE tras su detección. Por este motivo, en el ECEMC y en otros programas de todo el mundo, se viene aplicando una corrección de la frecuencia neonatal, de modo que a los datos sobre recién nacidos se agregan los correspondientes a los casos de IVE por DC<sup>10-13</sup>. No obstante, hay que tener en cuenta que la información que se registra sobre las IVE es muy limitada, a pesar de que cada IVE que se practica ha de ser notificada por el médico responsable de la misma a la autoridad sanitaria de la Comunidad Autónoma donde se llevó a cabo la intervención, quien a su vez informa semestralmente al Ministerio de Sanidad. Sin embargo, el Cuestionario de Notificación Oficial de las IVE no requiere de forma explícita que se indiquen todos los defectos que presentaba el feto, y por otra parte, tampoco se estudian adecuadamente y con suficiente detalle los fetos procedentes de IVE (incluyendo un estudio citogenético de alta resolución y anatomopatológico completo)<sup>14</sup>. Igualmente, tampoco se recogen los datos sobre exposiciones durante el embarazo o previas al mismo, que son necesarios para los estudios causales. En el ECEMC, los médicos participantes conocen bien esta problemática, por lo que realizan una encomiable labor para favorecer la recogida sistemática de toda esa información en los casos de IVE. Aun así, los datos sobre las IVE siguen siendo escasos, pero aquellos disponibles son útiles para aplicar la corrección de la frecuencia a la que se ha aludido más arriba. Dicha corrección no es totalmente adecuada, ya que puede generar una sobrevaloración. Ello es debido a que entre los casos de IVE hay una cierta proporción cuya gestación, de haber seguido su curso si no hubiera sido interrumpida, habría finalizado en un aborto espontáneo (siendo éstos, además, más frecuentes entre los casos con DC). Eso significa que agregar todas las IVE a los datos de los RN, puede provocar una sobreestimación de la frecuencia real de estas patologías al nacimiento, tal como se demostró en un trabajo realizado en el ECEMC a este respecto<sup>15</sup>. A pesar de lo anterior, la corrección descrita es la única que hoy día se puede aplicar, y de hecho es la que se utiliza en todo el mundo.

El registro de IVE en el ECEMC se inició en 1987, y hasta 2010 se han registrado 2.401 IVE por DC, en un total de 48 hospitales de 15 Comunidades Autónomas más el Principado de Andorra. En 2010 se registraron 169, que representan el 10,38% de las 1.628 IVE realizadas en España en dicho año “por riesgo de anomalías graves o incompatibles con la vida del feto”, de acuerdo con los datos publicados por el Ministerio de Sanidad<sup>16</sup>. Sin embargo, el porcentaje de IVE con DC que registra el ECEMC es, sin duda, superior a esa cifra, porque entre el total de 1.628 contabilizadas en España por el Ministerio, hay una cierta proporción (desconocida) en las que la IVE no se realizó porque se constatará la existencia de DC, sino porque hubo una determinada exposición prenatal, que se sabe o se sospecha que es teratogénica, o sobre la que se desconoce si implica o

no un riesgo para el feto, y ante la posibilidad de que el feto pudiera nacer con DC, los padres decidieron interrumpir la gestación. Es decir, que el denominador sobre el cual habría que calcular el porcentaje de IVE por DC que registró el ECEMC en 2010 es inferior a 1.628, y por tanto el porcentaje de IVE registradas por el ECEMC en dicho año fue superior al 10,38%, y probablemente fue similar la cifra de cobertura de nacimientos del Registro, que se sitúa en el 19,80% (Tabla 2).

Tras considerar la posible influencia de los anteriores condicionantes de la frecuencia, es más fácil comprender e interpretar los datos reflejados en la Tabla 3.

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS		
	1980-1985			1986-2009			2010			EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	DC			DC			DC			1980-1985	1986-2009	2010
	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	%	%	%
<b>ANDALUCÍA</b>												
1	—	—	—	7.201	79	1,10	—	—	—	—	1,01	—
6	12.444	257	2,07	33.026	325	0,98	—	—	— *	2,07	0,98	— *
36	—	—	—	18.723	117	0,62	1.056	2	0,19	—	0,64	0,19
44	—	—	—	16.218	257	1,58	2.642	44	1,67	—	1,49	1,44
45	20.221	241	1,19	—	—	—	—	—	—	1,19	—	—
61	4.143	31	0,75	7.630	66	0,87	—	—	—	0,75	0,88	—
62	2.873	91	3,17	28.104	462	1,64	938	8	0,85 *	3,17	1,67	0,85 *
68	—	—	—	39.757	484	1,22	1.154	6	0,52 *	—	1,21	0,52 *
70	—	—	—	1.520	21	1,38	—	—	—	—	1,38	—
76	—	—	—	2.974	65	2,19	—	—	—	—	2,19	—
79	—	—	—	26.128	234	0,90	1.306	2	0,15 *	—	0,90	0,15 *
94	—	—	—	35.181	208	0,59	2.209	13	0,59	—	0,59	0,59
109	—	—	—	20.890	204	0,98	1.401	12	0,86	—	1,01	0,93
128	—	—	—	2.224	11	0,49	—	—	—	—	0,49	—
137	—	—	—	3.785	22	0,58	—	—	—	—	2,96	—
140	—	—	—	2.602	82	3,15	547	13	2,38	—	3,15	2,38
142	—	—	—	1.714	34	1,98	337	13	3,86**	—	1,98	3,86**
<b>TOTAL</b>	<b>39.681</b>	<b>620</b>	<b>1,56</b>	<b>247.677</b>	<b>2.671</b>	<b>1,08</b>	<b>11.590</b>	<b>113</b>	<b>0,97 *</b>	<b>1,56</b>	<b>1,11</b>	<b>0,93*</b>
<b>ARAGÓN</b>												
74	—	—	—	13.005	159	1,22	739	13	1,76	—	1,21	1,76
90	—	—	—	10.500	34	0,32	481	5	1,04**	—	0,33	1,04**
91	—	—	—	10.273	143	1,39	655	1	0,15 *	—	1,38	0,15 *
121	—	—	—	342	4	1,17	—	—	—	—	1,17	—
<b>TOTAL</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>34.120</b>	<b>340</b>	<b>1,00</b>	<b>1.875</b>	<b>19</b>	<b>1,01</b>	<b>—</b>	<b>0,99</b>	<b>1,01</b>

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

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

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



**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010 (cont.)**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2009			2010			1980-1985	1986-2009	2010
	TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		%	%	%
		N.º	%		N.º	%		N.º	%	%	%	%
<b>PRINCIPADO DE ASTURIAS</b>												
17	—	—	—	4.804	68	1,42	—	—	—	—	1,67	—
52	2.182	41	1,88	1.542	29	1,88	—	—	—	1,88	1,88	—
53	—	—	—	19.521	253	1,30	1.029	7	0,68	—	1,30	0,68
55	2.964	73	2,46	12.777	252	1,97	510	11	2,16	2,46	2,18	2,16
86	—	—	—	3.831	86	2,24	80	0	0,00	—	2,95	0,00
152	—	—	—	—	—	—	192	2	1,04	—	—	1,04
<b>TOTAL</b>	<b>5.146</b>	<b>114</b>	<b>2,22</b>	<b>42.475</b>	<b>688</b>	<b>1,62</b>	<b>1.811</b>	<b>20</b>	<b>1,10 *</b>	<b>2,22</b>	<b>1,77</b>	<b>1,10 *</b>
<b>ISLAS BALEARES (c)</b>												
16	2.235	61	2,73	11.453	228	1,99	—	—	— *	2,73	1,99	— *
130	—	—	—	10.157	119	1,17	1.185	9	0,76	—	1,85	1,10
143	—	—	—	6.779	106	1,56	2.598	16	0,62 *	—	1,81	0,77 *
<b>TOTAL</b>	<b>2.235</b>	<b>61</b>	<b>2,73</b>	<b>28.389</b>	<b>453</b>	<b>1,60</b>	<b>3.783</b>	<b>25</b>	<b>0,66 *</b>	<b>2,73</b>	<b>1,90</b>	<b>0,87 *</b>
<b>CANARIAS (d)</b>												
27	—	—	—	59.109	642	1,09	3.219	29	0,90	—	1,65	1,86
31	3.112	198	6,36	—	—	—	—	—	—	6,36	—	—
60	—	—	—	16.433	265	1,61	—	—	—	—	1,61	—
69	—	—	—	197	0	0,00	—	—	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>3.112</b>	<b>198</b>	<b>6,36</b>	<b>75.739</b>	<b>907</b>	<b>1,20</b>	<b>3.219</b>	<b>29</b>	<b>0,90 *</b>	<b>6,36</b>	<b>1,63</b>	<b>1,86 *</b>
<b>CANTABRIA</b>												
28	—	—	—	46.997	848	1,80	—	—	—	—	2,07	—
126	—	—	—	4.851	90	1,86	554	9	1,62	—	1,83	1,62
<b>TOTAL</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>51.848</b>	<b>938</b>	<b>1,81</b>	<b>554</b>	<b>9</b>	<b>1,62</b>	<b>—</b>	<b>2,05</b>	<b>1,62</b>
<b>CASTILLA-LA MANCHA</b>												
2	8.032	76	0,95	26.278	184	0,70	1.068	6	0,56 *	0,95	0,70	0,56 *
3	7.637	207	2,71	31.842	432	1,36	2.065	20	0,97 *	2,71	1,36	0,97 *
13	21.430	417	1,95	75.370	1.498	1,99	4.464	105	2,35	1,95	2,13	2,58**
18	5.885	102	1,73	13.432	137	1,02	590	1	0,17 *	1,73	1,06	0,17 *
19	290	4	1,38	3.279	56	1,71	—	—	—	1,38	1,80	—
20	5.306	398	7,50	17.422	552	3,17	586	6	1,02 *	7,50	3,19	1,02 *
21	4.521	130	2,88	27.204	420	1,54	—	—	— *	2,88	1,54	— *
85	—	—	—	64.572	930	1,44	2.556	27	1,06	—	1,48	1,06
97	—	—	—	7.445	52	0,70	521	1	0,19	—	0,75	0,19
147	—	—	—	295	5	1,69	477	3	0,63	—	2,71	0,63 *
<b>TOTAL</b>	<b>53.101</b>	<b>1.334</b>	<b>2,51</b>	<b>267.139</b>	<b>4.266</b>	<b>1,60</b>	<b>12.327</b>	<b>169</b>	<b>1,37 *</b>	<b>2,51</b>	<b>1,65</b>	<b>1,45 *</b>

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

(c) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(d) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

DC: Defectos congénitos

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

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

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010 (cont.)**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2009			2010			1980-1985	1986-2009	2010
	TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		%	%	%
		N.º	%		N.º	%		N.º	%	%	%	%
<b>CASTILLA Y LEÓN</b>												
9	8.446	115	1,36	25.645	226	0,88	1.213	16	1,32 *	1,36	0,89	1,65 *
14	9.720	82	0,84	25.788	312	1,21	1.024	12	1,17**	0,84	1,20	1,17**
38	12.794	268	2,09	46.936	775	1,65	2.299	27	1,17 *	2,09	1,60	1,13 *
40	6.839	59	0,86	—	—	—	—	—	—	0,86	—	—
51	12.610	493	3,91	43.452	1.449	3,33	—	—	— *	3,91	3,56	—
64	—	—	—	4.021	60	1,49	—	—	—	—	1,52	—
73	—	—	—	8.587	117	1,36	420	3	0,71	—	1,39	0,71
84	—	—	—	19.101	278	1,46	—	—	—	—	1,46	—
145	—	—	—	2.210	38	1,72	1.205	15	1,24	—	1,72	1,24
149	—	—	—	501	16	3,19	2.256	16	0,71 *	—	3,39	0,89 *
<b>TOTAL</b>	<b>50.409</b>	<b>1.017</b>	<b>2,02</b>	<b>176.241</b>	<b>3.271</b>	<b>1,86</b>	<b>8.417</b>	<b>89</b>	<b>1,06 *</b>	<b>2,02</b>	<b>1,90</b>	<b>1,15 *</b>
<b>CATALUÑA</b>												
4	11.116	402	3,62	37.859	1.139	3,01	1.711	55	3,21 *	3,62	3,18	3,68
5	11.383	224	1,97	48.150	516	1,07	3.327	11	0,33 *	1,97	1,07	0,33 *
12	2.732	89	3,26	20.053	175	0,87	1.333	8	0,60 *	3,26	0,87	0,60 *
37	7.829	112	1,43	—	—	—	—	—	—	1,43	—	—
63	2.586	160	6,19	27.958	572	2,05	—	—	— *	6,19	2,66	— *
75	—	—	—	18.203	301	1,65	1.174	9	0,77 *	—	2,14	0,94 *
77	—	—	—	24.743	288	1,16	—	—	—	—	1,33	—
81	—	—	—	7.183	329	4,58	412	26	6,31	—	4,98	6,31
82	—	—	—	14.064	173	1,23	—	—	—	—	1,23	—
83	—	—	—	1.023	12	1,17	—	—	—	—	1,17	—
102	—	—	—	1.693	8	0,47	132	0	0,00	—	0,53	0,00
110	—	—	—	7.503	130	1,73	1.090	24	0,20	—	2,49	2,20
120	—	—	—	2.335	7	0,30	—	—	—	—	0,47	—
132	—	—	—	3.236	15	0,46	—	—	—	—	0,46	—
136	—	—	—	511	6	1,17	—	—	—	—	1,17	—
141	—	—	—	396	2	0,51	—	—	—	—	2,02	—
146	—	—	—	1.107	17	1,54	1.000	17	1,70	—	1,54	1,70
<b>TOTAL</b>	<b>35.646</b>	<b>987</b>	<b>2,77</b>	<b>216.017</b>	<b>3.690</b>	<b>1,71</b>	<b>10.179</b>	<b>150</b>	<b>1,47 *</b>	<b>2,77</b>	<b>1,92</b>	<b>1,57 *</b>

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

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

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

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010 (cont.)**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2009			2010			1980-1985	1986-2009	2010
	TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		%	%	%
		N.º	%		N.º	%		N.º	%	%	%	%
<b>COMUNIDAD VALENCIANA</b>												
33	—	—	—	8.337	132	1,58	—	—	—	—	1,58	—
46	15.854	166	1,05	38.944	94	0,24	2.172	0	0,00 *	1,05	0,23	0,05 *
50	3.908	75	1,92	34.283	442	1,29	1.791	18	1,01 *	1,92	1,85	2,07
71	—	—	—	9.508	129	1,36	—	—	—	—	1,43	—
80	—	—	—	2.326	56	2,41	—	—	—	—	2,41	—
111	—	—	—	5.757	106	1,84	434	6	1,38	—	2,00	1,38
116	—	—	—	18.642	131	0,70	1.276	2	0,16 *	—	0,70	0,08 *
118	—	—	—	441	4	0,91	—	—	—	—	0,91	—
122	—	—	—	9.304	33	0,35	—	—	—	—	0,38	—
123	—	—	—	5.347	55	1,03	—	—	—	—	1,12	—
124	—	—	—	20.486	250	1,22	1.657	7	0,42 *	—	1,22	0,48 *
125	—	—	—	5.912	130	2,20	—	—	—	—	2,20	—
131	—	—	—	2.209	18	0,81	—	—	—	—	0,81	—
135	—	—	—	3.125	55	1,76	316	3	0,95	—	1,82	1,27
139	—	—	—	12.980	137	1,06	2.438	16	0,66	—	1,59	0,82 *
144	—	—	—	3.807	15	0,39	1.279	7	0,55	—	0,39	0,55
<b>TOTAL</b>	<b>19.762</b>	<b>241</b>	<b>1,22</b>	<b>181.408</b>	<b>1.787</b>	<b>0,99</b>	<b>11.363</b>	<b>59</b>	<b>0,52 *</b>	<b>1,22</b>	<b>1,14</b>	<b>0,74 *</b>
<b>EXTREMADURA</b>												
23	10.576	95	0,90	37.000	1.214	3,28	1.655	43	2,60**	0,90	3,23	2,60**
87	—	—	—	51.001	757	1,48	2.196	24	1,09	—	1,45	1,05
98	—	—	—	7.804	126	1,61	—	—	—	—	1,63	—
99	—	—	—	6.977	211	3,02	—	—	—	—	3,20	—
100	—	—	—	3.612	56	1,55	—	—	—	—	2,13	—
104	—	—	—	9.845	124	1,26	—	—	—	—	1,37	—
<b>TOTAL</b>	<b>10.576</b>	<b>95</b>	<b>0,90</b>	<b>116.239</b>	<b>2.488</b>	<b>2,14</b>	<b>3.851</b>	<b>67</b>	<b>1,74**</b>	<b>0,90</b>	<b>2,15</b>	<b>1,74**</b>
<b>GALICIA</b>												
24	7.996	100	1,25	7.025	39	0,56	—	—	— *	1,25	0,56	— *
25	8.847	156	1,76	10.096	15	0,15	—	—	— *	1,76	0,15	— *
29	29.874	601	2,01	84.668	1.008	1,19	1.774	8	0,45 *	2,01	1,18	0,45 *
78	—	—	—	1.072	34	3,17	—	—	—	—	3,17	—
92	—	—	—	5.463	52	0,95	—	—	—	—	1,04	—
119	—	—	—	4.958	62	1,25	468	6	1,28	—	1,25	1,28
127	—	—	—	972	0	0,00	—	—	—	—	0,00	—
134	—	—	—	1.428	15	1,05	—	—	—	—	1,05	—
<b>TOTAL</b>	<b>46.717</b>	<b>857</b>	<b>1,83</b>	<b>115.682</b>	<b>1.225</b>	<b>1,06</b>	<b>2.242</b>	<b>14</b>	<b>0,62 *</b>	<b>1,83</b>	<b>1,05</b>	<b>0,62 *</b>
<b>LA RIOJA</b>												
39	12.746	476	3,73	26.203	201	0,77	—	—	— *	3,73	0,77	— *
129	—	—	—	4.895	97	1,98	682	13	1,91	—	2,37	2,20
<b>TOTAL</b>	<b>12.746</b>	<b>476</b>	<b>3,73</b>	<b>31.098</b>	<b>298</b>	<b>0,96</b>	<b>682</b>	<b>13</b>	<b>1,91 *</b>	<b>3,73</b>	<b>1,02</b>	<b>2,20 *</b>

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

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

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

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010 (cont.)**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2009			2010			1980-1985	1986-2009	2010
	DC			DC			DC					
	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	%	%	%
<b>COMUNIDAD DE MADRID</b>												
8	—	—	—	32.170	424	1,32	1.277	43	3,37**	—	1,23	2,66**
22	—	—	—	291	10	3,44	—	—	—	—	3,09	—
32	12.638	366	2,90	4.637	98	2,11	—	—	— *	2,90	2,20	— *
34	461	7	1,52	—	—	—	—	—	—	1,52	—	—
56	11.826	126	1,07	57.228	698	1,22	—	—	—	1,07	1,16	—
93	—	—	—	19.507	154	0,79	—	—	—	—	0,78	—
96	—	—	—	12.500	63	0,50	—	—	—	—	0,55	—
112	—	—	—	1.476	16	1,08	—	—	—	—	1,02	—
113	—	—	—	7.140	63	0,88	353	4	1,13	—	0,90	1,13
114	—	—	—	2.291	41	1,79	—	—	—	—	1,88	—
115	—	—	—	1.525	371	1,18	1.536	29	1,89**	—	1,82	1,95
117	—	—	—	294	1	0,34	—	—	—	—	0,34	—
133	—	—	—	8.969	87	0,97	—	—	—	—	0,95	—
138	—	—	—	3.437	5	0,15	—	—	—	—	0,15	—
148	—	—	—	211	0	0,00	2.372	1	0,04	—	0,00	0,04
151	—	—	—	—	—	—	187	1	0,53	—	—	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>24.925</b>	<b>499</b>	<b>2,00</b>	<b>181.676</b>	<b>2.031</b>	<b>1,12</b>	<b>5.725</b>	<b>78</b>	<b>1,36 *</b>	<b>2,00</b>	<b>1,20</b>	<b>1,21 *</b>
<b>REGIÓN DE MURCIA</b>												
30	7.673	168	2,19	35.508	628	1,77	1.707	14	0,82 *	2,19	1,79	0,82 *
35	1.131	11	0,97	17.304	185	1,07	—	—	—	0,97	1,09	—
59	2.491	70	2,81	18.010	413	2,29	—	—	—	2,81	2,31	—
89	—	—	—	130.920	1.554	1,19	—	—	—	—	1,15	—
95	—	—	—	19.436	228	1,17	1.116	10	0,90	—	1,20	0,90
103	—	—	—	1.371	11	0,80	—	—	—	—	0,95	—
105	—	—	—	12.038	66	0,55	1.222	5	0,41	—	0,56	0,41
106	—	—	—	508	7	1,38	—	—	—	—	2,76	—
107	—	—	—	19.805	51	0,26	1.363	4	0,29	—	0,28	0,29
108	—	—	—	181	0	0,00	—	—	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>11.295</b>	<b>249</b>	<b>2,20</b>	<b>255.081</b>	<b>3.143</b>	<b>1,23</b>	<b>5.408</b>	<b>33</b>	<b>0,61 *</b>	<b>2,20</b>	<b>1,23</b>	<b>0,61 *</b>
<b>COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA</b>												
15	15.566	366	2,35	32.778	369	1,13	—	—	— *	2,35	1,10	— *
<b>TOTAL</b>	<b>15.566</b>	<b>366</b>	<b>2,35</b>	<b>32.778</b>	<b>369</b>	<b>1,13</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>— *</b>	<b>2,35</b>	<b>1,10</b>	<b>— *</b>

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

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

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

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010 (cont.)**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA					
	1980-1985			1986-2009			2010			1980-1985	1986-2009	2010			
	DC			DC			DC			%	%	%			
	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	%	%	%			
<b>PAÍS VASCO</b>															
7	24.617	919	3,73	66.217	568	0,86	—	—	—	*	3,73	0,93	—	*	
41	3.254	143	4,39	—	—	—	—	—	—	—	4,39	—	—	—	
48	3.015	42	1,39	—	—	—	—	—	—	—	1,39	—	—	—	
54	1.849	46	2,49	—	—	—	—	—	—	—	2,49	—	—	—	
57	15.571	161	1,03	—	—	—	—	—	—	—	1,03	—	—	—	
58	2.863	55	1,92	38.948	418	1,07	2.557	16	0,63	*	1,92	1,11	1,06	*	
65	266	8	3,01	1.337	11	0,82	—	—	—	*	3,01	0,82	—	*	
66	38	0	0,00	14.560	409	2,81	949	26	2,74	—	0,00	2,89	3,06	—	
150	—	—	—	152	1	0,66	554	1	0,18	—	—	0,66	0,18	—	
<b>TOTAL</b>	<b>51.473</b>	<b>1.374</b>	<b>2,67</b>	<b>121.214</b>	<b>1.407</b>	<b>1,16</b>	<b>4.060</b>	<b>43</b>	<b>1,06</b>	*	<b>2,67</b>	<b>1,22</b>	<b>1,22</b>	<b>1,40</b>	*
<b>ANDORRA</b>															
101	—	—	—	3.989	44	1,10	—	—	—	—	—	1,13	—	—	
<b>TOTAL</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>3.989</b>	<b>44</b>	<b>1,10</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>1,13</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	
<b>TOTAL ECEMC</b>															
	<b>382.390</b>	<b>8.488</b>	<b>2,22</b>	<b>2.178.810</b>	<b>30.016</b>	<b>1,38</b>	<b>87.086</b>	<b>930</b>	<b>1,07</b>	*	<b>2,22</b>	<b>1,46</b>	<b>1,18</b>	*	

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

\* 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.

En ella figura la frecuencia de RN con DC por hospitales y por Comunidades Autónomas (habiendo agrupado los hospitales por Autonomías), en los tres periodos de tiempo indicados en el apartado de *Material analizado* (pág. 86). En la parte izquierda de la tabla figuran los datos sobre RN, mientras que en las tres últimas columnas las cifras recogen la frecuencia corregida tras sumar los datos de las IVE a los de los RN y tras considerar los partos referidos en el hospital desde el que procedían. Para estudiar posibles tendencias a lo largo de los tres periodos se ha realizado un análisis de regresión lineal para cada hospital y Autonomía, y se han marcado con asteriscos junto a la frecuencia registrada en 2010 aquellos en los que se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo de dicho análisis. En síntesis, éstos son los principales resultados:

- Frecuencia total de recién nacidos con DC:** Como ya se ha indicado más arriba, y según los datos de la última línea de la *Tabla 3*, dicha frecuencia total ha *disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo* debido, fundamentalmente, al impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal de estas patologías.
- Frecuencia por Comunidades Autónomas:** El descenso global anterior se ha hecho patente y estadísticamente significativo en 14 de las 17 Comunidades Autónomas (*Tabla 3*), y es igualmente atribuible al impacto de las IVE. La única Comunidad Autónoma en la que se ha registrado un incremento significativo a lo largo del tiempo ha sido Extremadura. Tal incremento, aunque no es posible descartar que pudiera ser debido a la existencia de factores locales que hubieran determinado un incremento del riesgo para DC en Extremadura, muy

probablemente es resultado del aumento también significativo de la frecuencia en el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres, que será comentado en detalle en el punto c) de este mismo epígrafe. No obstante, desde el año 1995 se viene observando una ligera tendencia decreciente en esta Autonomía.

- c) **Frecuencia por hospitales:** La tendencia general observada globalmente y en la gran mayoría de las Comunidades Autónomas, se hace también patente en gran parte de los hospitales, llegando a ser estadísticamente significativa en 23 de los 67 que colaboraron en el ECEMC en el año 2010 (Tabla 3). Sólo en 6 se detectó una tendencia creciente estadísticamente significativa: el Hospital Hospiten de Estepona (Málaga, Andalucía), el Hospital Obispo Polanco, de Teruel (Aragón), el Hospital Virgen de la Concha, de Zamora (Castilla y León), el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres (Extremadura), el Hospital Universitario Santa Cristina, de Madrid, y el Hospital Severo Ochoa, de Leganés (Madrid). En la mayoría de ellos, las frecuencias registradas en los primeros años de su colaboración fueron inferiores a la global del ECEMC, lo cual hace más probable que se observe un incremento posterior. Esa menor frecuencia pudo ser debida a un cierto subregistro de casos en las primeras etapas de la colaboración, por simples motivos metodológicos, o a la diferente dotación de medios diagnósticos y/o asistenciales. Asimismo, cabe la posibilidad de que en los hospitales en los que la frecuencia en 2010 es superior, se esté realizando una mejor detección de los casos. En el *Hospital Hospiten* de Estepona, la frecuencia registrada en 2010 no difiere significativamente de la registrada en el año anterior, y se ha comprobado que muchos de los casos registrados en el último año presentan defectos menores, lo que puede estar poniendo de manifiesto una muy buena detección de los casos. En el *Hospital Obispo Polanco*, de Teruel, la frecuencia registrada en las primeras etapas de su colaboración era relativamente baja, y la frecuencia registrada en 2010 no difiere significativamente de la global del ECEMC. En el *Hospital Virgen de la Concha*, de Zamora, es patente la buena detección de los casos que se está haciendo, incluso para aquellos que presentan sólo defectos menores, pero a pesar del incremento global detectado, la frecuencia observada en 2010 es ya inferior a la observada en 2009. En el *Hospital San Pedro de Alcántara*, de Cáceres, la frecuencia registrada en 2010 es también inferior a la de 2009, y ésta es una tendencia que se viene apreciando desde hace varios años; el incremento global registrado, muy probablemente es debido, por una parte, a que en la actualidad (y desde hace años) se viene realizando una muy buena detección de los casos, y por otra, a que hace años se produjeron mejoras en la dotación de dicho hospital, que sin duda han hecho posible la detección de un mayor número de DC y el nacimiento en el hospital de casos cuyos partos antes debían trasladarse a otras Comunidades como Madrid y Andalucía tras ser detectados intraútero; adicionalmente, quizá por razones metodológicas, la frecuencia registrada en el período basal en este hospital de Cáceres (0,90%) era significativamente inferior a la global del ECEMC en el mismo período (2,22%), por lo que partiendo de una frecuencia muy baja, es más probable que después se registre un incremento. En cuanto al *Hospital Universitario Santa Cristina*, de Madrid, la frecuencia registrada en 2010 no difiere significativamente de la observada en los últimos años, mientras que cuando inició su participación en el ECEMC, posiblemente por cuestiones metodológicas, la frecuencia que registró era relativamente baja, lo que aumenta la probabilidad de que se detecten incrementos posteriores, como así ha ocurrido. En dicho hospital, además de recibir partos de riesgo procedentes de otras áreas, se da también la circunstancia de que cubre un área sanitaria en la que son frecuentes los nacimientos de etnia gitana y de población inmigrante en la que también hay una elevada proporción de nacimientos de otras etnias (de los 43 casos registrados en 2010, el 37,21% eran de etnias diferentes a la blanca), teniendo esos grupos un mayor riesgo para DC, como así se ha constatado en los datos del ECEMC<sup>17-20</sup>. Por lo que se refiere al *Hospital Severo Ochoa*, de Leganés, la frecuencia registrada en 2010 no difiere significativamente de la observada en el mismo

hospital en el año anterior, pero es patente que en él se está realizando una detección muy minuciosa de DC, incluso de aquellos que se consideran menores, lo que puede haber influido en el incremento global detectado.

d) **Frecuencia corregida teniendo en cuenta las IVE y los partos referidos de unos a otros hospitales:** En las tres columnas finales de la [Tabla 3](#) se muestra la frecuencia obtenida tras corregir la frecuencia observada en los RN, para lo cual se han añadido los casos de IVE por DC y se ha considerado cada caso (RN o IVE) en el hospital del que procede si el parto fue referido desde otro hospital. Tras aplicar dicha corrección, se aprecian pocos cambios en la frecuencia, probablemente debido a que la notificación de las IVE por DC al ECEMC no es completa, porque no todos los hospitales pueden llevarla a cabo. Las únicas variaciones observadas en la significación estadística, en relación con lo objetivado en RN, son:

- El incremento significativo de la frecuencia corregida en el Hospital Virgen de la Salud, del Complejo Hospitalario de Toledo, que no se apreciaba antes de la corrección aplicada. Ello es debido a que en los últimos años se ha hecho un esfuerzo considerable en dicho hospital para registrar todos los casos de IVE por DC, que antes no eran notificados al ECEMC.
- El descenso significativo de la frecuencia corregida en el Hospital General de Villarrobledo, atribuible al registro de una mayor frecuencia en el primer período, al incluir en él casos que anteriormente eran derivados al Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
- La pérdida de significación estadística del descenso observado entre los RN en el Hospital Dr. Trueta, de Girona, y el Hospital Universitario Dr. Peset, de Valencia. Dado que en dichos hospitales se está haciendo una recogida muy minuciosa de todos los datos sobre las IVE por DC, al agregar éstas a los datos de los RN se compensa el descenso que se aprecia en los datos registrados entre los neonatos.
- El descenso significativo de la frecuencia corregida en el Hospital de la Ribera, de Alzira, desde el que algunos partos son derivados a otros hospitales de la Comunidad tras la detección de alteraciones fetales, habiendo agregado más casos a la frecuencia corregida en el período 1986-2009 que en 2010.
- La pérdida de significación estadística del incremento observado en RN en el Hospital Severo Ochoa, de Leganés (Madrid). Ello es debido a que se han agregado también más casos a la frecuencia corregida en el período 1986-2009 que en 2010.

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

La [Tabla 4](#) recoge la frecuencia de 33 DC seleccionados, en los 3 períodos que se vienen estudiando en este capítulo, y el resultado del análisis de la tendencia a lo largo del tiempo. Para la selección de los defectos considerados se han tenido en cuenta los siguientes criterios: su frecuencia basal relativamente elevada al nacimiento, y/o la considerable mortalidad o morbilidad que conllevan. Algunos engloban bajo una denominación genérica varios tipos de defectos concretos, como ocurre con las *cardiopatías/anomalías de los grandes vasos*, los *angiomas cutáneos*, los *defectos por reducción de extremidades*, o las *malposiciones de los pies*. Los defectos se muestran ordenados por frecuencia decreciente, de acuerdo con los datos registrados en 2010. Se han añadido asteriscos en aquellos cuya frecuencia ha variado de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo (un asterisco para señalar los descensos, y dos asteriscos para los incrementos). En la tabla figura el intervalo de confianza de cada cifra de frecuencia al 95%, lo que facilita la comparación de las mismas, infiriendo una diferencia estadísticamente significativa entre aquellas cifras cuyos intervalos de confianza no se imbriquen. Como se puede apreciar, en 2010 siguieron ocupando los primeros puestos (son más frecuentes) las *cardiopatías congénitas y anomalías de los grandes vasos* (con una frecuencia de 15,96 por cada 10.000 nacimientos, lo que supone

**Tabla 4. Frecuencia global de 33 defectos congénitos diagnosticados durante los tres primeros días de vida, en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010**

DEFECTO	1980-1985			1986-2009			2010		
	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)	3.501	16,07	(15,54-16,61)	139	15,96	(13,42-18,72)
Hipospadias *	692	18,10	(16,77-19,47)	3.105	14,25	(13,75-14,76)	108	12,40	(10,17-14,85)
Angiomas cutáneos *	501	13,10	(11,98-14,27)	1.877	8,61	(8,23-9,01)	63	7,23	(5,56-9,13)
Síndrome de Down *	565	14,78	(13,58-16,02)	2.188	10,04	(9,63-10,47)	63	7,23	(5,56-9,13)
Apéndice preauricular *	481	12,58	(11,48-13,73)	1.958	8,99	(8,59-9,39)	56	6,43	(4,86-8,22)
Nevus *	404	10,57	(9,56-11,62)	1.294	5,94	(5,62-6,27)	49	5,63	(4,16-7,31)
Micrognatia o retrognatia * ..	246	6,43	(5,65-7,26)	1.211	5,56	(5,25-5,88)	43	4,94	(3,57-6,52)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo) *	275	7,19	(6,37-8,07)	1.148	5,27	(4,97-5,58)	31	3,56	(2,42-4,92)
Reducción de extremidades *	272	7,11	(6,29-7,98)	1.197	5,49	(5,19-5,81)	29	3,33	(2,23-4,65)
Labio leporino±fisura paladar *	248	6,49	(5,70-7,32)	1.072	4,92	(4,63-5,22)	28	3,22	(2,13-4,52)
Pie zambo mayor (a) *	208	5,44	(4,73-6,20)	1.011	4,64	(4,36-4,93)	27	3,10	(2,04-4,38)
Fisura del paladar *	199	5,20	(4,51-5,95)	909	4,17	(3,91-4,45)	26	2,99	(1,95-4,24)
Sindactilia *	301	7,87	(7,01-8,79)	926	4,25	(3,98-4,53)	26	2,99	(1,95-4,24)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27-4,52)	762	3,50	(3,25-3,75)	22	2,53	(1,58-3,69)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	551	2,53	(2,32-2,74)	17	1,95	(1,14-3,13)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,23)	308	1,41	(1,26-1,58)	15	1,72	(0,96-2,84)
Agenesia renal unilateral **	22	0,58	(0,36-0,84)	259	1,19	(1,05-1,34)	14	1,61	(0,88-2,70)
Atresia/estenosis de ano/recto *	97	2,54	(2,06-3,07)	434	1,99	(1,81-2,18)	11	1,26	(0,63-2,26)
Anoftalmía o microftalmía *	94	2,46	(1,99-2,98)	325	1,49	(1,33-1,66)	9	1,03	(0,47-1,96)
Atresia/estenosis de esófago *	88	2,30	(1,85-2,81)	398	1,83	(1,65-2,01)	7	0,80	(0,32-1,66)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	37	0,97	(0,68-1,30)	228	1,05	(0,92-1,19)	7	0,80	(0,32-1,66)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	203	0,93	(0,81-1,06)	6	0,69	(0,25-1,50)
Onfalocelo *	65	1,70	(1,31-2,14)	179	0,82	(0,71-0,95)	6	0,69	(0,25-1,50)
Otras malposiciones mayores del pie (a) *	168	4,39	(3,75-5,08)	469	2,15	(1,96-2,35)	6	0,69	(0,25-1,50)
Genitales ambiguos *	41	1,07	(0,77-1,43)	151	0,69	(0,59-0,81)	5	0,57	(0,19-1,34)
Hernia o agenesia diafragmática *	107	2,80	(2,29-3,35)	316	1,45	(1,29-1,61)	4	0,46	(0,13-1,18)
Microcefalia *	81	2,12	(1,68-2,60)	337	1,55	(1,39-1,72)	4	0,46	(0,13-1,18)
Espina bifida *	181	4,73	(4,07-5,45)	482	2,21	(2,02-2,41)	3	0,34	(0,07-1,01)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34-0,81)	100	0,46	(0,37-0,55)	3	0,34	(0,07-1,01)
Anencefalia *	178	4,65	(4,00-5,36)	151	0,69	(0,59-0,81)	2	0,23	(0,03-0,83)
Encefalocelo *	49	1,28	(0,95-1,67)	91	0,42	(0,34-0,51)	2	0,23	(0,03-0,83)
Agenesia renal bilateral * ...	22	0,58	(0,36-0,84)	66	0,30	(0,23-0,38)	0	0,00	(0,00-0,35)
Defecto de la pared corporal (c) *	13	0,34	(0,18-0,58)	25	0,11	(0,07-0,16)	0	0,00	(0,00-0,35)

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.

un incremento de 1,27 por 10.000 en el último año), el *hipospadias*, los *angiomas cutáneos*, y el *síndrome de Down*. Hay un total de 25 defectos, de los 33 considerados, para los que se ha detectado un descenso estadísticamente significativo de su frecuencia. Tal descenso es fundamentalmente atribuible al impacto de la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que se detecta el defecto en cuestión (impacto directo), o tras la detección de otros defectos a los que el mismo puede asociarse y que son más



fácilmente detectables intraútero (impacto indirecto). Por ejemplo, la *anencefalia* es un defecto cuyo diagnóstico prenatal es relativamente sencillo y muy precoz, por lo que el impacto directo de las IVE sobre su frecuencia neonatal es muy considerable. De hecho, teniendo en cuenta su frecuencia basal, cabría esperar que en 2010 se hubieran registrado en el ECEMC 40 casos con anencefalia, cuando en realidad sólo se registraron dos. Sin embargo, la *anofthalmía/microftalmía*, cuyo diagnóstico no es tan sencillo, especialmente en los grados más leves del defecto, y que sin embargo se asocia frecuentemente a otros defectos congénitos<sup>21</sup>, es un ejemplo de defecto sobre cuya prevalencia al nacimiento tiene un gran impacto el diagnóstico prenatal de esas otras anomalías a las que se asocia.

A diferencia de todos esos defectos que han disminuido, hay otros cuyas frecuencias han aumentado significativamente a lo largo del tiempo (Tabla 4). Como viene ocurriendo en los últimos años, se trata de las *cardiopatías y anomalías de los grandes vasos*, y la *agenesia renal unilateral*. Esos incrementos son debidos a la mejora progresiva de las técnicas diagnósticas, tanto pre como postnatales, que permiten el diagnóstico precoz de estos y otros tipos de anomalías, que antiguamente podían pasar desapercibidas y que muchas veces se detectaban, de modo fortuito, muchos años después del nacimiento.

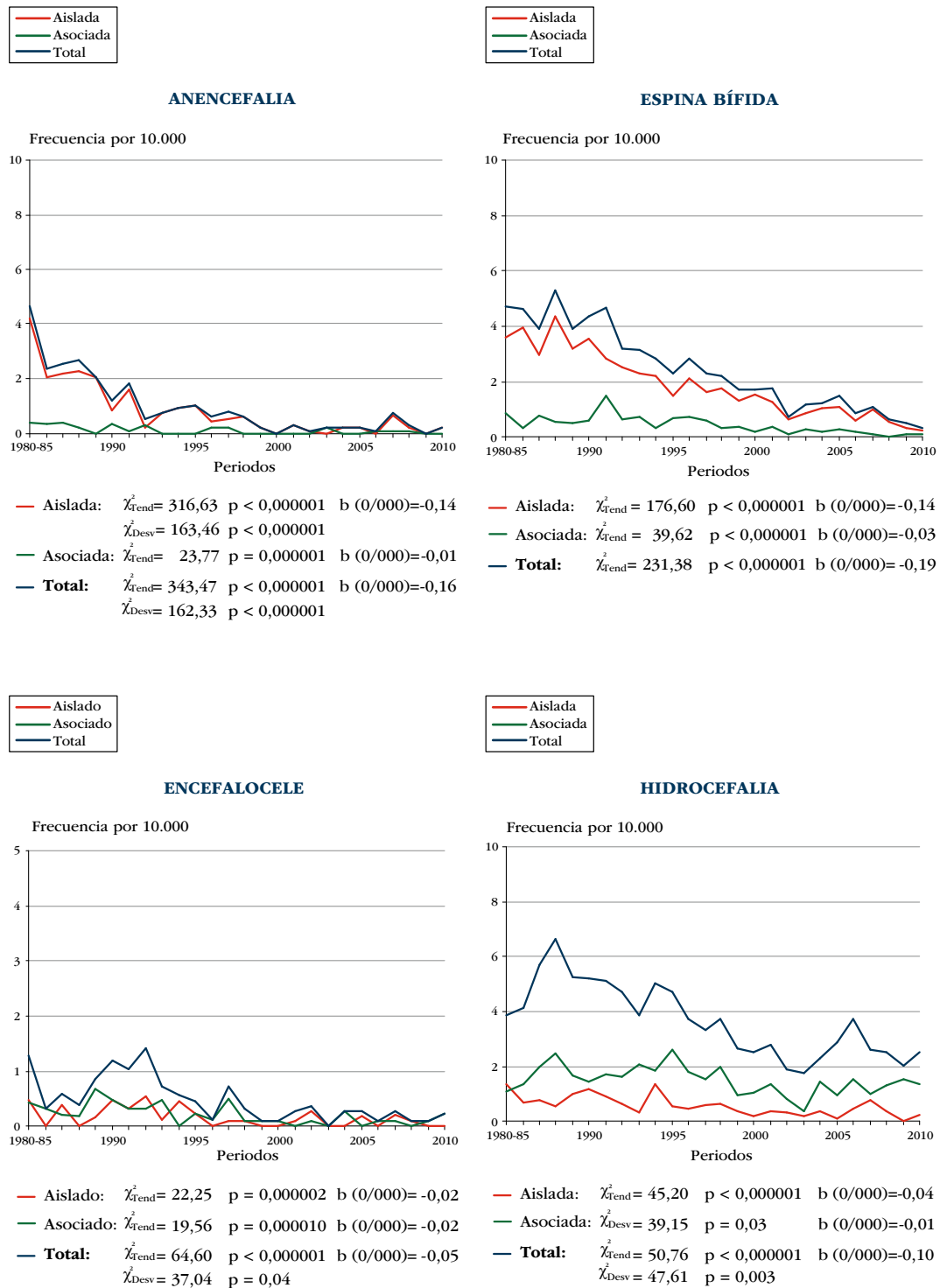
#### 4. Análisis Secular de la Frecuencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

Este tipo de análisis se ha realizado para los 16 defectos que habitualmente se seleccionan para ello (no sólo en el ECEMC, sino también en otros programas de todo el mundo), dada su frecuencia basal, que es relativamente elevada, o la elevada morbimortalidad que llevan asociadas. Por esos mismos motivos, estos defectos se someten trimestralmente a un control de su frecuencia, dentro de las tareas de vigilancia propias del ECEMC, y de las actividades de vigilancia internacional en las que el ECEMC participa<sup>10</sup>, y cuyo objetivo común es detectar lo antes posible los cambios que pudiera haber en la frecuencia, para diseñar las medidas preventivas más adecuadas.

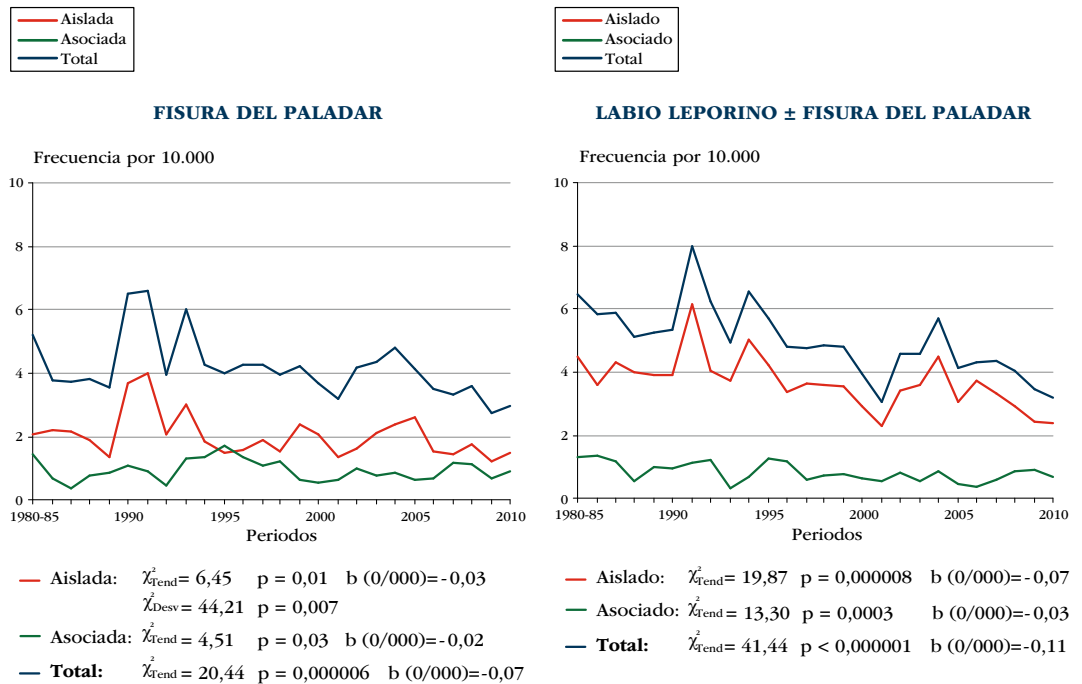
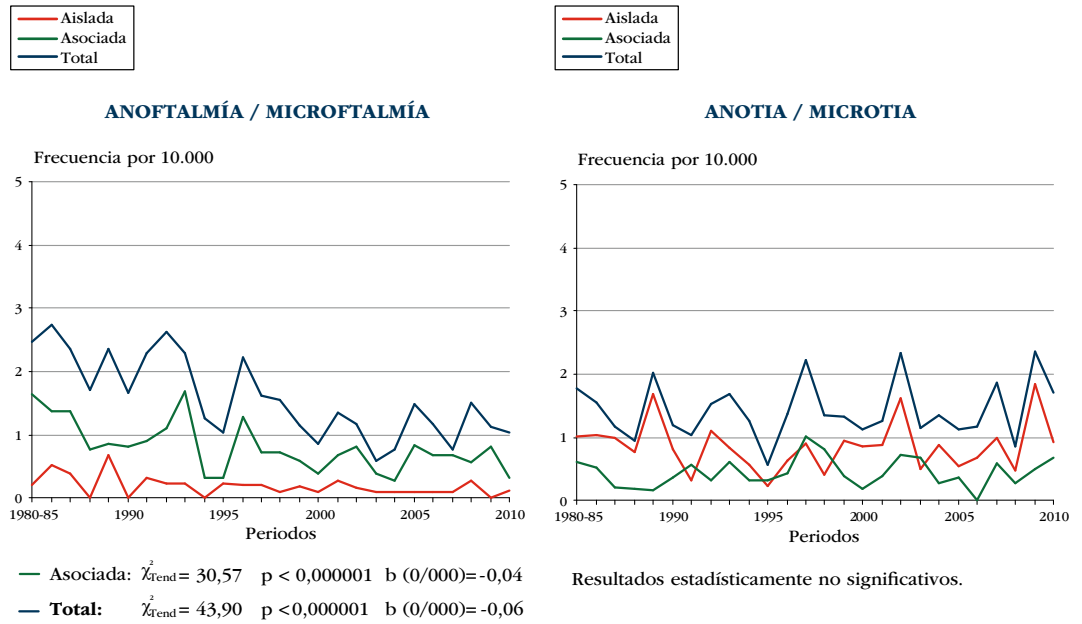
La serie de Gráficas 1 incluye una gráfica por cada uno de esos 16 defectos, en la que se ha representado la distribución anual de su frecuencia. El período basal (1980-1985) es el punto inicial en todas las gráficas, y desde el período basal en adelante se ha representado la frecuencia registrada cada año, de modo que ésta puede ser comparada con la frecuencia basal, que sirve así de referencia. En todas las gráficas aparecen en realidad tres distribuciones. Para todos los DC considerados —excepto el síndrome de Down— figura la distribución anual de: a) el *total de casos*; b) los casos *aislados* (que sólo presentan el defecto en cuestión); y c) los casos en los que el defecto bajo estudio aparece *asociado* a otras alteraciones del desarrollo prenatal, pero en los que no se ha identificado síndrome conocido alguno (se trata de casos *polimalformados*). Para el síndrome de Down, sin embargo, figuran las distribuciones de: a) el *total de casos*; b) los casos nacidos de *madres de menos de 35 años*; y c) los casos nacidos de *madres de más de 34 años*. En la parte inferior de cada gráfica se incluyen los resultados del *análisis de regresión lineal*, cuando éstos han sido significativos.

A la vista de los valores negativos de “b” (pendiente de la recta de regresión a la que se ajusta cada distribución), que figuran en las Gráficas 1, todas las tendencias significativas han sido de descenso. Ese descenso es estadísticamente significativo para la frecuencia global de 14 de los 16 defectos estudiados. Para 9 de esos 14, el descenso significativo afecta tanto a los casos aislados, como a los asociados a otros DC. En el síndrome de Down la tendencia de descenso es significativa en los dos grupos de edad materna considerados. Todos estos descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto de la IVE en una cierta proporción de gestaciones en las que tras el diagnóstico del defecto en cuestión (impacto directo), u otros a los que éste se asocia (impacto indirecto), los padres deciden interrumpir la gestación.

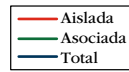
Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Periodo estudiado: 1980 – 2010



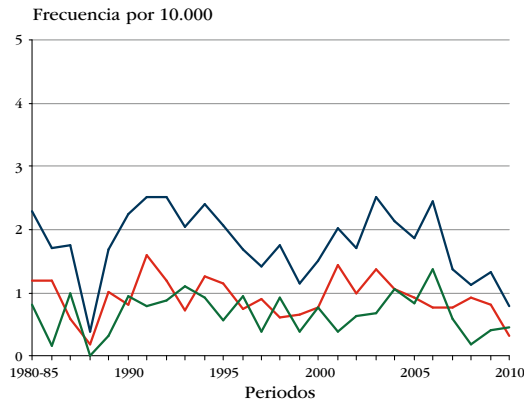
Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Periodo estudiado: 1980 – 2010 (cont.)



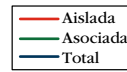
Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Periodo estudiado: 1980 – 2010 (cont.)



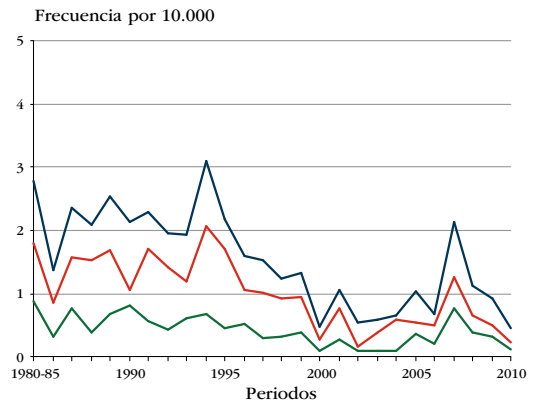
**ATRESIA/ESTENOSIS DE ESÓFAGO**



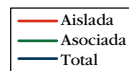
— Total:  $\chi^2_{Tend} = 6,45$   $p = 0,01$   $b(0/000) = -0,03$



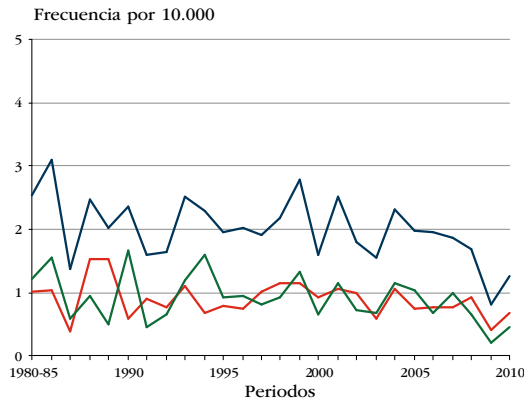
**HERNIA DIAFRAGMÁTICA**



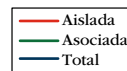
— Aislada:  $\chi^2_{Tend} = 49,70$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,06$   
 — Asociada:  $\chi^2_{Tend} = 21,36$   $p = 0,000004$   $b(0/000) = -0,02$   
 — Total:  $\chi^2_{Tend} = 69,82$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,08$   
 $\chi^2_{Desv} = 41,34$   $p = 0,02$



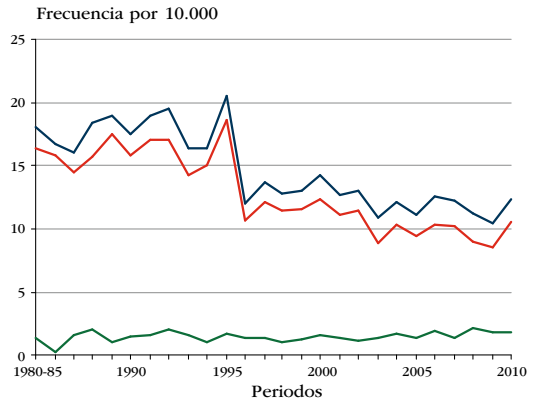
**ATRESIA/ESTENOSIS DE ANO/RECTO**



— Asociada:  $\chi^2_{Tend} = 7,79$   $p = 0,005$   $b(0/000) = -0,02$   
 — Total:  $\chi^2_{Tend} = 9,89$   $p = 0,002$   $b(0/000) = -0,03$

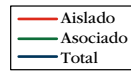


**HIPOSPADIAS**

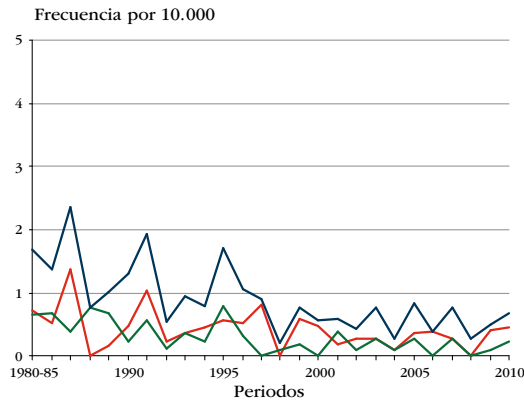


— Aislado:  $\chi^2_{Tend} = 144,61$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,33$   
 $\chi^2_{Desv} = 44,47$   $p = 0,007$   
 — Total:  $\chi^2_{Tend} = 121,16$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,32$   
 $\chi^2_{Desv} = 45,99$   $p = 0,004$

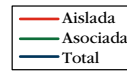
Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Periodo estudiado: 1980 – 2010 (cont.)



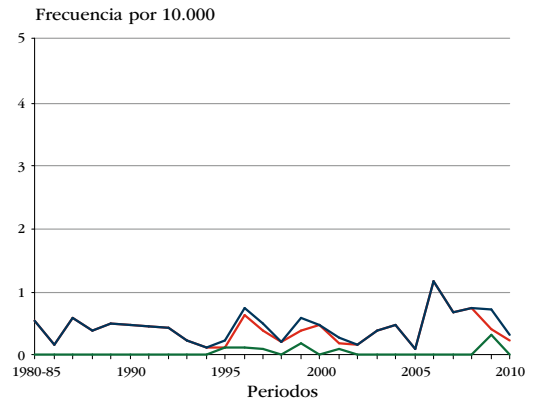
ONFALOCELE



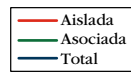
— Aislado:  $\chi^2_{tend} = 11,76$   $p = 0,0006$   $b(0/000) = -0,02$   
 — Asociado:  $\chi^2_{tend} = 26,55$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,02$   
 — Total:  $\chi^2_{tend} = 46,63$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,05$



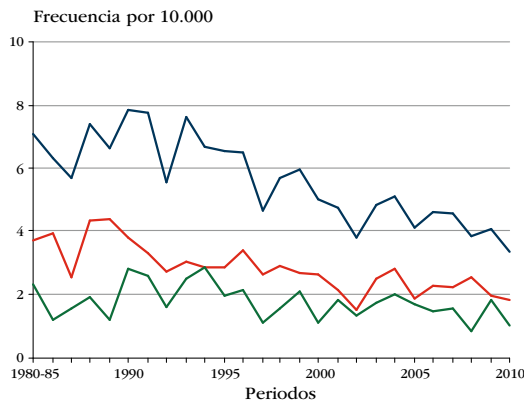
GASTROSQUISIS



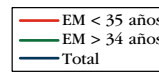
Resultados estadísticamente no significativos.



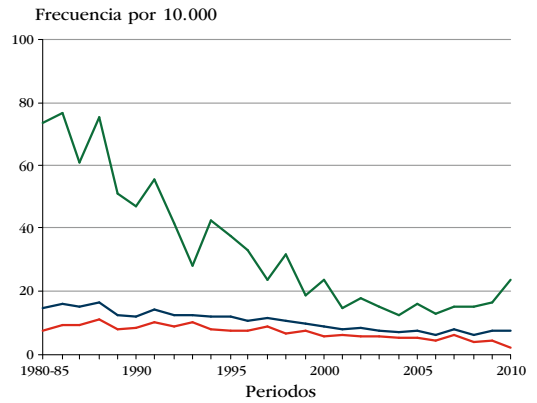
REDUCCIÓN DE EXTREMIIDADES



— Aislada:  $\chi^2_{tend} = 33,25$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,07$   
 — Asociada:  $\chi^2_{tend} = 11,96$   $p = 0,0005$   $b(0/000) = -0,04$   
 — Total:  $\chi^2_{tend} = 61,63$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,14$



SÍNDROME DE DOWN POR EDAD MATERNA (EM)



— EM < 35 años:  $\chi^2_{tend} = 74,08$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,19$   
 $\chi^2_{Desv} = 42,75$   $p = 0,01$   
 — EM > 34 años:  $\chi^2_{tend} = 436,00$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -2,20$   
 $\chi^2_{Desv} = 136,23$   $p < 0,000001$   
 — Total:  $\chi^2_{tend} = 216,92$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,37$

El defecto para el cual el descenso de frecuencia es más acusado (globalmente) es el *síndrome de Down*, ya que el valor absoluto de "b" es el más grande ( $b = -0,37$  por 10.000), e indica que se han venido registrando un promedio de 3,7 casos menos cada año por cada 100.000 nacimientos. Tal descenso es especialmente notable en el grupo de madres de más de 34 años, entre las cuales cada año han venido naciendo 2,2 casos menos que el año anterior por cada 10.000 nacimientos, o lo que es lo mismo, 22 casos menos por cada 100.000 nacimientos. Este último hallazgo pone de manifiesto el resultado de los planes específicamente dirigidos al estrato de madres añosas, que es el que se sabe que tiene mayor riesgo para síndrome de Down. El descenso en madres más jóvenes es resultado de la aplicación de otras medidas más adecuadas en ese estrato de edad materna, como el cribado bioquímico y la valoración de marcadores ecográficos del síndrome. Como se verá más adelante, y como se constató en un trabajo previo del ECEMC<sup>22</sup>, el descenso global de la frecuencia de síndrome de Down al nacimiento es patente ya en muchas Comunidades Autónomas.

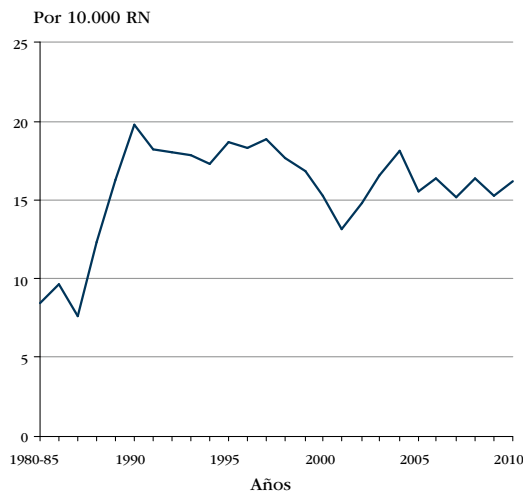
Hay una serie de defectos cuya frecuencia ha disminuido globalmente, pero el descenso objetivado no ha sido lineal (Gráficas 1), es decir, que la  $\chi^2_{\text{DESV}}$  arroja un resultado estadísticamente significativo, que implica que la distribución se aleja del modelo de regresión lineal. Se trata de la *anencefalia*, el *encefalocele*, la *hidrocefalia*, la *hernia diafragmática*, y el *hipospadias*. En el caso de la *anencefalia* se observó un descenso muy marcado ya en los primeros años que siguieron a la despenalización del aborto tras el diagnóstico de alteraciones en el feto. Es un hecho explicable, porque la anencefalia es un defecto que se diagnostica bien por ecografía, incluso en etapas muy precoces de la gestación, y dado que los fetos afectados no tienen posibilidad alguna de supervivencia postnatal, la interrupción de la gestación es la opción más frecuentemente adoptada por los padres, y de ahí la caída drástica de la frecuencia, que luego ha continuado de forma menos intensa. En el caso del *encefalocele* y la *hernia diafragmática*, la falta de ajuste al modelo lineal se debe a las oscilaciones registradas a lo largo del tiempo en su frecuencia. Por lo que se refiere a la *hidrocefalia*, la evolución de su frecuencia es diferente a las anteriores, ya que hubo un incremento progresivo hasta 1988, que se corresponde con las mejoras en el área de diagnóstico prenatal (tanto en las propias técnicas como en su aplicación), que permitieron diagnosticar un número cada vez mayor de casos. A partir de ese año, el impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal de este defecto domina sobre el incremento en el número de casos diagnosticados, y el efecto observado es un descenso progresivo, aunque con oscilaciones, de la frecuencia global. En cuanto al *hipospadias*, la distribución anual de su frecuencia ha seguido una evolución muy curiosa (Gráficas 1), ya que se mantuvo estable hasta 1995, descendió de forma súbita en 1996, y después, aun con ciertas oscilaciones, se ha mantenido nuevamente estabilizada dentro del rango en el que se situó a partir de 1996, sin que se haya podido encontrar hasta la fecha una explicación para el descenso registrado a mediados de los años 90<sup>23</sup>.

En cuanto a la evolución más reciente de las frecuencias de los defectos seleccionados, puede llamar la atención el ascenso registrado en 2010 para *síndrome de Down* en el grupo de madres de más de 34 años, entre las que se observó una frecuencia similar a la registrada en el año 2000. Dicho ascenso es fundamentalmente atribuible al incremento del número de casos en Andalucía, donde el 86% de los registrados en 2010 eran hijos de madres españolas. Al revisar detalladamente sus historias, no se encontró ninguna característica compartida, aparte de la edad materna, que pudiera hacer pensar en algún otro factor causal común a todos o muchos de ellos. Sí se observó que en algunos de los casos la trisomía se había confirmado durante la gestación por amniocentesis, en otros los padres rechazaron la posibilidad de realizar la amniocentesis, y en otros el único estudio prenatal, aparte de las ecografías habituales, fue el cribado bioquímico. Todo ello, podría estar poniendo de manifiesto la necesidad de informar a la población en edad fértil acerca de los riesgos que conlleva la edad materna avanzada (téngase en cuenta que el 64% de las gestaciones de casos con síndrome de Down registrados en Andalucía y nacidos de madres con más de 34 años, eran embarazos planeados, cuando lo que lo ideal habría sido planificar dichas gestaciones en edades de menor riesgo). Además, el elevado número de casos en ese estrato de edad materna avanzada en los que

se realizó cribado bioquímico pero no amniocentesis, podría conducir a un replanteamiento de las pruebas más indicadas en estos grupos de edad materna.

Hay que señalar que, aunque la tendencia de la frecuencia de los defectos analizados en este epígrafe ha sido decreciente, hay otros que, como se indicó al comentar los datos de la **Tabla 4**, han experimentado una tendencia creciente, mayormente atribuible a las mejoras en los sistemas de detección y a su generalización, lo que ha permitido diagnosticar un número de casos superior, y que antes, en el mejor de los casos, eran detectados en etapas más avanzadas del desarrollo. Entre esos defectos, se encuentran los *defectos congénitos cardiovasculares* (cuya distribución temporal de la frecuencia se muestra en la **Gráfica 2**) y los *defectos renales (excluyendo la agenesia renal bilateral) y de la vía urinaria* (**Gráfica 3**). Sus respectivas distribuciones han seguido una evolución similar, con un aumento de la frecuencia hasta principios de la década de los 90, y una estabilización relativa posterior, en la que se mantiene un equilibrio entre dos tendencias contrapuestas: la detección de un mayor número de casos (que contribuye al aumento de la frecuencia) y la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que el feto está afectado (que produce un descenso de la prevalencia al nacimiento).

**Gráfica 2. Distribución anual de la frecuencia neonatal de defectos congénitos cardiovasculares**

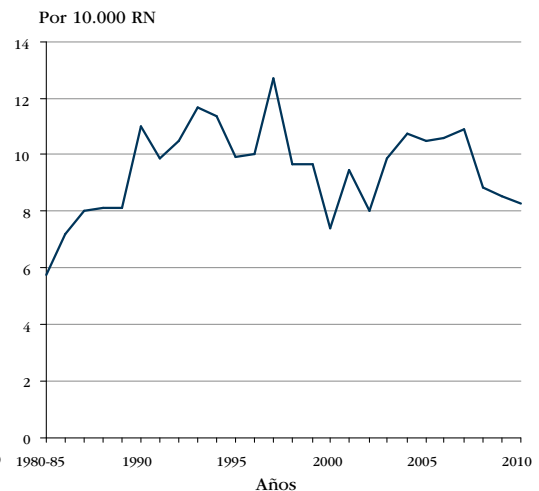


Prueba de tendencia lineal:

$$\chi^2_{Tend} = 56,54 \quad p < 0,000001 \quad b (0/000) = 0,24$$

$$\chi^2_{Desv} = 160,07 \quad p < 0,000001$$

**Gráfica 3. Distribución anual de la frecuencia neonatal de defectos congénitos renales (exc. agenesia renal bilateral) y de la vía urinaria**



Prueba de tendencia lineal:

$$\chi^2_{Tend} = 24,17 \quad p < 0,000001 \quad b (0/000) = 0,12$$

$$\chi^2_{Desv} = 76,30 \quad p < 0,000001$$

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

El análisis combinado de la frecuencia en el tiempo y en el espacio, permite analizar en el ECEMC la distribución temporal de la frecuencia en cada una de las Comunidades Autónomas, y a la vez establecer la comparación de unas circunscripciones autonómicas con otras en distintos períodos, de modo que es posible inferir si la distribución geográfica ha sido heterogénea en cada momento. Las eventuales diferencias geográficas pueden aportar información útil para la investigación sobre las causas de los DC y, a su vez, ponen de manifiesto cuáles son las áreas en las que resulta prioritario establecer planes o aplicar estrategias preventivas, optimizando así los recursos.

Para este tipo de análisis se han analizado los 18 defectos habituales en esta parte del Informe de vigilancia epidemiológica. Los datos sobre los que se ha basado el análisis se muestran en las **Tablas 5 a 10**, que comparten la misma estructura, incluyendo 3 defectos

en cada una de ellas. Así, para cada defecto se puede observar la frecuencia registrada en cada Autonomía y para el total del ECEMC en los tres períodos de tiempo considerados. Se ha aplicado, por una parte, la *prueba de tendencia lineal* para estudiar la evolución temporal de la frecuencia en cada área considerada (análisis horizontal de los datos), y por otra parte, la *prueba de homogeneidad geográfica*, para comparar la frecuencia registrada en las distintas áreas en cada período analizado (análisis vertical de los datos). Los resultados estadísticamente significativos de la prueba de tendencia aparecen señalados con asteriscos a la derecha de la frecuencia registrada en 2010, mientras que los resultados significativos de los que se deduce heterogeneidad geográfica aparecen marcados con un signo “+” en la parte inferior de la columna de datos de cada defecto y período.

Tabla 5. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía .....	4,54	0,73	0,00 *	3,78	2,38	0,00 *	1,01	0,40	0,86
Aragón .....	—	0,59	0,00	—	2,05	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias .....	3,89	0,24	0,00 *	1,94	0,94	0,00	1,94	0,00	0,00 *
Islas Baleares (a) .....	0,00	0,00	5,29**	13,42	1,41	0,00 *	0,00	0,00	0,00
Canarias (b) .....	0,00	0,00	0,00	3,21	2,11	0,00	6,43	0,26	0,00 *
Cantabria .....	—	0,00	0,00	—	1,74	0,00	—	0,19	0,00
Castilla-La Mancha ...	5,08	1,05	0,00 *	4,14	2,47	0,00 *	1,32	0,52	0,00 *
Castilla y León .....	4,36	1,13	0,00 *	4,76	2,33	1,19 *	1,39	0,45	1,19
Cataluña .....	5,61	0,42	0,00 *	5,89	1,81	0,00 *	1,68	0,23	0,00 *
Com. Valenciana .....	3,54	0,39	0,00 *	2,53	1,54	0,00	0,51	0,50	0,00
Extremadura .....	1,89	0,95	0,00	2,84	1,20	0,00	0,95	0,26	0,00
Galicia .....	4,28	0,86	0,00 *	5,99	2,77	0,00 *	1,71	0,35	0,00 *
La Rioja .....	6,28	0,32	0,00 *	5,49	0,96	14,66	0,78	0,32	0,00
Com. de Madrid .....	4,81	0,88	0,00 *	3,21	2,09	1,75	1,60	0,66	0,00
Región de Murcia ....	7,08	0,82	0,00 *	8,85	3,37	0,00 *	1,77	0,59	0,00
Com. Foral Navarra ..	3,85	0,31	— *	7,07	1,53	— *	0,64	0,92	—
País Vasco .....	5,05	0,49	0,00 *	4,27	2,56	0,00	0,78	0,33	0,00
Andorra .....	—	0,00	—	—	0,00	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>4,65</b>	<b>0,69</b>	<b>0,23 *</b>	<b>4,73</b>	<b>2,21</b>	<b>0,34 *</b>	<b>1,28</b>	<b>0,42</b>	<b>0,23 *</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	8,53	32,27	44,04	18,58	38,04	48,09	11,50	15,88	6,93
p < 0,05: .....	—	+	+	—	+	+	—	—	—

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

Las **frecuencias globales de cada defecto** figuran en la parte inferior de las **Tablas 5 a 10**, en la línea de “Total”. No se ha registrado ningún incremento de la frecuencia global, y para 15 de los 18 defectos (todos salvo la *hidrocefalia*, la *anotia/microtia* y la *gastrosquisis*), lo que se ha observado es un descenso estadísticamente significativo. Los descensos objetivados son atribuibles, fundamentalmente, y como ya se ha explicado, al impacto de la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que se detecta el defecto estudiado u otros a los que se asocia el mismo. Puede llamar la atención que en el análisis reflejado en la **Tabla 6**, el descenso de la frecuencia de *hidrocefalia* no sea significativo, puesto que en el análisis de la distribución temporal año a año (**Gráficas 1**) sí se concluyó que tal descenso secular era significativo. Esto es debido a que la evolución de la frecuencia de este defecto ha seguido tendencias antagónicas a lo largo del tiempo, como se aprecia en la **Gráfica 1** correspondiente, con un incremento tras el período basal, seguido de un descenso posterior, por lo que al agrupar los datos en períodos amplios como el período intermedio considerado en la **Tabla 6**, esas tendencias quedan diluidas al efectuar el cálculo de la frecuencia global en dicho período.



Tabla 6. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Hidrocefalia			Anoftalmía o Microftalmía			Anotia/Microtia (c)		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía .....	4,28	3,07	0,00 *	2,52	1,21	0,86	1,51	1,37	2,59
Aragón .....	—	3,22	0,00	—	1,17	0,00	—	2,34	0,00
P. de Asturias .....	3,89	3,77	5,52	1,94	1,18	0,00	0,00	0,71	0,00
Islas Baleares (a) .....	4,47	2,47	5,29	0,00	0,70	0,00	0,00	2,47	0,00
Canarias (b) .....	3,21	5,15	9,32	6,43	1,72	3,11	0,00	0,92	3,11
Cantabria .....	—	3,09	0,00	—	0,58	0,00	—	1,35	0,00
Castilla-La Mancha ..	2,64	4,19	2,43	2,82	1,91	0,81	1,69	1,61	3,24
Castilla y León .....	3,57	4,48	4,75	4,17	2,72	2,38	2,38	1,53	3,56
Cataluña .....	4,21	3,89	1,96	0,84	0,79	0,98	2,24	1,30	0,00
Com. Valenciana .....	3,04	3,03	1,76	3,54	1,32	0,88 *	1,01	1,05	0,88
Extremadura .....	3,78	3,01	0,00	5,67	1,20	0,00 *	1,89	1,29	2,60
Galicia .....	4,50	2,42	0,00 *	1,28	1,38	0,00	1,50	1,30	0,00
La Rioja .....	3,92	0,96	0,00	0,78	0,00	0,00	0,78	1,29	0,00
Com. de Madrid .....	4,81	3,74	6,99	4,01	2,04	3,49	1,60	1,16	0,00
Región de Murcia ....	2,66	3,06	1,85	0,00	1,80	0,00	2,66	1,80	0,00
Com. Foral Navarra ..	3,85	3,05	—	3,21	0,92	—	2,57	1,53	—
País Vasco .....	4,47	3,55	0,00	1,36	0,99	0,00	1,94	1,57	4,93
Andorra .....	—	5,01	—	—	0,00	—	—	2,51	—
<b>TOTAL</b>	<b>3,87</b>	<b>3,50</b>	<b>2,53</b>	<b>2,46</b>	<b>1,49</b>	<b>1,03 *</b>	<b>1,78</b>	<b>1,42</b>	<b>1,72</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	4,85	31,66	20,60	30,25	48,77	8,79	6,24	14,37	12,80
p<0,05: .....	-	+	-	+	+	-	-	-	-

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

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

Tabla 7. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Fisura paladar			Labio leporino ± fisura paladar			Hernia diafragmática		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía .....	3,78	4,28	2,59	8,06	4,16	0,86 *	2,52	1,21	0,00 *
Aragón .....	—	4,10	0,00	—	3,52	0,00	—	0,88	0,00
P. de Asturias .....	1,94	5,65	0,00	5,83	5,89	0,00	9,72	1,18	0,00 *
Islas Baleares (a) .....	0,00	5,28	0,00	4,47	3,52	2,64	0,00	0,35	0,00
Canarias (b) .....	3,21	3,83	3,11	9,64	5,41	12,43	3,21	1,58	3,11
Cantabria .....	—	4,05	0,00	—	6,17	18,05	—	0,58	0,00
Castilla-La Mancha ..	7,16	4,79	2,43 *	4,52	5,24	2,43	2,82	1,35	0,81 *
Castilla y León .....	3,77	4,14	5,94	8,33	5,39	2,38 *	3,77	2,21	0,00 *
Cataluña .....	3,93	4,91	3,93	8,14	5,23	4,91	1,96	1,90	0,98
Com. Valenciana .....	4,05	3,31	0,88	3,54	4,13	4,40	2,02	0,88	0,00
Extremadura .....	6,62	4,99	7,79	5,67	4,82	5,19	3,78	1,38	0,00 *
Galicia .....	6,64	3,63	0,00 *	5,14	4,32	4,46	1,93	1,73	0,00
La Rioja .....	7,06	1,93	0,00 *	5,49	4,50	14,66	3,92	1,29	0,00
Com. de Madrid .....	4,41	2,92	1,75	7,22	5,17	3,49	2,01	0,99	0,00
Región de Murcia ....	5,31	4,16	3,70	7,97	5,61	0,00	2,66	1,80	0,00
Com. Foral Navarra ..	3,21	3,97	—	7,07	3,97	—	5,78	2,14	— *
País Vasco .....	6,61	4,45	7,39	6,22	4,62	0,00	2,14	1,57	2,46
Andorra .....	—	2,51	—	—	0,00	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>5,20</b>	<b>4,17</b>	<b>2,99 *</b>	<b>6,49</b>	<b>4,92</b>	<b>3,22 *</b>	<b>2,80</b>	<b>1,45</b>	<b>0,46 *</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	18,04	25,70	13,91	14,48	18,75	23,75	21,11	28,73	12,03
p<0,05: .....	-	-	-	-	-	-	-	+	-

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

Tabla 8. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Atresia/estenosis de esófago			Atresia/estenosis de ano/recto			Agenesia renal bilateral		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía .....	3,78	1,66	0,00 *	2,77	2,14	0,86	0,00	0,20	0,00
Aragón .....	—	1,76	5,33	—	0,59	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias .....	1,94	3,06	0,00	7,77	1,41	0,00 *	1,94	0,47	0,00
Islas Baleares (a) .....	4,47	2,47	0,00	8,95	2,47	7,93	0,00	0,00	0,00
Canarias (b) .....	12,85	3,30	0,00 *	0,00	2,38	3,11	0,00	0,13	0,00
Cantabria .....	—	1,74	0,00	—	0,77	0,00	—	0,00	0,00
Castilla-La Mancha ..	1,88	2,21	2,43	3,01	1,98	1,62	0,19	0,30	0,00
Castilla y León .....	2,58	1,93	2,38	2,38	2,21	0,00	0,99	0,62	0,00
Cataluña .....	2,81	1,39	0,98	2,81	1,90	0,98	1,12	0,37	0,00
Com. Valenciana .....	1,52	1,21	0,00	1,01	1,43	0,88	0,51	0,17	0,00
Extremadura .....	0,95	2,06	0,00	1,89	2,58	0,00	0,95	0,34	0,00
Galicia .....	1,28	2,33	0,00	2,78	2,77	4,46	0,43	0,17	0,00
La Rioja .....	0,78	0,96	0,00	7,06	0,64	14,66 *	0,78	0,00	0,00
Com. de Madrid .....	2,81	1,43	0,00	0,40	1,60	0,00	0,00	0,28	0,00
Región de Murcia .....	0,89	1,72	0,00	2,66	2,31	0,00	0,89	0,51	0,00
Com. Foral Navarra ..	4,50	1,83	—	2,57	2,14	—	0,64	0,61	—
País Vasco .....	1,55	1,73	0,00	1,55	2,14	0,00	0,78	0,16	0,00
Andorra .....	—	2,51	—	—	0,00	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>2,30</b>	<b>1,83</b>	<b>0,80 *</b>	<b>2,54</b>	<b>1,99</b>	<b>1,26 *</b>	<b>0,58</b>	<b>0,30</b>	<b>0,00 *</b>
Chi²(k-1): .....	30,81	26,98	15,85	29,52	24,57	30,16	11,56	20,09	0,00
p<0,05: .....	+	-	-	+	-	+	-	-	-

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

Tabla 9. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Onfalocelo			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (c)		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía .....	0,50	0,89	0,00	1,26	0,32	0,86	0,50	0,04	0,00 *
Aragón .....	—	1,17	5,34	—	0,00	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias .....	0,00	0,71	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	0,35	0,00	4,47	0,00	0,00 *
Canarias (b) .....	0,00	0,79	3,11	0,00	2,51	3,11	0,00	0,00	0,00
Cantabria .....	—	0,58	0,00	—	0,39	0,00	—	0,00	0,00
Castilla-La Mancha ..	2,45	0,94	0,00 *	0,38	0,45	0,81	0,19	0,15	0,00
Castilla y León .....	2,58	1,08	1,19 *	0,40	0,34	0,00	0,40	0,17	0,00
Cataluña .....	0,28	0,56	0,00	0,56	0,37	0,00	0,00	0,23	0,00
Com. Valenciana .....	0,00	0,61	0,00	0,51	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00
Extremadura .....	1,89	1,55	5,19	0,00	0,52	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia .....	1,93	0,95	0,00	0,64	0,61	0,00	0,21	0,26	0,00
La Rioja .....	3,14	0,32	0,00 *	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Com. de Madrid .....	1,20	0,72	1,75	0,00	0,22	0,00	0,00	0,28	0,00
Región de Murcia .....	2,66	0,90	0,00	0,00	0,74	0,00	0,00	0,16	0,00
Com. Foral Navarra ..	1,28	0,92	—	1,28	0,00	— *	0,64	0,00	—
País Vasco .....	2,53	0,41	0,00 *	0,58	0,58	0,00	0,78	0,00	0,00 *
Andorra .....	—	0,00	—	—	0,00	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>1,70</b>	<b>0,82</b>	<b>0,69 *</b>	<b>0,55</b>	<b>0,46</b>	<b>0,34</b>	<b>0,34</b>	<b>0,11</b>	<b>0,00 *</b>
Chi²(k-1): .....	21,66	20,09	25,59	11,16	92,24	10,88	19,99	19,35	0,00
p<0,05: .....	-	-	-	-	+	-	-	-	-

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

(c) Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

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

Tabla 10. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Reducción de extremidades			Síndrome de Down			Hipospadias		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía .....	6,80	5,01	3,45	15,37	12,07	14,67	12,35	13,81	21,57
Aragón .....	—	4,69	0,00	—	9,38	5,33	—	7,03	10,67
P. de Asturias .....	5,83	6,36	0,00	23,32	10,59	16,57	33,04	16,72	16,57 *
Islas Baleares (a) .....	8,95	2,47	5,29	4,47	9,86	0,00	22,37	17,61	0,00 *
Canarias (b) .....	12,85	5,81	3,11	12,85	8,71	12,43	16,07	7,26	3,11
Cantabria .....	—	5,01	0,00	—	9,84	0,00	—	26,81	0,00
Castilla-La Mancha ..	7,34	6,78	4,87	15,63	11,64	8,92 *	19,02	15,46	18,66
Castilla y León .....	5,95	7,77	2,38	14,68	11,06	8,32 *	11,51	14,75	10,69
Cataluña .....	8,14	5,14	2,95 *	16,55	7,68	2,95 *	22,44	16,76	11,79 *
Com. Valenciana		3,86	5,28	10,63	6,45	6,16	19,23	10,20	5,28 *
Extremadura .....	0,95	6,11	5,19	15,13	9,46	7,79	17,02	18,24	7,79
Galicia .....	8,13	3,72	0,00 *	12,63	7,09	4,46 *	20,12	13,23	4,46 *
La Rioja .....	11,77	2,57	14,66 *	12,55	7,40	0,00	24,32	18,97	29,33
Com. de Madrid .....	5,22	5,61	3,49	16,45	11,89	5,24 *	15,65	11,34	19,21
Región de Murcia ....	7,97	5,21	0,00 *	22,13	11,60	5,55 *	16,82	17,17	9,25
Com. Foral Navarra ..	8,99	7,93	—	14,78	15,56	—	28,91	13,12	— *
País Vasco .....	7,19	5,69	0,00	13,60	8,25	0,00 *	18,07	7,34	12,32 *
Andorra .....	—	5,01	—	—	0,00	—	—	10,03	—
<b>TOTAL</b>	<b>7,11</b>	<b>5,49</b>	<b>3,33 *</b>	<b>14,78</b>	<b>10,04</b>	<b>7,23 *</b>	<b>18,10</b>	<b>14,25</b>	<b>12,40 *</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	16,30	57,49	11,24	14,66	98,61	23,08	45,02	220,16	30,53
p<0,05: .....	—	+	—	—	+	—	+	+	+

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

En cuanto al **análisis temporal por Comunidades Autónomas**, en las **Tablas 5 a 10** se puede comprobar que los descensos globales de la frecuencia, observados para la mayoría de los defectos considerados, son también significativos en muchas Comunidades. Sin embargo, también se ha detectado un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia de *anencefalia* en las Islas Baleares (**Tabla 5**). Dicho incremento es atribuible al nacimiento de 2 casos en 2010, que proceden de 2 hospitales distintos, la Fundación Hospital de Manacor y el Hospital Son Llatzer de Palma de Mallorca, que son los que en el momento actual participan en el ECEMC desde esa Comunidad. En una revisión detallada de las historias de dichos casos, no se ha encontrado ningún denominador común que pudiera considerarse relacionado con el defecto en las Islas Baleares, y más específicamente en la isla de Mallorca. Por otra parte, entre las fechas de nacimiento de ambos casos transcurrieron 6 meses, y además la frecuencia registrada no difiere significativamente de la global del ECEMC, ni de la registrada en esa Comunidad en el año anterior.

Por lo que se refiere al **análisis de homogeneidad geográfica por periodos**, en general, se aprecia una tendencia progresiva a la homogeneización de las frecuencias, ya que mientras en periodos previos se observaba más heterogeneidad geográfica (ya analizada en informes previos<sup>2</sup>), la distribución territorial en el año 2010 sólo ha resultado ser significativamente heterogénea para *anencefalia*, *espina bífida*, *atresia/estenosis de ano/recto*, e *hipospadias*.

— Por lo que respecta a la *anencefalia* (**Tabla 5**), la heterogeneidad detectada en 2010 es atribuible a la frecuencia relativamente elevada en las Islas Baleares en dicho año. Allí nacieron los dos únicos casos con el defecto registrados en el ECEMC en 2010, y a los que se ha hecho referencia más arriba. En principio, y salvo que en el informe de vigilancia del próximo año se obtengan otros indicios, se considera que la concurrencia de estos casos muy posiblemente se deba a factores estocásticos.

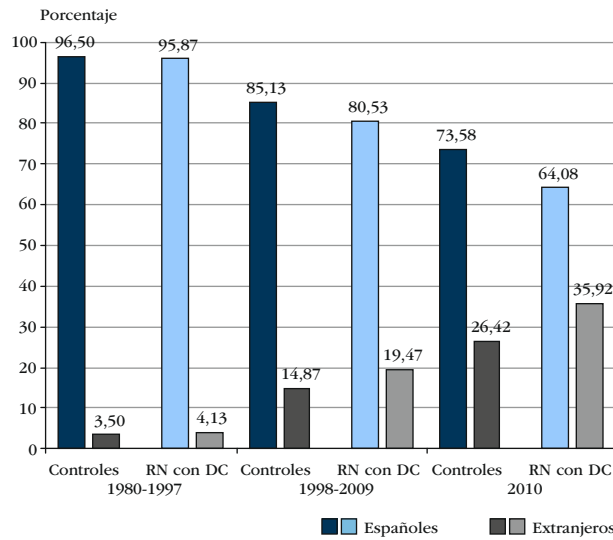
- En relación con la *espina bífida* (Tabla 5), la heterogeneidad observada en 2010 es debida a la frecuencia relativamente elevada que se registró en La Rioja, como consecuencia del nacimiento de un solo caso con el defecto en esa Comunidad, lo que podría considerarse dentro de la normalidad. Más aún si consideramos que como la frecuencia ha disminuido tanto en nuestro país, en cuanto nace algún caso, la frecuencia se dispara y genera la heterogeneidad mencionada.
- En cuanto a la *atresia/estenosis de ano/recto*, su distribución por Comunidades resultó ser heterogénea en 2010 debido a las frecuencias relativamente elevadas registradas en las Islas Baleares y La Rioja (aunque ninguna de ellas difiere significativamente de la global del ECEMC en el mismo año). En las Islas Baleares nacieron 3 casos en 2010, clínicamente distintos, y procedentes de dos hospitales diferentes, y no se ha encontrado en sus historias ningún factor común que pudiera considerarse relacionado con el origen del defecto en esa Comunidad. En La Rioja únicamente nació un caso, y su ocurrencia puede considerarse dentro de las oscilaciones normales de la frecuencia, dado además el reducido número de nacimientos controlados en esa Autonomía.
- Por lo que se refiere al *hipospadias*, se ha podido comprobar que la heterogeneidad geográfica detectada en 2010 viene determinada, fundamentalmente, por la frecuencia relativamente baja registrada el pasado año en la Comunidad Valenciana, habiéndose descartado que pudiera haber en dicha Autonomía un subregistro de las formas menores del defecto (hipospadias balánico). Por otra parte, también parece haber influido en esa heterogeneidad la elevada frecuencia registrada en 2010 en Andalucía, que además es superior a la observada en esa Comunidad en 2009, y que se produjo en base al nacimiento de un mayor número de casos con hipospadias balánico, todos de etnia blanca y con el defecto aislado (no asociado a otros DC). Al revisar minuciosamente sus historias, no se ha encontrado ningún denominador común que pudiera aportar indicios de causalidad. Las frecuencias más elevadas se registraron en 3 hospitales de diferentes áreas: Hospiten Estepona, el Hospital de Montilla, y el Hospital San Juan de la Cruz, de Úbeda. Este hallazgo se mantendrá bajo especial vigilancia hasta la emisión del siguiente informe.

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

Está claro que la inmigración y la entrada de población de diferentes etnias en España ha sido un hecho muy destacable en los últimos años. Hay que tener en cuenta, además, que esos grupos étnicos tienen un mayor riesgo para defectos congénitos que la población autóctona de etnia blanca<sup>17-20</sup>, hecho en el que podrían influir tanto factores genéticos como ambientales, determinados por las características socio-sanitarias y culturales de muchos de esos grupos étnicos. Es por ello por lo que en el ECEMC se viene vigilando la posible influencia de la inmigración y de las diferentes etnias sobre la frecuencia de los DC al nacimiento.

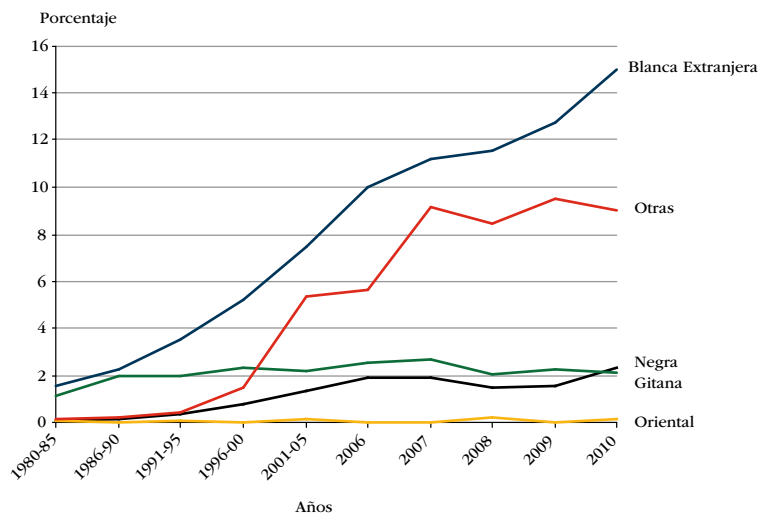
En la **Gráfica 4** se puede observar la distribución porcentual de los progenitores de los recién nacidos registrados en el ECEMC (por una parte para los casos con DC y por otra para los controles), clasificados como españoles o extranjeros, según su país de procedencia, en 3 períodos de tiempo. Tanto entre los casos como entre los controles, el *porcentaje de progenitores de procedencia extranjera* ha aumentado a lo largo del tiempo de forma estadísticamente significativa. Dicho porcentaje se ha multiplicado por 7,55 entre los controles y por 8,70 entre los casos, desde el período 1980-1997 hasta el año 2010. En los tres períodos considerados, el porcentaje de padres de procedencia extranjera es superior entre los casos que entre los controles, y esa diferencia ha ido incluso en aumento con el tiempo. Así, en 2010, el 35,92% de los padres de los casos con DC y el 26,42% de los padres de los controles eran de procedencia extranjera. Todo ello viene a confirmar que esa población de procedencia extranjera tiene un mayor riesgo para DC, sobre el que es necesario investigar para tratar de establecer las medidas preventivas más adecuadas.

Gráfica 4. Distribución según país de procedencia de los padres de los RN con DC y controles del ECEMC en tres periodos de tiempo



Controles:  $\chi^2_{TEND} = 1.817,83$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -1.139,53$   
 RN con DC:  $\chi^2_{TEND} = 2.806,25$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -1.547,87$

Gráfica 5. Distribución secular de los controles del ECEMC por etnias diferentes a la blanca autóctona



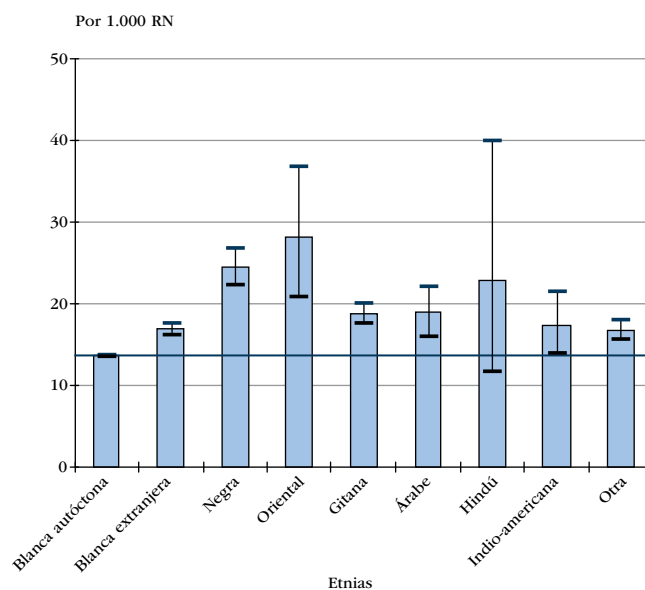
Etnia	$\chi^2_{TEND}$	b (0/000)	p
Blanca extranjera	863,19	152,30	$p < 0,000001$
Negra	179,92	26,95	$p < 0,000001$
Oriental	0,28	0,34	No significativa
Gitana	21,90	15,48	$p < 0,000001$
Otras	1.166,49	122,75	$p < 0,000001$

En la Gráfica 5 se ha representado la evolución temporal del porcentaje de controles del ECEMC por grupos étnicos diferentes del grupo de etnia blanca autóctona (que es el mayoritario). Como se puede apreciar, en 2010 el grupo más numeroso fue el de etnia blanca procedente del extranjero. Atendiendo a los resultados de los análisis de tendencia que figuran al pie de la gráfica, todos los grupos, salvo el oriental, han experimentado un

incremento estadísticamente significativo a lo largo del tiempo, si bien, al estar analizando datos sobre nacimientos hospitalarios, en cierta medida ese incremento también podría reflejar en parte la progresiva incorporación de estos grupos al sistema sanitario en nuestro país.

En la **Gráfica 6** se ha representado la frecuencia de RN con DC en los distintos grupos étnicos, y su intervalo de confianza al 95%. Se ha considerado el grupo de etnia blanca autóctona como grupo de comparación, para lo cual se ha trazado una línea horizontal al nivel de la frecuencia registrada en dicho grupo. Como se puede apreciar, todos los grupos, salvo el hindú, tienen una frecuencia significativamente superior a la observada en la etnia blanca autóctona, como consecuencia de la influencia de factores genéticos, socio-sanitarios o culturales, o una interacción de todos estos factores, y es importante conocerlos bien como primer paso para el establecimiento de las medidas preventivas más eficaces.

**Gráfica 6. Prevalencia de RN con DC en las distintas etnias (intervalo de confianza al 95%) período: 1980-2010**



## COMENTARIO FINAL

El impacto que tienen los defectos congénitos sobre la salud de las personas afectadas y sus familias, y globalmente sobre la sociedad en su conjunto, es muy considerable. Así, además de la morbilidad que muchos de ellos llevan asociada, cabe citar los datos oficiales más recientes en relación con el número de defunciones por defectos congénitos ocurridas en España. De acuerdo con los datos publicados por el INE (Instituto Nacional de Estadística), 2,31 de cada mil defunciones ocurridas en España en 2009, entre un total de 384.933 defunciones, fueron debidas a defectos congénitos (considerados éstos como la causa básica de la defunción)<sup>24</sup>. Además, de las 383 defunciones ocurridas hasta la edad de 1 año, el 43,08% fueron debidas a defectos congénitos. Por tanto, es clara la necesidad de investigar sobre estas patologías y sus causas, para promover el establecimiento de medidas de prevención primaria en relación con las mismas. Hay autores que lo han expresado de forma muy clara<sup>25</sup>: *Para las generaciones futuras, es esencial que identifiquemos las causas de modo que se puedan establecer programas efectivos de salud pública y prevención*. Para dicha investigación, los registros de defectos congénitos son herramientas de gran utilidad. La Comisión Europea, en su Comunicación: “Rare diseases: Europe’s challenge” subraya la importancia estratégica de los registros de pacientes en el campo de las Enfermedades Raras, indicando que se deberían apoyar los esfuerzos de colaboración para establecer y

mantener la recogida de datos<sup>26</sup>. En relación con los defectos congénitos, son muchos los esfuerzos conjuntos que se vienen realizando<sup>10-13</sup> creando sinergias entre distintos grupos, reuniendo datos para estudios amplios sobre defectos congénitos poco o muy poco frecuentes<sup>27-34</sup>, favoreciendo el desarrollo en acciones conjuntas, como la “EUROCAT Joint Action 2011-2013” recientemente puesta en marcha (financiada por el *Public Health Programme 2008-2013 of the European Commission*), y estableciendo unas redes de colaboración y comunicación que son fundamentales en el estudio de las Enfermedades Raras en general, y los defectos congénitos en particular. El ECEMC participa en todas esas actividades desde hace más de tres décadas y media, y constituye un referente en el estudio de las frecuencias de los defectos congénitos en España, entre otros aspectos de la investigación sobre estas patologías. Su base de datos, tras la larga trayectoria y experiencia del grupo tiene un valor incalculable, y la gran plasticidad y capacidad de adaptación a los nuevos retos que se han ido planteando en este campo, han hecho de este amplio grupo de profesionales que participan en el ECEMC (véase la Sección VIII de este Boletín) un equipo excepcional que trabaja por la prevención de los defectos congénitos.

## REFERENCIAS

1. Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid, 2003. (ISSN 0210-3893).
2. Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Informe de Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos registrados por el ECEMC en el período 1980-2009. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2010;V(9):68-100. Acceso: [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2010\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.PDF)
3. 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)
4. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Demografía y Población: Movimiento Natural de la Población. Año 2009: Resultados definitivos. 2011; Acceso: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e301/nacim/a2009/10/&file=02006.px&type=pcaxis&L=0>
5. Wynne JW, Harris J, Bentley S, Stierman L. California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP). Investigating clusters of birth defects: A systematic approach. 1999; Acceso: <http://www.cdph.ca.gov/programs/mcah/Documents/MO-InvestigationBirthDefectsClusters.pdf>
6. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for Investigating Clusters of Health Events. MMWR 1990;39(RR-11):1-16. Acceso: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001797.htm>
7. Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA. Public Health Response to reports of clusters. Am J Epidemiol. 1990;132(1 Suppl):S14-22.
8. Washington State Department of Health Guidelines for Investigating Clusters of Chronic Disease and Adverse Birth Outcomes. 2007; Acceso: <http://www.doh.wa.gov/EHSPHL/Epidemiology/NICE/publications/ClusterProtocol.pdf>
9. EUROCAT-Cluster Advisory Service. Cluster Investigation Protocols, 2011; Acceso: <http://www.eurocat-network.eu/clustersandtrends/clusteradvisoryservice/clusterinvestigationprotocols>
10. ICBDSR web page. 2011; Acceso: <http://www.icbdsr.org>
11. ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2010 with data for 2008. Ed. ICBDSR. Roma, 2011. Acceso: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2010.pdf>
12. EUROCAT Working Group. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey, 2002.
13. EUROCAT web page. 2011; Acceso: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
14. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Situación actual en España sobre el diagnóstico etiológico en fetos procedentes de abortos por defectos congénitos. Directrices para un protocolo mínimo. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2009;V(8):18-23. Acceso: [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2009\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF)

15. Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E. Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Progr Obstet Ginecol.* 2000;43:403-409.
16. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2010. Ed. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid, 2011. Acceso: [http://www.msp.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/docs/IVE\\_2010.pdf](http://www.msp.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/docs/IVE_2010.pdf)
17. Martínez-Frías ML. Malformaciones Congénitas en la Población Gitana: Estudio Epidemiológico en un grupo de la Población Española. Documentos 38/93. Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalías. Madrid, 1993.
18. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Prevalence of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. *J Med Genet* 1992; 29:483-486.
19. 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):20-42. Acceso: [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2010\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.PDF)
20. Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr.* 1998;48:395-400.
21. 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.
22. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez L, López Grondona F, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Grupo de trabajo de REPIER. Evolución secular y por comunidades autónomas de la frecuencia de síndrome de Down al nacimiento en hijos de madres jóvenes. *Progr Obstet Ginecol.* 2007; 50(2):67-80.
23. 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.
24. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Defunciones según causa de muerte. Acceso: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>
25. Olshan AF, Hobbs CA, Shaw GM. Discovery of genetic susceptibility factors for human birth defects: an opportunity for a national agenda. *Am J Med Genet Part A.* 2011;155:1794-1797.
26. Aymé S, Kole A, Rodwell C. RDTF Report on Patient registries the field of rare diseases: Overview of the issues surrounding the establishment, governance and financing of academic registries, June 2011. Acceso: <http://www.eucerd.eu/EUCERD/upload/file/RDTFReportRegistriesJuly2011.pdf>
27. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bakker MK, Bianca S, Bianchi F, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Martínez-Frías ML. Amelia: A multi-center descriptive epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:288-304.
28. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bianca S, Bianchi F, Botto LD, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Martínez-Frías ML. Phocomelia: A worldwide descriptive epidemiologic study in a large series of cases from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:305-320.
29. Botto LD, Feldkamp ML, Amar E, Carey JC, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, de Walle HEK, Halliday J, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Marengo LK, Martínez-Frías ML, Merlob P, Morgan M, Muñoz LL, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Mastroiacovo P. Acardia: Epidemiologic findings and literature review from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:262-273.
30. Feldkamp ML, Botto LD, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianca S, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Csáky-Szunyogh M, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Merlob P, Morgan M, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Siffel C, Carey JC. Cloacal exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:333-343.
31. Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, Da Graça Dutra M, Feldkamp M, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry B, Marengo LK, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P, Métneki J, Morgan M, Pierini A, Rissman A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Arteaga-Vázquez J. Conjoined twins: A worldwide collaborative epidemiological study of the International



- Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:274–287.
32. Orioli IM, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianchi F, Canfield MA, Clementi M, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Morgan M, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Castilla EE. Cyclopia: An epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:344–357.
33. Orioli IM, Amar E, Arteaga-Vázquez J, Bakker MK, Bianca S, Botto LD, Clementi M, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Leoncini E, López-Camelo JS, Li Z, Lowry RB, Marengo L, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P, Morgan M, Pierini A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Castilla EE. Sirenomelia: An epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:358–373.
34. Siffel C, Correa A, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianca S, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Marengo LK, Mastroiacovo P, Morgan M, Mutchinick OM, Pierini A, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Olney RS. Bladder exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011;157:321–332.

## Otros aspectos de vigilancia epidemiológica del ECEMC: Evolución temporal y por Comunidades Autónomas, de los nacimientos de la población inmigrante

**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.*

**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](mailto:mlmartinez.frias@isciii.es)

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 122-132 (2011)

### Summary

**Title: Other aspects of the epidemiological surveillance performed by ECEMC: Time distribution and distribution by Autonomous Regions of births from the immigrant population in Spain.**

It is well known that immigration has increased along the time in Spain, especially in the most recent years. We have analyzed data from ECEMC in order to quantify this phenomenon in the sample of 35,441 controls (newborn infants without congenital defects) registered by ECEMC in the period 1980-2009, since the group of immigrants usually has a set of characteristics which increase their offspring's risk for being born with congenital anomalies. ECEMC gathers information on the birth place and ethnic group of parents and grandparents of both controls and cases registered with congenital anomalies. Most of immigrant parents (62.82%) come from non-european countries. Globally, the Autonomous Regions with the higher percentages of immigrant parents were the Balearic Islands (18%), Community of Madrid (15.84%), Comunidad Valenciana (15.16%) and Catalonia (13.08%). In the year 2009, however, the higher percentages were registered in Catalonia, followed by Community of Madrid, Balearic Islands and Comunidad Valenciana. There has been a statistically significant increase of births from immigrants along the time, from 1.89% of total control births in 1980-1985, up to 23.92% in the year 2009. This increase has been more pronounced for the group of immigrants from non-european countries. Since 1996, the proportion of births from non-European countries is higher than the counterpart of infants being born to European immigrants in Spain. Data from the different Autonomous regions mostly reflect this general tendency. In the groups of immigrants, the most frequent ethnic group was that of whites (96.84% among immigrants coming from European countries, and 41.73% among those coming from non-european countries). There is almost total concordance of data from ECEMC with the official data registered by INE (Spanish National Institute for Statistics). Knowing the magnitude of the different groups of immigrants in Spain is very important in order to properly design the different plans for prevention of congenital anomalies, according to the special risks of each population group.

**Palabras clave/Key words:** Vigilancia epidemiológica, inmigración, defectos congénitos/Epidemiological surveillance, immigration, congenital defects.

## INTRODUCCIÓN

Desde hace tiempo, sobre todo en los 10 últimos años, se ha venido produciendo un incremento de población inmigrante en nuestro país procedente de diferentes lugares del mundo y etnias. En este sentido, es de destacar que según datos del padrón municipal de enero de 2011 (INE: [www.ine.es](http://www.ine.es)), se constata que la población extranjera representa el 12,2% del total de la población de nuestro país, aunque se ha reducido en un 0,3% respecto al cálculo inmediatamente anterior. Además, el descenso se produce en los que proceden de Argentina, Bolivia, Colombia, y sobre todo de Ecuador, mientras que se incrementan los de China, Pakistán, Marruecos y sobre todo de Rumania.

En el año 1998, se publicó en la revista *Anales Españoles de Pediatría* un análisis<sup>1</sup> sobre las frecuencias de distintos tipos de defectos congénitos en los diferentes grupos étnicos registrados en la base de datos del ECEMC (un total de 700 niños con defectos congénitos, de los que 490 eran gitanos y 210 pertenecían a otros grupos). En ese análisis se constató una vez más que existen diferencias significativas para distintos tipos de malformaciones entre los diferentes grupos étnicos. Esta información es muy importante porque tiene un gran impacto social y sanitario, ya que esas frecuencias van a ser introducidas en la población a la que se incorporan. Por tanto, conocer la magnitud de los nacimientos de la población inmigrante y sus tipos de etnias, son datos importantes desde el punto de vista de, y para, las políticas de Salud y Sociales.

Como hipótesis de trabajo, asumimos que el incremento de población inmigrante que se viene observando en el INE, debe reflejarse también en la base de datos del ECEMC en el porcentaje total de nacimientos de esa población a lo largo de los años. Para confirmar o rechazar esta hipótesis, se ha utilizado la muestra de controles de la base de datos del ECEMC, cuantificando y estudiando la evolución en los últimos años de los nacimientos del total de la población inmigrante y de las diferentes etnias, así como por años y comunidades autónomas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Como parte de la metodología del ECEMC, para cada recién nacido con defectos congénitos (caso), y para su control (siguiente recién nacido sin defectos congénitos y del mismo sexo), se recoge y codifica el lugar (población y país) de nacimiento de los padres y los cuatro abuelos, así como el grupo étnico de los abuelos. De este modo, si los dos padres son españoles se codifican como tal. Si uno de los dos padres es extranjero, se codifica el país del que procede. En cuanto a la etnia, se determina en base a la de los abuelos de cada niño, y las que se codifican son: blanca, negra, oriental, gitana, árabe, hindú, indo-americana, y otras (que incluye mezclas). De este modo, como la etnia se identifica en el año en que nace el hijo, nos permite conocer la frecuencia de cada una entre los nacimientos de cada año. En este artículo se utiliza la palabra *padres*, para referirnos a ambos progenitores, y no como plural de padre.

La población estudiada está constituida por los padres de 35.441 niños controles de la base de datos del ECEMC, correspondientes al periodo de tiempo 1980-2009. Estos se clasificaron según los tres siguientes criterios: 1) en primer lugar se clasificaron como españoles y extranjeros; 2) los extranjeros se separaron por grupos étnicos; y 3) los españoles también se separaron por grupos étnicos. Los análisis se han realizado sobre los que tienen especificado el dato que se analiza en cada tabla y gráfica, y por ello algunos totales son diferentes.

Para los análisis estadísticos, se han utilizado las siguientes técnicas: la prueba de tendencia lineal (Ji-cuadrado con un grado de libertad) para el estudio de las distribuciones temporales, y la medida de sus incrementos o descensos. La hipótesis nula de esta prueba establece que no existen incremento o descenso lineal global entre los valores observados a lo largo del tiempo. También se ha evaluado la Ji-cuadrado con K-2 grados de libertad

para medir si existe desviación de la linealidad, ya que, independientemente de que los valores de la prueba anterior sean o no estadísticamente significativos, se pueden producir desviaciones de la linealidad, es decir, que la distribución no se ajusta a una línea recta, bien porque existan diferencias reales entre los distintos periodos, o bien porque la evolución ha sido exponencial o de otro tipo. Para analizar si existen diferencias entre los años cuando no hay tendencia significativa, se calculó la Ji-cuadrado de homogeneidad (K-1 grados de libertad, siendo K el número de años estudiado), para determinar si las diferencias entre los años son atribuibles a las oscilaciones de los tamaños de las muestras o son oscilaciones significativas.

Dado que el número de inmigrantes y/o de ciertas etnias son muy pequeños, las escalas de las diferentes gráficas no son las mismas. En cada una de las gráficas se incluyen los valores del análisis de regresión lineal ( $\chi^2_1$ ), y el valor del test de hipótesis (p). Cuando la tendencia de descenso o de incremento muestre desviación de su ajuste lineal, se incluirá el resultado del análisis de homogeneidad ( $\chi^2_{k-1}$ ).

## RESULTADOS

En la **Tabla 1** se muestra el total de nacimientos de niños controles (sin defectos congénitos) clasificados según si sus padres son inmigrantes o si no lo son. A su vez, el grupo de padres inmigrantes se ha disociado en los que proceden de Europa y los que vienen de países no europeos. Como se refleja en la tabla, del total de los padres inmigrantes, la mayoría (62,82%) proceden de países no europeos. La **Tabla 2** muestra los mismos datos pero distribuidos por comunidades autónomas, de modo que se puede apreciar el tamaño de las muestras de los nacimientos de padres inmigrantes en los datos de cada comunidad. Globalmente, la mayor proporción de nacimientos de inmigrantes se observa en la comunidad de las Islas Baleares, con un 18,00%, seguida por la de Madrid (15,84%), Comunidad Valenciana (15,16%) y Cataluña (13,08%). Al analizar el origen de los padres inmigrantes, por lo que se refiere a los nacimientos de los padres procedentes de países europeos, el mayor porcentaje también se observa en las Islas Baleares (6,72%), seguida por la Comunidad Valenciana (5,82%), Madrid (4,71%), y Cataluña (4,00%), e igual ocurre para los de países no europeos con los siguientes porcentajes: Islas Baleares (11,28%), Madrid (11,13%), Comunidad Valenciana (9,34%) y Cataluña (9,08%). Estos datos muestran que el 41,51% de los nacimientos de inmigrantes europeos han tenido lugar en esas cuatro Comunidades Autónomas, en las que también se han producido el 51,10% de los que proceden de países no europeos.

En la **Tabla 3** se muestra el porcentaje de nacimientos de población inmigrante medida en el último año analizado (2009) en cada comunidad autónoma. Las comunidades en las que se han registrado más nacimientos de padres inmigrantes en 2009 son aquellas en las que el límite inferior del intervalo de confianza es más alto. Estas son las mismas que tenían los mayores porcentajes globales, aunque cambia un poco el orden, siendo Cataluña la que mayor proporción muestra en este año, con un límite mínimo del 43,30%, y le siguen, aunque muy de lejos, Madrid, con un límite inferior del 29,08%, la Comunidad Valenciana (24,47%) y la de las Islas Baleares (21,81%).

**Tabla 1. Distribución de los controles según origen de sus padres**

Nacimientos de padres	Total con dato especificado N: 35.404		
	N.º	%	% Entre total inmigrantes
<b>Españoles</b>	32.728	92,44	—
<b>Inmigrantes</b>	2.676	7,56	—
1. Europeos	995	2,81	37,18
2. No europeos	1.681	4,75	62,82

**Tabla 2. Distribución de los controles de padres inmigrantes (europeos y no europeos) en cada Comunidad Autónoma**

Comunidades Autónomas	Total especificado	Procedencia europea		Procedencia no europea		Total de padres inmigrantes	
		N.º	%	N.º	%	N.º	%
Andalucía	3.030	86	2,84	63	2,08	149	4,92
Aragón	320	6	1,88	12	3,75	18	5,63
Principado de Asturias	746	18	2,41	14	1,88	32	4,29
Islas Baleares	461	31	6,72	52	11,28	83	18,00
Islas Canarias	940	16	1,70	64	6,81	80	8,51
Cantabria	916	27	2,95	36	3,93	63	6,88
Castilla-La Mancha	5.097	62	1,22	123	2,41	185	3,63
Castilla y León	4.027	107	2,66	95	2,36	202	5,02
Cataluña	4.228	169	4,00	384	9,08	553	13,08
Comunidad Valenciana	1.821	106	5,82	170	9,34	276	15,16
Extremadura	2.364	45	1,90	47	1,99	92	3,89
Galicia	1.925	26	1,35	45	2,34	71	3,69
La Rioja	746	9	1,21	31	4,16	40	5,36
Comunidad de Madrid	2.273	107	4,71	253	11,13	360	15,84
Región de Murcia	3.176	107	3,37	205	6,45	312	9,82
Com. Foral de Navarra*	696	14	2,01	14	2,01	28	4,02
País Vasco	2.638	59	2,24	73	2,77	132	5,00
<b>TOTAL</b>	<b>35.404</b>	<b>995</b>	<b>2,81</b>	<b>1.681</b>	<b>4,75</b>	<b>2.676</b>	<b>7,56</b>

\* Periodo 1980-2005

**Tabla 3. Porcentaje de controles de población inmigrante en el año 2009, en cada Comunidad Autónoma**

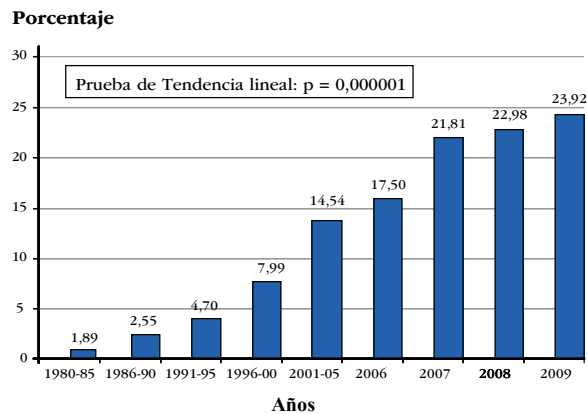
Comunidades Autónomas	Total	N.º	%	Intervalo de Confianza 95%
Andalucía	95	9	9,47	4,42-17,22
Aragón	6	3	50,00	11,81-88,19
Principado de Asturias	15	3	20,00	4,31-48,09
Islas Baleares	38	14	36,84	21,81-54,00
Islas Canarias	18	4	22,22	6,41-47,64
Cantabria	6	0	—	—
Castilla-La Mancha	158	22	13,92	8,94-20,32
Castilla y León	85	16	18,82	11,16-28,76
Cataluña	103	55	53,40	43,30-63,29
Comunidad Valenciana	67	24	35,82	24,47-48,47
Extremadura	61	2	3,28	0,40-11,35
Galicia	24	3	12,50	2,66-32,36
La Rioja	5	1	20,00	0,50-71,64
Comunidad de Madrid	43	19	44,19	29,08-60,12
Región de Murcia	94	21	22,34	14,39-32,10
Com. Foral de Navarra*	—	—	—	—
País Vasco	35	8	22,86	10,42-40,14
<b>TOTAL</b>	<b>853</b>	<b>204</b>	<b>23,92</b>	<b>21,09-26,92</b>

\* Periodo 1980-2005

## 1. Análisis por años

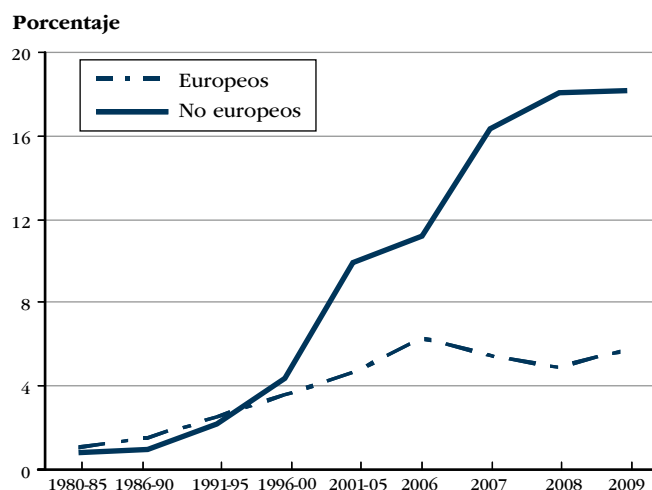
En la Gráfica 1 se analiza cómo ha evolucionado el porcentaje de nacimientos de padres inmigrantes a lo largo del tiempo. Para ello, el total de nacimientos de niños controles de cada periodo de tiempo (que representa una muestra del total de nacimientos sin defectos congénitos ocurridos en todo el país en cada periodo analizado en la gráfica), se ha distribuido en dos grupos: aquellos cuyos padres eran inmigrantes, y los que no lo eran. De esta forma, se observa que la proporción de nacimientos de padres inmigrantes se ha ido incrementando en forma progresiva, lineal y significativa, pasando de representar el 1,89% del total de nacimientos de controles del periodo 1980-1985, al 23,92% en el año 2009. Es decir, que dicho porcentaje se ha multiplicado por 12,66 en 24 años. Ese incremento es estadísticamente muy significativo ( $p = 0,000001$ ).

Gráfica 1. Porcentaje de controles de padres inmigrantes sobre el total de controles del ECEMC en cada periodo de tiempo

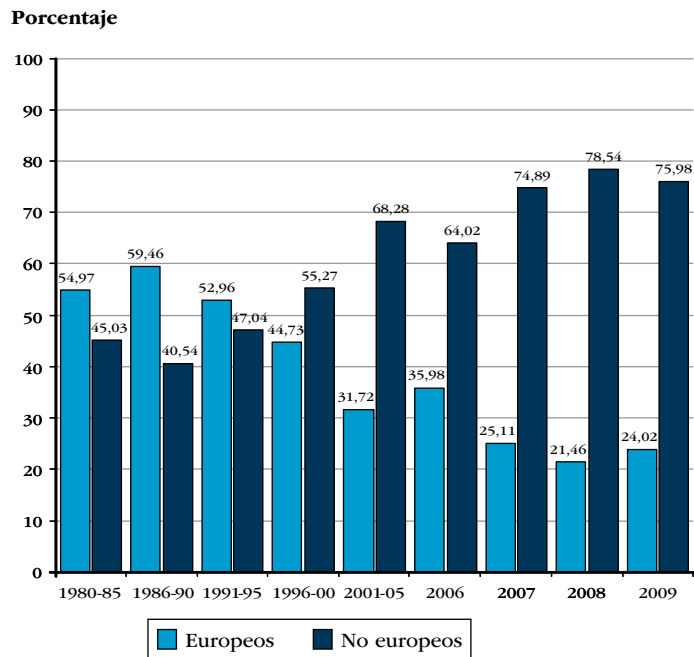


Cuando se analiza el porcentaje de nacimientos de inmigrantes europeos y no europeos sobre el total de controles de cada año o período considerado (Gráfica 2) se observa que el incremento temporal ha sido estadísticamente muy significativo ( $p < 0,000001$ ) en ambos grupos, aunque es mucho más intenso en lo que se refiere a los padres inmigrantes de países no europeos. Esto también se aprecia cuando los nacimientos de padres inmigrantes se separan en los europeos y no europeos de cada año. Esto es lo que se evidencia en la Gráfica 3, en la que se observa que durante los años comprendidos entre 1980 y 1995, los nacimientos de padres inmigrantes provenían mayoritariamente de países europeos. Sin embargo, a partir del periodo 1996-2000 se produce una inversión de la proporción, y pasa a ser mayor el porcentaje de los nacimientos de inmigrantes de países no europeos, que representaban el 47,04% en el periodo 1991-1995, y alcanzan el 75,98% del total de controles de padres inmigrantes en el año 2009.

Gráfica 2. Porcentaje de controles de padres inmigrantes según procedencia de los mismos sobre el total de controles del ECEMC en cada periodo de tiempo



**Gráfica 3. Distribución de los controles de padres inmigrantes, clasificados según procedencia europea o no europea de los padres, en cada periodo de tiempo**



## 2. Análisis por Comunidades Autónomas

Las Gráficas 4 tienen la misma estructura que la Gráfica 2, pero separadas en distintas sub-gráficas que incluyen, cada una de ellas, el análisis de solo una comunidad autónoma y su comparación con el resto de comunidades. De esta forma, las gráficas de cada comunidad muestran cuatro líneas, dos de las cuales representan el porcentaje de nacimientos de padres inmigrantes sobre el total de controles de cada año de la comunidad que incluye (con un trazo para los europeos y otro para los no europeos), mientras que las otras líneas representan esos mismos datos pero para el resto de comunidades (es decir, tras restar del total los datos correspondientes a la comunidad que se estudia en cada gráfica). Sirvan de ejemplo los datos de la gráfica de Andalucía, que se elabora así: sobre la muestra de nacimientos de controles registrados en cada periodo de tiempo, se separan los de Andalucía de los del resto de comunidades. Luego, sobre los controles de Andalucía se calculan los porcentajes de los que fueron de padres inmigrantes europeos y no europeos, que se representan en las dos líneas correspondientes a esta comunidad. Las otras dos líneas representan la misma información pero para el resto de comunidades.

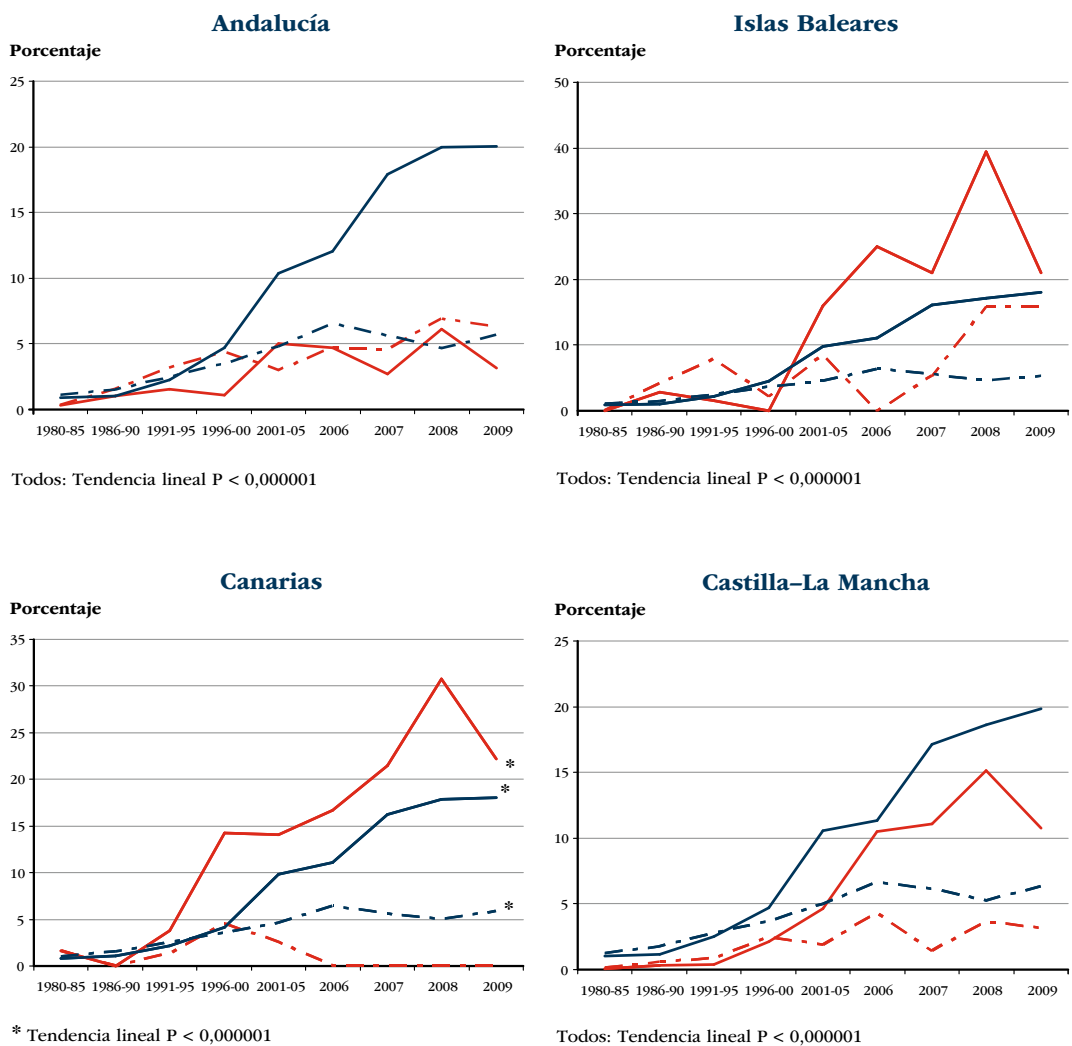
Las Gráficas 4 sólo incluyen las comunidades cuyo número total de nacimientos de padres inmigrantes fue superior a 70 (Tabla 2); por tanto, se excluyeron Aragón, el Principado de Asturias, Cantabria, La Rioja y la Comunidad Foral de Navarra. En general, de estas gráficas se desprende que en todas las Comunidades Autónomas se ha producido un incremento de los nacimientos de la población inmigrante, aunque en algunas se observan oscilaciones, fundamentalmente en los últimos años; sobre todo al haber separado los que son de procedencia europea y los que provienen de otros países no europeos. A pesar de todo, se observan algunas diferencias entre las comunidades en el comportamiento de los distintos porcentajes.

Tal como se puede apreciar en las Gráficas 4, en Andalucía la inmigración, tanto de países europeos como no europeos, se incrementa significativamente y en proporciones similares. En Baleares, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Cataluña, y la Comunidad de Madrid se aprecia un incremento en ambos grupos de países de procedencia de los padres, aunque la intensidad del crecimiento es variable. En Canarias, como en Galicia, aunque han aumentado significativamente los nacimientos de padres de procedencia no

Europea, han disminuido los nacimientos de la inmigración de origen europeo en los últimos años.

En la Comunidad Valenciana y el País Vasco, se ha registrado un importante incremento de nacimientos hijos de inmigración procedente de fuera de Europa, y menos marcado de la que llega de países europeos. En Extremadura, no hay una tendencia temporal definida de los nacimientos de inmigrantes de origen europeo y no europeo, aunque se observan variaciones significativas entre los años, y los nacimientos de ambos grupos de inmigrantes disminuyen en los últimos años. Finalmente, en la Región de Murcia y en el País Vasco, han aumentado significativamente los nacimientos de la población de inmigrantes no europeos, mientras que no se ha detectado tendencia significativa alguna en el grupo de inmigrantes europeos.

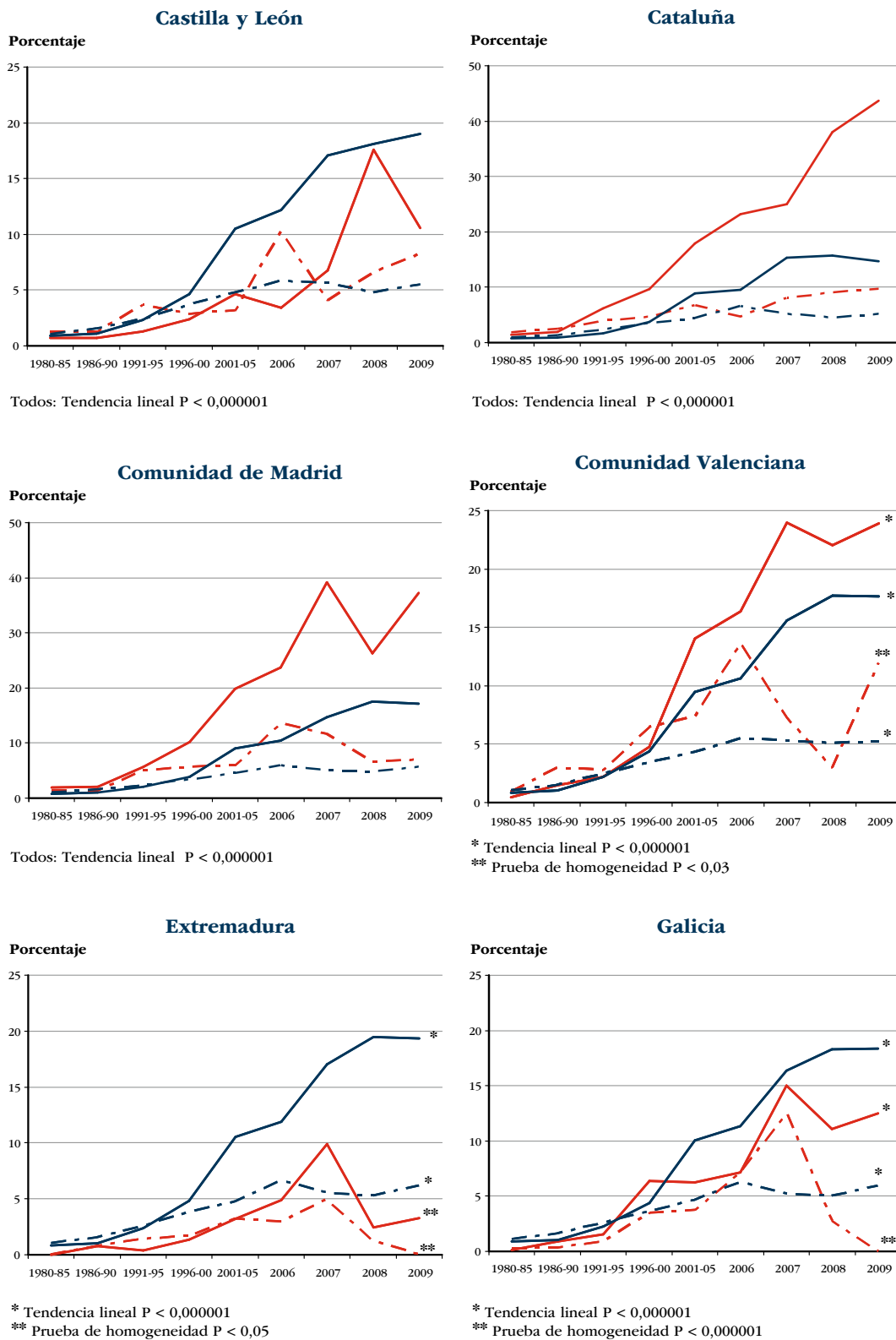
**Gráfica 4. Porcentaje de nacimientos de padres inmigrantes europeos y no europeos sobre el total de nacimientos controles del ECEMC en cada periodo de tiempo. Distribución comparativa para cada Comunidad Autónoma versus el resto de Comunidades**



	Europeos	No europeos
<b>Comunidad Autónoma</b>	— · — · —	— · — · —
<b>Resto Comunidades</b>	— · — · —	— · — · —

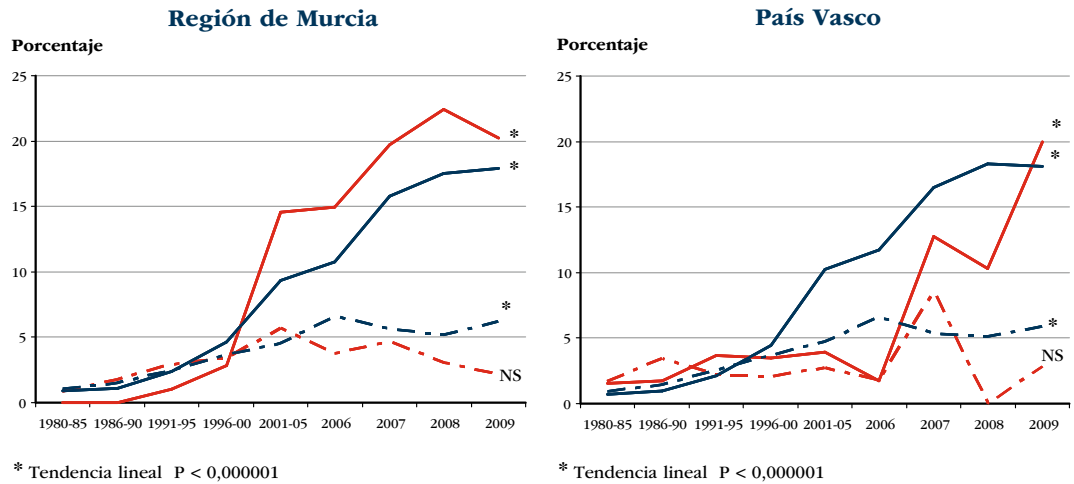


Gráfica 4 (cont.). Porcentaje de nacimientos de padres inmigrantes europeos y no europeos sobre el total de nacimientos controles del ECEMC en cada periodo de tiempo. Distribución comparativa para cada Comunidad Autónoma versus el resto de comunidades



	Europeos	No europeos
<b>Comunidad Autónoma</b>	--- (dashed red)	— (solid red)
<b>Resto Comunidades</b>	--- (dashed blue)	— (solid blue)

Gráfica 4 (cont.). Porcentaje de nacimientos de padres inmigrantes europeos y no europeos sobre el total de nacimientos controles del ECEMC en cada periodo de tiempo. Distribución comparativa para cada Comunidad Autónoma versus el resto de Comunidades



	Europeos	No europeos
Comunidad Autónoma	— — — —	—————
Resto Comunidades	— — — —	—————

### 3. Análisis por etnias

En la *Tabla 4* se refleja el total de la muestra de recién nacidos sanos que estamos analizando, distribuida según los distintos tipos de etnias y procedencia de los padres. Así, entre los españoles se identifican dos tipos de etnias diferentes de la blanca (que representa el 97,95% del total de controles estudiados): la gitana (1,92% del total de nacimientos de este grupo) y el grupo de Otras (0,13%), dentro del cual se incluyen los nacimientos de padres de diferentes etnias, ya asentados en nuestro país. Entre los inmigrantes europeos, el 96,84% son blancos, y del resto de etnias, la más frecuente es la de gitanos (1,93%, es decir, un porcentaje prácticamente igual que el observado entre los españoles). Sin embargo, entre los procedentes de países no europeos, se reduce la etnia blanca al 41,73% y hay representación de todas las demás, siendo los grupos más frecuentes el de Otras (33,44%) seguido del de negros (12,98%).

Tabla 4. Distribución de los recién nacidos controles por etnia de los padres, y según origen de los mismos

Etnia	Españoles		Inmigrantes			
	N.º	%	Europeos		No europeos	
			N.º	%	N.º	%
Blanca	31.463	97,95	951	96,84	669	41,73
Gitana	616	1,92	19	1,93	5	0,31
Negra	—	—	4	0,41	208	12,98
Oriental	—	—	1	0,10	21	1,31
Árabe	—	—	1	0,10	99	6,18
Indo-americana	—	—	—	—	59	3,68
Hindú	—	—	—	—	6	0,37
Otra	43	0,13	6	0,61	536	33,44
<b>TOTAL*</b>	<b>32.122</b>	<b>100</b>	<b>982</b>	<b>100</b>	<b>1.603</b>	<b>100</b>

\* Totales con el dato sobre la etnia especificado.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran un incremento temporal de los nacimientos de padres inmigrantes, que sugiere que hasta 2009 (extremo superior del periodo estudiado en este trabajo) se ha venido produciendo un incremento de la población extranjera entre aquellos que están teniendo hijos en España. Con objeto de confirmar este supuesto y descartar que sea debido a las variaciones en los tamaños de las muestras, en la **Tabla 5** hemos representado los datos ofrecidos en el año 2010 por el Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>2</sup>, sobre el porcentaje de extranjeros censados en los grupos de años estudiados. En la misma tabla, se incluyen los porcentajes de nacimientos de padres inmigrantes detectados en los datos del ECEMC. La diferencia en cuanto a la magnitud de los datos ofrecidos por el INE y por el ECEMC proviene, al menos en parte, del hecho de que los datos del INE no sólo reflejan la población que está teniendo hijos, que es precisamente la que se recoge en el ECEMC. Sin embargo, como se aprecia claramente, la concordancia es prácticamente total en cuanto a la tendencia de incremento.

**Tabla 5. Correlación entre el porcentaje total de extranjeros censados por años según el INE, y el porcentaje de nacimientos de padres inmigrantes del ECEMC en los mismos años**

Años	% de extranjeros censados. [Fuente: INE]	% de nacimientos de inmigrantes ECEMC
1981	0,52	1,66
1986	0,63	1,59
1991	0,91	3,34
1996	1,37	7,32
1998	1,60	7,33
2000	2,28	8,84
2001	3,33	11,70
2002	4,73	14,51
2003	6,24	13,93
2004	7,02	16,71
2005	8,46	15,65
2006	9,27	17,50
2007	10,00	21,81
2008	11,30	22,98
2009	12,00	23,92

Tanto por los aspectos sociales como por los sanitarios, es clara la importancia que tiene conocer la magnitud de la población inmigrante que existe en nuestro país, pero también en las diferentes comunidades. De ese conocimiento se deriva una mejor planificación de las acciones que se deben estructurar para su incorporación a la sociedad de cada lugar, así como una más efectiva distribución de los recursos necesarios para atender a estos grupos de población, teniendo en cuenta sus características particulares. Sin embargo, la inmigración no es un suceso constante ni en el tiempo ni en los diferentes lugares, sino que se produce en flujos de diferente intensidad que son dependientes de numerosas variables que, en muchos aspectos, resultan impredecibles.

Además, es de suma importancia conocer algunas circunstancias de estas poblaciones para la planificación de las medidas sanitarias destinadas su atención. En general, se puede considerar que la población inmigrante, sobre todo, la procedente de ciertos países, muestra un déficit en cuanto a su grado de inmunización frente a muchas enfermedades infecciosas, diferencias en las costumbres alimenticias, además de distintos grados de marginalidad. Tales aspectos pueden ser un problema de salud para ellos y un considerable riesgo para sus embarazos, que en una importante proporción no son planeados. Unos aspectos que suponen mayor riesgo para defectos congénitos en esta

población, que pueden ser superiores a los debidos a su constitución genética o tasas de endogamia, que también difieren de las de nuestro país.

Por ejemplo, en el ECEMC, y también en las llamadas a los dos Servicios de Información Telefónica del ECEMC (SITTE y SITE), hemos constatado que en personas procedentes de los países del Este europeo, la ingestión de alcohol durante el embarazo es más alta que en otras poblaciones. También que la falta de inmunización es más frecuente en la población procedente de Centroamérica, además de otras circunstancias, como menor facilidad para conocer el acceso a los ginecólogos y otras estructuras sanitarias, a la información sobre medidas de prevención, etc.

Por las características del ECEMC, por su información y su larga trayectoria, tiene la ventaja de que puede analizar la evolución de los nacimientos de la población inmigrante, así como sus características y las circunstancias de sus embarazos. Estos aspectos se irán abordando cuando los tamaños de población de las diferentes etnias lo permitan.

Por ahora, la aportación de la proporción de nacimientos de estos grupos de población, sirve como una llamada sobre el impacto que están teniendo los nacimientos de la población inmigrante en las diferentes comunidades. Por ejemplo, según los datos del INE<sup>2</sup> para el año 2009, el total de extranjeros censados representaba el 12% del total de la población española (más de 5.730.667). Según los datos del ECEMC (Tabla 4), ese 12% contribuyó a un promedio del 23,92% de los nacimientos en los que uno o ambos progenitores son de procedencia extranjera, con un rango que se mueve entre el 21,09% y el 26,92% del total de nacimientos de ese año en todo el país. Es decir, que una vez más, hemos podido constatar que los datos registrados por el ECEMC se corresponden y son representativos de la población en nuestro país. Además, y como ya hemos comentado, algunos tipos de malformaciones congénitas son más frecuentes en distintas etnias (y por diferentes causas), por lo que su conocimiento permite que se puedan establecer medidas de atención y prevención especialmente dirigidas a estos grupos de población.

Con objeto de hacer llegar la información sobre medidas preventivas que se deben seguir antes y durante el embarazo, en el ECEMC disponemos de folletos escritos en 6 idiomas (ver páginas 63 y 64 de este Boletín), que pueden ser solicitados a la dirección que se indica en este Boletín.

## REFERENCIAS

1. Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr.* 1998;48:395-400.
2. INE: [www.ine.es](http://www.ine.es)

## IV. TERATOLOGÍA CLÍNICA



## **Análisis Epidemiológico de las infecciones urinarias y la exposición a Fosfomicina durante el embarazo en madres de niños con y sin defectos congénitos: Distribución por años y por comunidades autónomas**

### **María Regla García-Benítez**

*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos (SITE y SITTE). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.*

### **María Montserrat Real**

*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos (SITE y SITTE). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.*

### **Paloma Fernández**

*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos (SITE y SITTE). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.*

### **Eva 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.*

### **María Luisa Martínez-Frías**

*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos (SITE y SITTE). 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.*

Corresponsal: m.garcia@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 134-147 (2011)

## **Summary**

### **Title: Epidemiological analysis of urinary tract infections and exposure to Fosfomicin during pregnancy in mothers of infants with and without congenital defects: Distribution by years and Autonomous Regions.**

The objective of this study was to epidemiologically analyze urinary tract infections (UTI) suffered by pregnant women, and the prenatal exposure to Fosfomicin. To accomplish this objective, data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) were analyzed for the period 1978-2009. A total of 40,060 newborn infants with congenital defects, and a similar number of healthy controls were registered. The proportions of mothers of cases and controls who suffered UTI during the first trimester were 2.69% and 2.56%, respectively. These figures go up to 9.94% and 8.86% when considering UTI at any time during pregnancy. The proportions of mothers who were treated with fosfomicin during the first trimester of pregnancy were 0.67% and 0.69%, respectively for cases and controls, and those figures go up to 2.69% y 2.54% when considering exposures at any time during pregnancy. Use of fosfomicin at any time during pregnancy has progressively increased with time. When studying the geographical distribution of the frequency some differences regarding UTI and use of fosfomicin were detected. The increase in use of fosfomicin has caused a decrease of the use of other antibiotics, and these trends are also observed in several autonomous regions in Spain. The use of fosfomicin during pregnancy seems to be safe, and suffering

an UTI is quite common during pregnancy and somehow dangerous for the progress of gestation. It is important to underline that the percentage of mothers without treatment was between 20 and 35%. Therefore, it is advisable to treat UTI as soon as possible, in order to avoid complications both for the mother and fetus.

**Palabras clave/Key words:** Infección urinaria, fosfomicina, embarazo, epidemiología/Urinary tract infection, fosfomycin, pregnancy, epidemiology.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes hitos de la historia de la Medicina ha sido la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas, lo que en definitiva ha cambiado también la historia de la Humanidad. A ello contribuyeron esencialmente los trabajos de Pasteur (1822-1895), quien sentó las bases de la microbiología científica, y el posterior desarrollo del conocimiento sobre múltiples aspectos relativos al hecho infeccioso, como su epidemiología, etiopatogenia, transmisión, toxicidad, respuesta terapéutica, especificidades de algunos gérmenes y resistencias a los antibióticos, entre otras propiedades. Un desarrollo que ha permitido establecer diagnósticos certeros y precoces, así como la evaluación correcta de las respuestas a los tratamientos.

Entre los diferentes tipos de infecciones, las urinarias vienen siendo uno de los tipos más frecuentes de infecciones bacterianas, después de las respiratorias, y es claramente la patología más común del aparato urinario. No obstante, los datos no son generalizables a todas las poblaciones y lugares, ya que tanto los ambientes (rural, industrial, urbano...) como los estilos de vida, nivel socio-sanitario y cultural, influyen en las posibilidades de adquirir la infección y en el progreso de la misma<sup>1</sup>.

Clásicamente las infecciones del tracto urinario (ITU) se han clasificado (**Cuadro 1**) dependiendo de si afectan a la parte proximal (ITU de vías altas) o a la distal (ITU de vías bajas). Aunque esta diferenciación por el lugar de origen de la infección continúa siendo válida y práctica, la caracterización actual como infección parenquimatosa o de vías, resulta más útil desde el punto de vista pronóstico y terapéutico. Así, en las ITU parenquimatosas el tratamiento acostumbra a ser más complicado y siempre más duradero; en cambio en las ITU de vías inferiores (fundamentalmente en la cistitis no complicada), el tracto urinario suele ser normal, no suele requerir instrumentación o, en todo caso, basta un simple sondaje vesical; además, la respuesta a un tratamiento breve suele ser excelente<sup>1,2</sup>.

Una de las características de la ITU en general es, aparte de darse mucho más frecuentemente en la mujer (razón 10:1), su tendencia a la repetición. En cuanto a las recidivas, existen diferencias importantes entre los dos tipos de entidades nosológicas arriba definidas: A) En las infecciones parenquimatosas la recidiva es mayoritariamente por el mismo germen, porque el primer tratamiento no lo erradicó totalmente. B) En las infecciones de vías bajas la recaída suele ser por un germen distinto del primer brote, ya que el tratamiento generalmente es efectivo, por lo que suelen ser re-infecciones<sup>1</sup>.

### Cuadro 1. Clasificación y características de las ITU según el nivel de inicio de la afectación

1. Infección Urinaria de Vías Bajas
  - a) Bacteriuria asintomática
  - b) Cistitis no complicada
  - c) Cistitis recurrente:
    - Recidivas
    - Reinfecciones
    - Infección urinaria postcoital
2. Infección Urinaria de Vías Altas: Pielonefritis

La fosfomicina es un antibiótico de bajo peso molecular y amplio espectro, con efecto bactericida rápido, que tiene una buena actividad frente a *E. Coli*, cocos Gram positivos y Gram negativos (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, *P. aëroginosa*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis*, *S. marcescens* y otros), y tiene una semivida de eliminación de 3 a 5 horas. Durante la gestación, se prescribe fundamentalmente como tratamiento de las cistitis y la bacteriuria asintomática, en dosis únicas, o pauta corta de uno a tres días, aunque en los casos de infecciones urinarias complicadas se utiliza por vía parenteral en dosis de 4-15 g/día. La administración simultánea con cimetidina



incrementa su absorción. Por el contrario, cuando se administra con otros fármacos como la metoclopramida, o con la ingestión de alimentos se reduce la absorción del antibiótico.

La fosfomicina pasa la barrera placentaria, siendo el nivel en líquido amniótico equivalente al existente en sangre materna<sup>2</sup>. En estudios de experimentación animal, no ha mostrado efectos teratogénicos<sup>3,4</sup>, si bien no se dispone de estudios epidemiológicos adecuados en el hombre (por lo que se encuentra dentro de la categoría B de la FDA)<sup>5</sup>. Sin embargo, hay trabajos publicados en los que se concluye que es una buena alternativa tanto en el tratamiento de la ITU como en el de la bacteriuria asintomática en la mujer embarazada<sup>6,7</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado sobre los datos de las madres de los niños recién nacidos con defectos congénitos (casos), y las de los controles (recién nacidos sin defectos congénitos) del ECEMC, correspondientes al periodo 1978-2009. Durante este tiempo se han controlado 2.674.111 niños recién nacidos vivos, entre los que se identificaron un total de 40.060 niños con defectos congénitos de cualquier tipo (mayores, menores, graves o leves), lo que representa una frecuencia global de 15 casos por cada 1.000 nacimientos (intervalo de confianza al 95%: 14,79-15,17). Asimismo, se registraron un total de 38.453 niños sin defectos congénitos, seleccionados como controles, siguiendo la definición operacional de control en el registro del ECEMC. La información sobre la utilización de medicamentos durante el embarazo se obtiene en el ECEMC mediante una entrevista a la madre utilizando un cuestionario estructurado, que incluye una pregunta abierta sobre qué medicamentos ha tomado durante la gestación, más doce preguntas cerradas referentes al consumo de los siguientes grupos terapéuticos: antibióticos, antieméticos, hormonas sexuales, tranquilizantes, anticonvulsivantes, analgésicos, antidiabéticos, hipotensores, antigripales, vitaminas, minerales y/o hierro, y pomadas). Para cada fármaco se recoge el nombre de la especialidad farmacéutica, el momento del embarazo en el que ocurrió la exposición, si el tratamiento fue prescrito por un facultativo o si se usó como automedicación, la dosis diaria, así como la dosis total recibida. Cada medicamento es incluido en la base de datos mediante su código nacional y su código de la Clasificación Anatómica de Medicamentos (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y sus actualizaciones periódicas).

Los análisis se han realizado utilizando las siguientes técnicas estadísticas: para el estudio del consumo durante la gestación a lo largo del tiempo (distribución anual) hemos utilizado la prueba de tendencia lineal (ji-cuadrado con un grado de libertad) para medir gradientes de incremento o descenso en el consumo, y para estudiar la distribución geográfica del consumo se ha empleado la prueba de homogeneidad (ji-cuadrado con K-1 grados de libertad, donde K es el número de comunidades autónomas estudiadas) para medir diferencias de consumo entre comunidades autónomas. Para analizar la proporción de madres que siguieron tratamiento con fosfomicina, en cada comunidad autónoma, se calcularon los valores del intervalo de confianza para dicha proporción. Aunque se han considerado estadísticamente significativos los valores de las pruebas que implican un valor de  $p < 0,05$ , dado el número de análisis realizados, para la obtención de las conclusiones se evaluaron los resultados de un modo más restrictivo.

## RESULTADOS

En la **Tabla 1** se muestra la proporción de madres de casos y controles que tuvieron ITU durante el primer trimestre de gestación (2,99% y 2,56%, respectivamente) y en cualquier momento del embarazo (9,94% y 8,86%, respectivamente). También se incluye el número y porcentaje de madres de casos y controles que siguieron tratamiento con fosfomicina durante el primer trimestre (0,67% y 0,69%, respectivamente) y las que lo

utilizaron en cualquier momento del embarazo (2,69% y 2,54%). Las infecciones urinarias son sólo ligeramente más frecuentes en las madres de los casos que en las de los controles, pero como las muestras son muy grandes se observa que esas pequeñas diferencias son estadísticamente muy significativas. Por el contrario, no se observan diferencias en la proporción de madres de casos y controles que siguieron tratamiento con este fármaco.

Tabla 1. Proporción de madres con infección urinaria y con tratamiento con Fosfomicina

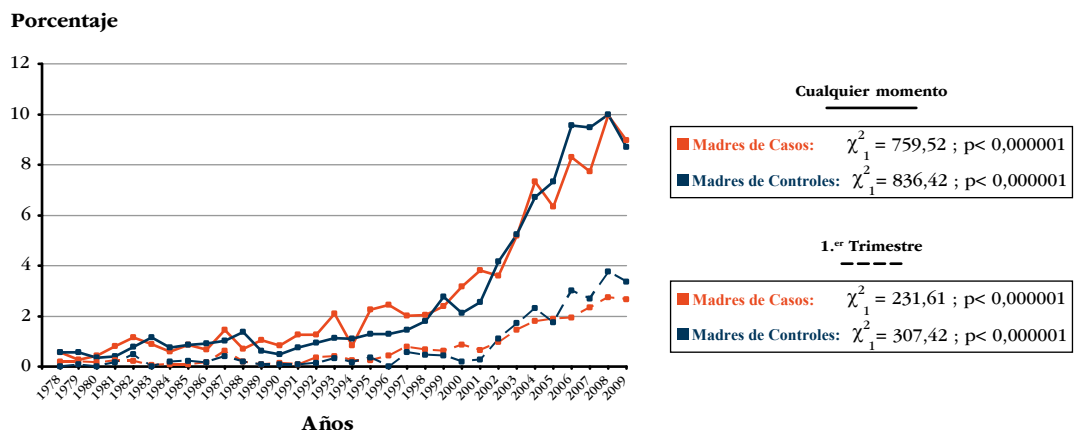
MADRES DE CASOS O CONTROLES	Infección Urinaria			Tratamiento con Fosfomicina		
	Total	Sí	%	Total	Sí	%
En 1 <sup>er</sup> trimestre						
CASOS	38.744	1.157	2,99	38.307	258	0,67
CONTROLES	37.589	962	2,56	37.311	258	0,69
$\chi^2 =$		12,89			0,09	
P=		0,0003			NS	
En cualquier momento						
CASOS	38.872	3.862	9,94	37.916	1.019	2,69
CONTROLES	37.693	3.340	8,86	36.985	940	2,54
$\chi^2 =$		25,91			1,57	
P=		0,00000004			NS	

NS: No significativo

## 1. Resultados del análisis temporal

En la *Gráfica 1*, se muestra la distribución temporal del porcentaje de madres de casos y controles que siguieron tratamiento con fosfomicina durante el primer trimestre o en cualquier momento del embarazo. Es apreciable el incremento secular de la utilización de este fármaco durante la gestación pero, aunque dicho incremento se hace muy notable fundamentalmente a partir del año 1999, quintuplicándose en solo 10 años, es mucho menos ostensible el aumento de la utilización durante el primer trimestre del embarazo, ya que en los últimos años es utilizado por alrededor del 2-3% de las madres, ascendiendo hasta el 8-9% el número de madres que lo utilizaron en cualquier momento del embarazo. La *Gráfica 2*, tiene la misma estructura pero corresponde a las madres que tuvieron ITU. Por último, en la *Gráfica 3*, se muestra la distribución anual del porcentaje de madres de controles con ITU en cualquier momento del embarazo, separando las que tuvieron tratamiento con fosfomicina y las que no siguieron ese tratamiento (distinguiendo a su vez las que fueron tratadas con otro antibiótico y las que no siguieron tratamiento alguno). Cuando se realiza la misma distribución para el primer trimestre, la gráfica (no mostrada) es idéntica, aunque con mayores oscilaciones en los primeros años en los grupos que siguieron el tratamiento.

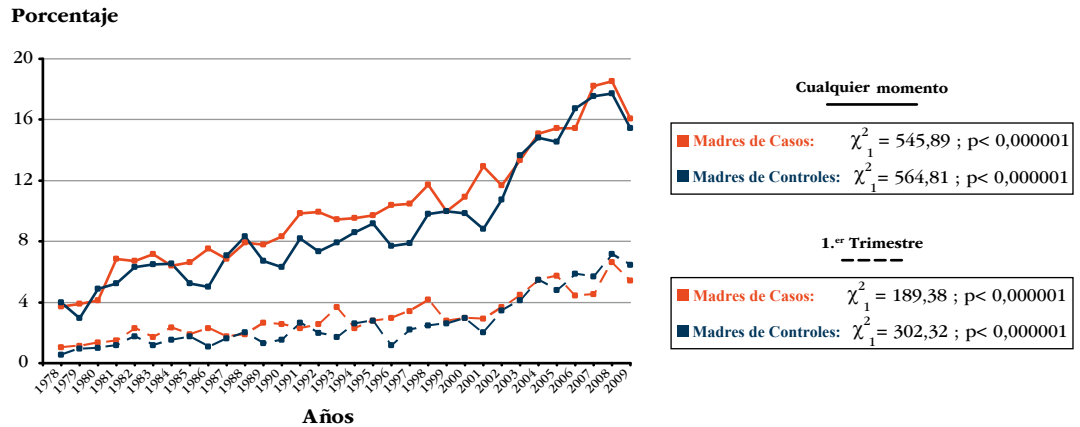
Gráfica 1. Distribución anual del porcentaje de madres de casos y controles con ITU que siguieron tratamiento con Fosfomicina durante el primer trimestre del embarazo y en cualquier momento del mismo



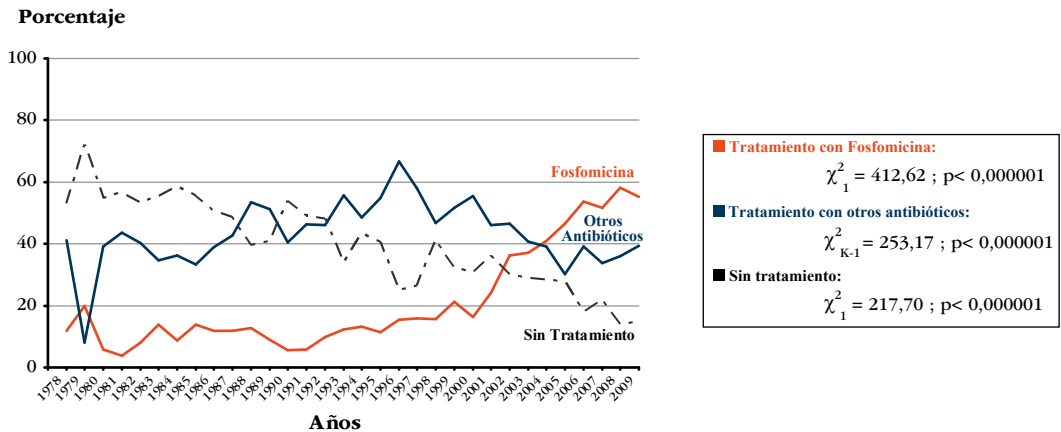
Análisis Epidemiológico de las infecciones urinarias y la exposición a Fosfomicina durante el embarazo en madres de niños con y sin defectos congénitos: Distribución por años y por comunidades autónomas

María Regla García-Benítez, María Montserrat Real, Paloma Fernández,  
Eva Bermejo-Sánchez, María Luisa Martínez-Frías

**Gráfica 2. Distribución anual del porcentaje de madres de casos y controles que tuvieron infección urinaria durante el primer trimestre del embarazo y en cualquier momento del mismo**



**Gráfica 3. Distribución anual del porcentaje de madres de controles que tuvieron infección urinaria en cualquier momento del embarazo en relación al tratamiento y tipo del mismo**



## 2. Resultados del análisis por comunidades autónomas

En la [Tabla 2](#) se presentan los datos para el cálculo de la frecuencia del tratamiento con fosfomicina en cualquier momento del embarazo, en las muestras de madres de casos y controles de las diferentes comunidades autónomas. En la [Gráfica 4](#), se representa el porcentaje, y sus límites de confianza, de madres de casos y controles que tuvieron tratamiento con fosfomicina en cualquier momento del embarazo (corresponde a los datos de la [Tabla 2](#), parte A) en cada comunidad autónoma. Es claro que existen diferencias significativas entre varias comunidades en cuanto al tratamiento con fosfomicina durante el embarazo. Entre ellas se pueden destacar las comunidades de Canarias, Cataluña, Galicia y País Vasco, que muestran la menor frecuencia de uso que, además es significativamente menor que la media global, tanto en las madres de casos como en las de controles. Por otro lado, Andalucía, Islas Baleares, Comunidad Valenciana y, prácticamente en el límite de significación, Castilla y León, y Navarra, tienen una media que es superior a la global en las madres de casos, mientras que entre los controles no se alcanza nivel de significación en Baleares, Castilla y León, y la Comunidad Foral de Navarra. En la [Gráfica 5](#), que tiene la misma estructura que la 4, se muestra el porcentaje de madres de casos y controles con ITU en cualquier momento del embarazo, en cada comunidad (corresponde a los datos de la parte B de la [Tabla 2](#)). En ella se aprecia que las comunidades autónomas que muestran un porcentaje significativamente inferior son: Castilla y León, Cataluña y País Vasco. Por otra parte, las comunidades en las que los porcentajes de madres con ITU en ambos grupos de niños son significativamente mayores

que los globales son: Andalucía, Comunidad Valenciana, Extremadura y la Región de Murcia, mientras que el resto muestran variaciones diferentes entre las madres de casos y las de controles. Sin embargo, si comparamos las proporciones medias de las Gráficas 4 y 5, se observa que el tratamiento con fosfomicina es seguido por un porcentaje de madres menor que las que tienen ITU, lo cual es lógico, porque para el tratamiento de las ITU se utilizan otros tipos de antibióticos además de la fosfomicina.

**Tabla 2. Madres de casos y controles que siguieron tratamiento con Fosfomicina (parte A), y las que tuvieron infección urinaria (parte B) en cualquier momento del embarazo, y por Comunidades Autónomas**

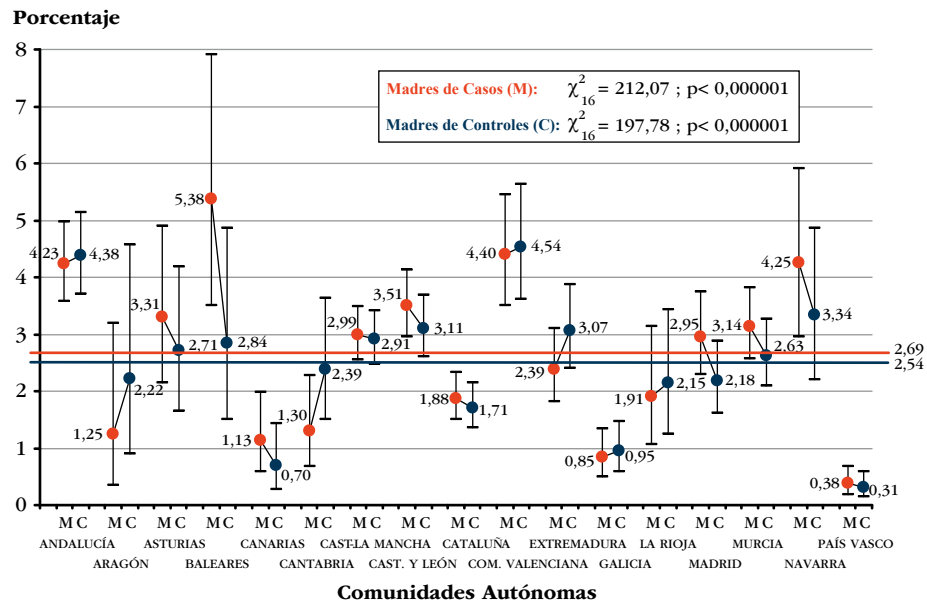
A) MADRES QUE SIGUIERON TRATAMIENTO CON FOSFOMICINA								
Comunidades	DE CASOS				DE CONTROLES			
	Total	SI	%	95%LCI-LCS	Total	SI	%	95%LCI-LCS
Andalucía	3.542	150	4,23	3,58-4,97	3.470	152	4,38	3,71-5,14
Aragón	321	4	1,25	0,34-3,19	316	7	2,22	0,89-4,56
Principado de Asturias	755	25	3,31	2,14-4,89	737	20	2,71	1,66-4,19
Islas Baleares	483	26	5,38	3,51-7,90	457	13	2,84	1,51-4,86
Canarias	1.061	12	1,13	0,58-1,98	1.007	7	0,70	0,28-1,43
Cantabria	920	12	1,30	0,67-2,28	920	22	2,39	1,50-3,63
Castilla-La Mancha	5.552	166	2,99	2,55-3,48	5.290	154	2,91	2,47-3,41
Castilla y León	4.220	148	3,51	2,96-4,12	4.182	130	3,11	2,60-3,69
Cataluña	4.563	86	1,88	1,51-2,33	4.447	76	1,71	1,35-2,14
Comunidad Valenciana	1.908	84	4,40	3,51-5,45	1.807	82	4,54	3,61-5,63
Extremadura	2.383	57	2,39	1,81-3,10	2.309	71	3,07	2,40-3,88
Galicia	2.119	18	0,85	0,50-1,34	2.096	20	0,95	0,58-1,47
La Rioja	787	15	1,91	1,07-3,14	792	17	2,15	1,25-3,44
Comunidad de Madrid	2.304	68	2,95	2,29-3,74	2.290	50	2,18	1,62-2,88
Región de Murcia	3.251	102	3,14	2,56-3,81	3.154	83	2,63	2,10-3,26
Com. Foral de Navarra	824	35	4,25	2,96-5,91	808	27	3,34	2,20-4,87
País Vasco	2.923	11	0,38	0,19-0,67	2.903	9	0,31	0,14-0,59
<b>TOTAL</b>	<b>37.916</b>	<b>1.019</b>	<b>2,69</b>	<b>2,53-2,86</b>	<b>36.985</b>	<b>940</b>	<b>2,54</b>	<b>2,38-2,71</b>
				$\chi^2_{16}=212,07;p<0,000001$				$\chi^2_{16}=197,78;p<0,000001$

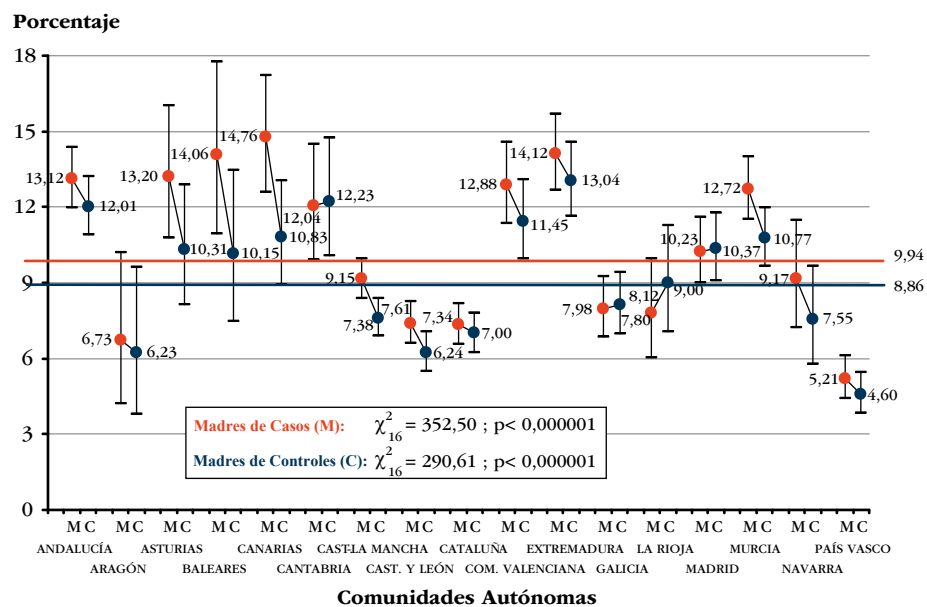
B) MADRES QUE TUVIERON INFECCIÓN URINARIA								
Comunidades	DE CASOS				DE CONTROLES			
	Total	SI	%	95%LCI-LCS	Total	SI	%	95%LCI-LCS
Andalucía	3.651	479	13,12	11,97-14,35	3.571	429	12,01	10,90-13,21
Aragón	327	22	6,73	4,21-10,20	321	20	6,23	3,81-9,62
Principado de Asturias	737	102	13,20	10,76-16,02	747	77	10,31	8,13-12,89
Islas Baleares	498	70	14,06	10,96-17,77	473	48	10,15	7,48-13,46
Canarias	1.111	164	14,76	12,59-17,20	1.025	111	10,83	8,91-13,04
Cantabria	922	111	1,04	9,90-14,50	916	112	12,23	10,07-14,72
Castilla-La Mancha	5.713	523	9,15	8,39-9,97	5.414	412	7,61	6,89-8,38
Castilla y León	4.279	316	7,38	6,59-8,25	4.199	262	6,24	5,51-7,04
Cataluña	4.658	342	7,34	6,58-8,16	4.512	316	7,00	6,25-7,82
Comunidad Valenciana	1.957	252	12,88	11,34-14,57	1.852	212	11,45	9,96-13,10
Extremadura	2.479	350	14,12	12,68-15,68	2.378	310	13,04	11,63-14,57
Galicia	2.219	177	7,98	6,84-9,24	2.179	177	8,12	6,97-9,41
La Rioja	833	65	7,80	6,02-9,95	833	75	9,00	7,08-11,29
Comunidad de Madrid	2.345	240	10,23	8,98-11,62	2.304	239	10,37	9,10-11,78
Región de Murcia	3.270	416	12,72	11,53-14,01	3.156	340	10,77	9,66-11,98
Com. Foral de Navarra	840	77	9,17	7,23-11,46	834	63	7,55	5,80-9,67
País Vasco	2.997	156	5,21	4,42-6,09	2.979	137	4,60	3,86-5,44
<b>TOTAL</b>	<b>38.872</b>	<b>3.862</b>	<b>9,94</b>	<b>9,62-10,25</b>	<b>37.693</b>	<b>3.340</b>	<b>8,86</b>	<b>8,38-9,17</b>
				$\chi^2_{16}=352,50;p<0,000001$				$\chi^2_{16}=290,61;p<0,000001$

Por último, se ha analizado, en cada comunidad autónoma, la evolución temporal, en tres periodos de tiempo, de los tipos de tratamientos utilizados para las ITU, de un modo similar a como se analizó, año a año, en la **Gráfica 3**, con objeto de estudiar cómo han sido las tendencias temporales en cada área geográfica. Los resultados (**Gráfica 6**), en general, muestran que prácticamente en todas las comunidades se observa lo mismo que en el análisis general (**Gráfica 3**), con un incremento del uso de fosfomicina, y disminución de los otros tratamientos, aunque aún no han sido superados con claridad por la fosfomicina en las comunidades de: Aragón, Islas Baleares, Islas Canarias, Cantabria, Cataluña, Galicia, y País Vasco. Por otra parte, en 12 comunidades, la proporción de mujeres sin tratamiento se sitúa entre el 20 y más del 35%.

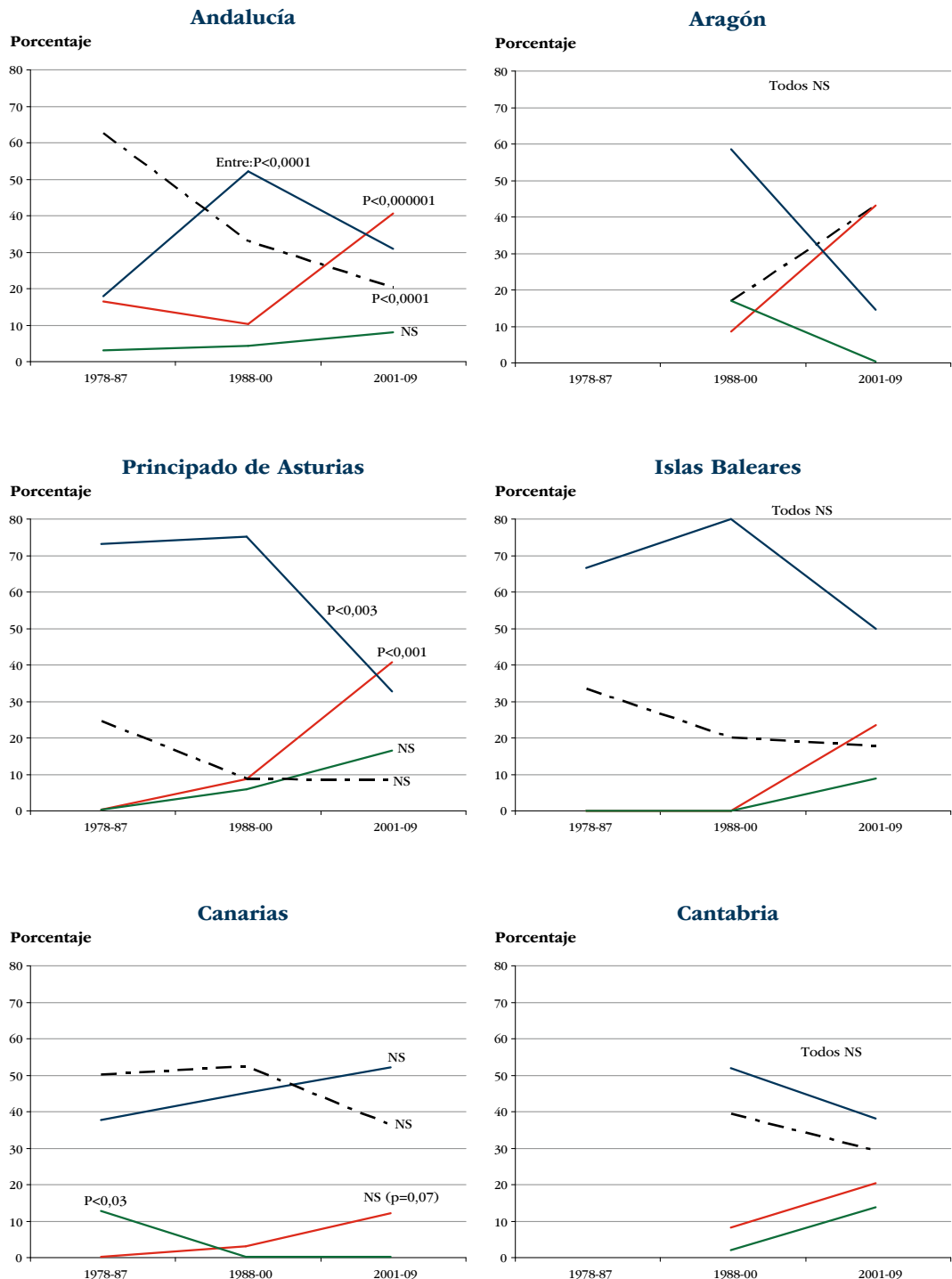
**Gráfica 4. Distribución por Comunidades Autónomas del porcentaje de madres de casos y controles que siguieron tratamiento con Fosfomicina, en cualquier momento del embarazo**



**Gráfica 5. Distribución por Comunidades Autónomas del porcentaje de madres de casos y controles que tuvieron infección urinaria, en cualquier momento del embarazo**



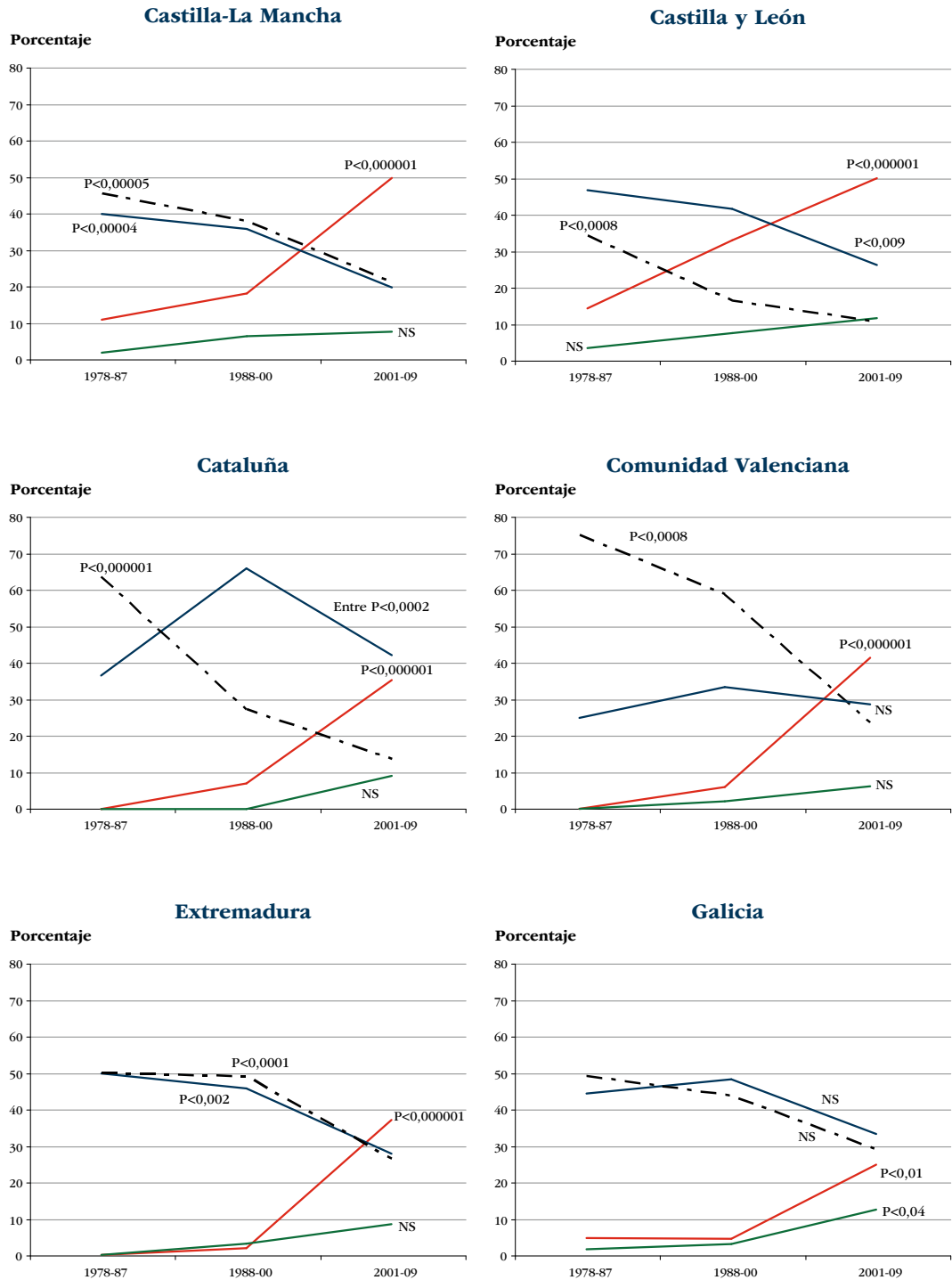
Gráfica 6. Distribución por Comunidades y períodos de tiempo: Porcentaje de madres de controles con infección urinaria en cualquier momento del embarazo y tipo de tratamiento que siguieron



Datos del TOTAL:  
 ■ Tratamiento con Fosfomicina:  $\chi^2_1 = 284,58$  ;  $p < 0,000001$   
 ■ Tratamiento con otros antibióticos:  $\chi^2_1 = 31,43$  ;  $p < 0,000001$   
 ■ Sin tratamiento:  $\chi^2_1 = 141,11$  ;  $p < 0,000001$

NS= Estadísticamente no significativo:  $p > 0,05$   
 — Tratamiento con Fosfomicina y otros antibióticos

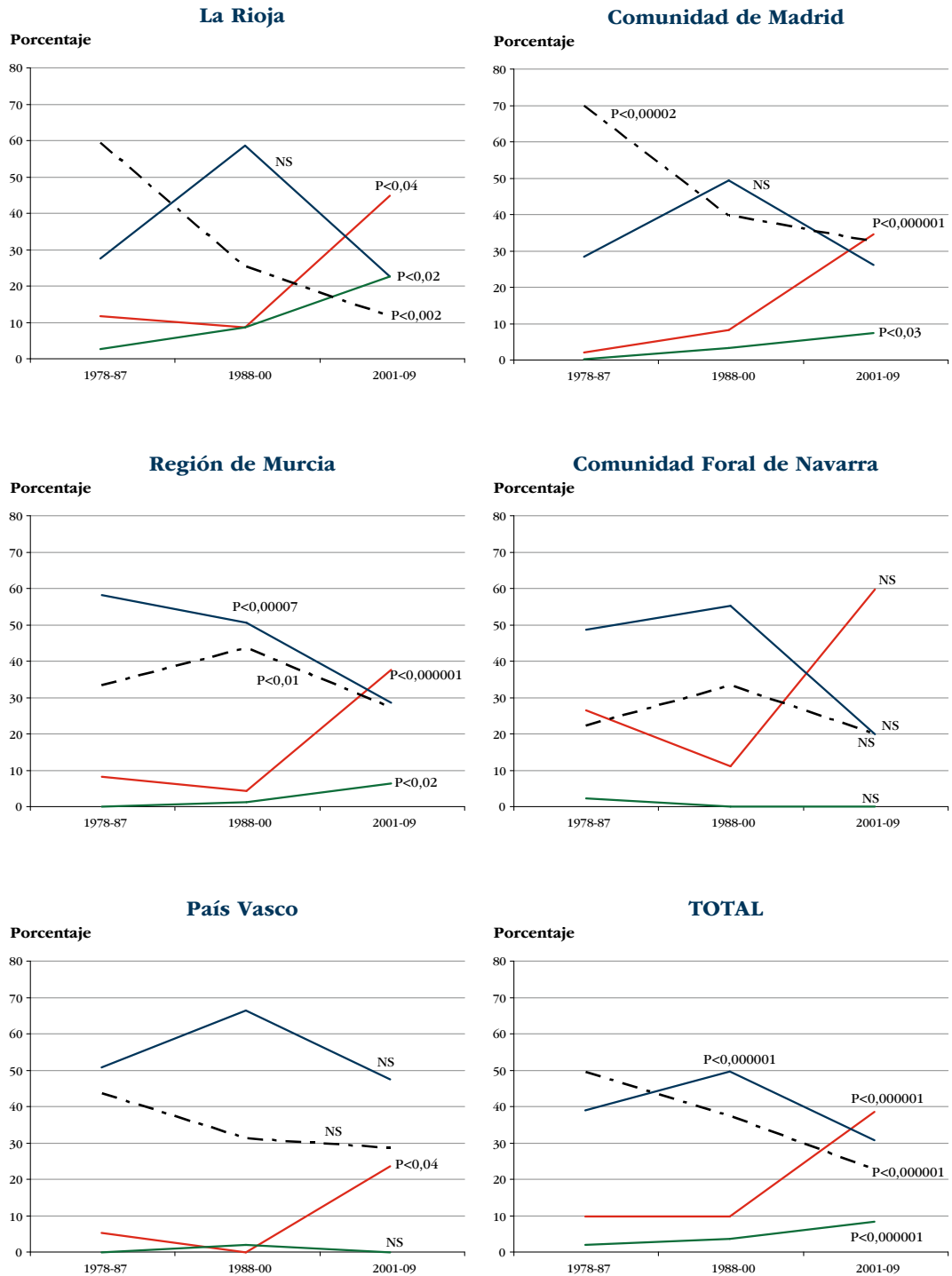
Gráfica 6 (cont.). Distribución por Comunidades y períodos de tiempo: Porcentaje de madres de controles con infección urinaria en cualquier momento del embarazo y tipo de tratamiento que siguieron



Datos del TOTAL:  
 ■ Tratamiento con Fosfomicina:  $\chi^2_1 = 284,58$  ; p < 0,000001  
 ■ Tratamiento con otros antibióticos:  $\chi^2_1 = 31,43$  ; p < 0,000001  
 ■ Sin tratamiento:  $\chi^2_1 = 141,11$  ; p < 0,000001

NS= Estadísticamente no significativo: p>0,05  
 — Tratamiento con Fosfomicina y otros antibióticos

Gráfica 6 (cont.). Distribución por Comunidades y períodos de tiempo: Porcentaje de madres de controles con infección urinaria en cualquier momento del embarazo y tipo de tratamiento que siguieron



Datos del TOTAL:

- Tratamiento con Fosfomicina:  $\chi^2_1 = 284,58$  ;  $p < 0,000001$
- Tratamiento con otros antibióticos:  $\chi^2_1 = 31,43$  ;  $p < 0,000001$
- Sin tratamiento:  $\chi^2_1 = 141,11$  ;  $p < 0,000001$

NS= Estadísticamente no significativo:  $p > 0,05$   
 — Tratamiento con Fosfomicina y otros antibióticos



## DISCUSIÓN

Las infecciones de la vía urinaria son un problema relativamente frecuente durante el embarazo<sup>6,9</sup>, ya que, junto con la cistitis, afectan al 4-9% de los embarazos<sup>7</sup> y conllevan un riesgo elevado de sufrir pielonefritis<sup>6,9</sup>. El riesgo de adquirirlas aumenta a lo largo de la gestación con un pico máximo entre las semanas 22-24, posiblemente porque alrededor del 90% de las mujeres gestantes desarrollan dilatación ureteral (hidronefrosis del embarazo)<sup>10,11</sup>, y el incremento fisiológico del volumen plasmático disminuye la concentración urinaria facilitando el crecimiento bacteriano en la orina. Además, hay que considerar que entre el 2 y el 7% de las embarazadas desarrollan bacteriuria asintomática<sup>6-14</sup>, que 1/3 de las pacientes en las que no se instaura un tratamiento desarrollan cistitis, y entre el 30-50% pielonefritis<sup>12</sup>, lo que aumenta el riesgo de complicaciones maternas y obstétricas (hipertensión, preeclampsia, anemia, corio-amnionitis), y fetales<sup>6-26</sup>. Entre éstas se pueden destacar: aumento del riesgo de partos prematuros, recién nacidos de bajo peso, así como retraso del crecimiento intrauterino<sup>6-25</sup>. Por tanto, es importante detectar lo antes posible la ITU (tanto si tiene mayor o menor sintomatología, como si es asintomática) porque es un sistema fácil para prevenir la aparición de una enfermedad renal crónica y la insuficiencia renal, aunque estas complicaciones no sean muy frecuentes.

Como la detección de la bacteriuria (sintomática y asintomática) durante el embarazo, seguida de la terapia antimicrobiana adecuada al patógeno, previene la mayoría de esas complicaciones graves<sup>5-26</sup>, se considera que el coste de su control sistemático en toda mujer embarazada es altamente efectivo. Por todo esto, el *American College of Obstetrics and Gynecology*, la «Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología» y la «Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica» recomiendan el cribado mediante urocultivo en la primera visita al obstetra<sup>6,9,14,17</sup>. Esta conducta ha demostrado ser coste-efectiva, al disminuir significativamente la incidencia anual de pielonefritis.

En cuanto al tratamiento de la ITU durante el embarazo, debe hacerse eligiendo, de entre los antibióticos más adecuados al patógeno que cause la infección en cada caso, el que sea más seguro tanto para la madre como para el feto. En este sentido, la fosfomicina por vía oral es uno de los tratamientos de elección durante el embarazo, fundamentalmente para tratar las cistitis y las bacteriurias asintomáticas de la gestación<sup>2,7,15,19</sup>. La pauta de dosis única o la pauta corta de 3 g/día entre uno a tres días, elimina la bacteriuria en el 76,6% y el 99% de las ocasiones<sup>2,6,15,19,24</sup>, respectivamente, resultados que son mejores a los obtenidos con otros tratamientos como: ácido pipemídico, aminoglucósidos, cotrimoxazol, trimetoprim, amoxicilina, nitrofurantoína o norfloxacino<sup>6,15,23,24,26</sup>. Una vez que se termina el tratamiento, se debe realizar un urocultivo de control para confirmar la erradicación, y se recomienda el cribado de la bacteriuria a lo largo del resto de la gestación<sup>6</sup>. Si el cuadro clínico fuera de pielonefritis y requiere ingreso para la administración de tratamiento parenteral (hidratación y antibioterapia), se deben controlar las contracciones uterinas mediante un estudio por tocografía.

Un hallazgo a destacar del análisis de los datos del ECEMC es que se ha producido un incremento a lo largo del tiempo tanto en la frecuencia de ITU durante el embarazo, como en el tratamiento con fosfomicina. Unos datos que interpretamos como debidos, fundamentalmente, a un mejor control de la gestación, que posibilita la detección de bacteriurias asintomáticas. Sin embargo, también se observan diferencias entre las distintas comunidades autónomas, algunas de las cuales presentan proporciones de madres con ITU significativamente menores que otras, lo que podría indicar una detección menor de estas infecciones durante el embarazo, sobre todo las asintomáticas.

Uno de los hallazgos importantes de este estudio es que no se observan diferencias significativas entre la proporción de madres de casos y de controles que utilizaron fosfomicina (Tabla 1), lo que supone un primer indicio sobre la ausencia de efectos adversos de ese fármaco sobre el embrión y feto. Sin embargo, también en la Tabla 1 se observa que la ITU es significativamente más frecuente en las madres de los niños con defectos congénitos que en las de los controles, lo que documenta lo observado por otros

autores<sup>9,15,16,20,23-26</sup> sobre los efectos adversos que pueden tener estas infecciones sobre el desarrollo embrio-fetal.

En conclusión, consideramos importante insistir en la necesidad de que se siga la recomendación establecida por diferentes sociedades profesionales, y realizar un cribado de ITU en la primera visita al obstetra<sup>6,9,15</sup> (mediante urocultivo), de modo que sean tratadas todas las mujeres con ITU, tanto sintomáticas como asintomáticas. Además, se debe mantener un control a lo largo del embarazo en aquellas mujeres que requirieron tratamiento, para detectar si se produce de nuevo la ITU.

Por último, los resultados observados por comunidades autónomas, deberían ser considerados por los responsables sanitarios de las diferentes comunidades para propiciar firmemente que se sigan las recomendaciones antes comentadas. Porque esto supone una buena práctica de salud, pero también, y con muy poca inversión, la prevención de problemas maternos graves y de efectos dañinos sobre el embrión y feto, porque esto supone una acción que no sólo es costo-efectiva desde el punto de vista sanitario, sino que aumenta la calidad de vida de las madres y sus futuros hijos.

## REFERENCIAS

1. Gelabert MA. Infección urinaria y gestación: Definiciones e importancia del problema; 1:1-11. Acceso: [http://www.zambon.es/servicios/infeccion-urinaria/pdfs/INFECCION\\_URINARIA.pdf](http://www.zambon.es/servicios/infeccion-urinaria/pdfs/INFECCION_URINARIA.pdf)
2. Gobernado M. Revisión Fosfomicina. *Rev Esp Quimioterap.* 2003;16:15-40.
3. Koeda T, Moriguchi M, Hata T. Effect of fosfomycin-calcium on reproductive performance of rats. III. Peri- and post-natal examination. *Jpn J Antibiot.* 1980;33:733-737.
4. Koeda T, Moriguchi M. Effect of fosfomycin-calcium on reproductive performance of rat and rabbit: teratogenicity test. *Jpn J Antibiot.* 1979;32:546-554.
5. Abad Gimeno FJ, Pons Cabrera J, Micó Mérida M, Casterá Melchor DE, Bellés Medall MD, Sánchez Pedroche A. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. Acceso: [http://www.bago.com/bolivia/html/doc\\_pdf/med\\_embarazo.pdf](http://www.bago.com/bolivia/html/doc_pdf/med_embarazo.pdf)
6. Herráiz MA, Hernández A, Asenjo E, Herráiz I. Infección del tracto urinario en la embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:40-46.
7. Michova M, Ivanov S, Batashki I. Application of Monural to treat pregnant women with asymptomatic bacteriuria and acute cystitis. *Akush Ginekol (Sofia).* 2009;48 Suppl 1:31-37.
8. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007;34:35-42.
9. Delzell JR, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Amer Fam Physician.* 2000;61:713-721.
10. Navalón Verdejo P, Sánchez Ballester F, Pallas Costa Y, Cánovas Ivorra JA, Ordoño Domínguez F, Juan Escudero J, De la Torre Abril L, Ramos de Campos M. Symptomatic hydronephrosis during pregnancy. *Arch Esp Urol.* 2005;58:977-982.
11. Pais VM, Payton AL, LaGrange CA. Urolithiasis in pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007;34:43-52.
12. Levy Hara G, Lopardo G. Consenso Argentino intersociedades para el manejo de la infección del tracto urinario - Parte II. *Rev Pan Infect.* 2007;9:50-54
13. Turpin C, Minkah B, Danso K, Frimpong E. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Ghana Med J.* 2007;41:26-29.
14. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Infección urinaria y embarazo. 2005; 29(2):33-39. Acceso: [http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol29\\_2InfecUrinariaEmbarazo.pdf](http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol29_2InfecUrinariaEmbarazo.pdf)
15. Bayrak O, Cimentepe E, Integöl I, Atmaca AF, Duvan CI, Koç A, Turhan NO. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol.* 2007;18:525-529.
16. Morgan-Ortiz F, Cinco-Sánchez A, Douriet-Marín FA, Báez-Barranza J, Muñoz-Acosta J, Osuna-Ramírez I. Sociodemographic and obstetric factors associated with preterm birth. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78:103-109.
17. Pak-Leung H, King-Sun Y, Kin-Hung C, Janice YCL, Tak-Lun Q, Kwok-Yung Y. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;66:87-93.

18. Faneite P, Gómez R, Guninad M, y cols. Amenaza de parto prematuro e infección urinaria. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2006;66:1-5.
19. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:279-282.
20. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;22:95-99.
21. Guinto VT, De Guía B, Festin MR, Dosswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD007855.
22. Larry C. Gilstrap, Susan M Ramin. Urinary Tract Infections During Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28:581-591.
23. Schito GC. Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Intl J Antimicrob Agents.* 2003;22:79-83.
24. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19:462-466.
25. Cires Pujol M, Freijoso Santiesteban E, Vergara Fabián E, Machado O, Alfonso I, Salas Obregón L, Borrero Guillot A, Hernández Silverio DR, Reyes L, Sansó F y Breto García A. Guía para la práctica clínica en infecciones del tracto urinario. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2002;18:155-160.
26. Prakash V, Lewis Li JS, Herrera ML, Wickes BL, Jorgensen JH. Oral and Parenteral Therapeutic Options for Outpatient Urinary Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing CTX-M Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1278-1280.

## Consumo de Antihistamínicos-H<sub>1</sub> durante el primer trimestre del embarazo en España, y estimación del riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

**José Arias-Rico**

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

**Eva Bermejo-Sánchez**

*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.*

**Grupo Periférico del ECCEMC**

*Diferentes Servicios de Hospitales, que se detallan en la Sección VIII de este Boletín.*

**Paloma Fernández**

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

**María Luisa Martínez-Frías**

*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.*

Corresponsal: [mlmartinez.frias@isciii.es](mailto:mlmartinez.frias@isciii.es)

Bol ECCEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 148-162 (2011)

### Summary

**Title: Consumption of H<sub>1</sub> antihistamines during the first trimester of pregnancy in Spain, and estimation of the overall risk for congenital defects in the newborn.**

H<sub>1</sub> antihistamines (H<sub>1</sub>A) are drugs that have been used for many years for treatment of allergic diseases, as for the control of nausea and morning sickness in pregnant women. Here it is analyzed the evolution of their global use during gestation and by the different groups of H<sub>1</sub>A, along the last 31 years in the ECCEMC data. In addition, their potential risk on the embryo development regarding congenital defects is analysed. The data belongs to the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), for the period 1977-2008. The ECCEMC is a hospital-based, case-control study and surveillance system, aimed at performing clinical and epidemiological studies on congenital defects, the methodology of which includes the collection of about 310 items on each newborn infant registered, whether case or control, on their pregnancy and family history, and many types of prenatal exposures. During the study period the ECCEMC surveyed and examined a total of 2,607,822 consecutive newborns, and a total of 39,561 out of them had congenital defects identifiable during the first three days of life. After having excluded those cases diagnosed centrally at ECCEMC as presenting with syndromes, the studied samples were 33,056 cases and 32,258 controls. The total data of the different tables may not be the same because they include only the cases and controls with each data specified.

The analysis of the evolution of H<sub>1</sub>A consumption by pregnant women in Spain along the years showed a statistically significant increasing trend, from 12.66% and 11.51% for cases and controls, respectively, in 1977 to 13.90% and 15.86%, respectively, in 2008. This increase has occurred at the expense of doxilamine

(combined with vitamin B<sub>6</sub>) used as an antiemetic, and of three subgroups of H<sub>1</sub>A used in the control of allergic processes (Alquilamines, Piperazines, and Piperidines). None of the subgroups of H<sub>1</sub>A has shown an increased risk for birth defects (after its use during the first trimester of pregnancy), except the group of Piperidines (OR=6.83; p=0.003). However, due to the small samples of exposed infants, it is not possible to perform any type of multivariate analysis to control for possible confounders. Hence, we cannot rule out that the observed risk could be due to uncontrolled factors.

If a pregnant woman had allergic problems and needs to be treated, she has to be treated because the risks for her and for the embryo overwhelm the ones derived from the treatment if any. For such treatment, if the allergic process only can be controlled with a piperidine, this product could be used, although not as the first option. On the other hand, the combination of doxilamine and pyridoxine (vitamin B<sub>6</sub>) is a safe option for the control of nausea and vomiting during pregnancy.

**Palabras clave/ Key words:** Antihistamínicos, embarazo, riesgo, defectos congénitos / Antihistamines, pregnancy, risk, congenital defects.

## INTRODUCCIÓN

La histamina es una sustancia producida por el organismo, que interviene en la respuesta alérgica inmediata y en la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC) y periférico<sup>1</sup>. Es pues uno de los principales mediadores de la inflamación alérgica, actuando en diferentes órganos (piel, ojos, mucosa nasal y bronquios), dando lugar a los síntomas clásicos. Por otra parte, la histamina, al ser un neurotransmisor, entre otras acciones, intensifica la vigilia e inhibe el apetito.

En los años 60 del siglo pasado se observó que la histamina actuaba sobre diferentes receptores, por lo que los antagonistas de esos receptores juegan un papel importante en la inhibición de los efectos de la histamina. Los fármacos antihistamínicos actúan bloqueando los receptores de la histamina, y aunque hay cuatro receptores ( $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  y  $H_4$ ), los que se consideran como fármacos antialérgicos son los que antagonizan los receptores  $H_1$  (AH1). Entre los AH1 se distinguen tres grupos: los de primera, segunda y tercera generación. Los primeros atraviesan la barrera hematoencefálica, pasan al sistema nervioso central y actúan sobre receptores muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos o alfa-adrenérgicos, por lo que pueden producir sueño, y también efectos anticolinérgicos marcados<sup>2</sup>. Los de segunda generación no atraviesan la barrera hematoencefálica y tienen un efecto mucho más selectivo para los receptores  $H_1$  periféricos, y menor para los receptores colinérgicos e histaminérgicos a nivel del SNC<sup>3</sup>, por lo que no suelen producir sueño, ni tienen efecto anticolinérgico. En la última década, se han comercializado los AH1 de tercera generación, que son enantiómeros activos o metabolitos activos de los AH1 de segunda generación<sup>4</sup> (Cuadro 1).

**Cuadro 1. Clasificación de los antihistamínicos H1 por grupos químicos**

Subgrupos Terapéuticos	AH1 (1ª generación)	AH1 (2ª/3ª generación)
Etanolaminas	Difenhidramina, Dimenhidrinato, Clemastina, Carbinoxamina, Doxilamina	
Alquilaminas	Bromfeniramina, Dexclorfeniramina, Clorfeniramina	
Etilendiaminas	Pirilamina, Tripelenamina	
Fenotiacinas	Prometazina	Mequitazina
Piperazinas	Ciclizina, Meclizina	Cetirizina, Oxatomida
Piperidinas		Loratadina, Acrivastina, Azelastina, Ebastina, Mizolastina, Fexofenadina, Desloratadina

Los AH1 se utilizan en la práctica clínica fundamentalmente en pacientes con procesos alérgicos. Sin embargo, y especialmente los de primera generación, también se utilizan en pacientes con insomnio y como antieméticos en las mujeres embarazadas. Por este motivo, el consumo de AH1 durante la gestación es elevado ya que, aparte de las mujeres embarazadas con alergia, también están expuestas aquellas que los utilizan para el control de las náuseas y vómitos propios de la gestación. Se ha estimado que entre el 4 y el 10% de las embarazadas utilizan AH1 durante el primer trimestre, y entre el 8 y el 15% lo hacen durante cualquier momento de la gestación<sup>5-7</sup>.

Entre los AH1, la doxilamina actúa aumentando el umbral de excitación de las neuronas del centro regulador del vómito<sup>2</sup>, por lo que tiene un efecto antiemético. Basado en este efecto, en la mitad de los años 50 del siglo pasado se comercializó un preparado farmacéutico como antiemético para las mujeres embarazadas (llamado Bendectin<sup>®</sup>, y en España Merbental<sup>®</sup>), compuesto por doxilamina, piridoxina y dicloverina. En el año 1977, se reformuló dicho producto para excluir la dicloverina porque no aportaba eficacia alguna. Sin embargo, y a pesar de que su utilización fue muy alta en todo el mundo, la compañía farmacéutica anunció en 1983 el cese de su fabricación. Esa decisión estuvo

motivada porque, tras el drama que supuso el descubrimiento del efecto de la talidomida, la compañía que comercializaba el Bendectin® tuvo que hacer frente a tantos litigios por imputación de teratogenicidad a este producto (a pesar de que no se había demostrado que produjera defectos congénitos en los seres humanos)<sup>8,9</sup>, que el coste resultaba demasiado alto. Sin embargo, la combinación doxilamina más piridoxina sigue estando comercializada actualmente tanto en Canadá como en Europa (en España con el nombre comercial Cariban®), y se considera el tratamiento de elección para el control de las náuseas/vómitos propios de la gestación.

Respecto a la potencial teratogenicidad de los AH1 utilizados en procesos alérgicos, los trabajos en experimentación animal sobre ciclizina<sup>10,11</sup>, difenhidramina<sup>12,13</sup>, loratadina<sup>14</sup> y meclizina<sup>15</sup>, utilizando dosis muy superiores a las terapéuticas en los seres humanos, observaron un incremento del riesgo para malformaciones congénitas. Sobre todo para paladar hendido<sup>10</sup>, retraso en el descenso testicular<sup>13</sup> e hipospadias<sup>14</sup>. Sin embargo, en trabajos realizados sobre datos de mujeres embarazadas en relación con los antihistamínicos de más amplio uso, como clorfeniramina<sup>16</sup>, clemastina<sup>5</sup>, dexclorfeniramina<sup>5</sup>, difenhidramina<sup>12</sup>, hidroxizina<sup>17</sup>, meclozina<sup>18</sup> y tripelenamina<sup>19</sup>, no se observaron efectos teratogénicos. En un meta-análisis publicado en 1997, se concluyó que la exposición a AH1 durante el primer trimestre del embarazo no parecía incrementar el riesgo para defectos congénitos<sup>20</sup>. No obstante, en el año 2001 se publicó un trabajo en el que se sugería la existencia de una posible relación entre la exposición a loratadina y un incremento del riesgo para hipospadias<sup>21</sup>, si bien en estudios posteriores no se ha confirmado esa relación<sup>16, 22-24</sup>.

En este trabajo se analiza el consumo de los AH1 y sus diferentes subgrupos, así como los dos antieméticos que incluyen doxilamina, durante el primer trimestre del embarazo en las mujeres de la población española. El objetivo es conocer cómo es la utilización de AH1 durante los primeros meses del embarazo en todo el país y en las diferentes Comunidades. También se analiza el riesgo potencial de esos tratamientos para el desarrollo embrionario, y se establecen pautas sobre la utilización adecuada de AH1 durante la gestación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo se han analizado los datos de casos y controles registrados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), durante el periodo comprendido entre 1977 y 2008, ambos inclusive. En ese periodo, el ECEMC controló un total de 2.607.822 recién nacidos vivos consecutivos. De ellos, 39.561 fueron identificados como casos y otros tantos fueron registrados como controles. Se considera como “caso” a todo recién nacido que presente algún defecto congénito (mayor y/o menor) detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los recién nacidos. Por cada caso, se selecciona un “control”, que es el siguiente recién nacido vivo del mismo sexo que el caso, que nace en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos<sup>25,26</sup>.

Para el análisis, el grupo de AH1 de uso sistémico se ha separado en los siguientes subgrupos, según la Clasificación Anatómica de Medicamentos (Catálogo de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos del año 2006): Aminoalquil éteres o etanolaminas (código R06AA de la Clasificación), Alquilaminas sustituidas (R06AB), Etilendiaminas sustituidas (R06AC), Derivados de las Fenotiacinas (R06AD), Derivados de las Piperazinas (R06AE) y otros antihistamínicos para uso sistémico (R06AX) entre los que se encuentran las Piperidinas (**Cuadro 1**). Se han incluido también dos especialidades farmacéuticas conteniendo una combinación de doxilamina más piridoxina, que se han venido utilizando como antieméticos durante el embarazo. Estas son: el Merbental®, que estuvo comercializado hasta el año 1984, y que fue sustituido por el Cariban® con la misma composición. Para el análisis caso-control se excluyeron 4.904 casos de recién nacidos diagnosticados de diversos síndromes de etiología conocida (génicos, cromosómicos o ambientales) y sus respectivos controles.

En cuanto a la metodología para los análisis, se ha utilizado la prueba de tendencia lineal (ji-cuadrado con un grado de libertad) para el estudio de las distribuciones temporales, y la medida de sus incrementos o descensos. La hipótesis nula de este test establece que no existen tendencias de incremento o descenso entre los valores observados a lo largo del tiempo. También se ha evaluado la ji-cuadrado con K-2 grados de libertad para medir si existe desviación de la linealidad, ya que, independientemente de que los valores sean o no estadísticamente significativos para la tendencia, se pueden producir desviaciones de la linealidad por diferencias reales entre los distintos periodos analizados, o porque la distribución se ajusta mejor a un modelo diferente del lineal. Para analizar si existen diferencias significativas entre los años y entre las comunidades autónomas, se calculó la ji-cuadrado de homogeneidad (K-1 grados de libertad, siendo K el número de años o CC.AA. estudiados).

Aunque este trabajo se ha enfocado hacia el consumo, con objeto de obtener una primera aproximación sobre el potencial efecto adverso de estos fármacos, se calculó el valor del riesgo global (crudo) para defectos congénitos. Para ello se calculó la *odd ratio* (OR), con intervalo de confianza (IC) al 95%, y se utilizó el Test Exacto de Fisher cuando algún valor esperado era menor de 5. Debido a que muchas de las muestras de madres expuestas, tanto de casos como de controles, eran muy pequeñas, se estableció el nivel de significación estadística, en valores de  $p < 0,01$ .

## RESULTADOS

### 1. Consumo de AH1 durante el primer trimestre del embarazo

En la *Tabla 1* se muestra el consumo durante el primer trimestre del embarazo para cada uno de los tipos de AH1, incluyendo los productos antieméticos con doxilamina, en el periodo estudiado (1977-2008). El total de madres de casos y de controles (última línea de la *Tabla 1*) que utilizaron alguno de los AH1, fue del 11,27 y el 10,97%, respectivamente, una diferencia que no es estadísticamente significativa ( $\chi^2_1 = 1,43$ ;  $p < 0,23$ ). Cuando se compara la utilización de todos los fármacos AH1 de esta tabla entre las madres de casos y de controles, la ji-cuadrado (con 8 grados de libertad) tiene una significación estadística de 0,05, que no alcanza el nivel de significación establecido en este trabajo.

**Tabla 1. Frecuencia (%) del uso de los diferentes grupos de fármacos AH1 y los dos antieméticos con doxilamina por las madres de Casos y Controles**

Fármacos	Recién nacidos con defectos congénitos (Casos)			Recién nacidos sin defectos congénitos (Controles)		
	Expuestos	TOTAL	%	Expuestos	TOTAL	%
Merbental® (a)	838	8.136	10,30	805	8.043	10,01
Cariban® (b)	2.803	24.926	11,24	2.672	24.222	11,03
Etanolaminas (incluyendo Cariban®)	2.853	33.189	8,60	2.711	32.371	8,37
Etanolaminas (excluyendo Cariban®)	18	33.215	0,05	9	32.372	0,03
Alquilaminas	11	33.198	0,03	17	32.372	0,05
Etilendiaminas	1	33.200	0,003	0	32.372	—
Fenotiazinas	21	33.198	0,06	13	32.373	0,04
Piperazinas	4	33.200	0,01	5	32.373	0,02
Piperidinas + Otros AH1	14	33.199	0,04	2	32.373	0,006
<b>TOTAL</b>	<b>3.725</b>	<b>33.056</b>	<b>11,27</b>	<b>3.540</b>	<b>32.258</b>	<b>10,97</b>

$\chi^2_8 = 15,25$ ;  $p = 0,05$ .

(a) Utilizado durante el periodo 1977-1984.

(b) Utilizado durante el periodo 1984-2008.

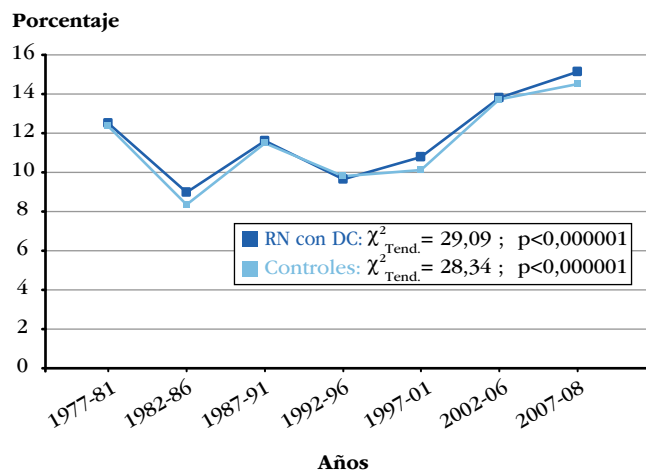


En la misma **Tabla 1**, se aprecia claramente que el AH1 más utilizado durante el primer trimestre de gestación es la doxilamina en combinación con piridoxina en un producto antiemético. Se observan frecuencias de uso similares en casos y controles, tanto en el primero de tales productos, el Merbental® (10,30% en madres de casos y 10,01% en las de controles), como en el Cariban® (11,24% y 11,03%, respectivamente). Los otros seis subgrupos de AH1 de la **Tabla 1** (teniendo en cuenta que los datos sobre etanolaminas se presentan desglosados según si se incluye o no el Cariban®), empleados todos para el control de problemas alérgicos, muestran un consumo muy inferior. Sin embargo, si comparamos el consumo entre las madres de casos y controles de los seis últimos grupos de AH1, obtenemos  $\chi^2_5=12,17$ , con un valor de  $p=0,03$ . Aunque este valor no alcanza el nivel de significación establecido, es posible que su acercamiento al mismo se deba a que las madres de los casos utilizaron piperidinas+otros 6,67 veces más que las madres de los controles.

## 2. Consumo por años y por comunidades autónomas

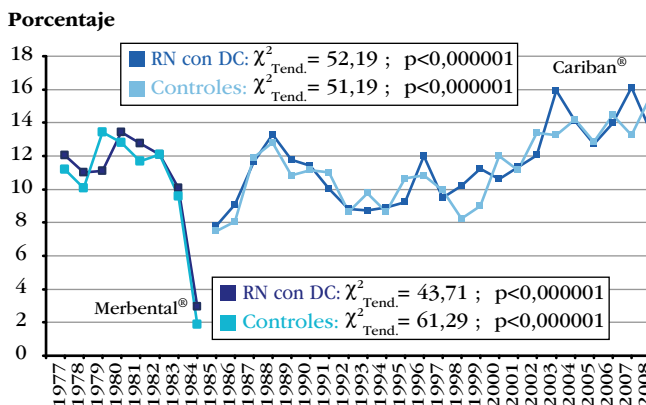
En la **Gráfica 1**, se muestra la distribución en siete estratos de años del porcentaje de madres de casos y controles que durante el primer trimestre del embarazo utilizaron algún AH1 (de cualquier tipo, incluyendo los dos antieméticos). Como se observa claramente, la utilización de estos fármacos muestra una evolución creciente a lo largo del tiempo, que es estadísticamente muy significativa ( $p<0,000001$ ). Además, como se muestra en la **Tabla 1**, la doxilamina es el AH1 más utilizado durante el primer trimestre del embarazo, por lo que la distribución de la **Gráfica 1**, está fuertemente determinada por el uso de la doxilamina contenida en el Merbental®/Cariban®. Por otra parte, las gráficas de los casos y las de los controles van imbricadas, lo que concuerda con lo observado en la **Tabla 1**. El hecho de que se observe el mismo consumo entre las madres de los casos y las de los controles sugiere que estos fármacos, considerados globalmente, no implican un incremento del riesgo para defectos congénitos.

**Gráfica 1.** Evolución de la proporción de madres que utilizaron Antihistamínicos (incluye los dos antieméticos que contienen doxilamina), durante el primer trimestre de gestación, por quinquenios (Periodo: 1977-2008)

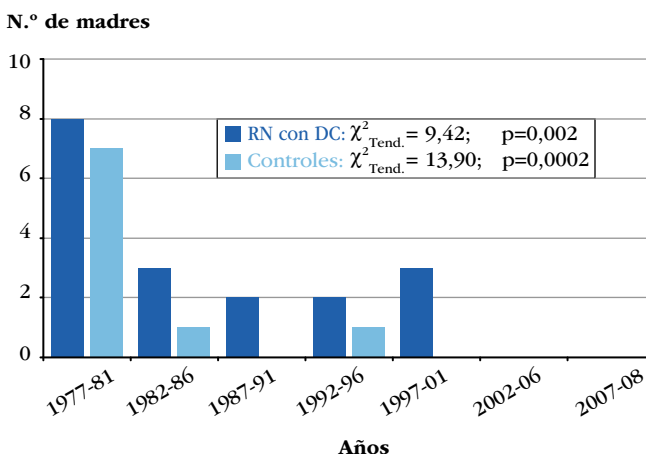


En la **Gráfica 2**, se han distribuido sólo los dos antieméticos con doxilamina, y se aprecia claramente que desde que el Cariban® estuvo disponible en el mercado, su utilización durante el embarazo rápidamente alcanzó los niveles que tenía el Merbental®, superándolos en los últimos años. El resto de los grupos son muy poco utilizados, por lo que es difícil analizar su consumo por años. Por ello en las **Gráficas 3 a 7** se han representado el número total de madres de casos y de controles que los utilizaron, en estratos de años. Como todas las gráficas tienen la misma escala, a simple vista se aprecia cómo se han utilizado los distintos AH1 en los diferentes grupos de años.

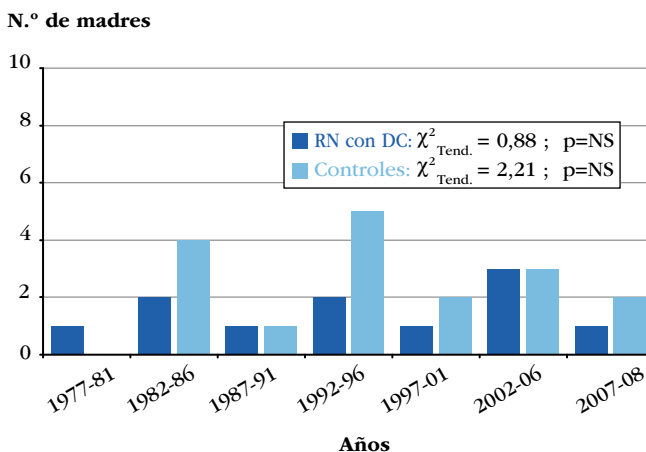
Gráfica 2. Evolución temporal del porcentaje de madres que utilizaron doxilamina como antiemético (Merbental® entre 1977-1984) y (Cariban® entre 1985-2008), durante el primer trimestre de gestación



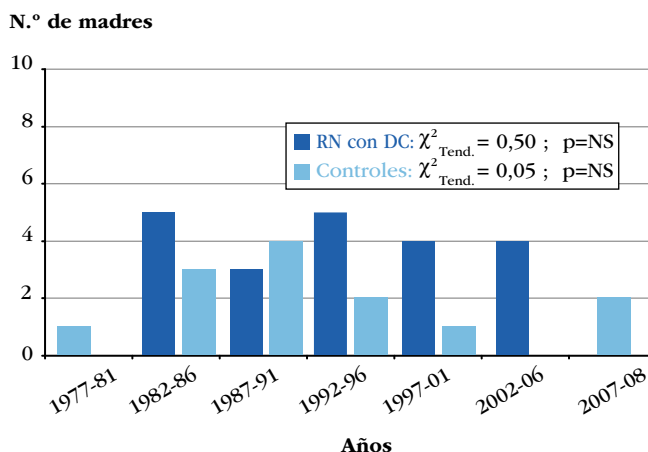
Gráfica 3. Distribución temporal del número de madres que utilizaron etanolaminas (excluyendo doxilamina), durante el primer trimestre de gestación, por quinquenios (periodo: 1977-2008)



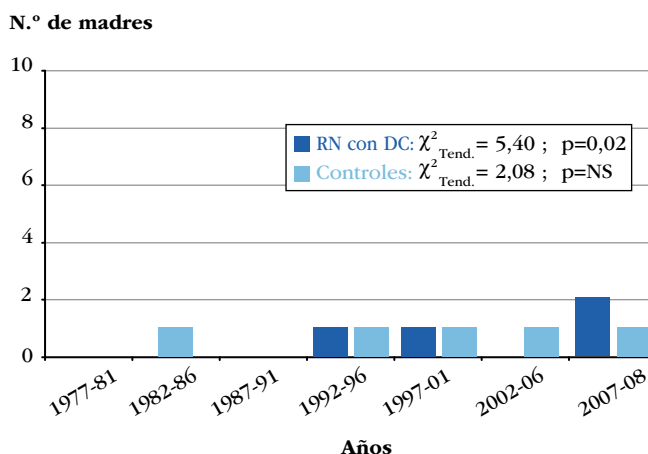
Gráfica 4. Distribución del número de madres que utilizaron alquilaminas, durante el primer trimestre de gestación por quinquenios (periodo: 1977-2008)



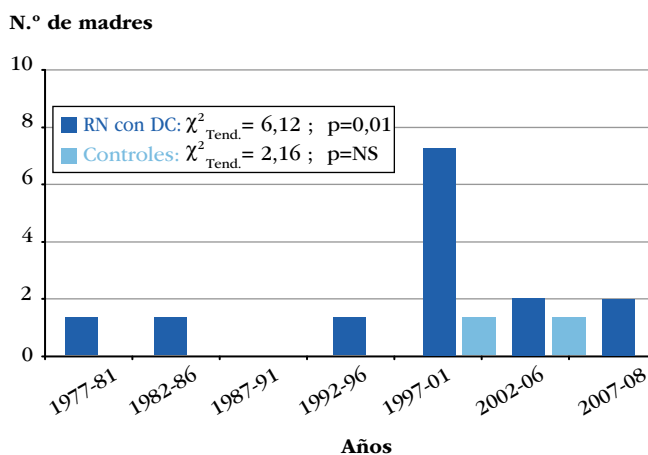
Gráfica 5. Distribución del número de madres que utilizaron fenotiazinas, durante el primer trimestre de gestación por quinquenios (periodo: 1977-2008)



Gráfica 6. Distribución del número de madres que utilizaron piperazinas, durante el primer trimestre de gestación por quinquenios (periodo: 1977-2008)



Gráfica 7. Distribución del número de madres que utilizaron piperidinas + otros antihistamínicos, durante el primer trimestre de gestación, por quinquenios (periodo: 1977-2008)



En cuanto a la utilización de estos productos durante el embarazo por comunidades autónomas, en la **Tabla 2** se muestra el total de las madres de casos y controles que usaron cualquiera de los AH1 (incluyendo los dos antieméticos) en cada comunidad. Como queda claro en la tabla, los resultados en ambos grupos de madres muestran variaciones entre las comunidades que son estadísticamente muy significativas ( $p < 0,0000001$ ). Se puede destacar que las comunidades con mayor utilización son Andalucía (19,13% de las madres de casos, y el 20,66% en las de controles), seguida por la Región de Murcia (16,35% y 15,49%, respectivamente) y la Comunidad Valenciana (15,67% y 15,88%, respectivamente). Por otro lado, las que tienen menor consumo son Cantabria (5,72% y 4,52%), Galicia (4,84% y 6,10%), el Principado de Asturias (5,61% y 6,51%) y el País Vasco (5,73% y 6,15%).

**Tabla 2. Consumo de AH1 y de los antieméticos Merbental®/Cariban®, durante el primer trimestre del embarazo por comunidades autónomas**

Comunidades Autónomas	Madres de RN con defectos congénitos (Casos)			Madres de RN sin defectos congénitos (Controles)		
	Total	Expuestos		Total	Expuestos	
		Sí	%		Sí	%
Andalucía	3.481	666	19,13	3.407	704	20,66
Aragón	315	24	7,62	310	23	7,42
Principado de Asturias	749	42	5,61	722	47	6,51
Islas Baleares	437	37	8,47	416	33	7,93
Canarias	1.030	108	10,49	971	107	11,02
Cantabria	909	52	5,72	908	41	4,52
Castilla-La Mancha	5.579	721	12,92	5.304	689	12,99
Castilla y León	4.176	331	7,93	4.132	300	7,26
Cataluña	4.505	441	9,79	4.395	450	10,24
Comunidad Valenciana	1.812	284	15,67	1.744	277	15,88
Extremadura	2.351	246	10,46	2.284	216	9,46
Galicia	2.129	103	4,84	2.082	127	6,10
La Rioja	817	102	12,48	819	80	9,77
Comunidad de Madrid	2.299	223	9,70	2.266	187	8,25
Región de Murcia	3.101	507	16,35	3.014	467	15,49
Comunidad Foral de Navarra	910	122	13,41	882	90	10,20
País Vasco	3.037	174	5,73	3.006	185	6,15
TOTAL	37.637	4.183	11,11	36.662	4.023	10,97
$\chi^2$ homogeneidad=	65,54; $p < 0,0000001$			70,75; $p < 0,0000001$		

No obstante, dado que en la **Tabla 1** se observaba que la máxima utilización se producía en los antieméticos, en la **Tabla 3** se muestra la utilización por comunidades de los AH1 excluyendo los antieméticos. Mientras que la utilización de estos AH1 por las madres de los casos difiere significativamente entre las distintas comunidades ( $\chi^2_{16} = 43,05$ ;  $p < 0,0003$ ), no se aprecian tales diferencias entre las madres controles ( $\chi^2_{16} = 9,49$ ;  $p = \text{NS}$ ), posiblemente debido al menor uso de antihistamínicos en estas madres. Esta diferencia se observa también en la comparación de los dos totales (penúltima fila de la **Tabla 3**), cuya significación tiene un valor de  $p < 0,004$ . Estos resultados, de nuevo parecen sugerir que los AH1, o alguno de ellos, podrían tener algún efecto negativo sobre el desarrollo embrionario.

**Tabla 3. Consumo de AH1 (excluyendo Merbental®/Cariban®), durante el primer trimestre del embarazo por comunidades autónomas**

Comunidades Autónomas	Madres de RN con defectos congénitos (Casos)			Madres de RN sin defectos congénitos (Controles)		
	Total	Expuestos		Total	Expuestos	
		Sí	%		Sí	%
Andalucía	3.516	3	0,09	3.431	6	0,17
Aragón	315	2	0,63	311	0	—
Principado de Asturias	749	1	0,13	722	0	—
Islas Baleares	439	3	0,68	419	0	—
Islas Canarias	1.029	3	0,29	973	2	0,21
Cantabria	910	4	0,44	908	1	0,11
Castilla-La Mancha	5.599	15	0,27	5.317	9	0,17
Castilla y León	4.189	2	0,05	4.138	5	0,12
Cataluña	4.526	10	0,22	4.418	6	0,14
Comunidad Valenciana	1.821	8	0,44	1.746	1	0,06
Extremadura	2.350	5	0,21	2.292	3	0,13
Galicia	2.136	4	0,19	2.101	0	—
La Rioja	830	2	0,24	824	1	0,12
Comunidad de Madrid	2.311	5	0,22	2.277	3	0,13
Región de Murcia	3.095	2	0,06	3.001	4	0,13
Comunidad Foral de Navarra	914	8	0,88	889	2	0,22
País Vasco	3.062	8	0,26	3.024	7	0,23
TOTAL	37.791	85	0,22	36.791	50	0,14
$\chi^2$ homogeneidad=	43,05; p<0,0003			9,49; p=0,89; NS		

### 3. Riesgo crudo global para defectos congénitos

En la *Tabla 4* se muestran los valores globales (o crudos) de los riesgos para defectos congénitos, derivados de la exposición durante el primer trimestre a cada uno de los subgrupos estudiados. Los dos preparados farmacéuticos conteniendo doxilamina+piridoxina, utilizados durante el primer trimestre de la gestación como antiemético, no muestran incremento del riesgo para defectos congénitos (OR=1,03; p=0,54, y OR=1,02; p=0,45, para Merbental® y Cariban®, respectivamente). Lógicamente, tampoco existe incremento del riesgo para el grupo del total de Etanolaminas incluyendo el Cariban® (OR=1,03; p=0,31), sin duda porque la inmensa mayoría de las madres de este grupo utilizaron Cariban®.

En lo que respecta a los subgrupos restantes de la *Tabla 4*, utilizados para el control de procesos alérgicos, todos menos uno, muestran valores de riesgo cuya magnitud está muy próxima a la unidad, oscilando el valor de OR entre 0,63 y 1,95, y ninguno muestra significación estadística. La única excepción se produce en el grupo de las “Piperidinas+otros”, que tienen un valor de riesgo crudo de OR= 6,83 (IC 95%: 1,49-43,45), y p=0,003. Es difícil interpretar este resultado de las “Piperidinas+otros”, porque las muestras de expuestos en casos y controles son muy pequeñas. Esto implica que no se pueden hacer análisis multivariados para controlar posibles factores de confusión y/o interacción, por lo que no se puede descartar que este resultado se deba al efecto confusor de factores no controlados. Al estudiar el riesgo global para todos los AH1 excluyendo Merbental®/Cariban®, se obtiene un valor del riesgo de 1,66 (IC 95%: 1,15-2,38).

**Tabla 4. Análisis del riesgo global para defectos congénitos, de la exposición a los antieméticos con doxilamina Merbental® y Cariban® y los antihistamínicos H<sub>1</sub> durante el primer trimestre de la gestación**

	Casos Expuestos		Controles Expuestos		OR <sub>Global</sub>	IC 95%	Valor P
	Sí	No	Sí	No			
	<b>Antieméticos</b>						
- Merbental®	838	7.298	805	7.238	1,03	0,93 – 1,14	0,54
- Cariban®	2.803	22.123	2.672	21.550	1,02	0,97 – 1,08	0,45
<b>Antihistamínicos</b>							
- Etanolaminas (incluye Cariban®)	2.853	30.336	2.711	29.660	1,03	0,97 – 1,09	0,31
<b>Resto(*) de Antihistamínicos</b>							
- Etanolaminas	18	33.197	9	32.363	1,95	0,83 – 4,68	0,096
- Alquilaminas	11	33.187	17	32.355	0,63	0,28 – 1,42	0,23
- Etilendiaminas	1	33.199	0	32.372	—	—	1,00
- Fenotiacinas	21	33.177	13	32.360	1,58	0,75 – 3,32	0,19
- Piperazinas	4	33.196	5	32.368	0,78	0,18 – 3,33	0,75
- Piperidinas+otros	14	33.185	2	32.371	6,83	1,49 – 43,45	0,003

(\*) Excepcionalmente Merbental® y Cariban®.

## DISCUSIÓN

Cuando se habla de fármacos AH1 y gestación, es necesario distinguir dos grupos diferentes, en relación con la indicación clínica para la cual se emplean: a) aquellos utilizados por la población general para el control de los problemas alérgicos o como sedantes; y b) los indicados específicamente para aliviar los síntomas de las náuseas/vómitos en mujeres embarazadas. En este último grupo, se encuentra la doxilamina, que en combinación con la piridoxina (Vitamina B<sub>6</sub>) se considera el antiemético de elección durante la gestación.

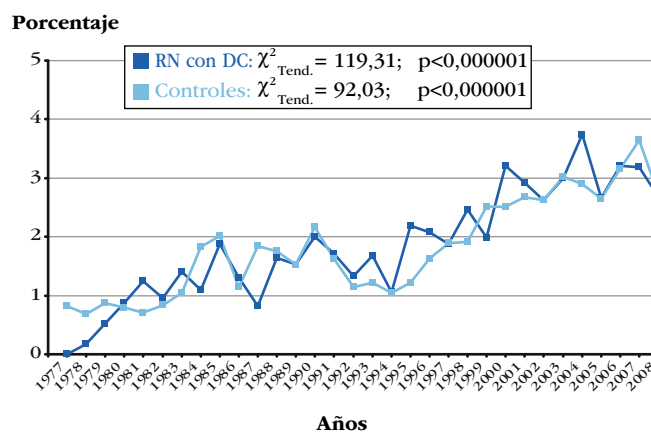
### 1. Antieméticos

Como ya se comentó en la introducción, la combinación de doxilamina con piridoxina (en dos fármacos de aparición sucesiva: el Bendectin®/Merbental®, y luego el Cariban®) ha sido muy estudiada desde mediados del siglo XX, a raíz de la sospecha que surgió de una posible relación con un incremento del riesgo para malformaciones congénitas, aunque no se pudo demostrar dicho efecto mediante diferentes tipos de estudios epidemiológicos<sup>8,9,27</sup>. De hecho, tanto en Canadá como en Europa, esta combinación ha seguido comercializada con la indicación clínica del control de las náuseas y vómitos propios de la gestación, al considerarse que no incrementa el riesgo para defectos congénitos<sup>9</sup>. Esta conclusión se obtiene también en este trabajo para la exposición durante el primer trimestre del embarazo, y ello justifica que esta combinación (doxilamina más piridoxina), sea el antiemético de primera elección durante el embarazo. No obstante, en aquellas mujeres que no logran controlar los vómitos con esta combinación, se debe buscar otra alternativa que controle la hiperemesis gravídica, ya que ésta también supone un riesgo, sobre todo si llega a comprometer el estado nutricional o de hidratación de la embarazada. Hay estudios en los que se han observado efectos adversos en el binomio madre-hijo, cuando no se controló la emesis gravídica mediante un tratamiento farmacológico<sup>28,29</sup>. Por tanto, es muy importante clarificar que en esos casos se pueden utilizar otras alternativas antieméticas como la metoclopramida o los antagonistas de receptores de 5-HT<sub>3</sub>, sobre los que tampoco hay evidencias de riesgo teratogénico<sup>30,31</sup>. De hecho, se considera que son los antieméticos de segunda opción para el grupo de mujeres en las que no se consigue el control de la emesis con la doxilamina+piridoxina. Incluso, algunos autores proponen el uso de otros AH1 como prometazina y dimenhidrinato cuando fallen los tratamientos ya comentados<sup>32</sup>.

## 2. Antihistamínicos

Es un hecho ampliamente conocido que los procesos alérgicos de cualquier tipo, están aumentando de forma exponencial en la población, por lo que cabría pensar que ocurriría igual en las mujeres embarazadas. En efecto, en este trabajo se observa (Gráfica 8) que el porcentaje de madres, tanto de casos como de controles, que tuvieron algún problema alérgico durante el embarazo, muestra una progresión creciente a lo largo de los años que es estadísticamente muy significativa. Así, durante los primeros 6 años de la Gráfica 8, el promedio de las madres que tuvieron estos procesos no llegó a alcanzar el 1%, a partir de este año se inicia un pequeño incremento que, con oscilaciones, se mantiene entre un 1,04% y 2,17% hasta el año 1995, y desde 1996 se inicia un incremento progresivo hasta alcanzar un valor máximo del 3,74%.

**Gráfica 8. Distribución anual del porcentaje de madres de casos y controles que tuvieron algún proceso alérgico durante el embarazo**



En relación con los fármacos AH1 cuya indicación clínica es el control de los procesos alérgicos, llama la atención la baja utilización durante el embarazo. De hecho, de las madres incluidas en este trabajo, entre un total de 32.403 madres de casos y 31.691 de las de controles que tenían especificados los datos tanto de antihistamínicos como de haber tenido algún proceso alérgico, 602 (1,86%) y 577 (1,82%) respectivamente, tuvieron alguno de tales procesos durante el embarazo. Sin embargo, de esas madres con alergias, el 82,05% y el 84,40% respectivamente, no siguieron un tratamiento con antihistamínicos. Es posible que utilizaran algún tratamiento con otro tipo de fármacos, que quizá no fueran los más adecuados para el embarazo. Ya se ha comentado antes que el propio proceso alérgico se ha relacionado con efectos adversos sobre el embrión y feto<sup>19,21,28,29,33-37</sup>, aunque posiblemente relacionados con los procesos más graves. Además, hay ya muchos trabajos sobre los mecanismos que alteran el equilibrio de las complejas interacciones genes-ambiente en relación con el sistema inmune, que predispone al desarrollo de los procesos alérgicos<sup>38,39</sup>. De hecho, se ha mostrado que la activación adecuada de las células del sistema inmune innato a través de receptores de reconocimiento de patrones, tiene un papel crucial en la configuración del sistema inmune y supresión del desarrollo de las respuestas inmunes mediadas por Th2. Unos procesos que comienzan a configurarse durante el desarrollo prenatal y continúan durante el desarrollo postnatal temprano.

En relación con el potencial efecto de los fármacos AH1 utilizados para el control de los procesos alérgicos, algunos autores han sugerido una posible relación entre algunos de ellos y un incremento del riesgo para defectos congénitos u otros efectos adversos para el desarrollo embrionario/fetal, tanto en seres humanos como en animales de experimentación, aunque con resultados contradictorios, siendo el más constante de los observados el retraso del crecimiento intrauterino, más que la relación con malformaciones<sup>19,21,33-37</sup>. Sin embargo, las Alquilaminas (como la clorfeniramina), las Etanolaminas (como la difenhidramina o doxilamina), las Piperazinas (como la cetirizina),

y los derivados de las Fenotiacinas, no se han relacionado con defectos congénitos, resultados que son concordantes con los de este trabajo<sup>8,9,20,27,34,35</sup>.

No obstante, el grupo de las Piperidinas de segunda generación (como el astemizol, la terfenadina, la loratadina o la ebastina) ha sido uno de los más controvertidos en cuanto a sus posibles efectos adversos sobre el producto de la concepción tanto en animales<sup>36,37</sup> como en los seres humanos, sobre todo en los últimos años en relación con la loratadina. En el año 2001 se publicó un trabajo estableciendo una posible asociación entre la exposición prenatal a loratadina y un incremento del riesgo para hipospadias en los niños recién nacidos<sup>21</sup>. Desde ese momento son muchos los trabajos realizados con diferentes diseños (observaciones clínicas, estudios epidemiológicos y meta-análisis), incluso de los mismos autores que hicieron el primer trabajo<sup>21</sup>, en los que no se confirmó esa relación ni otros efectos teratogénicos de la loratadina<sup>16, 22-24, 40-43</sup>. En este trabajo se ha observado un incremento del riesgo (sin controlar factores de confusión) para defectos congénitos en general, en relación con la exposición prenatal a Piperidinas. Sin embargo, los casos expuestos no mostraban un patrón uniforme en cuanto a los tipos de Piperidinas que usaron sus madres ni los defectos congénitos que presentaban. Además, como ya se ha comentado, el tamaño de las muestras de los recién nacidos no permitía realizar el análisis controlando otros factores que pudieran confundir los resultados. Por tanto, teniendo en cuenta esos aspectos de este estudio y las observaciones de los trabajos recientes antes comentados, consideramos que no hay evidencias suficientes para asumir que las Piperidinas, o alguna de ellas, sea un teratógeno humano. A pesar de todo, y sólo por prudencia, no se debería elegir una Piperidina como primera opción durante el embarazo, sino cuando han fallado otras alternativas que se consideran seguras. Igualmente se deben realizar más estudios sobre este grupo de AH1, cuando los tamaños de las muestras permitan análisis multivariados, controlando interacciones y posibles factores de confusión.

### 3. Consumo por CC.AA.

Por último, conocer cómo se están consumiendo los AH1 en las diferentes comunidades autónomas, es una información de gran utilidad. Mucho más si va precedida por la valoración de los potenciales efectos que puede tener no sólo el tratamiento con esos medicamentos, sino las consecuencias que podrían derivarse de no usarlos para controlar la patología en la mujer embarazada. En la [Tabla 3](#), se observa que en todas las comunidades la proporción de madres expuestas a AH1 es bajísima. Esto sugiere que podrían estar siendo tratados sólo los procesos alérgicos más graves y, posiblemente, no todos; pero también, que se podría estar evitando medicar con AH1 durante el embarazo, por miedo a un potencial riesgo teratogénico. Por ello, es importante recordar que una alergia da lugar a un proceso inflamatorio que se produce por una alteración del equilibrio del sistema inmunológico en su respuesta a un agente ambiental. Si ese proceso es leve, lo más probable es que no tenga efectos importantes sobre el desarrollo embrionario, pero también hay que cuidar el bienestar de la madre prescribiéndole un tratamiento adecuado. Sin embargo, si el proceso es más generalizado y grave, aunque no comprometa la vida materna, si no se trata podría afectar al desarrollo y crecimiento del embrión y feto. Y hay que recordar que un retraso del crecimiento fetal se considera que es un defecto congénito importante; de hecho ya se ha relacionado con la aparición de diferentes enfermedades durante la infancia y la vida adulta, tales como asma y diabetes, entre otras.

Por consiguiente, existiendo fármacos AH1 seguros (es decir, que no incrementan el riesgo que tiene cada pareja para que el hijo nazca con defectos), que controlan estos procesos, no existe justificación alguna para dejar sin tratar los procesos alérgicos en una mujer por el hecho de estar embarazada, o que pudiera estarlo. Por ahora, y sólo como una medida de prudencia, según ya se ha comentado, el grupo de las Piperidinas no se debería usar como primera opción durante el embarazo, aunque si éstas fueran las únicas a las que responde una mujer embarazada, se deben utilizar y, como para cualquier otro fármaco, partiendo siempre de las dosis mínimas y subirlas si es necesario hasta que se alcance el efecto terapéutico.



## REFERENCIAS

1. Presa J. H1 Antihistamines: a review. *Alergol Inmunol Clin*. 1999; 5(14): 300-312.
2. Leza JC, Lorenzo P. Efectos centrales de los fármacos antihistamínicos. *Med Clin*. 1993; 101(1):24-27.
3. Montes Montes J, Flores Flores J, Alfonso Barrón E. Histamina, receptores y antagonistas. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2005; 68(3):104-109.
4. Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 2006. Ed. McGraw-Hill Interamericana. pp.:629-642.
5. Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 11:146-152.
6. Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46:581-589.
7. Werler MM, Mitchell AA, Hernández-Díaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 771-777.
8. Ornstein M, Einarson A, Koren G. Bendectin for morning sickness: A Canadian follow-up of an American tragedy. *Reprod Toxicol*. 1995; 9 (1):1-6.
9. Brent RL. Bendectin: Review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reprod Toxicol*. 1995;9(4):337-349.
10. King CTG, Howell J. Teratogenic effect of buclizine and hydroxyzine in the rat and chlorcyclizine in the mouse. *Am J Obstet Gynecol*. 1966; 95:109-111.
11. King CTG, Weaver SA, Narrod SA. Antihistamines and teratogenicity in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1965; 147:391-398.
12. Saxen I. Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet*. 1974; 1:407-408.
13. Moraes AP, Schwarz A, Spinoso HS, Florio JC, Bernardi MM. Maternal exposure to diphenhydramine during the fetal period in rats: Effects on physical and neurobehavioral development and on neurochemical parameters. *Neurotoxicol Teratol*. 2004; 26:681-692.
14. Willingham E, Agras K, Vilela M, Baskin LS. Loratadine exerts estrogen-like effects and disrupts penile development in the mouse. *J Urol*. 2006; 175:723-726.
15. King CTG. Teratogenic effects of meclizine hydrochloride on the rat. *Science*. 1963; 141:353-355.
16. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, Moerman L, Arnon J, Wajnberg R, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:1239-1243.
17. Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri JD, Baillie M, Koren G. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997; 78:183-186.
18. Källén B, Mottet I. Delivery outcome after the use of meclizine in early pregnancy. *Eur J Epidemiol*. 2003; 18:665-669.
19. Dunn DW, Reynolds J. Neonatal withdrawal symptoms associated with 'T's and blues' (pentazocine and tripeleennamine). *Am J Dis Child*. 1982; 136:644-645.
20. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: Meta-analysis. *Am J Perinatol*. 1997; 14(3):119-124.
21. Källén B, Olausson PO. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? *Int J Risk Saf Med*. 2001; 14:115-119.
22. Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, Bar-Oz B, Berkovitch M, Addis A, Jovanovski E, Schüler-Faccini L, Koren G. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:479-483.
23. Pedersen L, Nørgaard M, Skriver MV, Olsen J, Sørensen HT. Prenatal exposure to loratadine in children with hypospadias: a nested case-control study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Ther*. 2006; 13:320-324.
24. Källén B, Olausson PO. No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy. *Int J Med Sci*. 2006; 3(3):106-107.
25. Martínez-Frías ML. Primary developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet*. 1995; 56:374-381.
26. Martínez-Frías ML. Postmarketing analysis of medicines: Methodology and value of the Spanish case control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Saf*. 2007; 30(4):307-316.

27. Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA. Developmental toxicity evaluation of Bendectin in CD rats. *Teratology*. 1988; 37(6):539-552.
28. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, Torrance GW. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5):220-227.
29. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5):256-261.
30. Berkovitch M, Elbirt D, Addis A, Schuler-Faccini L, Ornoy A. Fetal effects of metoclopramide therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *N Engl J Med*. 2000; 343:455-456.
31. Koren G, Levichek Z. The teratogenicity of drugs for nausea and vomiting of pregnancy: Perceived versus true risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5):248-252.
32. Biringer A. Antinauseants in pregnancy: Teratogens or not? *Can Fam Physician*. 1984; 30:2123-2125.
33. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnoll SH. Pentazocine and tripeleennamine ('T's and blue's'): effects on the fetus and neonate. *Dev Pharmacol Ther*. 1983; 6:162-169.
34. Weber-Choendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2008; 26:19-23.
35. Shapiro S, Kaufman DW, Rosenberg L, Slone D, Monson RR, Siskind V, Heinonen OP. Meclizine in pregnancy in relation to congenital malformations. *BMJ*. 1978; 25:483.
36. Almeida RG, Florio JC, Spinosa HS, Bernardi MM. Comparative effects of maternal prenatal and postnatal exposures to astemizole on reproductive parameters of rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2002; 24:255-265.
37. Almeida RG, Massoco CO, Spinosa HS, Bernardi MM. Perinatal astemizole exposure in the rat throughout gestation: Long-term behavioral and anatomic effects associated with reproduction. *Comp Biochem Physiol*. 1996; 114:123-127.
38. Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology*. 2007; 212(6):441-452. Epub 2007 Apr 30. Review.
39. Warner JA, Warner JO. Early life events in allergic sensitisation. *Br Med Bull*. 2000;56(4):883-893. Review.
40. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J*. 1971; 1:523-527.
41. Whyatt PL. Astemizole in pregnancy. *Aust Fam Physician*. 1986; 15:382-384.
42. Pastuzak A, Schick B, D'Alimonte D, Donnenfeld A. The safety of astemizole in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98:748-750.
43. Craig-McFeely PM, Acharya NV, Shakir SAW. Evaluation of the safety of fexofenadine from experience gained in general practice use in England in 1997. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 57:313-320.

**V. OTROS RESULTADOS:  
ACTIVIDAD TRASLACIONAL**

---

## Actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2010

### P. Fernández Martín

Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología Clínica. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

### M. Regla García-Benítez

Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología Clínica. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

### M. Monserrat Real Ferrero

Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología Clínica. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

### E. Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

ECEMC. Sección de Epidemiología. 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). Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

### M.L. Martínez-Frías

Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. 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). Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

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

Corresponsal: palfer@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 164-171 (2011)

## Summary

### Title: The activity of the Spanish Teratology Information Services (SITTE and SITE) during the year 2010

We present a summary of the activity of the two Teratology Information Services: SITTE (for health professionals) and SITE (for the general population) during the year 2010. The total number of calls received in both services was 5,087 (814 received by SITTE and 4,273 by SITE). We present the distribution of calls along the years, as well as by the types of health professionals who performed the calls and the types of questions. Also, we show the distribution by different groups of exposures, including maternal diseases and their treatments, professional exposures, life styles, and others. Quantitatively, drug use has been the main reason for these queries. In addition, we have analyzed for the first time, the question regarding paternal diseases, treatments and professional exposures.

**Palabras clave/Key words:** Teratógeno, información, SITTE, SITE, riesgo, defecto congénito / Teratogen, information, SITTE, SITE, risk, congenital defect.

## INTRODUCCIÓN

Es un hecho constatable que, en la actualidad, la población muestra un gran interés por obtener información sobre los temas relacionados con la salud en general y el embarazo en particular. En este sentido, el acceso generalizado a Internet ha favorecido que cualquier persona pueda obtener fácilmente una importante cantidad de información sobre sus problemas de salud, lo que no implica que siempre sea correcta ni bien interpretada. Si en un buscador como *Google* se escribe la palabra “salud” se obtienen más de 600 millones de entradas, con “embarazo” se consiguen más de 52 millones, y si se concreta más “embarazo y fármacos” hay más de 3.600.000 resultados. Por ello, aun siendo Internet un medio con grandes posibilidades para la difusión de información, en relación con los temas de salud se hace indispensable tener un nivel de conocimientos que permita saber seleccionar, entre tanta información, aquella con una calidad contrastada. Cuando ese conocimiento no existe, el usuario profano se sentirá inquieto, confuso y, en el peor de los casos, adquiriría una idea errónea que puede ser altamente perjudicial si la lleva a la práctica.

Para los profesionales sanitarios (médicos, matronas, farmacéuticos...) la cantidad de información publicada sobre el embarazo también es muy extensa. Si en *PubMed* se escribe el término “*pregnancy*” se obtienen unas 35.578 páginas con 20 referencias diferentes en cada página (un total de 711.555 entradas) y si los términos utilizados son “*pregnancy and drugs*” se consiguen 1.169 páginas con 20 reseñas en cada una (un total de 23.366 entradas).

Por todo eso, resulta obvio que tanto para la población general como para los profesionales médicos, tener información de calidad contrastada y actualizada sobre los temas relacionados con el embarazo es una tarea ardua y compleja. De ahí la importancia de la existencia de los Servicios de Información Telefónica (SIT) especializados en los potenciales efectos de los fármacos y otros agentes ambientales durante el embarazo. Estos, que existen en todos los países desarrollados y algunos en vías de desarrollo, suponen un recurso de gran utilidad sanitaria al proporcionar de una forma ágil y rápida, una respuesta efectiva a las demandas tanto del colectivo sanitario de cualquier nivel asistencial, como de la población general. Para ésta, supone la posibilidad de obtener información médica mediante una llamada telefónica independientemente de dónde se encuentre el usuario, evitando desplazamientos innecesarios, y obtener soluciones eficaces en todos los casos. Un aspecto que es especialmente importante para las personas que residen en zonas rurales.

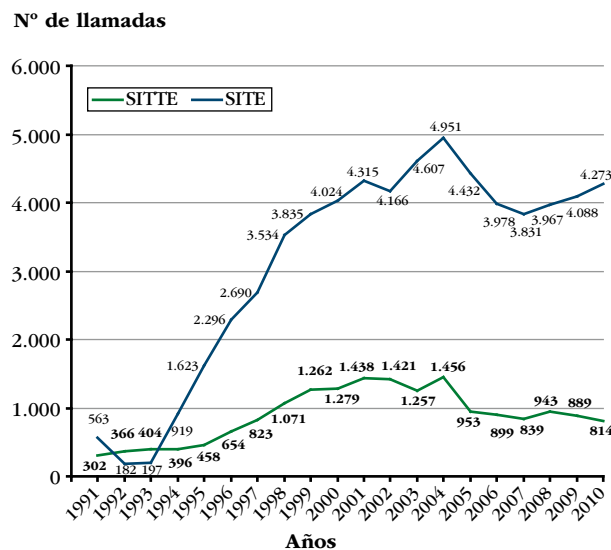
Por todo ello, y especialmente en la situación de crisis económica actual, los SIT han demostrado ser una herramienta sanitaria de una altísima efectividad con un coste tan bajo, que representan las características necesarias para la priorización de su mantenimiento.

## RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA ACTIVIDAD DE LOS DOS SIT DE NUESTRO PAÍS: EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS ESPAÑOL (SITTE) Y EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE), DURANTE EL AÑO 2010

Durante el año 2010 se recibieron un total de 5.087 llamadas, de las cuales **814** se recogieron en el SITTE y **4.273** en el SITE.

Como puede apreciarse en la *Gráfica 1*, la evolución anual en el número de llamadas recibidas no es la misma para ambos servicios. En el SITE se mantiene la tendencia ascendente reiniciada en el año 2008 (tras solucionarse los problemas telefónicos de los años anteriores), habiéndose recibido en el 2010, 185 llamadas más que el año anterior, siendo éste el mayor incremento en el número de llamadas anual de los últimos tres años.

Gráfica 1. Evolución anual del número de llamadas realizadas al SITTE y SITE



Por el contrario, en el SITTE se mantiene la tendencia descendente iniciada en el año 2004, por lo que durante el 2010 se han recibido 75 llamadas menos que en el año anterior.

Esas diferencias se deben a los siguientes motivos. El SITE estuvo financiado desde 1994 por el Real Patronato sobre Discapacidad, que dependía del área de Asuntos Sociales del Ministerio de Trabajo, y más recientemente del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Sin embargo, en el año 2011 los nuevos responsables de este Ministerio decidieron no financiar este Servicio. Y lo mismo para el SITTE, que el año anterior ya se había acordado que lo financiaba el Ministerio de Sanidad para que pudiera ser utilizado por todos los profesionales sanitarios de todo el país. Por tanto, el SITTE sigue atendiendo sólo las llamadas procedentes de las Comunidades Autónomas que han decidido apoyar económicamente este Servicio, aunque esto supone una falta de equidad para las necesidades de muchas parejas de nuestro país, que se debería evitar.

## ACTIVIDAD DEL SERVICIO PARA PROFESIONALES SANITARIOS (SITE)

La distribución por el tipo de usuario que consulta con el SITTE (ver Gráfica 2) se mantiene igual que en años anteriores. Los médicos continúan siendo los profesionales sanitarios que más utilizan el Servicio, con un total de 549 llamadas (67,44%), seguidos por el grupo de Matronas (que incluye fundamentalmente matronas/es, aunque también otras especialidades de la Diplomatura Universitaria en Enfermería) con 215 llamadas (26,41%). Los farmacéuticos son el colectivo sanitario que menos ha utilizado el Servicio, con 50 llamadas (6,14%). Cuando la distribución se hace por especialidades médicas (Gráfica 3) se observa que durante el 2010 han disminuido un poco todas las proporciones excepto la de médicos de atención primaria, que ha seguido el proceso de incremento observado en los años anteriores, pasando del 29,13% del año 2009 al 32,97% en el año 2010.

Los motivos por los que se consulta en cada uno de los dos Servicios se especifican en la Tabla 1. Conviene recordar que en una misma llamada se puede consultar por varios factores (por ejemplo sobre un fármaco, una enfermedad materna y una exposición a rayos X), por lo que el número que aparece en el total de esta tabla es superior al total de llamadas. En este apartado, como viene ocurriendo secularmente, tampoco se han producido variaciones en el SITTE, siendo los fármacos el motivo de consulta más frecuente (65,95%), seguidos por las exposiciones a agentes físicos en el ámbito médico, aunque con una gran diferencia en el porcentaje de consultas (5,50%). Es importante

resaltar que han aumentado el número de llamadas por las exposiciones a agentes químicos en el medio doméstico, que el año pasado fue de 36 (3,62%) y en el año 2010 han sido 58 (4,20%), y las de otros motivos mientras que han disminuido las relacionadas con los estilos de vida, que este año no ha habido preguntas sobre las edades de los padres.

Gráfica 2. Distribución de las llamadas atendidas en el SITTE por tipos de usuarios

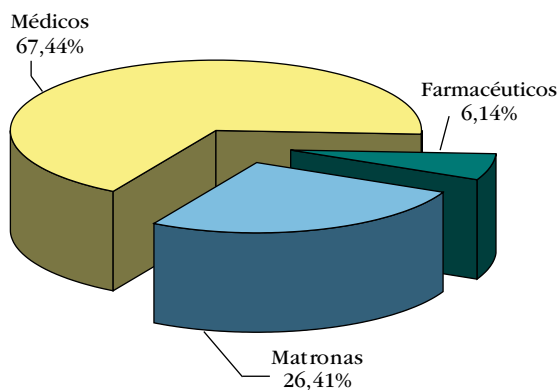
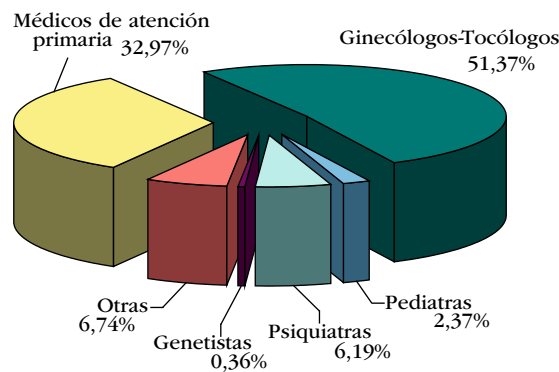


Tabla 1. Clasificación de las llamadas por motivo de consulta

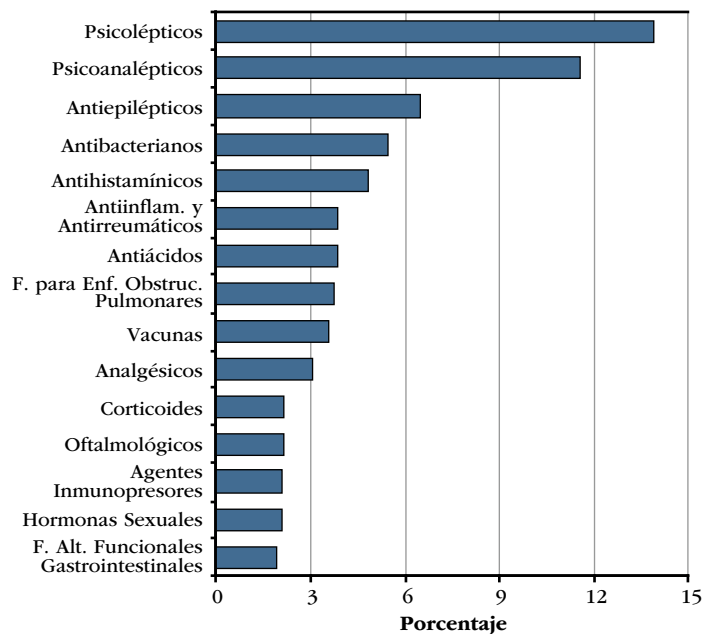
MOTIVO DE CONSULTA	SITTE		SITE	
	N.º	%	N.º	%
<b>Problemas Médicos</b>	<b>678</b>	<b>73,06</b>	<b>2.927</b>	<b>54,87</b>
Medicamentos	612	65,95	2.127	39,88
Enfermedades	15	1,62	632	11,85
Agentes Físicos	51	5,50	168	3,15
<b>Medio Doméstico</b>	<b>58</b>	<b>6,25</b>	<b>610</b>	<b>11,44</b>
Agentes Químicos	39	4,20	331	6,21
Agentes Físicos	18	1,94	246	4,61
Agentes Biológicos	1	0,11	33	0,62
<b>Medio Laboral</b>	<b>32</b>	<b>3,45</b>	<b>200</b>	<b>3,75</b>
Agentes Químicos	20	2,16	101	1,89
Agentes Físicos	10	1,08	95	1,78
Agentes Biológicos	2	0,22	4	0,07
<b>Estilo de Vida</b>	<b>17</b>	<b>1,83</b>	<b>351</b>	<b>6,58</b>
Alcohol	3	0,32	40	0,75
Tabaco	1	0,11	18	0,34
Cafeína	0	0,00	12	0,22
Drogas	2	0,22	13	0,24
Alimentación	11	1,19	268	5,02
<b>Otros Motivos</b>	<b>143</b>	<b>15,41</b>	<b>1.246</b>	<b>23,36</b>
Edad Materna	0	0,00	4	0,07
Exposición Paterna	12	1,29	54	1,01
Problema Genético	12	1,29	47	0,88
Informe General	1	0,11	5	0,09
Diagnóstico Prenatal	17	1,83	278	5,21
Lactancia	19	2,05	52	0,97
Otros	82	8,84	806	15,11
<b>TOTAL MOTIVOS</b>	<b>928</b>	<b>100</b>	<b>5.334</b>	<b>100</b>
<b>TOTAL LLAMADAS</b>	<b>814</b>		<b>4.273</b>	

Gráfica 3. Distribución de las llamadas atendidas en el SITTE por especialidades médicas



La Gráfica 4 muestra los tipos de medicamentos por los que se ha preguntado. Es destacable la gran variedad de fármacos por la que se consulta, que este año ha incluido 79 subgrupos terapéuticos diferentes. Entre esas categorías, como viene ocurriendo desde hace muchos años, los medicamentos que más preocupan al colectivo sanitario son los psicofármacos, cuyos porcentajes por grupos son: psicolépticos (13,93% sobre el total de llamadas realizadas por medicamentos), psicoanalépticos (11,53%) y antiepilépticos (6,47%). El siguiente grupo son los antibacterianos sistémicos (5,47%), seguidos de los antihistamínicos sistémicos (4,81%).

Gráfica 4. Grupos farmacológicos más consultados en el servicio dirigido a profesionales (SITTE)



## ACTIVIDAD DEL SERVICIO PARA LA POBLACIÓN GENERAL (SITE)

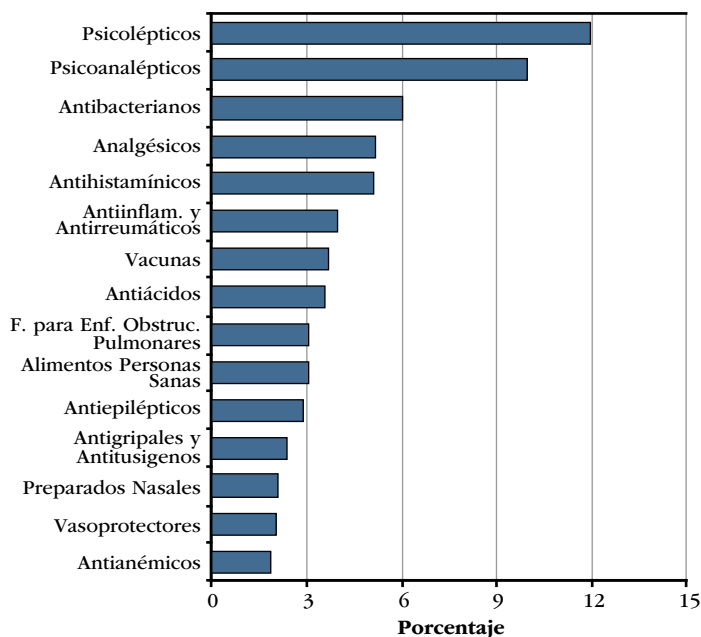
El 86,75% de las 4.273 llamadas recibidas en el SITE durante el año 2010, fue realizado por mujeres que estaban embarazadas en el momento en que realizaban la consulta. Las restantes llamadas se reparten entre los grupos de mujeres que planificaban una gestación (11,25%, 481 llamadas) y el de las mujeres no embarazadas (1,98%, 85 llamadas).

Como se muestra en la Tabla 1, en el SITE los medicamentos también han sido el motivo más frecuente de consulta (39,88%), aunque un poco menor que el año pasado, y



le siguen las enfermedades maternas (11,85%). Sin embargo, la mayor subida del tipo de consultas se refiere a agentes químicos en el medio laboral que representa el 6,21% y el año pasado fue del 5,26% del total de llamadas. Se sigue observando, como en años anteriores, el bajo número de llamadas recibidas preguntando por hábitos tóxicos en las mujeres embarazadas o en las que planifican un embarazo. En este año hubo 83 consultas, de las cuales 40 fueron sobre consumo de alcohol (0,75% sobre el total de consultas recibidas), 18 sobre tabaco (0,34%) y 13 por drogas (0,24% sobre el total). No obstante, del total de 2.785 mujeres con datos especificados a este respecto, alrededor del 30% fumaban, el 9% tomaban bebidas alcohólicas, y el 0,97% tomaban otras drogas.

Gráfica 5. Grupos farmacológicos más consultados en el servicio dirigido a la población general (SITE)



## ESTUDIO SOBRE LAS CONSULTAS REALIZADAS SOBRE EXPOSICIONES PATERNAS

Ha sido una práctica habitual, y aún lo sigue siendo en la mayoría de los casos, que al hacer la estimación del riesgo teratogénico se tienen cuenta casi exclusivamente los factores maternos, olvidando o restando importancia a los paternos. No obstante, desde hace casi dos décadas, se dispone de estudios en los que se observaba una asociación entre la exposición paterna a drogas, alcohol, tabaco o tóxicos (ambientales y/o laborales) y la aparición de efectos adversos sobre el desarrollo fetal<sup>1,2</sup>. Por tanto, y de forma paulatina, se ha ido considerando que los factores paternos no sólo son importantes en lo que respecta a la esterilidad o la infertilidad<sup>3</sup>, sino que también influyen en el bienestar fetal así como en el riesgo para la aparición de enfermedades en la edad adulta<sup>4</sup>.

Para conocer cuál es la preocupación que existe en nuestro medio sobre los riesgos que pueden conllevar las exposiciones paternas para el embarazo, hemos analizado las llamadas recibidas en relación con el padre en el SITTE y SITE, durante el año 2010. Los resultados mostraron que hubo 13 llamadas al SITTE, de las que 12 fueron para preguntar por fármacos utilizados por el padre, siendo 4 de ellas sobre metotrexato y el resto cada una por un fármaco diferente. La otra llamada fue por hepatitis paterna. Por el contrario, en el SITE se recibieron 54 llamadas y se hicieron 56 preguntas por problemas relacionados con el padre. De las consultas, 45 fueron por fármacos paternos: 11 por finasterida, 9 por metotrexato y el resto por diferentes tipos de medicamentos. También hubo 7 preguntas por 7 enfermedades diferentes del padre, y una para cada una de las siguientes exposiciones: agentes físicos por causa médica, exposición a químicos laborales, y por

consumo de cocaína. Estas cifras son semejantes a las de alguno de los SIT de otros países que las han comentado como, por ejemplo, el *Telefono Rosso-Teratology Information Service* (Roma, Italia) en el que las consultas sobre exposiciones paternas representan el 1,2% del total de llamadas anuales<sup>5</sup>.

La finalidad de todos los SIT que existen en el mundo, y también en los dos nuestros (SITTE y SITE), es realizar una valoración global del riesgo teratogénico para un embarazo en concreto teniendo en cuenta las características de cada pareja. Por tanto, se valoran junto al motivo de consulta otros múltiples datos, incluyendo también algunos paternos, como la etnia, el país de origen, la edad y la profesión, y sus exposiciones. Todos estos datos son necesarios para valorar los diferentes riesgos que pueden existir para el desarrollo embrio-fetal. Por ejemplo, la edad paterna avanzada se ha relacionado con un mayor riesgo para la aparición en la descendencia de defectos cardíacos<sup>6</sup>, esquizofrenia<sup>7</sup>, malformaciones congénitas<sup>8</sup> y autismo<sup>9</sup> e, incluso, también para síndrome de Down<sup>10</sup>, si bien, con los datos disponibles actualmente, ese incremento, en general, parece ser pequeño. En relación con la profesión paterna existen varios estudios en los que se ha observado cómo las exposiciones laborales paternas a agentes químicos<sup>11</sup> (plomo, pesticidas...) o factores físicos<sup>12</sup> (como altas dosis de radiaciones ionizantes) pueden ocasionar alteraciones en la cantidad y calidad del esperma, y aumentar el riesgo para abortos espontáneos.

## COMENTARIOS

Los SIT se han desarrollado porque, con los conocimientos científicos actuales, no es suficiente con valorar el fármaco que se puede utilizar durante el embarazo, sino otros muchos aspectos que pueden incrementar el riesgo e, incluso, modificar el efecto de algunos fármacos. Entre ellos, se pueden comentar los efectos de las enfermedades maternas que se han de medicar, porque algunas suponen un serio riesgo para el desarrollo embrionario y/o fetal, si hay historia de abortos previos, las exposiciones ocupacionales de los padres, los estilos de vida y también si en la historia familiar existe algún problema congénito. Además, es importante informarles de todos los factores de riesgo que tenga cada pareja, incluyendo el riesgo poblacional que existe en cada embarazo de todos los seres humanos (y que oscila entre el 3 y 6% según el periodo de detección). La información de todos los potenciales riesgos de cada pareja, es necesaria para establecer las medidas de prevención, pero también porque si estos riesgos no se comentan a las pacientes, y luego tienen un hijo afectado, siempre lo van a atribuir a la medicación.

## REFERENCIAS

1. Colie CF. Male mediated teratogenesis. *Reprod Toxicol*. 1993. 7:3-9.
2. Daniels CR. Between Fathers and Fetuses: The Social Construction of Male Reproduction and the Politics of Fetal Harm. *Signs*. 1997. 22(3):579-616.
3. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010. 365(1546):1697-1712.
4. Martínez-Frías ML. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *J Med Genet*. 2010. 47(2):73-80.
5. De Santis M, Cesari E, Cavalieri A, Ligato MS, Nobili E, Visconti D, Caruso A. Paternal exposure and counselling: experience of a Teratology Information Service. *Reprod Toxicol*. 2008. 26(1):42-46.
6. Olshan AF, Schnitzer PG, Baird PA. Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology*. 1994. 50:80-84.
7. Petersen L, Mortensen PB, Pedersen CB. Paternal age at birth of first child and risk of schizophrenia. *Am J Psychiatr*. 2011. 168(1):82-88.

8. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod.* 2005. 20(11):3173-3177.
9. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, Rabinowitz J, Shulman C, Malaspina D, Lubin G, Knobler HY, Davidson M, Susser E. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(9):1026-1032.
10. Fisch H, Hyubn G, Golden R, Hensle TW, Olsson CA, Liberson GL. The influence of paternal age on Down syndrome. *J Urol* 2003;169(6):2275-2278.
11. Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D, Curtis KM. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol.* 1997. 146(12):1025-1036.
12. Green LM, Dodds L, Miller AB, Tomkins DJ, Li J, Escobar M. Risk of congenital anomalies in children of parents occupationally exposed to low level ionising radiation. *Occup Environ Med.* 1997. 54(9):629-635.

**PÓSTERES PRESENTADOS EN LA XXXIV REUNIÓN ANUAL DEL ECEMC, CELEBRADA EN ALBACETE DURANTE LOS DÍAS 27-29 DE OCTUBRE DE 2011**

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 172-199 (2011)

**P.1 VARIABILIDAD FENOTÍPICA DEL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN. DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS****V. García González<sup>1</sup>, M.C. Carrascosa Romero<sup>2</sup>, J. Suela<sup>4</sup>, E. Gil Pons<sup>3</sup>, A. Rubio Ruiz<sup>1</sup>, M.C. Medina Monz<sup>3</sup>, A. MacDonald<sup>5</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>5,6</sup>**

1. MIR de Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría

3. Servicio de Neonatología-CIP. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

4. Director Técnico, Genomics Laboratory, NIMGenetics. Madrid.

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

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

**Introducción**

El Síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) está causado por deleción distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3), determina retraso del crecimiento pre y postnatal, y anomalías múltiples: craneofaciales (microcefalia, anomalías oculares, fisura labiopalatina, facies de casco griego), renales, cardíacas, afectación neurológica con crisis convulsivas, retraso mental de intensidad variable... Presentamos tres casos de SWH, con diferentes rasgos fenotípicos, retraso mental, y sin otras malformaciones, que requirieron técnicas citogenéticas/moleculares de diferente resolución, lo que dificultó su diagnóstico.

**Casos clínicos****Caso 1**

Niña de 4 años con antecedente de RNPT de 31+6 semanas, CIR con microcefalia (Peso RN: 1.215 g).

**Cariotipo:** 46,XX. **RM Cerebral:** Disgenesia del cuerpo caloso, con disminución de mielinización.**EVOLUCIÓN**

Retraso grave de hitos motóricos con marcada hipotonía, encefalopatía de predominio psíquico, con ausencia de lenguaje expresivo y estereotipias manuales, sugerentes de trastorno de espectro autista (TEA); a los 18 meses inicia convulsiones febriles. EEG: Trazado compatible con encefalopatía difusa inespecífica de grado leve, sin anomalías epileptiformes definidas. **Array-CGH:** Deleción causal en la citobanda 4p16.3, de 2,87 megabases, incluyendo 29 genes OMIM, entre los que destacan los genes *WHSC1* y *WHSC2*.

**Caso 2**

Niña de 12 meses, con antecedente de RNT 38 semanas y síndrome dismórfico: Hipertelorismo, filtrum largo, labio superior fino, nariz bulbosa, microrretrognatia, uñas hipoplásicas. **Ecografía abdominal:** Riñón izquierdo hipoplásico (+/- 1,8 cm de diámetro mayor). **Cariotipo de alta resolución:** 46,XX. **Estudio MLPA normal.**

**EVOLUCIÓN**

Retraso del crecimiento, retraso global del desarrollo con rasgos incipientes de TEA; convulsiones febriles. **Array-CGH:** Deleción 4p16.3 con 3 megabases; región que involucra a los genes críticos *WHSC1* y *2*.

### Caso 3

Niña de 6 años; antecedente de RNPT 34 semanas, BPEG con microcefalia. Presenta fenotipo peculiar en el que destaca microcefalia; ojos con epicantus y hendiduras palpebrales antimongoloides, cejas espesas y sinofridia, pestañas largas; nariz con narinas antevertidas, boca con filtrum largo, labio superior fino y comisuras labiales hacia abajo; orejas de implantación baja. **Cariotipo:** 46,XX.

### EVOLUCIÓN

Retraso psicomotor grave; crisis comiciales febriles a los 3 años, y posteriormente afebriles con actividad epileptiforme. Sospechando S. de Cornelia de Lange, se realiza estudio molecular mediante **MLPA**, con patrón de hibridación normal en las regiones cromosómicas analizadas para el **gen NIPBL** (5p13.1). En el estudio citogenético con amplificación de técnicas **FISH** se demostró deleción terminal del brazo corto del cromosoma 4 desde la banda 4p16.2, y que incluye la región del SWH.

### Conclusiones

Existe gran variabilidad en cuanto a las alteraciones que presenta cada paciente con SWH, características clínicas que además varían con la edad y pueden llevar a un retraso en su reconocimiento/diagnóstico. En nuestros casos destacamos: Bajo peso al nacimiento; fenotipo peculiar con ausencia de otras malformaciones; y a nivel neurológico gran retraso psicomotor posterior con ausencia de lenguaje expresivo y rasgos autistas, todos presentaron convulsiones febriles con EEG normal, y posteriores crisis afebriles con patrón epileptogénico. Debido a que el tamaño de la deleción del brazo corto del cromosoma 4 es diferente en muchos casos, determinadas microdeleciones podrían no ser detectadas con los análisis cromosómicos de alta resolución y requieren estudios adicionales como la FISH y de mayor resolución como el *Array*-CGH para su confirmación.

## P.2 SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN DE EVOLUCIÓN FATAL EN PERIODO NEONATAL

M. Martínez Villar<sup>1</sup>, M. Navarro Martínez<sup>1</sup>, J.M. Cerdán Reina<sup>1</sup>, P. Gras Valentí<sup>1</sup>, D. Montoro Cremades<sup>1</sup>, J.L. Tarazona Fargueta<sup>1</sup>, R. García Martínez<sup>1</sup>, J. González de Dios<sup>1,2</sup>

1. Unidad de Neonatología. Hospital General Universitario de Alicante.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

### Introducción

El síndrome de Wolf- Hirschhorn (SWH) tiene una prevalencia mínima de 1:50.000 recién nacidos. Es causado por una microdeleción distal del brazo corto del cromosoma 4 con alteración de los genes *WHSC1* y *LETM1*. Se caracteriza por unos rasgos craneofaciales típicos, retraso en el crecimiento, hipotonía con ausencia de desarrollo muscular, retraso mental de grado variable y crisis convulsivas. Otros hallazgos son: Alteraciones óseas, cardiopatías congénitas, sordera, malformaciones del tracto urinario y anomalías estructurales cerebrales. El diagnóstico se sospecha por los hallazgos físicos sugestivos de este síndrome, confirmándose con la detección de la deleción distal del brazo corto del cromosoma 4 mediante estudio citogenético convencional (bandeo G), hibridación in situ (FISH) y/o microarray. El manejo de este síndrome se basa en la rehabilitación, logopedia y aprendizaje del lenguaje de signos, tratamiento antiepiléptico profiláctico y tratamiento de las dificultades para la alimentación (gastrostomía o terapia antirreflujo). Presentamos un caso de un recién nacido con diagnóstico prenatal de SWH que falleció a los 15 días de vida.

### Caso clínico

Recién nacido de 41 semanas de gestación con síndrome polimalformativo detectado por diagnóstico prenatal. **Antecedentes familiares** sin interés, madre de 26 años y padre de 32. Sospecha desde la semana 33 por decalaje biométrico en ecografía, junto con hipoplasia renal bilateral, criptorquidia bilateral, III ventrículo dilatado y sospecha de agenesia de cuerpo calloso (confirmada en RMN fetal). Se realizó **amniocentesis:** 46,XY con deleción en brazo corto del cromosoma 4 (Síndrome de Wolf-Hirschhorn). Parto eutócico en la semana 41+1. Nació un varón hipotónico, bradicárdico y sin esfuerzo respiratorio, con Apgar 3-3-7. En la **exploración física:** Peso: 2.580 g (<p5), talla: 49 cm (p25-50) y perímetro craneal: 32,5 cm (<p5). Se objetivó cráneo moldeado y braquicefálico con suturas dehiscentes. Asimetría facial con máscara equimótica derecha y edema facial acompañante; desviación del tabique con raíz nasal ancha (aparición de "casco de guerrero griego"); hendiduras palpebrales antimongoloides, hipertelorismo, pupilas puntiformes;

orejas de implantación baja con pabellones auriculares displásicos y CAEs estrechos; boca pequeña con forma de V invertida, retromicrognatia, encías displásicas y paladar ojival no hendido. Tórax campaniforme con auscultación cardíaca y pulmonar normal. Genitales masculinos con criptorquidia bilateral; ano centrado y permeable. Pies con sindactilia en base de 2º y 3º dedo bilateral. En la **exploración neurológica** destacaba hipotonía global, succión presente pero débil, con reflejos arcaicos lentificados y reactivos a estímulos.

#### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

**Analítica sanguínea** con función renal alterada (urea 98 mg/dl, creatinina 2,57 mg/dl); **Ecografía abdominal**, con riñón izquierdo pequeño y displásico, sin lograrse identificar el derecho; **ecografía cerebral** con hipoplasia de cuerpo caloso; **ecocardiografía** con doble lesión valvular aórtica y pulmonar. El estudio genético de ambos padres fue normal.

#### EVOLUCIÓN

Fue éxitus a los 15 días de vida por insuficiencia respiratoria y no se autorizó la necropsia.

#### Discusión

El SWH es una enfermedad rara y con un pronóstico grave, por lo que es importante conocerla para poder sospecharla. Un tercio de los pacientes fallecen antes de los 2 años de edad por las complicaciones pulmonares y/o cardiológicas. Se han descrito pocos casos con una supervivencia superior a los 10-16 años. El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma mediante técnicas de citogenética molecular: En el 55% de los casos se trata de una delección pura sin otras alteraciones cromosómicas y el 45% restante se trata de translocaciones que afectan también a otros cromosomas. El consejo genético es importante, ya que aproximadamente el 45% de las delecciones son heredadas de un progenitor portador de una translocación y el 55% se producen de novo. Existe una correlación genotipo-fenotipo y pronóstico, en relación con el tamaño de la delección.

### P.3 TRISOMÍA PARCIAL EN REGIÓN CENTROMÉRICA DEL CROMOSOMA 15 Y SÍNDROME DE PRADER WILLI POR DISOMÍA UNIPARENTAL (DUP)

T. Hernández Bertó<sup>1</sup>, M.C. Carrascosa Romero<sup>2</sup>, B. Alfaro Ponce<sup>3</sup>, R. Ruiz Cano<sup>4</sup>, M.L. Quintanilla Mata<sup>5</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>6,7</sup>

1. MIR Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría.

3. Servicio de Neonatología.

4. Servicio de Endocrinología.

5. Servicio de Genética. Hospital General de Albacete.

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

7. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

#### Introducción

Presentamos un caso de Síndrome de Prader-Willi (SPW) debido a disomía uniparental materna y madre portadora de polimorfismo centromérico del cromosoma 15.

#### Caso clínico

RN, mujer (EG: 39 semanas y 1 día); Peso: 2.850 g (p25-50), Long.: 48 cm (p25-50), PC: 35 cm (p75-90). Ingresada para estudio por hipotonía y fenotipo peculiar, en el que destaca hiperplasia gingival con arco mandibular hipoplásico y limitación de la apertura bucal; desviación cubital de manos, e hirsutismo; resto de exploración normal, salvo hipotonía cérvico-axial de origen central.

#### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

**Cariotipo de alta resolución:** 46,XX. **Ecografía cerebral** y **EEG** normales. **RM Cerebral:** Asimetría de hemisferios cerebrales (menor el izquierdo), con disminución de sustancia blanca y aumento de espacio extraaxial, por atrofia cortico subcortical.

## EVOLUCIÓN

A los 8 meses mejora la hipotonía, pero el fenotipo sugiere el SPW (obesidad, manos y pies de pequeño tamaño, hipoplasia de labios menores). Se amplía el **estudio genético**: la FISH con sonda SNRPN para la región 15q11-q13 objetiva una señal en cada uno de los cromosomas 15, por lo que se descarta delección a ese nivel; sin embargo, se aprecian 3 señales correspondientes al centrómero del cromosoma 15. La aplicación de FISH con sondas específicas para la región centromérica del cromosoma 15 (D15Z4) y del cromosoma 13 (D13Z1) [Cytocell] mostró dos señales, correspondientes a cada par. Sin embargo, la sonda específica para la región centromérica del cromosoma 15 (D15Z1) [Vysis], mostró 3 señales (dos de ellas localizadas en cada uno de los cromosomas 15 y la tercera en un cromosoma 13), lo que confirma la trisomía parcial de la región centromérica del cromosoma 15, con cariotipo: 46,XX.ish (D13Z1x2).ish(D15Z4x2).ish(D15Z1x3). **Estudio molecular (MLPA)**: Patrón de metilación anómalo, que coincide con una DUP de las regiones estudiadas, específicas de los síndromes Prader-Willi/Angelman (PWS/AS). **Estudio familiar**: Madre: Trisomía parcial de región centromérica del cromosoma 15: 46,XX.ish (D13Z1x2).ish (D15Z4x2).ish (D15Z1x3); con MLPA patrón normal, sin microdelección ni DUP. Padre: 46, XY.ish (D15Z1x2).

## Comentarios

El 75% de los casos de SPW son causados por delección paterna de la región 15q11-q13 (zona con "imprinting" en el que sólo es activo el alelo procedente del padre, mientras que en el cromosoma materno el alelo está silenciado); siendo las DUP maternas responsables del 20% (se heredan dos cromosomas maternos y ninguno del padre); el 5% restante es debido a alteración en el centro de *imprinting* (se hereda un cromosoma paterno con *imprinting* materno) o a translocación cromosómica del 15q proximal. La presencia de trisomías parciales de regiones centroméricas, se considera un polimorfismo sin repercusiones fenotípicas (al igual que en la madre de nuestra paciente); no obstante, podrían interferir en la meiosis celular generando un mayor riesgo para DUP, como ha podido suceder en el caso expuesto previamente. En los casos familiares de SPW se han referido translocaciones balanceadas del cromosoma 15, e incluso marcadores supernumerarios, que a través de la no disyunción predisponen a la descendencia al SPW, pero no hemos encontrado referencias en la literatura asociando la trisomía del centrómero 15.

## P.4 HERNIA DIAFRAGMÁTICA COMO DEBUT DE UN SÍNDROME DE WAGR ASOCIADO A LITIASIS BILIAR

A. Martínez Carrascal<sup>1</sup>, J. Contreras Suay<sup>1</sup>, S. Rometsch<sup>1</sup>, S. Pardo Esteban<sup>1</sup>, P. Ferrer González<sup>1</sup>, M.J. Rodríguez García<sup>1</sup>, M.L. Gómez<sup>1</sup>, A. Pérez-Aytés<sup>2</sup>, A. MacDonald<sup>3</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>3,4</sup>

1. Servicio de Pediatría. Hospital General de Requena. Valencia.

2. Unidad de Genética. Hospital La Fe. Valencia.

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

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

La hernia diafragmática congénita se suele presentar de forma aislada. No obstante en un 30 % de los casos se asocia a otras anomalías congénitas, síndromes o cromosomopatías. La frecuencia de hernia diafragmática del ECEMC en el año 2009, que fue cuando nació el paciente, era de 0,9 por 10.000 RN.

## Caso clínico

Varón nacido a las 37 semanas de gestación, cesárea urgente por RPM y pérdida de bienestar fetal (deceleraciones en el RCTG). Madre 35 años. G3A1P1. Hermano vivo sano. No patología familiar. Embarazo controlado sin incidencias. Peso: 2.410 (p10-25). Long.: 47 cm (p25-50). PC: 31 (<p5). Apgar 3/5/6. Nace con llanto débil al reanimar con pp y O2 tiende a mayor cianosis por lo que se intuba, mejorando en parte pero manteniendo distrés y altas necesidades de O2. En la radiografía de tórax se evidencia hernia diafragmática derecha. Se estabiliza y traslada a UCIN de referencia. A los 43 días de vida es dado de alta con los diagnósticos de: Hernia diafragmática derecha intervenida, hipoplasia pulmonar, neumotórax persistente y recidivante, hipertensión pulmonar persistente neonatal, APGAR 3/5, hipotensión arterial, anemia, síndrome

de abstinencia a drogas, desnutrición extrauterina, conjuntivitis y testes en conducto inguinal. Por la presencia de secreción conjuntival constante y las malformaciones asociadas, es valorado por Oftalmología, realizando exploración en quirófano bajo sedación y objetivando aniridia bilateral total con presencia de opacidad corneal leve en ambos ojos, junto con catarata posterior puntiforme central en ambos ojos. El Servicio de Genética del Hospital "La Fe" de Valencia, realiza **estudio del gen WT1** con la técnica de **MLPA** donde muestra una microdeleción de 1.5 Mb en la región 11p13 que incluye los genes *WT1* y *PAX6*. Se hace el seguimiento conjunto en nuestro Hospital (Rehabilitación, Ecografías seriadas, Neuropediatría) y el de referencia (Genética Clínica y Oftalmología). En las **ecografías seriadas**, para descartar aparición de tumor de Wilms, se detecta una litiasis biliar no conocida, que mantiene. La **evolución** somatométrica es una grave detención de su desarrollo, junto a retraso psicomotor; tiene cuadro de bronquiolitis y neumonía por Neumococo que precisa ingreso a los 15 meses.

#### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

En el laboratorio del ECEMC, se realiza **cariotipo de alta resolución** en el que se detecta una deleción intersticial del brazo corto de un cromosoma 11 (11p), en la banda p13. Este hallazgo indica que la deleción es de mayor tamaño que la identificada por MLPA, alrededor de 4Mb, afectando por tanto, a mayor número de genes.

#### Comentarios

La asociación de hernia diafragmática y WAGR se ha descrito en 4 publicaciones previas. Aunque es poco frecuente, su explicación patogénica podría ser porque el gen *WT1* en la fase embrionaria se expresa en el mesotelio pleural y abdominal que participa en la formación del diafragma; es de interés que las hernias diafragmáticas congénitas de Bochdalek afectan al diafragma izquierdo en el 80-90% de los casos, por lo que una hernia derecha debe hacernos pensar más en la asociación dentro de un síndrome. Los síndromes de genes contiguos, como el WAGR, posibilitan la explicación patogénica de mecanismos genéticos aún no conocidos, por lo que la asociación de litiasis biliar mantenida desde la etapa neonatal y en un primer momento achacable a las complicaciones perinatales, obliga al intento de explicación genética.

### P.5 SÍNDROME DE JACOBSEN (microdeleción 11q23q24)

J.P. Navarro<sup>1</sup>, A. Verdú<sup>1</sup>, F. López<sup>1</sup>, M.C. Segoviano<sup>1</sup>, P. Rojo<sup>1</sup>, A. Pantoja<sup>1</sup>, A. Ureta<sup>1</sup>, V. Félix<sup>1,2</sup>

1. Unidad Neonatal; Servicio de Neurología Pediátrica; Servicio de Genética Clínica. Hospital Virgen de la Salud, Toledo.
2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

#### Introducción

En 1973, Jacobsen y cols. describieron este síndrome genético causado por una deleción del cromosoma 11, de 7-20 Mb, localizada en 11q23q24. En el 85% de los casos ocurre *de novo* y en el 15% se debe a segregación no equilibrada de una traslocación familiar equilibrada u otros reordenamientos cromosómicos. Los rasgos clínicos más comunes son retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso psicomotor y fenotipo característico.

#### Caso clínico

Varón nacido a las 29 semanas de gestación, peso 1.350 g (p25), talla 38 cm (p25-50). Madre secundigesta, padres sanos, no consanguíneos. Embarazo sin patología intercurrente. Parto por cesárea por sospecha de *abruptio placentae*, amniorrexis 25 horas anteparto con líquido sanguinolento, APGAR 8/9. **Exploración física:** Macrocefalia, frente amplia, labio leporino frustrado (reparado) unilateral derecho, boca en carpa, orejas de implantación baja, raíz nasal ancha, oblicuidad antimongoloide de los ojos.

#### EVOLUCIÓN

Los problemas encontrados han sido: Trombocitopenia neonatal que precisó transfusiones de plaquetas, hemorragia intraventricular grado II con hidrocefalia posthemorrágica e hipotiroidismo. A los 3,6 años presenta retraso psicomotor moderado, crecimiento normal y los rasgos fenotípicos característicos. El **diagnóstico citogenético** se realizó con técnica de **MLPA** y se confirmó con **FISH**: 46,XY,del(11)(q23q24).



## Comentarios

Desde la descripción de Jacobsen y cols. se han publicado más de 200 casos del síndrome. La posibilidad de que se produzca un parto prematuro es del 30%. Durante el periodo neonatal, estos niños suelen requerir hospitalizaciones prolongadas por problemas en la alimentación (relacionados con hipotonía), cardíacos o por sangrado. La trombocitopenia desde el nacimiento se produce hasta en el 88% de los casos, debida a una disfunción plaquetaria por retraso en la maduración de megacariocitos (micromegacariocitos). Las malformaciones cardíacas se dan en 2/3 de los casos, como corazón izquierdo hipoplásico y CIV.

Las dismorfias craneofaciales más características son deformidades craneales como trigonocefalia, hipertelorismo, ptosis palpebral, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, epicantus, puente nasal ancho, nariz corta, boca en V y orejas de implantación baja, en rotación posterior.

Otras anomalías incluyen estatura corta, criptorquidia, atresia anorrectal, displasia renal, coloboma de iris o tortuosidad de vasos retinianos, alteraciones del comportamiento y déficit intelectual de grado variable.

Un 20% de los niños fallecen durante los dos primeros años de vida, sobre todo por malformaciones cardíacas y en segundo lugar por sangrado.

El manejo debe ser multidisciplinar y requiere evaluación por pediatra, neuropediatra, cardiólogo pediátrico, oftalmólogo, logoterapeuta y genetista clínico.

## P.6 PACIENTE CON DUPLICACIÓN 16q22-q24 CON POCA EXPRESIVIDAD FENOTÍPICA

M.I. Buedo Rubio<sup>1</sup>, M.C. Carrascosa Romero<sup>2</sup>, T. Hernández Bertó<sup>1</sup>, E. Balmaseda Serrano<sup>3</sup>, M.S. Hoyos Vázquez<sup>3</sup>, L. del Rey Megías<sup>4</sup>

1. MIR Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría.

3. Servicio de Gastroenterología Pediátrica.

4. Servicio de Cardiología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

## Introducción

La duplicación parcial del brazo largo del cromosoma 16 es una alteración poco frecuente, a menudo asociada con anomalías congénitas múltiples, retraso psicomotor grave, y una supervivencia limitada más allá de la infancia. Se presenta una paciente con trisomía parcial 16q proximal y escasa sintomatología, y revisamos la literatura.

## Caso clínico

Niña de 13 meses remitida a la consulta de Neuropediatría para estudio por hipotonía. Sin antecedentes familiares de interés. **Antecedentes personales:** Nació a las 41 semanas y 2 días de gestación, mediante parto eutócico. Peso: 3.050 g (p25), talla: 49 cm (p25-50). Diagnóstico previo de hipotiroidismo secundario a hipoplasia del lóbulo tiroideo congénito. **Exploración física:** Peso 8 kg, talla 72 cm y PC 44 cm. Fenotipo con hendiduras palpebrales antimongoloides, sin otros rasgos malformativos; hipotonía periférica, secundaria a hiperlaxitud articular, y resto de exploración normal.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

**Cariotipo de alta resolución** (mediante estudio citogenético con bandas G): 46,XX,dup(16)(q22q24). Cariotipo de los padres normal. **RM Cerebral, ecografía abdominal y ecocardiograma** sin hallazgos patológicos.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

La hipotonía condicionó retraso de hitos motóricos, con sedestación estable a los 14 meses, marcha libre a los 23 meses; posteriormente, con la mejoría progresiva de la laxitud articular, desapareció la afectación del tono muscular y los problemas motóricos asociados. El psiquismo ha sido normal para su edad, salvo déficit de atención e hiperactividad asociado. A los 4 años y 11 meses comenzó con crisis comiciales, con

primer episodio en contexto febril, de origen epiléptico focal, sobre áreas parieto-occipitales de hemisferio izquierdo. Diagnosticada de epilepsia occipital benigna, sin tratamiento en el momento actual.

## Discusión

Si bien la trisomía 16 completa es una causa frecuente de abortos espontáneos, la duplicación parcial del cromosoma 16 es poco frecuente y generalmente secundaria a traslocaciones recíprocas parentales, asociando habitualmente deleciones de segmentos diferentes de otros cromosomas. En la literatura se han descrito al menos 21 casos de duplicaciones puras del cromosoma 16, localizadas desde la región q11 (proximal) a la q24 (distal), siendo tan sólo 6 casos los que se sitúan entre q21 y q24, y no hemos encontrado ningún caso afectando a la región q22-q24, región en la que se localiza la duplicación de nuestra paciente. En la mayoría de estas trisomías parciales, se describen malformaciones craneofaciales (frente amplia con estrechamiento bitemporal, puente nasal ancho, fisuras palpebrales antimongoloides,...), anomalías auriculares, vertebrales, defectos cardiacos, y afectación neurológica (epilepsia, retraso mental grave e importantes trastornos del comportamiento), lo que contrasta con la escasa sintomatología de nuestro caso. Aunque algunos autores han tratado de caracterizar el síndrome de la trisomía parcial 16q, otros abogan por resaltar la importancia de la región afectada, correlacionando ésta directamente con la clínica; sin embargo, la correlación fenotipo/genotipo se ve dificultada por el diferente tamaño y posición de las regiones duplicadas. Todos los pacientes con descripción clínica disponible tienen otras anomalías congénitas y discapacidad intelectual, contrastando con nuestra paciente que sólo presenta hasta el momento problemas de conducta y epilepsia benigna, lo que podría estar en relación con la afectación más distal de esta región 16q, como sugieren los casos consultados en la literatura.

## P.7 MICRODUPLICACIÓN 17q25 EN NIÑA CON RETRASO PSICOMOTOR Y RASGOS DISMÓRFICOS

M.J. Simonet Lara<sup>1</sup>, M.V. Esteban Marfil<sup>1,3</sup>, J.F. Expósito Montes<sup>2</sup>, E. García Jiménez<sup>1</sup>, J.S. Vélchez Pérez<sup>1</sup>, J. de la Cruz Moreno<sup>1</sup>

1. Neonatología. UGC Pediatría.

2. Cardiología infantil. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

Los desequilibrios cromosómicos a menudo se asocian con problemas de aprendizaje, dismorfias y anomalías del crecimiento. Aunque la combinación de características clínicas no siempre es diagnóstica de un síndrome particular, puede sugerir la existencia de un desequilibrio cromosómico. Las técnicas de citogenética clásica tienen una resolución limitada y no son fiables para cambios sutiles en el número de copias que involucran a segmentos cromosómicos de una longitud de 5 Mb o menos. Las sondas de FISH para detectar reordenamientos subtelo méricos han dado un rendimiento diagnóstico significativo (en torno al 6%) en pacientes con incapacidad inexplicable de aprendizaje y rasgos dismórficos, pero las deleciones y duplicaciones cromosómicas intersticiales no se pueden detectar con este método. Por contra, la array-CHG ofrece un rápido análisis de alta resolución de todo el genoma identificando ganancias o pérdidas de segmentos de ADN.

## Caso clínico

Niña de 18 meses de edad actualmente, estudiada por síndrome polimalformativo consistente en microcefalia, facies peculiar, cardiopatía congénita (estenosis valvular pulmonar y CIAos), falta de medro postnatal y retraso psicomotor leve-moderado.

**Antecedentes perinatales:** Cesárea a término por presentación podálica. Peso: 2.850 g (p10). Talla: 49 cm (p25-50). PC: 32 cm (p3).

**Antecedentes familiares:** Madre con hipoacusia (refiere que por otitis repetidas). Prima hermana: CIA y estenosis pulmonar.

**Exploración física actual:** Peso: 8,5 kg (<p3), Talla: 77 cm (p10) y PC 41 cm (<p3). Facies: microftalmía, hipotelorismo, epicanto bilateral, frente abombada, orejas de implantación baja, rotadas y posteriores.

Paladar discretamente ojival. Soplo 3/6 sistólico eyectivo en foco pulmonar. Bipedestación con apoyo. No deambulación. Buena respuesta neuropsicológica.

#### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Serologías TORCH, aminoácidos en sangre y orina, cribado de errores innatos del metabolismo, láctico, amonio, pirúvico y marcadores de celiaquía: Todo negativo. Fondo de ojo normal. PEAT normales. **Cariotipo convencional:** 46,XX. **TAC craneal** con reconstrucción 3D: Normal. **RMN cerebral:** Aumento de astas ventriculares laterales asimétrica y moderada de 3º ventrículo.

**Microarray CGH 60K:** Duplicación 17q25.1 de 0,826 Mb.

Estudio de cariotipo y FISH para región subtelomérica 17q en ambos progenitores: Normal.

#### Comentarios

La región terminal 17q contiene varios genes que se han relacionado con diversas patologías: *GRB2* (síndrome de Silver-Russell), *USHG1* (síndrome de Usher), *SLC25A19* (neuropatías) y *TSEN54* (Hipoplasia pontocerebelar).

Nuestro caso no tiene características específicas de ningún síndrome clínicamente reconocible. No obstante, existen otros casos publicados de duplicación terminal del cromosoma 17q en los que también se han descrito retraso madurativo y rasgos dismórficos similares (microcefalia, frente prominente, defectos cardíacos y talla baja).

El estudio de los padres es recomendable para aclarar el origen y la posible implicación de esta duplicación en la patología del paciente y para el asesoramiento con respecto a futuras gestaciones, tratándose en nuestro caso de una alteración de novo.

### P.8 ¿SÍNDROME DE RITSCHER-SCHINZEL SIN CARDIOPATÍA?

**A. Rubio Ruiz<sup>1</sup>, M.C. Carrascosa Romero<sup>2</sup>, E. Gil Pons<sup>3</sup>, E. Bermejo-Sánchez<sup>4,5</sup>, V. García González<sup>1</sup>, A. Martínez Gutiérrez<sup>3</sup>, A. Correas Sánchez<sup>3</sup>**

1. MIR de Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría.

3. Servicio de Neonatología-CIP. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

4. ECEMC, CIAC, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

5. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

#### Introducción

Presentamos un caso clínico con manifestaciones superponibles a las del síndrome de Ritscher-Schinzel pero sin cardiopatía.

#### Caso clínico

**Antecedentes familiares:** Sin interés, padres no consanguíneos. **Antecedentes personales:** Primera gestación controlada, hidramnios moderado. Cesárea urgente a las 35 semanas por patrón no reactivo. Nace un varón en apnea y bradicardia, precisando intubación posterior, traslado a UCIN y ventilación mecánica. **Exploración física:** Peso, talla y PC en p50-75; fenotipo peculiar, incluyendo hipertelorismo ocular, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, raíz nasal ancha, orejas de implantación baja, fisura palatina completa, boca en carpa, frente prominente, segundo dedo de ambas manos acortado, desviación radial de las falanges, implantación de pulgar digitalizada y tórax ligeramente en quilla; hipotonía axial grave y ausencia de respiración espontánea. Resto de exploración normal.

#### EVOLUCIÓN

Fallece a los 39 días de vida.

#### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma, bioquímica, coagulación y amonio normales; estudio metabólico normal. **Ecocardiograma** normal, sin visualizar anomalía estructural. **Ecografía abdominal** sin hallazgos patológicos. **EEG** con períodos

de atenuación del trazado de breve duración y persistencia media. **Ecografía cerebral** sin hallazgos sonográficos de interés. **RM craneal:** destaca paladar blando hendido, fosa posterior pequeña con cerebelo y vérmix hipoplásico, quiste de fosa posterior que envuelve el cerebelo y que se comunica con la porción más caudal del IV ventrículo, siendo estas alteraciones compatibles con malformación de Dandy-Walker. **Estudio oftalmológico** que no evidencia coloboma, cataratas ni megalocórnea, fondo de ojo normal. Estudios genéticos: **Cariotipo de alta resolución:** 46,XY, masculino normal; **MLPA de regiones subteloméricas:** Normal y **Array CGH:** Sin alteraciones significativas. **Necropsia:** Hipotrofia de tronco cerebeloso con lesión pseudoquistica meníngea, cerebelo y vérmix hipoplásico desde el punto de vista macroscópico, pero con laminación histológica acorde con la edad.

## Comentarios

Las principales anomalías del Síndrome de Ritscher-Schinzel, también llamado síndrome de las 3C (cráneo-cerebelo-cardíaco), incluyen: 1. Sistema nervioso central: Variantes de la malformación de Dandy Walker que comprenden hipoplasia del vérmix cerebeloso, aumento del tamaño del IV ventrículo, aumento del tamaño de la cisterna magna e hidrocefalia. 2. Cardíacas: Defectos del canal atrioventricular, tetralogía de Fallot, doble orificio de salida del ventrículo derecho, defecto de los tabiques auricular y ventricular. 3. Craneofaciales: Frente prominente, gran fontanela anterior, hipertelorismo ocular, puente nasal deprimido y fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo. Otras anomalías ocasionales son: Macrocefalia, occipucio prominente, retraso mental, coloboma, paladar hendido, braquidactilia y pulgar situado proximalmente, entre otras. La RM cerebral de nuestro paciente reveló una fosa posterior pequeña, con cerebelo y vérmix hipoplásico, lo que nos llevó a realizar el diagnóstico diferencial con la hipoplasia pontocerebelosa. Sin embargo, debido a los rasgos fenotípicos del niño, y a pesar de que el estudio genético fue negativo (no se encontraron alteraciones en el cromosoma 22q11.2, ni deleciones subteloméricas del cromosoma 6p como en algunos casos descritos en la literatura), el diagnóstico podría ser compatible con el síndrome de las 3C, con la salvedad de que nuestro paciente no presentaba cardiopatía estructural asociada. ¿Podríamos estar ante una variante del síndrome de Ritscher-Schinzel sin cardiopatía? Planteamos el caso para su discusión clínica.

## P.9 SÍNDROME NEUROFACIODIGITORRENAL A PROPÓSITO DE UNA OBSERVACIÓN

A. Holgueras<sup>1</sup>, A. Pantoja<sup>1</sup>, R. Luque<sup>2</sup>, R. Martín Crespo,<sup>2</sup> M.C. Segoviano<sup>1</sup>, P. Rojo<sup>1</sup>, M.D. Sánchez Redondo<sup>1</sup>, A. Ureta<sup>1</sup>, E. Bermejo-Sánchez<sup>3,4</sup>

1. Unidad Neonatal.

2. Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

3. ECEMC, CIAC, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

Freire-Maia y cols. describieron en 1982 dos hermanos con retraso mental y múltiples anomalías congénitas: Neurológicas (macrocefalia e hipotonía con alteración del electroencefalograma), faciales (frente prominente, pabellones auriculares dismórficos de implantación baja y posterior, surco en el dorso de la nariz), digitales (incipiente trífalangismo, camptodactilia) y renales (agenesia renal unilateral). Ellos sugieren el nombre de síndrome neurofaciodigitorrenal, desde entonces sólo se ha publicado un caso más. Aportamos una paciente que pensamos que podría reunir criterios de esta asociación.

## Caso clínico

Recién nacida que ingresa por uropatía malformativa de diagnóstico prenatal. Padres jóvenes y sanos. No consanguíneos. Madre primigesta, primípara. Embarazo gemelar, aborto diferido de uno de los gemelos en el primer trimestre. No exposición conocida a teratógenos. **Ecografías prenatales:** A la 20ª semana se aprecia doble sistema pielocalicial bilateral con hidronefrosis. Hidramnios. Parto a término, eutócico, Apgar 8/9.

**Exploración:** Peso 3.100 g, Perímetro cefálico 37 cm, madurez de 38 semanas de gestación. Fenotipo peculiar, macrocefalia relativa, frente amplia, leve ptosis palpebral, punta nasal ancha, pabellones auriculares de implantación baja y posterior, se palpa masa en hemiabdomen izquierdo. Pulgares largos. Hipotonía generalizada.

## EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

**Análítica general y cariotipo de alta resolución normal. Ecografía cerebral y estudio de fondo de ojo normal. Electroencefalograma normal. Ecografía abdominal y uroresonancia magnética:** Doble sistema excretor bilateral con megauréteres de hemirriñones en ambos sistemas, cecoureterocele bilateral con oclusión del cuello de la vejiga. Displasia renal.

## EVOLUCIÓN

Alteración de la succión y distrofia, precisa gastrostomía a los 4,5 meses. Infecciones urinarias de repetición, nefrectomía a los 10 meses. **RM cerebral:** Hidrocefalia comunicante que precisa derivación a los 22 meses. Retraso ponderoestatural, ligero retraso mental y del lenguaje. Cambios fenotípicos; raíz del pelo de implantación alta bifrontal, pelo escaso, hipertelorismo, maloclusión dentaria, cuello corto, cifosis leve, hipotrofia de masas musculares, más marcada en extremidades inferiores.

## Comentarios

El conjunto de anomalías de nuestra paciente es similar a las descritas en el síndrome neurofaciodigitorrenal, aunque nuestra paciente no presentaba el surco en el dorso de la nariz ni las alteraciones electroencefalográficas de la descripción inicial. Se descarta el síndrome FG por la ausencia en nuestro caso de afectación anal y gastrointestinal, el síndrome de Noonan por criterios clínicos, y también el síndrome CODAS por presentar este último alteraciones dentales típicas y displasia espondilotorácica con hendiduras coronales en las vértebras.

Se ha sugerido herencia ligada al cromosoma X o autosómica recesiva. La publicación de nuevos casos y las nuevas técnicas de genética molecular podrían aclarar las bases genéticas de esta asociación.

## P.10 AMIOPLASIA CONGÉNITA

**A. Holgueras<sup>1</sup>, C. Herraiz<sup>1</sup>, J. Guari<sup>1</sup>, J. Díaz<sup>1</sup>, A. Pantoja<sup>1</sup>, M.D. Sánchez-Redondo<sup>1</sup>, J.P. Navarro<sup>1</sup>, V. Félix<sup>2</sup>, A. Ureta<sup>1</sup>**

1. Unidad Neonatal, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

La amioplasia congénita (AC) es una anomalía del desarrollo muscular por aplasia o hipoplasia de muchos de los grupos musculares durante el desarrollo embriológico, que se caracteriza por la rigidez marcada, no progresiva, y deformidad grave de muchas articulaciones, fundamentalmente de las extremidades, de aparición en el periodo neonatal. Afecta a las cuatro extremidades y suele ser esporádica y no progresiva. Se describe una evolución más favorable en los desórdenes distales. Hall et al (1983) denominaron amioplasia a la forma clásica de la Artrogriposis Múltiple Congénita. Etiológicamente puede ser consecuencia de procesos neurogénicos, miopáticos, mecánicos (compresión intrauterina 2ª a oligoamnios o bridas amnióticas), conectivopatías, exposición a teratógenos o accidente vascular intraútero, con hipotensión en el estadio de formación de médula espinal fetal, siendo dañadas en su funcionamiento las células del asta anterior, más susceptibles a hipoxia.

Se asocia a más de 300 enfermedades diferentes, muchas de ellas con defectos congénitos (óseos, cardíacos, renales y del SNC). La ausencia de movimientos fetales o acinesia es un hallazgo común que acompaña a las contracturas. Son frecuentes las fracturas perinatales.

Microscópicamente, se observa una infiltración grasa y fibrosa entre las escasas fibras musculares, en los tejidos blandos periarticulares y en la grasa subcutánea; incluso la piel permanece tensa y desprovista de elasticidad. La alteración muscular es estática y no progresiva. Las deformidades clínicas más frecuentes de la AC, incluyen pies zambos graves, deformidad de las rodillas en flexión o en extensión a veces con luxación de la misma, luxación congénita de la cadera, grave e irreductible, deformidad en flexión de dedos y muñecas, deformidades en extensión de los codos y deformidad en aducción de los hombros. El tronco normalmente no está afectado, pero puede presentar escoliosis.

## Caso clínico

Mujer recién nacida de 37 semanas de gestación y parto vaginal, bajo peso para EG (1.884 g, <p3). Apgar 2-5, intubada en paritorio por escaso esfuerzo respiratorio. No antecedentes familiares de interés. Hay

disminución de movimientos fetales, índice de líquido amniótico normal. La ecografía a la semana 36 muestra aumento del tejido graso en las cuatro extremidades. La **exploración física** objetiva moldeamiento cefálico con diástasis de suturas craneales; microrretrognatia y paladar ojival; nariz pequeña, hemangioma capilar en línea media; dientes neonatales; cordón umbilical largo con quiste de cordón y 3 vasos. Artrogriposis grave: Caderas flexionadas, luxadas y pies equino-varos. Manos con pliegues palmares ausentes, clinodactilia y camptodactilia del 5º dedo; dedos alargados y de aspecto céreo; hipoplasia de labios menores.

#### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Elevación de enzimas musculares: CK 822 mU/ml; CK-MB 1642 mU/ml), con disminución posterior (en el contexto de hipoxia perinatal). Enolasa neuronal aumentada (130,30 ng/ml). F.O: Hemorragias retinianas, pupilas normales. **Rx:** Costillas finas y acabalgadas; dextroposición cardiaca; fractura a nivel de diáfisis humeral. **Ecografía abdominal y cerebral** sin hallazgos. **Ecocardiograma:** Dextroposición cardiaca. **Cariotipo:** 46,XX normal. **Biopsia muscular:** Ausencia de tejido muscular, sustituido por tejido fibroadiposo.

#### EVOLUCIÓN

Ausencia de motilidad espontánea, excepto leve movilidad palpebral. Reflejos osteo-tendinosos ausentes. Precisa ventilación mecánica y soporte inotrópico. Criterios neurológicos de coma. Fallece a la semana de vida.

#### Comentarios

La artrogriposis no es un diagnóstico específico, sino una descripción de hallazgos clínicos. Precisa un enfoque multidisciplinario para establecer un diagnóstico de certeza.

La amioplasia congénita es la forma clásica y más común de la artrogriposis múltiple congénita y afecta fundamentalmente a los 4 miembros, siendo su aparición esporádica.

El pronóstico se relaciona con el grado de severidad del compromiso articular y la asociación con otras malformaciones.

## P.11 ALGO MÁS QUE ZAMBOS

**D. Ainsa Laguna<sup>1</sup>, M. Porcar Almela<sup>1</sup>, M.A. Martín Serrano<sup>1</sup>, C. Castillo Rukoz<sup>1</sup>, M.P. Tarrazó Millet<sup>2</sup>, C. Poyatos Ruipérez<sup>3</sup>, A. Sanchis Calvo<sup>1,4</sup>**

1. Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Obstetricia.

3. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

#### Introducción

El **pie zambo o equino varo congénito** es el defecto más común de la extremidad inferior y se diagnostica fácilmente por ecografía prenatal. Su etiología es multifactorial y tiene tratamiento postnatal, así que cuando su presentación es aislada, el pronóstico es favorable. Pero puede asociarse a otras anomalías de difícil detección intraútero, formando parte de una secuencia o de un síndrome polimalformativo, lo que implica peor pronóstico (defectos del cierre del tubo neural, cromosopatías, secuencia de hipomotilidad fetal, enfermedades neuromusculares, esqueléticas). La frecuencia de pies zambos aislados registrada por el ECEMC entre 933.156 recién nacidos durante los años 2001-2009 ha sido de 3,54/10.000 RNV (IC 95%: 3,17-3,94). En nuestro hospital, se ha registrado la misma frecuencia entre 2001 y 2011 al diagnosticar 7 casos entre 19.787 RNV.

La **secuencia de Moebius** es un defecto congénito infrecuente, esporádico y de etiología heterogénea. Se postula un origen vascular, por disminución del flujo sanguíneo en las estructuras dependientes de la arteria subclavia primitiva en el desarrollo. Clínicamente se presenta como una diplegia facial y parálisis del VI par que impide la mirada lateral, lo que genera una cara inexpresiva y estrabismo. Se describe también parálisis de otros pares craneales (III, IV, V, IX, X y XII), asociando ptosis palpebral, hipomotilidad lingual, llanto anómalo, déficit del lenguaje, trastornos de la deglución y del ritmo cardíaco. Un tercio de los pacientes

tienen paladar hendido y úvula bífida. Los pies zambos se presentan también casi en un 25% como consecuencia de la deficiencia neurológica en el movimiento temprano de los pies, así como reducción distal de extremidades, sindactilia y oligodactilia. Un 30% de los pacientes asocia retraso mental y comportamiento autista.

Se reserva el término de **Síndrome de Moebius** para los escasos cuadros de parálisis congénita del VI y VII par craneal sin afectación de extremidades, de carácter familiar, para el que hay descritos 4 loci (13q12.2-q13, 1p22, 3q21-22, 10q21).

En el ECEMC, la frecuencia de Secuencia de Moebius en el periodo reseñado ha sido de 0,12/10.000 RNV (IC 95%: 0,06-0,21), habiéndose registrado un total de 11 pacientes, dos de ellos con pies zambos. En nuestro hospital, se han diagnosticado 2 casos entre 19.787 RNV. El 1º era un varón nacido tras FIV, con grave afectación neurológica y parálisis de varios pares craneales (III, VI, VII, IX), secundaria a hemorragia pontina, de pedúnculo cerebeloso y lóbulo temporal derecho. El 2º es otro varón que presentamos a continuación, diagnosticado prenatalmente de pies zambos en el que la afectación de pares craneales se puso de manifiesto tras el nacimiento.

## Caso clínico

Corresponde al segundo hijo de padres sanos, con antecedentes de metrorragia y amenaza de aborto en el 2º mes de gestación y polihidramnios en la semana 30. Se detecta pie zambo bilateral en ecografía prenatal en 1º trimestre. **Amniocentesis:** 46,XY. Al nacimiento se confirman pies equino-varos muy rígidos. Presenta además deficiencia transversal distal de los 4 miembros, con pliegue palmar único en la mano derecha. Hipoplasia del 2º al 5º dedos, más marcada en 3er y 4º radio digitales, con agenesia e hipoplasia de uñas. Facies inexpresiva, hipotónica, con comisuras bucales hacia abajo y labio superior arqueado. Estrabismo convergente de ambos ojos. Llanto ronco. Problemas de alimentación por trastorno de la succión y deglución.

## Conclusiones

Aunque la forma de presentación más frecuente de los pies zambos es la aislada, se requiere una exploración minuciosa de estos recién nacidos antes de informar sobre el pronóstico evolutivo.

## P.12 LINFEDEMA CONGÉNITO PRIMARIO SIMPLE Y FAMILIAR

J. M. Cerdán Reina<sup>1</sup>, P. Gras Valentí<sup>1</sup>, M. Martínez Villar<sup>1</sup>, L. Sanguino López<sup>1</sup>, P. Muñoz Álvarez<sup>1</sup>, R. García Martínez<sup>1</sup>, J. González de Dios<sup>1,2</sup>

1. Unidad de Neonatología. Hospital General Universitario de Alicante.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

El linfedema es la acumulación de líquido linfático en el espacio intersticial por una obstrucción en el flujo linfático. El linfedema idiopático primario puede ser de tres tipos: Precoz, que es aquel que comienza tras la pubertad y antes de los 35 años (65-80%), donde el subtipo familiar se denomina Enfermedad de Meige; tardío, que aparece en mayores de 35 años (10%), y congénito (10-25%), donde el subtipo familiar se denomina Enfermedad de Milroy (2%). Sólo un 5% de los linfedemas primarios son familiares. El secundario es debido a una obstrucción mecánica en el sistema linfático. A continuación exponemos un caso de linfedema no hereditario o simple y otro de Enfermedad de Milroy, que nacieron en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) en los años 2009 y 2011, respectivamente.

## Caso clínico

### Caso 1

Varón producto de la tercera gestación de padres sanos no consanguíneos, edad materna 35 años, paterna 33. Parto eutócico, a término. Apgar 9/10. No antecedentes familiares de linfedema. Peso al nacimiento 3.760 g, longitud 52,5 cm y perímetro cefálico 35,5 cm, todos ellos en percentiles adecuados. A la **exploración**

se observa edema localizado en ambos pies, no indurado, de predominio en dorso de pies y dedos, que apenas deja fovea, con coloración de piel suprayacente normal e hipoplasia ungueal; también afecta a plantas pero no supera el tobillo en dirección proximal; además presenta edema palpebral bilateral leve. **Estudios analíticos** normales, con **cariotipo** 46,XY. **Pruebas de imagen:** Ecografía abdominal normal; ecografía cardíaca con foramen oval permeable; y en la eco-doppler de ambos pies se apreció un aumento de partes blandas sin vascularización anómala, ecogenicidad homogénea y simétrica sin lesiones quísticas.

## Caso 2

Varón, producto de la primera gestación de padres sanos no consanguíneos, etnia gitana, edad materna 19 años, paterna 17. Embarazo normal. Parto eutócico, a término. Apgar 9/10. Peso al nacimiento 3.085 g, talla 48 cm, perímetro cefálico 34 cm, todos en percentiles normales. Al nacimiento presenta edema en ambos pies, no diagnosticado mediante ecografía prenatal. Se trata de un edema localizado, no indurado, de predominio en dorso y dedos, que deja fovea, coloración de piel suprayacente normal, con leve afección de las plantas. No edemas a otros niveles ni otras malformaciones externas evidentes. Se realiza un **estudio ecocardiográfico**, asociando foramen oval permeable. Cabe destacar que toda la rama familiar paterna se halla afecta de forma congénita de linfedema y esto se ha podido confirmar en 3 generaciones previas: padre, tíos, primos, abuela y bisabuelo.

## Discusión

La enfermedad de Milroy se debe a una mutación en el gen del receptor de la tirosín quinasa *VEGFR3*, situado en la región cromosómica 5q35.3, con penetrancia incompleta. Afecta a 1:10.000 nacimientos; el 70% son mujeres. El linfedema simple es la forma congénita no hereditaria.

La frecuencia global de linfedema en el ECEMC (período 1980-2010), en cualquier presentación clínica, es decir, asociado o no a otros defectos congénitos, es de 0,43 por 10.000 recién nacidos (intervalo de confianza al 95%: 0,36-0,52). En el HGUA la frecuencia es 0,65 por 10.000 recién nacidos vivos (período 1995-2010).

En su fisiopatología destaca una obstrucción del drenaje linfático, que aumenta las proteínas del territorio extravascular y genera retención de agua y fibrosis. Generalmente afecta a extremidades inferiores de forma bilateral, más raramente a piernas, manos y antebrazos, intestino, hígado, genitales y pulmones. Clínicamente se caracteriza por presentar edema (con o sin fovea), dolor, pesadez u hormigueos, en ocasiones piel seca y tensa. Puede conllevar algunas complicaciones: La celulitis y linfangitis estreptocócica es la complicación más frecuente; otras más raras son el linfangiosarcoma o angiosarcoma. Puede ir asociado de otras malformaciones como distiquiasis, cardiopatías congénitas, hidrocele, quistes extradurales, anomalías vertebrales, malformaciones cerebrovasculares, síndrome de uñas amarillas, labio leporino e hipoacusia; o a ciertos síndromes (Turner, Noonan, Klippel o Kassalbach). El diagnóstico es clínico, aunque mediante linfografía se puede objetivar hipoplasia, dilatación y tortuosidad de los vasos linfáticos. En ocasiones se hacen ecografías para descartar edemas en vísceras internas y se debe realizar cariotipo. El tratamiento se basa en terapia descongestiva y el manejo de las complicaciones; las linfangiectomías se reservan para casos refractarios e invalidantes.

## P.13 FORMA LETAL DEL SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

**M.M. García González<sup>1,4</sup>, M. Vázquez<sup>1</sup>, P. Villalobos<sup>1</sup>, A. Cabacas<sup>1</sup>, S. Julien<sup>1</sup>, M. Alegre de Miguel<sup>2</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>3,4</sup>**

1. Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Figueres. Fundació Salut Empordà.

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

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

El síndrome de Cornelia de Lange (CDLS) es un síndrome polimalformativo bien conocido por presentar una dismorfia facial característica. En un 50-60% de los casos se produce por una mutación del gen *NIPBL*, localizado en el cromosoma 5p13.1, que codifica para un componente del complejo de la cohesina.



Existe una amplia heterogeneidad en cuanto a la expresividad clínica, reconociéndose tres subtipos diferentes, de los cuales el tipo 1 (CDLS1) es el que presenta una mayor expresividad clínica.

Presentamos el caso clínico de un recién nacido fallecido a los pocos minutos de vida con fenotipo característico de síndrome de Cornelia de Lange, con diagnóstico prenatal de hernia diafragmática derecha amplia.

## Caso clínico

Segunda gestación de padres no consanguíneos. En **ecografías prenatales** se detecta una hernia diafragmática derecha amplia con hemitórax derecho ocupado por la mitad del volumen total del hígado y también por contenido intestinal y colónico. Se efectúa una **resonancia nuclear prenatal** que confirma el diagnóstico. Se realiza una amniocentesis con resultado de **cariotipo de alta definición** de 46,XX. La familia decide proseguir la gestación. Parto a las 36 semanas, eutócico. Peso: 1.910 g APGAR 2/1/0.

Dado el mal pronóstico previsto, no se aplican medidas de reanimación, siendo éxitos a los pocos minutos de vida. A la exploración clínica destaca el fenotipo típico del síndrome de Cornelia de Lange, con cejas finas, arqueadas y sinofridia, labio delgado y oligodactilia de la mano izquierda.

Se efectúa **necropsia** del recién nacido en la que se confirma la amplia hernia diafragmática, con la cavidad torácica derecha ocupada totalmente por el hígado y paquete intestinal provocando un importante desplazamiento mediastínico y compresión cardiaca. Presenta asimismo útero bicorne.

El **estudio genético** por **MLPA del gen NIPBL** localizado en 5p13.1 (estudio realizado en el laboratorio del ECEMC) muestra un patrón de hibridación normal, lo que no descarta el Síndrome de Cornelia de Lange por otras causas genéticas.

## Comentarios

El síndrome de Cornelia de Lange (CDLS) (OMIM 122470) se puede asociar a graves malformaciones como en el caso presentado. Durante la gestación se pensó en la posibilidad de que se tratara de un síndrome de Fryns que cursa también con hernia diafragmática, pero el fenotipo facial observado al nacimiento es típico del CDLS.

Aunque el síndrome de Cornelia de Lange es bien conocido a nivel genético y neuropediátrico en sus formas de presentación más leves, con el fenotipo característico y un retraso mental de grado variable, es muy inusual el caso presentado con una evolución letal en el período neonatal por la grave malformación congénita que presentaba la paciente, motivo por el que hemos creído interesante su presentación.

## P.14 RECIÉN NACIDO CON FENOTIPO CHARGE MÁS CLAVÍCULA BIPARTITA: PENSAR EN SÍNDROME DE KABUKI

**A. Martínez Carrascal<sup>1</sup>, J. Contreras Suay<sup>1</sup>, S. Rometsch<sup>1</sup>, S. Pardo Esteban<sup>1</sup>, P. Ferrer González<sup>1</sup>, M.J. Rodríguez García<sup>1</sup>, M.L. Gómez<sup>1</sup>, A. MacDonald<sup>2</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>2,3</sup>**

1. Servicio de Pediatría. Hospital General de Requena. Valencia.

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

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

La presencia de una clavícula bipartita o hipoplásica unilateral es un hallazgo muy poco frecuente. En un recién nacido polimalformado, puede orientar la búsqueda de su etiología.

## Caso clínico

Recién nacido varón, de segunda gestación de padres sanos no consanguíneos, madre 34 de años y padre de 36 años sin patologías; la gestación de su hermana de seis años sin patología. No antecedentes de familiares con malformaciones o trastornos genéticos conocidos. Embarazo espontáneo, no complicado, salvo detección de translucencia nucal alterada, lo que aconseja amniocentesis y ecografía morfológica de alta

resolución. Cariotipo 46,XY y fenotipo ecográfico normal. Nace a las 38 semanas tras una gestación con ligera preclampsia, parto eutócico: Peso: 2.650 g (p10), Talla: 45 cm (p10-25) y PC: 32 cm (p10-25). Apgar 9/10, pero a la hora de vida presenta un cuadro de cianosis y distrés que precisa ingreso y tratamiento con oxígeno. Se evidencia una microcefalia, rasgos dismórficos y llanto agudo; desaparece el cuadro de distrés respiratorio y cianosis, se aprecia CIA Os vs, foramen oval en ecocardio, policitemia e hipoglucemia. Presenta hipotonía, sobre todo del eje axial, y dificultades en la alimentación, por lo que precisa alimentación por sonda nasogástrica. Se detecta coloboma de iris bilateral, mayor en el ojo izquierdo, con afectación a su vez de retina. Tiene fosita sacra grande, gran abundancia de vello, sobre todo en espalda y orejas, las orejas muy displásicas, grandes y separadas, clinodactilia del 5º dedo, criptorquidia bilateral con testes en conductos inguinales. La **ecografía craneal transfontanelar** no aprecia malformaciones en SNC, el **EEG** presenta trazado acorde a su edad sin actividades patológicas, la **ecografía abdominal** detecta un riñón en herradura y vías biliares con dilatación de conductos biliares principales. El manejo es complejo por la dificultad de alimentación, estacionamiento de la curva somatométrica, y la gravedad de las malformaciones. No obstante, se inicia desde la primera semana estimulación fisioterápica y se alimenta con hidrolizado, consiguiendo alimentación con biberón. En un primer momento no se detecta la clavícula izquierda bipartita, pero en Atención Primaria se sospecha una fractura de clavícula a la palpación, y en el estudio radiológico se aprecia la imagen que ya constaba en la primera radiografía de tórax al poco de nacer.

#### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

En el laboratorio del ECEMC se realiza **cariotipo de alta resolución** y técnicas de **FISH** para la región del síndrome **de Wolf-Hirschhorn** como primera sospecha clínica. Ambos estudios resultaron normales. Se realiza también el análisis de las **regiones subteloméricas** mediante **MLPA**, obteniendo un resultado normal. Al presentar colobomas, CIA y alteraciones genitourinarias, se sospecha la Asociación CHARGE, por lo que se realiza el **MLPA** que analiza el **gen CDH7** (8q12.2). El resultado salió normal, pero no descarta la Asociación por otras causas genéticas.

#### EVOLUCIÓN

A los 4 meses, lleva un desarrollo somatométrico lento (ver gráficas) y neurodesarrollo a su vez con retardo, inicia la sonrisa en correspondencia a los 4 meses. Al detectar la clavícula bipartita se piensa en el síndrome de Kabuki, ya que es el único que asocia colobomas junto a trastornos óseos y más específicamente de la clavícula. Se reevalúan los dermatoglifos y la presencia de persistencia del almohadillado de los dedos tipo fetal. Muy sugestivo junto a que la facies se va decantando por rasgos compatibles con el síndrome de Kabuki.

#### Comentario

Un gran número de malformaciones mayores al nacimiento pueden complicar el análisis global, ampliando el espectro etiológico. Sin embargo, el análisis de otros signos menores puede orientar la etiología con más precisión.

#### Bibliografía

Jeffrey E. Ming et al. 2003. Coloboma and Other Ophthalmologic Anomalies in Kabuki Syndrome: Distinction From Charge Association. *Am J Med Genet* 123A:249–252.

### P.15 TRANSPOSICIÓN PENOESCROTAL, RIÑÓN MULTIQUÍSTICO, ATRESIA ANAL Y REFLUJO URETRO-VASAL

J.P. Navarro<sup>1</sup>, A. Pantoja<sup>1</sup>, R. Martín Crespo<sup>2</sup>, N. Carrera<sup>2</sup>, M.C. Segoviano<sup>1</sup>, J. Díaz<sup>1</sup>, A. González<sup>1</sup>, J. Guarín<sup>1</sup>, A. Ureta<sup>1</sup>

1. Unidad Neonatal.

2. Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

#### Introducción

La transposición penoescrotal (TPE) es una anomalía rara, en la que el pene se desarrolla caudalmente a su posición normal supraescrotal. Se asocia a malformaciones gastrointestinales, genitales, renales,

esqueléticas y cardiovasculares. El reflujo de uretra a conducto deferente es muy infrecuente aunque la asociación con anomalías ano-rectales e hipospadias es bien conocida. La frecuencia en el ECEMC es de 0,15 por 100.000 recién nacidos.

## Caso clínico

Recién nacido varón que ingresa por síndrome malformativo. Madre de 31 años. GAV 4-1-3. No consanguinidad entre los padres. Embarazo: Litiasis renal en el primer trimestre con exposición a rayos X. Serología negativa. Aumento de alfa-fetoproteína. **Ecografías prenatales:** Riñón multiquístico izquierdo, comunicación interventricular perimembranosa, arteria umbilical única. **Cariotipo prenatal:** normal. Parto por cesárea en la 36 semana. Apgar 7/8.

**Exploración** al ingreso: Peso 2.830 g. Talla 47 cm. Perímetro cefálico 36 cm. Fenotipo normal. Polidactilia preaxial bilateral. Pene de tamaño normal sin hipospadias, rodeado por las bolsas escrotales, a la altura de ambos testículos. Atresia anal. Apéndice cutáneo en región lumbosacra.

## EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

**Analítica** general normal. **Estudio radiológico** de tórax y abdomen: Malposición costal. Hipoplasia del sacro. **Ecografía cerebral:** Normal. **Ecocardiograma:** Comunicación interventricular perimembranosa de 5 mm y tres comunicaciones interventriculares musculares de pequeño tamaño. **Uretrocistografía:** Vejiga ovoidea con divertículo de uraco, fístula rectovesical, no hay reflujo vesicoureteral. Reflujo de contraste de uretra a conducto eyaculador y deferente izquierdo hasta epidídimo. **Resonancia magnética abdominal:** Riñón izquierdo hipoplásico, multiquístico, megauréter izquierdo, marcada hipoplasia del sacro, médula anclada a pequeño lipoma y atresia anal alta.

## EVOLUCIÓN

Colostomía de descarga por atresia anal. Insuficiencia renal transitoria, disinergia uretrovesical y episodio de orquitis/epididimitis derecha en el segundo mes de vida.

## Comentarios

Se consideran dos tipos de TPE: parcial (más frecuente) en la cual el pene está localizado entre las dos bolsas escrotales, paralelo a los testículos, y TPE total si se sitúa debajo de las mismas. La etiopatogenia no es bien conocida, con fallo en la migración dorsal de los pliegues escrotales, después de la sexta semana del desarrollo. La mayoría de los casos son esporádicos, hay casos familiares y asociados a deleción 13q33.34, sin conocerse relación con teratógenos; en nuestro caso la única exposición conocida fue a rayos X. Las malformaciones nefrourológicas son constantes y frecuentemente determinan el pronóstico vital. Se han descrito: Agenesia renal, displasia, ectopia, riñón en herradura, megauréter y nefropatía por reflujo. Entre las anomalías uretrales: Hipospadias, ausencia de uretra peneana, divertículo de uretra prostática, doble uretra y uretra hipoplásica. El reflujo uretrovasal a conducto deferente es muy raro y podría deberse a una relación anatómica anómala entre uretra y conducto eyaculador por una alteración en el desarrollo de la parte distal del conducto mesonéfrico o de Wolff.

El conocimiento y tratamiento de esta anomalía es necesario para prevenir urosepsis, orquiepididimitis, preservar la función renal y fertilidad.

## P.16 QUISTE LARÍNGEO CONGÉNITO. OTRA CAUSA DE APNEA OBSTRUCTIVA GRAVE

A. Moral García<sup>1,2</sup>, C. Mengotti Caligaris<sup>1</sup>, A. Moreira Echeverría<sup>1</sup>

1. Servicio de Pediatría. Hospital de Sant Joan de Deu de Martorell.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

El quiste laríngeo congénito (QLC) es una malformación de escasa frecuencia (<0,2/10.000 nacidos vivos, sin casos notificados al ECEMC hasta la fecha). Suele provocar estridor y, excepcionalmente, apnea obstructiva.

## Caso clínico

Varón nacido a las 37 semanas de gestación de madre sana en su segunda gestación (1-0-0-1). Seguimiento ecográfico prenatal normal. Serologías negativas. Parto eutócico. Peso: 2.720 g, Apgar 9/10. Alta a las 48 horas con normalidad clínica. A los 5 días de vida acude a Urgencias tras presentar hipoactividad, succión débil y quejido intermitente en las 12 horas previas.

### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

**Gasometría inicial (venosa):** pH 6,90, pO<sub>2</sub>: 18, pCO<sub>2</sub>: 90, EB: -16,7 mEq/l. Glucosa 95 mg/dl. Ca 2,44 mmol/l. 24.200 leucocitos (Banda 5%, neutrófilos 49%, linfocitos 41%). PCR < 5 mg/l. **Hemocultivo:** Negativo. **Resonancia nuclear:** Quiste laríngeo supraglótico de 16 mm de diámetro mayor. Compromiso grave de la vía aérea.

### EVOLUCIÓN

A su ingreso está en apnea, con FC 150 y SaO<sub>2</sub> 63%. Se procede a intubación orotraqueal inmediata y a ventilación con bolsa autoinflable. A los 20 minutos se produce una extubación accidental con buena dinámica respiratoria, por lo que se mantiene con oxigenoterapia mediante gafas nasales. Se traslada a hospital de referencia para su ingreso en la UCIN. En este hospital vuelve a presentar hipoxemia y acidosis respiratoria, por lo que se reintuba. En este intento de intubación se aprecia una tumoración glótica. Tras la estabilización del neonato, se procede a la exéresis de la lesión quística laríngea a los 8 días de vida. **Anatomía patológica:** Fragmentos de pared quística queratinizante. Ausencia de displasia. Tejido fibrovascular sin signos inflamatorios, acompañado de mucosa laríngea. Ausencia de malignidad.

## Conclusiones

En el caso que se presenta, las exploraciones prenatales resultaron ser normales. En casos similares con problemas respiratorios es habitual sospechar otras etiologías, como inmadurez, infecciones, trastornos neurológicos o metabólicos. El diagnóstico de malformación congénita de la vía respiratoria alta durante el período neonatal precisa de un gran índice de sospecha cuando la malformación no provoca alteraciones del ritmo o los sonidos respiratorios.

## P.17 ECTRODACTILIA FAMILIAR

P. Gras Valentí<sup>1</sup>, M. Martínez Villar<sup>1</sup>, J.M. Cerdán Reina<sup>1</sup>, H. Sánchez Zaplana<sup>1</sup>, R. García Martínez<sup>1</sup>, J. González de Dios<sup>1,2</sup>

1. Unidad de Neonatología. Hospital General Universitario de Alicante.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

### Introducción

El término ectrodactilia hace referencia a un grupo de malformaciones congénitas raras caracterizadas por una hendidura central profunda en manos y/o pies. La frecuencia es aproximadamente de 1/90.000. Se debe a aplasia y/o hipoplasia de falanges, metacarpianos y/o metatarsianos de uno o más dedos que puede asociarse a fusión de los dedos restantes. Esta anomalía también se conoce como deformidad en tenaza de langosta. Puede manifestarse de forma aislada, o de forma sindrómica. La forma no sindrómica afecta a las manos y los pies y, por lo general, sigue el patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia casi completa. Sin embargo, la expresividad suele ser variable, pudiendo aparecer fenotipos muy diferentes en la misma familia.

## Caso clínico

Recién nacido a término, de peso adecuado a la edad gestacional (2.830 g), producto de un embarazo controlado y normoevolutivo de unos padres jóvenes (madre 33 años, padre 32) no consanguíneos. La madre no refiere infecciones durante la gestación. Niega hábitos tóxicos y consumo de fármacos durante el embarazo. La ecografía de la semana 20 reveló alteraciones en ambas manos y pies, sin otros hallazgos. Entre los **antecedentes familiares** destaca la presencia de una bisabuela paterna con focomelia de miembros superiores; abuelo paterno y padre con ectrodactilia de ambas manos y pies; hermano de 2 años, sano. En

la **exploración física al nacimiento** se detecta malformación de ambos pies con hendidura central y dos dígitos (pinza de langosta); en la mano derecha se presenta sindactilia de tercer y cuarto dedo con falange supernumeraria de primer dedo. No se encontraron alteraciones en la piel y anejos, ni fisura palatina, lo que debe valorarse para descartar el síndrome EEC.

#### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Se realizó **ecografía abdominal** sin hallazgos, y un **cariotipo** que fue normal.

#### EVOLUCIÓN

Sin incidencias; pendiente de valoración por Cirugía Plástica.

#### Discusión

En el pasado, la ectrodactilia se diagnosticaba mediante el examen físico al nacimiento. Pero, actualmente, esta condición puede ser diagnosticada prenatalmente mediante la ecografía.

El pronóstico de los niños nacidos con ectrodactilia aislada es bueno y, la función del miembro variará con la gravedad del defecto al nacer. Sin embargo, las formas sindrómicas como el síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica-paladar hendido (EEC) tienen un peor pronóstico, pues presentan, además de la ectrodactilia, alteraciones en piel, dientes y pelo, labio leporino con o sin paladar hendido, alteraciones del aparato lacrimal, malformaciones genitourinarias, sordera conductiva, dismorfia facial y retraso mental. Algunos casos se presentan de forma esporádica sin antecedentes familiares. Ya se conocen algunos cromosomas cuyas mutaciones están relacionadas con esta entidad: 7q21.3 (*SHFM1*), Xq26 (*SHFM2*), 10q24 (*SHFM3*), 3q27 (*SHFM4*) y 2q31 (*SHFM5*), a pesar de que la patogenia de la ectrodactilia está aún por esclarecer.

### P.18 SÍNDROME DE PIERSON: SÍNDROME MICROCORIA-NEFROSIS CONGÉNITA

**N. Crespo Madrid**<sup>1</sup>, **M.D. Sánchez-Redondo**<sup>1</sup>, **A.B. Escobar Izquierdo**<sup>1</sup>, **M.A. Fernández Maseda**<sup>1</sup>, **J.P. Navarro**<sup>1</sup>, **A. Gonzalez**<sup>1</sup>, **C. Herraiz**<sup>1</sup>, **V. Félix**<sup>2</sup>, **A. Ureta**<sup>1</sup>

1. Unidad Neonatal; Servicio de Nefrología Pediátrica; Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

#### Introducción

El Síndrome de Pierson fue descrito en 1963 por Pierson et al. Consiste en la asociación de síndrome nefrótico congénito primario y distintas alteraciones oculares, siendo la más característica la microcoria. La herencia es autosómica recesiva. La base genética fue descubierta por Martin Zenker et al. en 2004. Se producen mutaciones en el gen *LAMB2* (locus 3p21), que codifica la cadena beta 2 laminina, produciendo alteraciones en la membrana basal glomerular, en estructuras oculares, unión neuromuscular y sistema nervioso central. Clínicamente, lo más típico es proteinuria masiva con fallo renal temprano, siendo en la mayoría de casos letal. La variabilidad fenotípica es amplia, desde el clásico fenotipo letal grave (esclerosis mesangial difusa, alteraciones oculares y del neurodesarrollo) a fenotipos más leves (nefrosis leve, aislada o de comienzo tardío, glomeruloesclerosis focal o segmentaria, y distintas anomalías oculares). Existen correlaciones genotípicas-fenotípicas, pero también se han descrito alteraciones genotípicas importantes con fenotipos leves, lo que refleja una probable influencia en el fenotipo de factores modificadores desconocidos genéticos y/o ambientales.

#### Caso clínico

Recién nacido varón que ingresa por prematuridad y bajo peso (EG: 36 semanas, peso <p10). Padres sanos, consanguíneos. No antecedentes de nefropatía. **Ecografías prenatales:** Desde 20 semanas siluetas renales hiperecogénicas, a las 36 semanas oligohidramnios y crecimiento en percentiles inferiores. Cesárea por oligohidramnios y nalgas. **Exploración física:** Pupilas marcadamente mióticas, puntiformes y fijas (microcoria). Globos oculares y corneas aparentemente grandes. Iris peripupilar hipocrómico. Examen oftalmológico: Reflejo fotomotor: OD no reacciona a la luz, OI reacciona ligeramente. Iris atrófico con persistencia de la membrana pupilar. F.O: Inexplorable (falta de dilatación a pesar de midriáticos).

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Ecografía ocular:** OD persistencia vítreo primario. **Ecografía renal** postnatal: Riñones con cortical hiperecogénica y mala diferenciación corticomedular. **Ecografía cerebral:** Normal. **Serología TORCH** normal. **Cariotipo:** 46,XY normal. **Análisis genético** (Institute of Human Genetics Germany, Martin Zenker): Mutación de novo en homocigosis en el exón 26 del gen *LAMB2*.

## EVOLUCIÓN

Desde 1<sup>er</sup> día de vida, aumento progresivo de creatinina con TFG disminuido. Proteinuria en rango nefrótico. TA>P95. Al 3<sup>er</sup> día de vida edemas palpebrales, con fovea en pantorrillas y dorso de pies. Hipoproteinemia e hipoalbuminemia graves y refractarias a perfusión de albúmina + furosemida. Tratamiento con furosemida más espironolactona desde 8<sup>o</sup> día por balance positivo e HTA. No tratamiento antiproteinúrico con IECA por insuficiencia renal con TFG disminuido. Fallo renal grave progresivo, anuria y edema agudo de pulmón, falleciendo a los 71 días de vida.

## Conclusiones

Para el diagnóstico es básico el reconocimiento de asociación típica de enfermedad renal glomerular y anomalías oculares. También considerar este diagnóstico ante un síndrome nefrótico congénito primario aislado y en todo niño con microcoria congénita. La confirmación diagnóstica se obtiene mediante análisis molecular del gen *LAMB2*.

Las manifestaciones extrarrenales son útiles en el diagnóstico diferencial del Síndrome nefrótico congénito primario.

El paralelismo entre la gravedad de la afectación renal y la ocular no es constante. La afectación renal es una manifestación invariable, no siendo así en las manifestaciones oculares. No existe evidencia de anomalías oculares aisladas sin afectación renal.

No existe tratamiento específico por la resistencia a corticoides e inmunosupresores.

## P.19 OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO IV RELACIONADA CON MUTACIÓN EN COL1A1

**E. García Jiménez<sup>1</sup>, M.V. Esteban Marfil<sup>1,3</sup>, M. de Toro Codes<sup>2</sup>, M.J. Simonet Lara<sup>1</sup>, J.S. Vilchez Pérez<sup>1</sup>, J. de la Cruz Moreno<sup>1</sup>**

1. Neonatología. UGC Pediatría.

2. Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo. La prevalencia es de 6-7/100.000 nacimientos. El diagnóstico clínico se basa en la historia familiar, historia de fracturas (con traumatismo mínimo o ausente), fenotipo característico (dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules, talla baja), y hallazgos radiológicos (fracturas en varios estadios, deformidad de los huesos de la base del cráneo, escoliosis, huesos wormianos, osteopenia). Los tipos I-IV se relacionan en el 90% de los casos con mutaciones en los genes *COL1A1* ó *COL1A2*, que codifican las cadenas  $\alpha$ -1 y  $\alpha$ -2 del colágeno tipo 1, la principal proteína del hueso y de la mayor parte del tejido conectivo. En torno a 2/3 de las mutaciones en estos genes son sustituciones de residuos de glicina en el dominio de triple hélice de la cadena de procolágeno. La transmisión es dominante, con frecuentes mutaciones de novo (60% en las formas leves y 100% en las graves). El tratamiento es multidisciplinar consistente en fisioterapia, intervenciones quirúrgicas y tratamiento médico, a veces experimental.

## Caso clínico

Primera gestación de madre sana de 21 años, de origen hispanoamericano. Padre sano. No consanguinidad. En ecografía de la semana 20 se observa acortamiento e incurvación de ambos fémures y tibias. **Cariotipo** femenino normal en amniocentesis. Parto con presentación de nalgas, finalizado por cesárea. A la **exploración** presenta: Hipotonía generalizada, asimetría craneofacial, pliegue cervical redundante, escleróticas azul-

grisáceas, paladar ojival, acortamiento rizomélico de miembros superiores e inferiores, dolor e impotencia funcional de miembro superior derecho y de ambos miembros inferiores.

#### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Metabolismo fosfocálcico, osteocalcina, PTH, vitamina D3, fosfatasa alcalina, proteinograma: Normales. **Mapa óseo:** Incurvación de tibias y peronés, acortamiento e incurvación de ambos fémures con callos óseos en epífisis proximales y fracturas diafisarias en ambos fémures y húmeros. **Ecografía cerebral y abdominal:** Normales. **Fondo de ojo** normal. **Ecocardioppler** normal. **Densitometría** al mes de vida -2,92 y a los 21 meses -2,15. **Secuenciación completa gen COL1A1:** Cambio nucleotídico c.3136G>A en heterocigosis, que supone una sustitución del aminoácido glicina por serina en la posición 1046 de la proteína madura (p.Gly1046Ser; Gly868Ser), mutación asociada a OI.

#### EVOLUCIÓN

Actualmente tiene 2 años y medio. Sigue revisiones en consulta de endocrinología y traumatología infantil. En tratamiento desde el 2º mes con pamidronato intravenoso trimestral y vitamina D3, habiendo sido denegado el uso compasivo de GH. Ha presentado fractura de tercio medio de húmero izquierdo (2 años y 1 mes) y diáfisis femoral izquierda (2 años y 4 meses). Ha conseguido la bipedestación con apoyo. Se valora la posibilidad de colocación de clavos telescópicos.

#### Comentarios

La OI tiene un amplio espectro fenotípico desde la tipo II, letal, la tipo III, grave y el resto, de gravedad intermedia. La correlación genotipo/fenotipo es compleja, aunque parece que las mutaciones que afectan a la región amino-terminal del dominio de triple hélice presentan fenotipos más leves que las cercanas a la región carboxi-terminal. Existe posibilidad de diagnóstico prenatal si la mutación concreta causante de enfermedad ha sido identificada ya en un familiar afectado.

## P.20 DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL POR MUTACIÓN EN SUCLG1 Y DEFECTOS CONGÉNITOS

I. Arroyo Carrera<sup>1,2</sup>, M.A. Martín Casanueva<sup>2,3</sup>, B. Merinero Cortés<sup>2,4</sup>, C.E. Cimadevilla Sánchez<sup>1</sup>, A. Polo Antúnez<sup>1</sup>

1. Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724, U723, U746). Madrid.

3. Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

4. Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma. Madrid.

#### Introducción

Los síndromes con depleción del ADN mitocondrial (ADNmt) se heredan con un patrón autosómico recesivo y se caracterizan por una reducción del contenido celular de ADNmt. Se han descrito mutaciones en 9 genes con diversas manifestaciones clínicas. Dos de ellos (*SUCLA2* y *SUCLG1*) son responsables de clínica encefalomiopática precoz. El déficit de *SUCLG1* se caracteriza por una combinación de acidosis láctica, moderado aumento de metilmalónico en orina, aumento de los ésteres dicarboxílicos de carnitina C3 y C4 en orina y déficit combinado de la cadena respiratoria con lesión de los ganglios basales en la resonancia magnética cerebral.

#### Caso clínico

Varón, producto de primera gestación de curso normal, padres jóvenes, no consanguíneos aunque originarios de un pequeño pueblo aislado geográficamente en el noroeste de Extremadura. Parto eutócico a las 36 semanas. Apgar 9/10. Peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento en percentiles normales. Fenotipo normal, excepto hipospadias balanoprepucial. A las 18 horas de vida presentaba hiporreactividad, hipotonía y cianosis con letargia progresiva. Acidosis metabólica (pH 6,9. Bicarbonato 7,5 mmol/L). Empeoramiento progresivo con shock y fracaso multiorgánico sin respuesta a ventilación mecánica, antibióticos, expansores, drogas vasoactivas, bicarbonato y exanguinotransfusión. Fallece a los 3½ días de vida. En la analítica destaca

aumento de transaminasas, CK, amonio y láctico; en orina aumento de metilmalónico (185 mmol/mol creatinina, normal <11) y C4-DC-carnitina (1,18 µM, normal <0,05). **Necropsia:** Riñones en herradura. Déficit de los complejos de la cadena respiratoria I, III y IV en homogenado de tejido muscular. Disminución de copias del ADNmt respecto a controles en músculo (10%), hígado (59%) y fibroblastos (45%). **Estudio gen SUCLG1:** Mutación en homocigosis c.587C>A, que predice un cambio de aminoácido p.A209E. Madre y abuelo materno, asintomáticos, heterocigotos para la mutación. Padre no estudiado molecularmente. No se encontraron variantes patogénicas en 7 genes (*TK2*, *DGUOK*, *POLG*, *RRM2B*, *MPV17*, *SUCLA2* y *C10orf2*) asociados con depleción del ADNmt.

## Discusión

En la literatura por nosotros revisada existen descritos 20 casos con mutaciones en el gen *SUCLG1* desde que en el año 2007 Ostergaard y cols. publicaran los 3 primeros pacientes. Aunque las descripciones clínicas no se focalizan en el fenotipo de los casos y en la mayoría de los fallecidos no constan datos necrópsicos, sí hay un caso con polidactilia, un caso con hipertrichosis, un caso con dismorfia craneofacial leve y pliegue palmar transversal único en el lado derecho, y un caso con frente prominente, además de otro paciente español con interrupción del arco aórtico tipo B. Todas las mutaciones descritas son distintas excepto los dos casos españoles, aparentemente no relacionados, con la misma mutación. La expresión del gen *SUCLG1* es ubicua en los tejidos humanos, siendo muy abundante en corazón, hígado, riñón y cerebro.

Nuestro paciente, junto con otros descritos, sugiere que los defectos graves del metabolismo oxidativo, y en particular de la cadena respiratoria mitocondrial, producen disrupciones en los tejidos humanos en desarrollo con malformaciones congénitas y fallo multiorgánico. Debemos incluir el déficit de *SUCLG1* entre los errores congénitos del metabolismo que pueden originar malformaciones congénitas.

## P.21 IMPORTANCIA DEL RECONOCIMIENTO DEL FENOTIPO DEL SÍNDROME DE MILLER-DIEKER EN PERIODO NEONATAL

A.B. Delgado García<sup>1</sup>, M.C. Carrascosa Romero<sup>2</sup>, S. Cerdán Oncala<sup>1</sup>, M. Baquero Cano<sup>3</sup>, M.S. Vázquez García<sup>3,5</sup>, S. Martínez Pérez<sup>4</sup>

1. MIR Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría.

3. Servicio de Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

4. Catedrático de Anatomía y Embriología Humana. Universidad Miguel Hernández-CSIC. Sant Joan d'Alacant.

5. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

Presentamos un paciente con Síndrome de Miller-Dieker (SMD) con rasgos dismórficos más evidentes al nacimiento, y su evolución clínica.

## Caso clínico

RNPT, de 35 semanas de gestación. Peso: 2.880 g, T: 46,5 cm, PC: 33 cm. Aspecto macrosómico, edematoso, con fenotipo peculiar caracterizado por raíz nasal deprimida y ancha que origina hipertelorismo, epicantus, cuello corto con piel redundante y entrecejo fruncido, pliegue palmar único derecho, criptorquidia bilateral. Neurológico: Alteración de la succión e hipotonía cérico-axial. Resto normal.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

**Eco cerebral:** Aumento del espacio extra-axial sugestivo de hidrocefalia externa. **RM cerebral:** Aumento de espacio extra-axial de predominio frontal y opercular bilateral, sugerente de disgenesia cerebral con hipoplasia/paquigiria de lóbulos frontales y temporales; cuerpo calloso poco desarrollado. **EEG:** Encefalopatía inespecífica, con enlentecimiento difuso de la actividad de fondo de intensidad leve-moderada; con ritmos rápidos en cuadrantes anteriores de predominio derecho, hallazgo relacionado en parte con alteración en la migración neuronal; no se objetivan anomalías epileptiformes. **Eco abdominal:** Mínima ectasia piélica derecha. **Cariotipo:** 46,XY. **FISH para Síndrome de Prader-Willi** con sonda *SNRPN* para la región 15q11-q13: Normal. **FISH para síndrome de Miller-Dieker** con sonda *LIS1* para la región 17p13.3: Normal. Por la



alta sospecha de disgenesia cerebral en contexto de SMD se amplía el estudio genético de *LIS1*, detectándose las siguientes mutaciones:

- Inserción de 18 bases en el microsatélite D17S1566, fragmento localizado entre las bases 2840324-2840512 de la región genómica del cromosoma 17.
- Inserción de 24 bases en el microsatélite D17S5 (D17S22), fragmento localizado entre las bases 2206575-2206767 de la región genómica del cromosoma 17.
- Alteraciones en la transcripción del gen *PAFR*, causada por la delección de 533 bases localizadas entre las bases 840-1372 de la secuencia codificante de este gen (Locus 9q13.19).
- Alteración en la transcripción del gen *PFAH1B3* causada por la delección de 244 bases localizadas entre las bases 341-584 de la secuencia codificante de este gen (Locus 19q13.19).

## EVOLUCIÓN

En el seguimiento del paciente, se detecta retraso global del desarrollo con hipopsiquismo. Sin embargo, desaparecen los pliegues fronto-nasales característicos.

## Comentarios

El 90% de los pacientes con fenotipo SMD presentan delección de la banda 17p13.3, que contiene el gen “lissencephaly” (*LIS1*) que codifica la proteína PFAH1B1, implicada en la migración neuronal y responsable de lisencefalia. La pérdida de estas secuencias genómicas puede ser demostrada mediante FISH. En algunos casos no se detectan microdelecciones, pero puede alterarse la transcripción, como en nuestro caso. Es muy importante la sospecha clínica en periodo neonatal, a pesar del resultado de FISH negativo, para proseguir el estudio en busca de la causa genética responsable, pues estos rasgos dismórficos pueden dejar de ser tan evidentes con el desarrollo, y dificultar la filiación de niños con retraso mental.

## P.22 SÍNDROME DE ALLGROVE: MUTACIÓN NO DESCRITA EN EL GEN AAAS

M. Capataz Ledesma<sup>1</sup>, P. Méndez Pérez<sup>1</sup>, J. Vaquerizo Madrid<sup>1</sup>, R. Rodríguez López<sup>1</sup>, E. Galán Gómez<sup>2</sup>

1. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil de Badajoz. Unidad de Genética del Servicio de Inmunología y Genética del Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

El síndrome de Allgrove (Triple A) es una rara enfermedad autosómica recesiva. La triada clásica incluye, acalasia del cardias, alacrimia e insuficiencia adrenal congénita debida a resistencia a la ACTH. Se suele manifestar en las dos primeras décadas mediante deficiencia glucocorticoidea. También se asocia a anomalías neurológicas, como neuropatía autonómica, sensitiva y motora, sordera, retraso mental, parkinsonismo y demencia. En el 2000, se identificó el gen responsable: *AAAS* o *ADRACALIN* que codifica para una proteína llamada ALADIN.

## Caso clínico

Hombre de 19 años, derivado de neurología infantil a los 10 años, por sospecha de enfermedad de depósito. Madre y abuela materna 2 abortos. Padre y hermano paterno miopía grave. Producto de tercer embarazo de padres de 28 años. Parto a término, eutócico normal. No reanimación al nacer. Periodo perinatal normal. Retraso psicomotor y voz hipernasal. Adenoidectomizado. Astigmatismo y ojo vago, fondo de ojo normal, a los 4 años de edad. Diagnosticado a los 9 años de neuropatía sensitivo-motora con afectación autonómica y semiología de paraparesia espástica, y se le detecta alacrimia. Reflujo gastroesofágico, junto acalasia, con realización de varias dilataciones. **Exploración:** Normocefalia, hendiduras palpebrales horizontales, raíz nasal ancha, filtro corto y labio superior evertido. Debilidad muscular de predominio distal, con atrofia de miembros inferiores, espasticidad e hiperreflexia, problemas de coordinación-secuenciación motriz en miembros superiores. Retracción aquilea bilateral, pies cavos bilaterales, con cavo y equino varo del izquierdo.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Sialotransferrinas séricas, ácidos orgánicos en orina, biopsia muscular para actividad de enzimas de metabolismo energético, estudio en biopsia muscular y de esófago de la mutación A→G en el nucleótido 3243 asociada a MELAS y estudio de deleciones a nivel mitocondrial (por técnica Southern y amplificación del ADN humano de la región rRNA 16S-ND1): Negativos. No alteraciones de DNA mitocondrial. Oligosacáridos y mucopolisacáridos en orina normales. Lentificación difusa en EEG. **Estudio neurofisiológico:** Potenciales de amplitud reducida en nervio peroneo derecho con disminución de velocidad de conducción motora. **Cariotipo bandas GTG (600 bandas):** 46,XY.inv(9)(p11q13).FISH 22q11.2 (Tuplex2) normales. **Estudio molecular de S. Allgrove** positivo para dos mutaciones, una en cada alelo: la p.Tyr19Cys (no descrita previamente) y la IVS14+1G>A. **Estudios moleculares en progenitores:** Madre, portadora heterocigota de mutación IVS 14+1G>A; Padre, portador heterocigoto de mutación C.56A>G (p.Tyr19Cys). Pendiente de valoración por endocrinología.

## Conclusiones

Los hallazgos clínicos en familias con mutaciones en el gen *AAAS* son diversos y abarcan varios sistemas, por lo cual, el diagnóstico suele ser tardío. El inicio de los síntomas es variable, aunque la alacrimia, suele ser el hallazgo más temprano y constante. La mutación p.Tyr19Cys no ha sido descrita previamente. Debe realizarse el estudio molecular del gen *AAAS* en pacientes que presenten 1 ó 2 de los 3 síntomas principales.

## P.23 ACONDROPLASIA CON DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRENATAL

J.S. Vilchez Pérez<sup>1</sup>, M.V. Esteban Marfil<sup>1,3</sup>, G. Martínez Moya<sup>2</sup>, M.J. Simonet Lara<sup>1</sup>, E. García Jiménez<sup>1</sup>, J. de la Cruz Moreno<sup>1</sup>

1. Neonatología. UGC Pediatría.

2. Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

La acondroplasia se caracteriza por un crecimiento óseo anormal que da lugar a talla baja, acortamiento rizomélico de brazos y piernas, limitación de la extensión del codo, manos en tridente, genu varum, gibosidad toracolumbar, hiperlordosis lumbar al inicio de la deambulación y megalocefalia con prominencia frontal e hipoplasia mediofacial. Son frecuentes la hipotonía y la obesidad, así como la hidrocefalia, compresión medular y/o obstrucción de vías aéreas superiores. La función intelectual suele ser normal. Su herencia es autosómica dominante, pero en torno al 80-90% de los casos la mutación se produce de novo. El gen responsable se localiza en 4p16.3, y codifica el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3). La frecuencia en el ECEMC es de 0,22 casos/10.000 recién nacidos.

## Caso clínico

Recién nacido que ingresa por sospecha de displasia ósea (acondroplasia).

**Antecedentes familiares y perinatales:** Segunda gestación de madre de 36 años sana, talla 156 cm. Padre sano, talla 180 cm. Hermana de 6 años sana. En ecografía prenatal de semana 34 se detecta acortamiento de fémur y húmero (como de 27 semanas), por lo que se solicita estudio molecular en líquido amniótico con sospecha de acondroplasia. Parto inducido a las 37 semanas. Apgar 6/9. Reanimación tipo III.

**Exploración:** Peso: 2.790 g (p25-50). Longitud: 43 cm (<p3). PC: 35 cm (p75). FC: 131 lpm. FR: 32 rpm. SatO<sub>2</sub>: 97%. Buen estado general. Bien perfundida. Fontanela anterior normotensa. Raíz nasal amplia. Orejas de implantación baja. Acortamiento rizomélico de extremidades superiores e inferiores. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen globuloso. Ortolani negativo. Genitales femeninos normales. Hipotonía axial discreta.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

**Ecografía transfontanelar:** Sistema ventricular normal, no desplazado, sin signos de hidrocefalia, hemorragia cerebral ni lesiones ocupantes de espacio.

**Mapa óseo** con hallazgos sugerentes de acondroplasia: Aspecto tosco de la metáfisis proximal de fémures y húmeros, forma cuboidea de las vértebras, aumento de los espacios discuales intervertebrales y bordes irregulares de ambos ilíacos.

**Estudio molecular en amniocitos** cultivados (PCR y secuenciación): Mutación G>A 1138 en el gen *FGFR3* que da lugar a un cambio de arginina por glicina, mutación presente en el 98% de los individuos con acondroplasia.

## EVOLUCIÓN

Sin complicaciones en periodo neonatal. Controles evolutivos en endocrinología pediátrica y traumatología infantil. Valoración de percentiles para peso, talla y PC en gráficas propias de acondroplasia, en límites adecuados. **Ecografías cerebrales** seriadas normales.

## Comentarios

El diagnóstico temprano de la acondroplasia permite utilizar las guías clínicas anticipatorias de manejo de este síndrome.

A pesar de tratarse del síndrome autosómico dominante más frecuente en el ECEMC (0,22 casos/10.000 RN), su frecuencia en la población es baja, siendo el primer caso diagnosticado en nuestro centro desde el inicio de nuestra participación en 2004.

## P.24 SÍNDROME DE STICKLER, UNA SOSPECHA DIAGNÓSTICA CONFIRMADA CON EL PASO DEL TIEMPO

A.J. Cepillo Boluda<sup>1</sup>, M.C. Carrascosa Romero<sup>2</sup>, A.B. Delgado García<sup>1</sup>, B. Alfaro Ponce<sup>3</sup>, M. Baquero Cano<sup>3</sup>, M.S. Vázquez García<sup>3,4</sup>

1. MIR de Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría.

3. Servicio de Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

El Síndrome de Stickler (SS) tiene una frecuencia de 1/7.500 RN. Los pacientes presentan vitreoretinopatía, con formas más o menos completas de la secuencia de Pierre-Robin, afectación ósea y sordera neurosensorial. Presentamos un caso diagnosticado en nuestro centro por los criterios clínicos.

## Caso clínico

Niño de 5 años y medio, remitido para valoración por síndrome polimalformativo no filiado (pies zambos, displasia de caderas, estrabismo y retraso psicomotor). **Antecedentes personales:** Estrabismo y miopía de 7 dioptrías. Intervenido a los 2 años por pies zambos y displasia de cadera izquierda. Retraso motor e hiposiquismo. **Exploración:** Peso: 13,8 kg (<p3), Talla: 102 cm (<p3), PC: 49 cm (p3). Aspecto global de talla baja asociado a displasia ósea, lordosis lumbar y glúteos atróficos con resalte de trocánteres, tórax corto y carinatum. Facies plana con leve hipertelorismo, filtrum plano y ancho con labio superior fino y paladar ojival leve. Implantación de cabello baja. Aracnodactilia y pulgares anchos de implantación proximal. Cardiopulmonar y abdomen sin hallazgos. Masas musculares globalmente disminuidas con atrofia distal que asocia disminución leve de la fuerza, no maniobra de Gowers. Reflejos osteotendinosos normales sin clonus. Psiquismo bajo para su edad. Resto de la exploración neurológica sin hallazgos.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, enzimas musculares y cariotipo normal. En **radiografías de esqueleto:** Metáfisis ensanchadas con diáfisis estrechas de huesos largos; hipoplasia de huesos pélvicos con rama púbica corta. Acortamiento del 5º metacarpiano. En **resonancia magnética cerebroespinal:** Sinus pilonidal sin comunicación, dilatación del recto de 5 cm. No se encuentran mutaciones en el **estudio genético** para los genes *COL2A1* y *COL11A1*.

## Conclusiones

En esta enfermedad del tejido conectivo, de herencia autosómica dominante y genética heterogénea [mutaciones que afectan más frecuentemente al gen *COL2A1* en el 80-90% (SS tipo I) y al *COL11A1* (SS tipo II) en el 10 a 20%], resulta difícil su diagnóstico genético, por el tamaño, complejidad y número de genes involucrados. Los resultados negativos de las pruebas genéticas no excluyen el SS. Se postulan unos criterios diagnósticos según las características clínicas y, aunque en la actualidad no hay consenso sobre los criterios diagnósticos mínimos, esta enfermedad debe ser considerada en individuos con dos o más de la siguientes categorías: Alteraciones orofaciales (presente en nuestro paciente como hipoplasia en línea mediofacial, puente nasal deprimido y narinas antevertidas), oculares (miopía mayor de 3 dioptrías), auditivas (ausentes hasta la fecha) y musculoesqueléticas (displasia espondiloepifisaria). En nuestro caso, a pesar de la negatividad del estudio genético y del no cumplimiento de todos los criterios clínicos por su corta edad, la fuerte sospecha diagnóstica recae sobre este síndrome ya que el resto de alteraciones son de aparición evolutiva, motivo por el que se convierte en un diagnóstico tardío. Destacamos la importancia de estos hallazgos y su sospecha para un buen diagnóstico y un correcto manejo multidisciplinar posterior que mejore la calidad de vida del paciente.

## P.25 SÍNDROME 3M: TRES CASOS DESCRITOS EN UNA MISMA FAMILIA

A. González<sup>1</sup>, F. López<sup>1</sup>, O. García<sup>1</sup>, N. Crespo<sup>1</sup>, A. Holgueras<sup>1</sup>, A. Carcavilla<sup>1</sup>, P. Santos<sup>1</sup>, C. Herraiz<sup>1</sup>, V. Félix<sup>2</sup>

1. Unidad Neonatal; Servicio de Genética; Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

### Introducción

El síndrome 3M es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, rasgos dismórficos, macrocefalia y alteraciones óseas sin retraso mental asociado.

Se denomina síndrome 3M por las iniciales de los 3 primeros autores en describirlo: J.D Miller, V.A McKusick y P. Malvaux. También llamado en la literatura: Displasia Dolicoespondilítica, síndrome de la Cara Sombría, síndrome de Le Merrer o síndrome de Yakut.

Se debe a mutaciones en el gen *CUL7* (OMIM 609577) localizado en 6p21.1 y, en aquellos casos donde no se encuentra mutación en este gen, se ha objetivado mutación en el gen *OBSL1* localizado en 2q35-q36.1 (OMIM 610991), sugiriendo que ambos genes actúan en la misma ruta.

Presentamos 3 hermanos afectados del síndrome 3M en una familia consanguínea de origen marroquí.

### Caso clínico

Niña nacida a término ingresada al nacimiento por CIR severo y rasgos dismórficos. A la **exploración** destacan: Peso: 1.740 g (-2,66 DS), longitud: 39,5 cm (-4,38 DS) y perímetro cefálico (PC): 34 cm (0,29 DS). Macrocefalia relativa de configuración dolicocefala, frente amplia, facies triangular, labios carnosos, tórax corto, abdomen prominente, caderas laxas aunque estables, pelvis estrecha, hiperlaxitud de miembros y talones prominentes.

Padres consanguíneos (primos hermanos) sanos. Hermano seguido en la Consulta de Genética por retraso grave del crecimiento de origen prenatal y rasgos dismórficos, con talla en -3,97 DS a los 2 años y 5 meses de edad sin diagnóstico previo.

Durante el seguimiento en la Consulta de Genética se realiza **serie ósea** donde se objetiva cráneo de configuración dolicocefala, tórax corto y ensanchado con costillas horizontalizadas y adelgazadas, acortamiento de huesos largos con diáfisis delgadas dando aspecto de "huesos gráciles", cuello femoral corto y cuerpos vertebrales altos con reducción del diámetro anteroposterior.

A los 6 meses ingresa por sospecha de sepsis acompañada de acidosis metabólica grave. Ante la sospecha de metabolopatía concomitante se inicia **estudio bioquímico** con el resultado de aumento de metabolitos de cetosis. El **estudio enzimático** en fibroblastos determina una actividad de Acetoacetil-coA Tiolasa deficiente, lo que indica un defecto de la cetolisis a nivel de la actividad de  $\beta$ -cetotiolasa mitocondrial. Se les da asesoramiento genético a los padres.

Posteriormente tienen otra niña con el mismo fenotipo y sin defecto enzimático asociado.

**Métodos:** Secuenciación del gen *CUL7* en la paciente y hermano, y del gen *ACAT1* en la paciente (lab. genética, D. Hanson, Univ Manchester, UK).

**Resultados:** El hermano y el caso índice son homocigotos para una mutación conocida en *CUL7*: c.4451\_4452delTG p.V1484GfsX68. El estudio de mutaciones de la paciente en el gen *ACAT1* ha identificado la variante alélica c155C>T(p.Ile52Thr) en homocigosis.

## Conclusiones

Se describen tres hermanos afectados del síndrome 3M, uno de ellos presenta otro trastorno también heredado de forma recesiva, tratándose hasta donde sabemos del primer caso descrito hasta la fecha de coexistencia de estos 2 trastornos y uno de los pocos casos descritos de síndrome 3M en nuestro medio. Esta situación no es extraña en las parejas de etnia gitana, debido a la alta tasa de consanguinidad. El pronóstico a largo plazo en esa paciente estará marcado por la metabolopatía y sus posibles descompensaciones en el futuro.

## P.26 SÍNDROME DE FRASER, PRESENTACIÓN DE UN CASO

G. Pi<sup>1,3</sup>, G. Muñoz<sup>1</sup>, A. Zúñiga<sup>2</sup>, L. Dolz<sup>1</sup>, D. Claramunt<sup>1</sup>

1. Servicio Pediatría.

2. Unidad de Genética. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

## Introducción

El Síndrome de Fraser (SF) (OMIM 219000) es un síndrome malformativo de carácter recesivo, y cuya frecuencia es de 0,43/100.000 en nacidos vivos y 11/100.000 en nacidos muertos. La frecuencia registrada en el ECEMC es de 0,31 por 100.000 recién nacidos. Con una variabilidad clínica notable, el diagnóstico se basa en criterios clínicos mayores: criptoftalmos, sindactilia, alteraciones genitales, renales, de la vía aérea y antecedentes familiares; y menores: defectos ano-rectales, defectos craneales, alteraciones del ombligo, orejas displásicas y alteraciones nasales. La combinación de 3 criterios mayores o 1 mayor+3 menores es suficiente para el diagnóstico. La gravedad la marcan las alteraciones renales y respiratorias. En el 50% de afectados hay alteraciones en el gen *FRAS1*, en un pequeño porcentaje en *FREM2*, siendo desconocidas las alteraciones en el resto. Estos genes codifican un complejo proteico de la matriz extracelular (MEC) Fras/Frem localizado en la membrana basal de la epidermis y órganos como el riñón. Este complejo proteico es clave en la cohesión y las interacciones funcionales de la piel fetal y el mesénquima subyacente. Recientemente se han demostrado mutaciones del gen *FREM1* en dos síndromes con características clínicas superpuestas con SF, aunque con un fenotipo más leve: Manitoba-oculo-trico-anal (MOTA) y Nariz bífida, agenesia renal y malformaciones ano-rectales (BNAR).

## Caso clínico

Recién nacida, hija de padres de etnia gitana, consanguíneos, con múltiples malformaciones al nacimiento, con criterios clínicos de SF. Criterios mayores: criptoftalmos derecho, globo ocular rudimentario; ojo izquierdo: hendidura párpado superior, epitelización corneal; escaso desarrollo arco orbitario derecho; sindactilia cutánea manos y pies; hipoplasia labios mayores; hipoplasia renal bilateral, con función renal normal. Criterios clínicos menores: Raíz nasal ancha; narinas antevertidas; orejas con estenosis meato auditivo externo, inserción baja, angulación posterior; arco de Cupido ausente, boca pequeña; ombligo de inserción baja; sinostosis coronal.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

La paciente es homocigota para un cambio de **secuencia en el gen *FREM2***: Exón 6: c.5914G-A (p. E1972K), siendo los padres heterocigotos para el mismo cambio de secuencia.

## Comentarios

MEC es una red de proteínas y polisacáridos, con propiedades estructurales y de control de las interacciones con los tejidos adyacentes, que cuenta con estructuras, como la membrana basal, de alta

importancia biológica. En el SF se han demostrado alteraciones en Fras/Frem, complejo proteico cuya función es mantener la cohesión epitelio-mesenquimal durante el desarrollo embrionario y que se localiza en la sublámina densa de las membranas basales embrionarias de la piel (periocular, nasal y la cresta ectodérmica apical de las extremidades) y riñones. Estas proteínas forman un complejo ternario, en el que cada componente es necesario para su estabilización. Tienen una gran similitud estructural, pero no muestran redundancia y por tanto la ausencia de una de ellas no se compensa con las demás; este hecho explicaría el solapamiento clínico de los pacientes con alteraciones en *FRAS1*, *FREM2* y *FREM1*. Conocer cómo interactúan entre ellas y con el resto de compuestos permitirá ampliar el conocimiento de las bases moleculares del SF y del desarrollo cutáneo.

## P.27 IMPORTANCIA DE REALIZAR UN CARIOTIPO DE ALTA RESOLUCIÓN: TRES EJEMPLOS

A. MacDonald<sup>1</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>1,2</sup>, I. Aceña<sup>1</sup>, C. Nieto<sup>3</sup>, I. Arroyo<sup>4</sup>, G. Colli<sup>5</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>1,2,6</sup>

1. ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.
2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.
3. Servicio de Pediatría. Hospital General de Segovia.
4. Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.
5. Servicio de Pediatría. Hospital Estepona. Málaga.
6. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

### Introducción

Se ha calculado que uno de cada 160 niños recién nacidos tiene una anomalía cromosómica, y la frecuencia aumenta en niños nacidos con malformaciones congénitas. Las técnicas moleculares como array-CGH se están usando cada vez más, pero eso no significa que no se deba realizar, en primera instancia, un cariotipo. Ante todo, porque permite visualizar todos los cromosomas y detectar alteraciones balanceadas como translocaciones e inversiones, que no se detectan con array-CGH. En la metodología del ECEMC, se realiza el estudio citogenético (550-800 bandas) a todos los niños que muestren, al menos una malformación mayor, o dos o más menores. Esto ha permitido identificar alteraciones cromosómicas en niños recién nacidos que tenían alteraciones leves (por ejemplo, nevus, pies zambos, hipospadias balánico...), lo que cambiaba su pronóstico, evolución y los riesgos familiares. A modo de ejemplo, se presentan tres casos del ECEMC.

### Caso 1

Recién nacido, segundo hijo de padres sanos y no consanguíneos. Madre de 35 años y padre de 39 años. El peso al nacimiento fue 2.675 g ( $3 < p < 25$ ), la talla 45 cm ( $p = 10$ ) y el PC: 33 cm ( $25 < p < 50$ ). En la exploración neonatal la única alteración presente era hipospadias peneano. En el **estudio cromosómico** se observó un cromosoma 9 (9p) anómalo. El **análisis de FISH** con sondas específicas para las regiones subteloómicas de los cromosomas 9 mostró una única señal en uno de ellos, confirmando que tenía una deleción. El cariotipo y FISH de los padres fue normal, por lo que la alteración en el niño se había producido “de novo”.

### Caso 2

Recién nacida, primera hija de padres sanos y no consanguíneos. El peso al nacimiento fue 2.500 g ( $3 < p < 25$ ), la talla 47 cm ( $10 < p < 25$ ), y el PC: 31,5 cm ( $p = 10$ ). La madre tenía 29 años y el padre 40 años. Al nacimiento, presentaba los rasgos típicos del síndrome de Down. El **análisis citogenético** confirmó la sospecha clínica de trisomía 21 pero, además, se detectó una translocación aparentemente balanceada entre los cromosomas 6 y 14. Los puntos de rotura parecían encontrarse en los centrómeros, lo que fue confirmado mediante **técnicas de FISH** con sondas de las regiones centroméricas de estos cromosomas. Los cariotipos de los padres mostraron que la translocación era heredada de la madre.

### Caso 3

Recién nacido, primer hijo de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Su peso al nacimiento fue 2.390 g ( $p = 3$ ), la talla fue 48 cm ( $p \approx 50$ ), y el PC: 30 cm ( $p < 3$ ). El niño tenía microcefalia e hipospadias. El **estudio de los cromosomas** mostró la presencia de una línea celular con trisomía 21 en el 54% de las células.

## Conclusiones

El hallazgo citogenético de una deleción en un niño que sólo presentaba al nacer hipospadias, es un hallazgo inesperado, pero es muy importante porque alteraciones de la región subtelomérica de 9p están asociadas a la diferenciación sexual. En esta zona 9p se encuentran los genes, *DMRT1* y *DMRT2*, que han sido propuestos como responsables de disgenesia gonadal debido a su gran similitud con las secuencias de la diferenciación sexual en *Drosophila* y en *Caenorhabditis*. Sin embargo, el otro caso con hipospadias y microcefalia (Caso 3), resultó tener un mosaicismo con una línea celular normal y otra (que representaba el 54%) con trisomía 21. A pesar de que en un estudio del año 1984, se observó que se producían más hipospadias y epispadias en pacientes con síndrome de Down que en la población general, no hemos encontrado otra referencia posterior de niños con trisomía de 21 (mosaico o no) e hipospadias. Estos dos casos demuestran, que estos hallazgos citogenéticos en un diagnóstico prenatal hacen muy difícil el asesoramiento, entre otros aspectos porque el efecto fenotípico de una alteración cromosómica puede ser muy variable. El Caso 2 muestra que siempre existe la posibilidad de que un individuo pueda tener dos o más alteraciones citogenéticas, alguna de las cuales sólo se puede detectar por citogenética, al no producir desbalance de la cantidad de ADN. Esto supone que si se empieza por hacer una aCGH en un niño con defectos, y no tiene alteraciones por exceso o defecto, se puede tranquilizar a los padres, pero si tiene una alteración en balance heredada, esos padres tienen una alta probabilidad de tener otro hijo con malformaciones.

## **VI. OTROS ASPECTOS**





Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 201-210 (2011)

## HOT SPOTS (INVESTIGACIONES IMPORTANTES)

**Autora: M.L. Martínez-Frías**

El importante y progresivo desarrollo de las técnicas moleculares actuales y su aplicación a la investigación de diferentes patologías humanas, viene produciendo un espectacular incremento en el conocimiento de las causas moleculares e, incluso, de las intrincadas redes patogénicas que las producen. En los últimos años, es constante el incremento de publicaciones sobre la identificación de las bases moleculares y sus redes funcionales de síndromes que cursan con alteraciones del desarrollo embrionario, incluyendo síndromes malformativos.

Para este Boletín, se han seleccionado tres artículos que muestran algunos de esos resultados. Dos de ellos abordan la interacción de distintos genes, o sus productos (proteínas) que sugieren una conexión en los mecanismos que producen diferentes síndromes malformativos, que pueden ser clínicamente más o menos diferentes, pero que comparten ciertos tipos de malformaciones. En otras palabras, que comparten ciertas malformaciones y también aspectos causales comunes a nivel molecular.

El tercer artículo muestra cómo los estudios sobre el exoma mediante la secuenciación de ADN a gran escala (*large-scale DNA sequencing*), son de utilidad para determinar causas de síndromes malformativos, con la ventaja de que no se necesitan muchos casos para ello, incluso con unos pocos afectados en dos, e incluso una familia, pueden ser de utilidad. Algo que es importante para los síndromes cuyas frecuencias son extraordinariamente bajas. Sin embargo, su aún alto precio es una limitación, aunque ya se augura un progresivo descenso de su coste. Por ello nos ha parecido importante comentarlo en esta Sección.

### **Título del primer artículo: *Sox2 cooperates with Chd7 to regulate genes that are mutated in human syndromes.***

En junio de este año, se ha publicado un interesante trabajo en la revista *Nature Genetics* [Engelen et al., 2011;43:607-611], acompañado de un comentario en la sección *News and Views* [Puc and Rosenfeld, 43;505-506], sobre el control de expresión de diferentes genes asociados a síndromes, que sugieren una conexión en los mecanismos que producen cinco síndromes malformativos.

El *HMG-box transcription factor Sox2* actúa durante la neurogénesis y otros estados del desarrollo (como se ha observado en niños que presentan el síndrome de microftalmia causado por mutaciones del *SOX*); y el *Chd7* (que es miembro de la *cromodomain helicase ADN-binding domain*, de la familia de la ATP-dependiente de remodeladores de la cromatina), es un cofactor transcripcional de *Sox2*. Teniendo en cuenta estos aspectos, Engelen et al., analizaron la posibilidad de que *Sox2* y *Chd7* regularan los mismos genes.

Estos autores utilizan células troncales neurales de ratón (NSCs), y nuevas tecnologías (ARN e inmunoprecipitación de cromatina y una secuenciación masiva de ADN paralela) para mostrar que *Sox2* y *Chd7* regulan la expresión de genes diana comunes y que se solapan en sitios de unión a lo largo del genoma. Observan que el *Sox2* opera en una red transcripcional, e identifican 50 factores que interaccionan con *Sox2*. Así encuentran que *Chd7* es un cofactor de *Sox2*, y que juntos regulan la transcripción de genes mutados en diferentes síndromes (Alagille, Pallister-Hall y Feingold). Como muchos de esos factores participan en el neurodesarrollo, concluyen que *Sox2* es importante en la neurogénesis. Además, mutaciones del *SOX2* producen microftalmia y, entre los factores que interactúan

con Sox2, se encuentra el Chd7 y en los seres humanos la haploinsuficiencia de *CHD7* causa el síndrome de CHARGE (coloboma, malformaciones cardíacas, atresia de coanas, retraso del crecimiento y desarrollo, anomalías genitales, alteraciones del pabellón auricular y/o sordera). Un patrón de defectos que es similar al que Chd7 y Sox2 producen en el ratón.

En conclusión, consideran que Sox2 y Chd7 se expresan durante el desarrollo embrionario en un patrón similar que incluye muchos órganos, y estos pueden estar afectados en distintos síndromes como el de anoftalmia relacionada con *SOX2*, o el de CHARGE. Finalizan considerando que una extrapolación de sus resultados podría sugerir que las malformaciones comunes de estos síndromes (que no se han relacionado previamente), tienen una causa similar a nivel molecular.

**Título del segundo artículo:** *Loss-of-function mutations in RAB18 cause Warburg-Micro Syndrome* [Bem et al. Am J Hum Genet. 2011;88:499-507]

En los últimos años, se han publicado una serie de trabajos relacionando mutaciones en diferentes proteínas RAB3 con algunas patologías, incluyendo síndromes malformativos hereditarios. En ellos, se demuestra que para algunos síndromes hereditarios, como los síndromes de Warburg-Micro (OMIM 600118) y Martsolf (OMIM 212720), existe heterogeneidad de locus, lo que sugiere que otros genes también participan en la patogénesis de estos síndromes. Uno más de esos genes se identifica en el artículo de Bem et al., que se comenta más abajo.

En la superfamilia de proteínas Ras, se incluyen unas pequeñas proteínas G, las Rabs que se consideran proteínas periféricas de membrana, y son reguladores clave del transporte vesicular de membrana, tanto de exocitosis como endocitosis, que es esencial para el aporte de proteínas en los lugares intracelulares específicos.

En el hombre se han identificado más de 60 proteínas RAB, que funcionalmente se han clasificado en dos grupos, según si la vía del transporte es endocitosis o exocitosis. La subfamilia RAB3 (RAB3A, RAB3B, RAB3C y RAB3D) modula la exocitosis de los mediadores del calcio de los neurotransmisores y hormonas, que son reguladas por RAB3GAP. El gran número de diferentes proteínas RAB indica su importancia en la regulación de los procesos de tráfico de vesicular y otros (como formación de vesículas, movilidad, fusión con los aceptores de membrana...), en una forma coordinada y regulada. Alteraciones de ese tráfico vesicular se han relacionado con la aparición de diferentes enfermedades humanas y síndromes con defectos congénitos hereditarios.

La RAB3GAP es un heterodímero complejo que consiste en una subunidad catalítica que es codificada por el gen *RAB3GAP1* localizado en el cromosoma 2q21.3, y otra unidad no catalítica codificada por el gen *RAB3GAP2* localizado en el cromosoma 1q41. Mutaciones en estos dos genes se han encontrado en los síndromes de Warburg-Micro y Martsolf, y por estudios moleculares recientes se ha establecido que son expresiones de un mismo fenotipo que es más grave en el primero que en el segundo de estos síndromes. En el síndrome de Warburg-Micro se han observado mutaciones en *RAB3GAP1* y *2*, lo que confirma que es una entidad heterogénea. También que las mutaciones de *RAB3GAP2* producen un fenotipo menos grave que las que se producen en *RAB3GAP1*. Sin embargo, no se han detectado estas mutaciones en todos los casos estudiados cuya clínica apoyaba el diagnóstico de estos síndromes.

En abril de este mismo año, Bem et al. [Am J Hum Genet. 2011;88:499-507], publican un interesante trabajo analizando 11 pacientes de cinco familias consanguíneas con síndrome de Warburg-Micro que no tenían mutaciones *RAB3GAP1* ni *RAB3GAP2*, y encuentran mutaciones en *RAB18*. Estos autores, mediante diferentes análisis demuestran que las mutaciones del gen *RAB18* que producen pérdida de su función, dan lugar al síndrome de Warburg-Micro, que es clínicamente indistinguible de las anteriores. Es interesante destacar que la función celular del *RAB18*, aún no se conoce bien, aunque estudios iniciales han sugerido que puede estar implicado en la endocitosis y en procesos

secretores en el neurodesarrollo, entre otros. Sin embargo, parece que su acción está relacionada, en una u otra forma con procesos secretores o exocitosis. Bem et al., analizan en una interesante discusión estas posibilidades y los efectos clínicos que las podrían relacionar con el síndrome de Warburg-Micro, y esbozan algunas opciones como, por ejemplo, que RAB3GAP1 no sea un regulador específico de la familia RAB3, sino que también regule RAB18. Su conclusión final es que en los seres humanos RAB18 tiene claramente un papel en el desarrollo del cerebro, ojos y neurodegeneración, aspectos característicos de estos dos síndromes, siendo más graves en el síndrome Warburg-Micro.

**Título del tercer artículo:** *A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome* [Lindhurst et al. N Engl J Med. 2011; 365(7):611-9. Epub 2011 Jul 27]

En el número 365(7) de julio de este año, la revista *New England Journal of Medicine*, publica un interesante trabajo de Lindhurst y colaboradores, sobre la causa del síndrome de Proteus, que va acompañado por un comentario editorial [Opitz and Jorde: *Hamartoma syndromes, exome sequencing, and a Protean Puzzle*], en el que describen las características e historia de este raro síndrome (su frecuencia se ha estimado en menos de 1 por millón).

Lindhurst et al., realizan una secuenciación del exoma del ADN en muestras de tejidos afectados y sanos del mismo paciente con síndrome de Proteus. Este síndrome es esporádico, aunque se ha descrito en gemelos monocigóticos discordantes. Unas características que apoyan la hipótesis de que la causa puede ser la supervivencia de genes letales en mosaicismo somático (teoría que propuso R. Happle para defectos congénitos esporádicos en 1987). Lindhurst et al., analizaron 158 muestras de 29 pacientes con este síndrome, y tras una interesante descripción detallada y clara de la metodología seguida (que puede interesar a los que realizan estos análisis), muestran los resultados en cuatro apartados (secuenciación del exoma, filtro de las variantes, validación y análisis de las muestras y caracterización funcional). El resultado final consistió en que 26 de los 29 pacientes tenían una activación somática del oncogén *AKT1* (que codifica una enzima, la *AKT1* kinasa, que participa en procesos tales como proliferación celular y apoptosis).

Tras una interesante discusión, concluyen que la causa del síndrome de Proteus es una mutación que activa el gen *AKT1* en células somáticas en mosaico. Esto prueba la hipótesis de Happle del mosaicismo somático, así como la implicación de la activación de la vía PI3K-AKT en las manifestaciones clínicas de sobrecrecimiento y susceptibilidad para tumores que presenta este síndrome. Además, teniendo en cuenta que algunos trabajos han relacionado el síndrome de Proteus con mutaciones del gen *PTEN*, y resto de síndromes que presentan sobrecrecimiento segmentario, lipomatosis y nevus epidérmicos, comentan que como *AKT1* es activada por mutaciones de pérdida de función del gen *PTEN*, se explica por qué los pacientes con mutaciones en este gen (los ahora incluidos como SOLAMEN) y los que las tienen en *AKT1* (Proteus), muestran un solapamiento de las manifestaciones clínicas. Estos autores consideran que todos estos síndromes son miembros de una gran familia de desordenes relacionados con la disfunción de la vía PI3K-AKT, e hipotetizan que múltiples desordenes están causados por mutaciones de genes que codifican proteínas de esa vía.

**Autora:** P. Fernández Martín

**Título del trabajo:** *Relationship of maternal snuff use and cigarette smoking with neonatal apnea*. [Gunnerbeck et al. Pediatrics. 2011;128(3):503-509]

En septiembre de este año 2011, la revista *Pediatrics*, publica un trabajo de Gunnerberck y cols., en el que analizan si es la nicotina o los agentes químicos que se producen durante el proceso de combustión del cigarrillo, la causa de las alteraciones en el control de las funciones cardiorrespiratorias que se han descrito en los hijos de mujeres que habían fumado tabaco durante el embarazo. Durante la última década se viene produciendo en Suecia un considerable aumento del número de mujeres —muchas de

ellas en edad reproductiva— esnifadoras de tabaco. Por ello, Gunnerberck y cols. han realizado un estudio utilizando los datos del periodo 1999-2006 del *Swedish Medical Birth Register*, que incluye un total de 610.346 recién nacidos y sus madres. Los niños se distribuyeron en los siguientes grupos según la exposición prenatal a tabaco: los no expuestos (503.460 niños, 82.6%); los expuestos a tabaco esnifado (7.599 niños, 1.2%); los expuestos a un consumo diario de 1 a 9 cigarrillos (41.391 niños, 6.8%); los expuestos a 10 o más cigarrillos diarios (16.928 niños, 2.8%) y el de los que estuvieron expuestos al consumo conjunto de cigarrillos y tabaco esnifado (481 niños, 0.08%). En 39.692 mujeres (6.5%) no se pudo conocer el dato de consumo de tabaco.

Los resultados (controlando por la edad gestacional) mostraron que los niños expuestos prenatalmente a tabaco **esnifado** presentaban un riesgo para apnea que duplicaba al del grupo de niños que no habían estado expuestos a tabaco, con un OR=1,96 (IC 95%:1,30-2,96). Sin embargo, el grupo de niños cuyas madres eran fumadoras de tabaco mostraba un incremento del riesgo para apnea, pero éste desaparecía cuando se ajustaba por edad gestacional. Hay que tener en cuenta que la apnea neonatal puede ser un signo de inmadurez del sistema nervioso, por lo que es más frecuente su aparición conforme disminuye la edad gestacional del recién nacido.

La principal conclusión del trabajo es que el consumo de tabaco esnifado durante la gestación duplicaría el riesgo de aparición de apnea neonatal, hallazgo que es consecuente con lo observado en experimentación animal. Asimismo, los autores sugieren que la nicotina sería la causante de este efecto. La nicotina ocasionaría la activación de los receptores nicotínicos para acetilcolina durante un periodo susceptible del desarrollo prenatal ocasionando cambios en la programación celular. Por ello, durante el embarazo, el consumo de tabaco esnifado o el empleo de la terapia sustitutiva de nicotina, no se deberían considerar como alternativas más seguras al consumo de cigarrillos.

## TRABAJOS REALIZADOS POR EL GRUPO DEL ECEMC QUE SE RECOMIENDAN

1. **Martínez-Frías ML.** Talidomida: 50 años después. *Med Clin (Barc)*. 2011. (En prensa) doi:10.1016/j.medcli.2011.10.011 [PMID: 22177324]
2. **Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Martínez-Fernández ML.** Pautas de prevención de defectos congénitos con especial referencia a los niveles primario y secundario. Guías de actuación preventiva desde la atención primaria. *Semergen*. 2011; 37(8):412-417. doi:10.1016/j.semereg.2011.03.009
3. **Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bakker MK, Bianca S, Bianchi F, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Martínez-Frías ML.** 2011. Amelia: A multi-center descriptive epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 157: 288-304.
4. **Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bianca S, Bianchi F, Botto LD, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Martínez-Frías ML.** 2011. Phocomelia: A worldwide descriptive epidemiologic study in a large series of cases from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 157: 305-320.
5. **Botto LD, Feldkamp ML, Amar E, Carey JC, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, de Walle HEK, Halliday J, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Marengo LK, Martínez-Frías ML, Merlob P, Morgan M, Muñoz LL, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Mastroiacovo P.** 2011. Acardia: Epidemiologic findings and literature review from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 157: 262-273.
6. **Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, da Graça Dutra M, Feldkamp M, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry B, Marengo LK, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P, Métneki J, Morgan M, Pierini A, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Arteaga-Vázquez J.** 2011. Conjoined twins: A Worldwide Collaborative Epidemiological Study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 157: 274-287.
7. **Siffel C, Correa A, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianca S, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Marengo LK, Mastroiacovo P, Morgan M, Mutchinick OM, Pierini A, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Olney RS.** 2011. Bladder exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 157: 321-332.
8. **Feldkamp ML, Botto LD, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianca S, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Csáky-Szunyogh M, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Merlob P, Morgan M, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Siffel C, Carey JC.** 2011. Cloacal exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 157: 333-343.
9. **Orioli IM, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianchi F, Canfield MA, Clementi M, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Morgan M, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Castilla EE.** 2011. Cyclopia: An epidemiologic

- study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 157: 344–357.
10. Orioli IM, Amar E, Arteaga-Vázquez J, Bakker MK, Bianca S, Botto LD, Clementi M, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Leoncini E, López-Camelo JS, Li Z, Lowry RB, Marengo L, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P, Morgan M, Pierini A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Castilla EE. 2011. Sirenomelia: An epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 157: 358–373.

## NOTICIAS DEL ECEMC

La *Prof. María Luisa Martínez-Frías*, Directora del ECEMC y del CIAC, fue galardonada con el Premio EDIMSA, en su XXVIII edición, dentro de la categoría de *Premios Especiales*, “por su dilatada e importante contribución al estudio, prevención e información de las malformaciones congénitas”. Efectivamente, se trata de un premio muy especial, porque cuando la Dra. Martínez-Frías inició su trayectoria investigadora en esta área, eran muy pocos los profesionales que dedicaban su atención a estas patologías. Por tanto, fue pionera en este campo, y este premio ha venido a reconocer una vez más el gran valor de su contribución. Desde el Equipo de Redacción de este Boletín, ¡enhorabuena!

A continuación se transcribe el discurso de la Dra. Martínez-Frías en el acto de entrega del Premio:



*Estimadas autoridades, queridos amigos, Sras. y Sres.*

*En primer lugar y ante todo, quiero expresar mi profundo agradecimiento a EDIMSA y al Jurado que decidió distinguirme con este inesperado Premio. En segundo lugar, felicitar a todos los que hoy también reciben este reconocimiento, porque sus méritos me hacen sentir honrada al compartir con ellos este honor.*

*En estas breves palabras de agradecimiento, considero necesario explicar que los resultados de mi ya larga trayectoria profesional no se deben sólo a mi actividad, sino que son fruto de la labor de un extraordinario conjunto de personas. En realidad, de dos extraordinarios conjuntos. Por una parte, mis colaboradores del grupo coordinador del ECEMC, médicos, biólogos, informáticos, auxiliares, que comparten conmigo día a día los avatares de un trabajo que tiene mucho de aventura. Y por otra, un gran grupo de médicos que, desde sus respectivos hospitales, vienen colaborando altruistamente, desde que en el año 1976, les propuse participar en un Programa de investigación sobre las causas de las malformaciones congénitas, para establecer medidas de prevención primaria. Un grupo, repartido por todas las Comunidades Autónomas, que aún sigue participando. Un grupo que, a pesar de que nuestro trabajo ha sido (y lo sigue siendo) un duro camino lleno de dificultades, nunca ha dejado de comprometerse para resolverlas.*

*Durante estos 36 años, hemos superado con creces, las expectativas que teníamos cuando iniciamos el trabajo: hemos podido analizar cerca de 3.000.000 nacimientos y estudiar más de 51.000 niños recién nacidos con malformaciones y otros defectos. Nuestra mayor gratificación reside en la constatación diaria de dos importantes consecuencias. En primer lugar, la aplicación en la práctica clínica de los resultados conjuntos sobre síndromes, cuyas frecuencias son extraordinariamente bajas. En segundo, la ayuda que se presta a mujeres embarazadas, o que planean un embarazo y sus parejas, sin distinción alguna y llegando a las que viven en los pueblos más pequeños. Una ayuda, que obtienen a través de dos Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos, directamente, o a través de sus médicos, y que ya se cuantifica en más de 82.000 mujeres. De esta forma, aplicamos directamente los conocimientos adquiridos de la investigación para prevenir las malformaciones congénitas, propiciando que los niños nazcan sanos.*

*Por último, no puedo dejar de expresar mi reconocimiento, a las personas que, en cada uno de los momentos de mayores dificultades, nos ayudaron a superarlas con su reconocimiento y con su apoyo; personas que valoraron nuestros resultados científicos, avalados por más de 500 publicaciones, su utilidad tanto sanitaria como social y, en ambos sentidos, su rentabilidad económica y el bienestar humano que propician. Personas de diferentes posiciones, desde las que tenían grandes responsabilidades*

*políticas, basta simples ciudadanos anónimos, pasando por personas que, como ustedes, editores de publicaciones médicas, han favorecido que nuestro grupo pudiera tener una continuidad en el tiempo, imprescindible para cualquier trabajo de investigación.*

*Finalmente, quiero agradecer a mi familia, en especial a mis padres que ya no están, y a mis hermanos, el apoyo incondicional que siempre recibí y sigo recibiendo de ellos.*

*Con todos comparto este premio y, a todos, mi mayor agradecimiento.*

MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS  
20 de diciembre de 2011

## Otras noticias del ECEMC

El grupo de investigación del ECEMC, liderado por la Profesora María Luisa Martínez-Frías, participa en la Joint Action-EUROCAT 2011-2013. El grupo, fue nominado a tal fin en abril de 2010 por el Ministerio de Sanidad y Política Social, con el apoyo de la Subdirección General de Programas Internacionales de Investigación y Relaciones Institucionales del Instituto de Salud Carlos III. La *Executive Agency for Health and Consumers (EAHC)* resolvió su concesión tras comprobar la idoneidad de los grupos. En dicha Joint Action (<http://www.eurocat-network.eu/aboutus/jointactioneurocat>) participan otras 34 instituciones de 19 países europeos, y tiene una duración de 3 años. El objetivo es facilitar la reducción del problema de salud pública que suponen las anomalías congénitas, a través de la vigilancia epidemiológica desarrollada en el entorno de la red de registros del EUROCAT, en el que el ECEMC participa con datos desde 1980.

También en relación con las actividades de internacionalización del ECEMC, uno de sus investigadores, la Dra. Eva Bermejo, con el apoyo de la Directora del ECEMC, fue elegida por los miembros del International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR: [www.icbdsr.org](http://www.icbdsr.org)) como Secretaria del Executive Committee de dicha organización, en la que el ECEMC participa desde el año 1979.



## 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 objetivo de la Fundación 1000. En su página web ([www.fundacion1000.es/](http://www.fundacion1000.es/)), que además tiene nuevo diseño, se puede encontrar información muy valiosa para la prevención de los defectos congénitos.

**Si le parece que la investigación que está llevando a cabo el ECEMC  
y sus resultados, son de utilidad para usted y para la sociedad,  
con una pequeña aportación (que puede ser de sólo 6€)  
puede participar en su mantenimiento.**

**HÁGASE SOCIO DE LA FUNDACIÓN 1000  
SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS**

FUNDACIÓN  
1000 *sobre*  
*defectos congénitos*

[www.fundacion1000.es](http://www.fundacion1000.es)

## 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.º 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:

- **Santander: Cta. 0049-4685-04-2793012120**  
c/ Hilarión Eslava, 26. 28015 - Madrid.
- **BANKIA: Cta. 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.ª Luisa Martínez-Frías,  
Facultad de Medicina, Universidad Complutense, 28040 – Madrid**

**VII. PUBLICACIONES DEL ECEMC  
EN EL PERÍODO 2009-2011**

---

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 212-219 (2011)

## PUBLICACIONES DEL ECEMC (2009-2011)

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 los años 2000, 2002 (disponible en: [http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC\\_01.pdf](http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_01.pdf)), 2003-2007 (disponibles en: [http://bvs.isciii.es/E/mono\\_tem.php#2](http://bvs.isciii.es/E/mono_tem.php#2)) y 2008-2010 (disponibles en: <http://www.fundacion1000.es/boletines-ecemc>).

### I. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS

#### En español

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.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)

Esteban Marfil MV, Martínez Espinosa N, Santiago Gutiérrez C, Sierra Córcoles C, Cruz Moreno J. de la, Sanchis Calvo A, Crow YJ, Martínez-Frías ML. Síndrome de Aicardi-Goutières de presentación neonatal simulando infección congénita. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:2-8. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)

Iglesias Escalera G, Carrasco Marina ML, Martín Del Valle F, Martínez Guardia N, Rodríguez L, Martínez-Fernández ML. Carta al Editor: Síndrome de Miller-Dieker. An Pediatr (Barc) 2009;70,3:304-306.

Martínez-Frías ML, Bermejo E. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:24-44. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)

Cid Galache P, Gómez Vida JM, Olivares Sánchez L, Pérez Iañez R, Casas Gómez J, Broncano Lupiáñez S, Rodríguez Leal A. Fosa nasal supernumeraria, una extraña malformación congénita. Primer caso registrado por el ECEMC. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:15-19. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

González de Dios J, Bermejo E, Mestre J, Ruipérez C, Moya M, Cuevas L, Martínez-Frías ML. Síndrome de Desorganización: Características y descripción del primer caso registrado en el ECEMC. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:9-14. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

Sanchis A, Martínez Castellano F, Aleu M, Pí G, Ballester E. Síndrome de Coffin-Lowry: Presentación de un caso y Guías Diagnóstico-evolutivas y Anticipatorias. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:2-8. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

#### En inglés

Martínez-Frías ML. Conjoined twins presenting with different sex: Description of a second case that truly represents the earliest historical evidence in humans. Am J Med Genet Part A 2009;149A:1595-1596.

Garrido-Allepuz C, Haro E, González-Lamuño D, **Martínez-Frías ML**, Bertocchini F, Ros MA. A clinical and experimental overview of sirenómelia: insight into the mechanisms of congenital limb malformations. *Dis Model Mech* 2011;4,3:289-299.

Martínez-Frías ML, Egüés X, Puras A, Hualde J, de Frutos CA, Bermejo E, Nieto MA, Martínez S. Thanatophoric dysplasia type II with encephalocele and semilobar holoprosencephaly: Insights into its pathogenesis. *Am J Med Genet Part A* 2011;155:197-202.

## II. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

### En español

Aceña I, MacDonald A, Martínez-Fernández ML, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Análisis clínico-epidemiológico de las niñas recién nacidas con síndrome de Turner y de aquellas con tres cromosomas X. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2010;V,9:55-66. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

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,9:20-42. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

### En inglés

Martínez-Frías ML and the ECEMC Working Group. Epidemiology of acephalus/acardius monozygotic twins: New insights into an epigenetic causal hypothesis. *Am J Med Genet Part A* 2009;149A:640-649.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J, Rodríguez-Pinilla E, Blanco M, Egüés J, Félix V, García A, Huertas H, Nieto C, López JA, López S, Paisán L, Rosa A, Vázquez MS. Epidemiological and clinical analysis of a consecutive series of conjoined twins in Spain. *J Pediatr Surg* 2009;44:811-820.

## III. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

### En español

Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Análisis de los datos del registro del ECEMC en el período 1980-2008. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2009;V,8:64-91. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)

Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Informe de Vigilancia Epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos registrados por el ECEMC en el período 1980-2009. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2010;V,9:68-100. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

### En inglés

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML. Congenital Defects Associated with Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH): Multivariate Analysis on a Large Series of Newborn Infants in Spain. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85,3:240.

Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bakker MK, Bianca S, Bianchi F, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova

- E, Martínez-Frías ML. Amelia: A multi-center descriptive epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:288-304.
- Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bianca S, Bianchi F, Botto LD, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Martínez-Frías ML. Phocomelia: A worldwide descriptive epidemiologic study in a large series of cases from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:305-320.
- Botto LD, Feldkamp ML, Amar E, Carey JC, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, de Walle HEK, Halliday J, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Marengo LK, **Martínez-Frías ML**, Merlob P, Morgan M, Muñoz LL, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Mastroiacovo P. Acardia: Epidemiologic findings and literature review from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:262-273.
- Feldkamp ML, Botto LD, Amar E, Bakker MK, **Bermejo-Sánchez E**, Bianca S, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Csáky-Szunyogh M, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Merlob P, Morgan M, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Siffel C, Carey JC. Cloacal exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:333-343.
- Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, da Graça Dutra M, Feldkamp M, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry B, Marengo LK, **Martínez-Frías ML**, Mastroiacovo P, Métneki J, Morgan M, Pierini A, Rissman A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Arteaga-Vázquez J. Conjoined twins: A worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:274-287.
- Orioli IM, Amar E, Bakker MK, **Bermejo-Sánchez E**, Bianchi F, Canfield MA, Clementi M, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Morgan M, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Castilla EE. Cyclopia: An epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:344-357.
- Orioli IM, Amar E, Arteaga-Vázquez J, Bakker MK, Bianca S, Botto LD, Clementi M, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Leoncini E, López-Camelo JS, Li Z, Lowry RB, Marengo L, **Martínez-Frías ML**, Mastroiacovo P, Morgan M, Pierini A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Castilla EE. Sirenomelia: An epidemiologic study in a large data set from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:358-373.
- Siffel C, Correa A, Amar E, Bakker MK, **Bermejo-Sánchez E**, Bianca S, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Marengo LK, Mastroiacovo P, Morgan M, Mutchinick OM, Pierini A, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Olney RS. Bladder exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011;157:321-332.

## IV. PUBLICACIONES SOBRE CITOGENÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR

### En español

- Aceña MI, MacDonald A, Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Martínez Carrascal A, Zollino M, Martínez-Frías ML. Reordenamientos cromosómicos complejos (CCRs): Presentación de un nuevo caso con 5 puntos de rotura entre los cromosomas 4 y 8. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:54-62. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)
- Carrascosa Romero MC, Barros Angueira F, Castillo Serrano A, Fernández Córdoba MS, Sorli García S, Quintanilla Mata ML. Síndrome de Mowat-Wilson con una deleción en el gen ZEB2 no descrita previamente. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:9-17. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)
- Martínez-Fernández ML, Rodríguez L, Aceña MI, MacDonald A, Centeno F, Lapunzina P, Martínez-Frías ML. Paciente con Síndrome de Cri-Du-Chat y de Beckwith-Wiedemann originado por un derivado de translocación paterna. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:46-53. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)
- Climent Alcalá FJ, Molina Rodríguez MA, González Casado I, Osona Bris L, Salamanca Fresno L, Guerrero-Fernández J, **Martínez-Frías ML**, Gracia Bouthelie R. Deleción del cromosoma 9p-. Disgenesia gonadal asociada a retraso mental e hipoplasia del cuerpo calloso. ¿Síndrome de genes contiguos? An Pediatr (Barc) 2010;72,3:210-214.
- Sánchez-Izquierdo MD, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML. ¿Qué son los Microarrays? Aplicación al diagnóstico de anomalías congénitas. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:48-54. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

### En inglés

- Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, Rodríguez-Alvarez FJ, Martín Y, Aller E, Grau E, Peciña A, Antiñolo G, **Galán E**, Rosa AL, Fernández-Burriel M, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Baiget M, Tizzano EF. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. Hum Genet 2009;125,1:29-39.
- Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Aceña MI, López Mendoza S, Martín Fumero L, Rodríguez de Alba M, Gallego-Merlo J, Martínez-Frías ML. Dicentric inverted duplication of entire 4p arm with no apparent deletion and internal placing of the (-TTAGGG)<sub>n</sub> sequence: Description of the first patient. Am J Med Genet Part A 2009;149A:1058-1061.
- Valencia M, Lapunzina P, Lim D, Zannolli R, Bartholdi D, Wollnik B, Al-Ajlouni O, Eid SS, Cox H, Buoni S, Hayek J, **Martínez-Frías ML**, Antonio PA, Temtamy S, Aglan M, Goodship JA, Ruiz-Perez VL. Widening the mutation spectrum of EVC and EVC2: ectopic expression of Weyer variants in NIH 3T3 fibroblasts disrupts hedgehog signaling. Hum Mutat 2009;30,12:1667-1675.
- Fernández-Toral J, Rodríguez L, Plasencia A, **Martínez-Frías ML**, Ewers E, Hamid AB, Ziegler M, Liehr T. Four small supernumerary marker chromosomes derived from chromosomes 6, 8, 11 and 12 in a patient with minimal clinical abnormalities: a case report. J Med Case Reports 2010;4:239.
- MacDonald AH, Rodríguez L, Aceña I, Martínez-Fernández ML, Sánchez-Izquierdo D, Zuazo E, Martínez-Frías ML. Subtelomeric deletion of 12p: Description of a third case and review. Am J Med Genet Part A 2010;152A:1561-1566.
- Martínez-Frías ML, de Frutos CA, Bermejo E, ECEMC Working Group, Nieto MA. Review of the recently defined molecular mechanisms underlying Thanatophoric Dysplasia and

their potential therapeutic implications for Achondroplasia. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:245-255.

Orrico A, Galli L, Faivre L, Clayton-Smith J, Azzarello-Burri SM, Hertz JM, Jacquemont S, Taurisano R, **Arroyo Carrera I**, Tarantino E, Devriendt K, Melis D, Thelle T, Meinhardt U, Sorrentino V. Aarskog-Scott syndrome: clinical update and report of nine novel mutations of the FGD1 gene. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:313-318.

Romanelli V, Belinchón A, Benito-Sanz S, Martínez-Glez V, Gracia-Bouthelie R, Heath KE, Campos-Barros A, García-Miñaur S, Fernández L, Meneses H, López-Siguero JP, Guillén-Navarro E, Gómez-Puertas P, Wesselink J-J, Mercado G, **Esteban-Marfil V**, Palomo R, Mena R, Sánchez A, del Campo M, Lapunzina P. *CDKN1C* (*p57<sup>Kip2</sup>*) analysis in Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) patients: Genotype-phenotype correlations, novel mutations, and polymorphisms. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A,6:1390-1397.

Arroyo Carrera I, García García MJ, Izquierdo Martín A, Martín Fernández R, Lapunzina Badía P, Orrico A. First reported splice site mutation (c.1935+3A>C) of the FGD1 gene in a patient with Aarskog-Scott syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; 19 Suppl 2:453. (Abstract de la European Human Genetics Conference 2011. Amsterdam, 2011).

Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, Grillo L, Galesi O, Vetro A, Ciccone R, Bonati MT, Giglio S, Guerrini R, Osimani S, Marelli S, Zucca C, Grasso R, Borgatti R, Mani E, Motta C, Molteni M, Romano C, Greco D, Reitano S, Baroncini A, Lapi E, Cecconi A, Arrigo G, Patricelli MG, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Riva D, Sciacca F, Dalla Bernardina B, Zoccante L, Darra F, Termine C, Maserati E, Bigoni S, Priolo E, Bottani A, Gimelli S, Bena F, Brusco A, di Gregorio E, Bagnasco I, Giussani U, Nitsch L, Politi P, **Martínez-Frías ML**, **Martínez-Fernández ML**, **Martínez Guardia N**, Bremer A, Anderlid BM, Zuffardi O. Molecular Mechanisms Generating and Stabilizing Terminal 22q13 Deletions in 44 Subjects with Phelan/McDermid Syndrome. *PLoS Genet* 2011 Jul;7(7):e1002173. Epub 2011 Jul 14.

Palomares M, Delicado A, Mansilla E, de Torres ML, Vallespín E, Fernández L, Martínez-Glez V, García-Miñaur S, Nevado J, Simarro FS, Ruiz-Perez VL, Lynch SA, Sharkey FH, Thuresson AC, Annerén G, Belligni EF, **Martínez-Fernández ML**, **Bermejo E**, Nowakowska B, Kutkowska-Kazmierczak A, Bocian E, Obersztyn E, **Martínez-Frías ML**, Hennekam RC, Lapunzina P. Characterization of a 8q21.11 Microdeletion Syndrome Associated with Intellectual Disability and a Recognizable Phenotype. *Am J Hum Genet* 2011;89,2:295-301.

Romanelli V, Meneses HN, Fernández L, Martínez-Glez V, Gracia-Bouthelie R, F Fraga M, Guillén E, Nevado J, Gean E, Martorell L, Esteban Marfil V, García-Miñaur S, Lapunzina P. Beckwith-Wiedemann syndrome and uniparental disomy 11p: fine mapping of the recombination breakpoints and evaluation of several techniques. *Eur J Hum Genet* 2011;19,4:416-21.

## V. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS RELACIONADOS CON TERATÓGENOS

### En español

Fernández Martín P, Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, García-Benítez MR, Real Ferrero MM, Ortega Mateo A, Martínez-Frías ML. Actividad de los servicios de información sobre teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2008. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2009;V,8:116-119. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. Editorial: Gripe A (H1N1) en mujeres embarazadas: Hechos conocidos, desconocidos, y evaluación beneficios-riesgos. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2009;V,8:V-X. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)



Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Ortega Mateo A, García-Benítez MR, Real Ferrero MM, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Fármacos antipsicóticos y embarazo: resumen de la literatura y experiencia en el ECEMC. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:106-113. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)

Bermejo E. Valoración de teratógenos y pautas a seguir ante el niño prenatalmente expuesto a un teratógeno. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 1: Genética Clínica, Dismorfología y Neurología. 2nd. ed. Ed. Exlibris, 2010. pp. 107-115 (ISSN: 2171-8172).

Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Real Ferrero MM, García-Benítez MR, Martínez-Frías ML. Actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2009. Análisis de la utilización del SITTE por los distintos especialistas médicos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:112-117. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

Rodríguez-Pinilla E, Real Ferrero MM, Mejías C, García-Benítez MR, Fernández P, Grupo Periférico del ECEMC y Martínez-Frías ML. Consumo de Cafeína en el Embarazo en Nuestro Medio y Riesgo para el Desarrollo Embrionario/Fetal. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:102-110. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

Martínez-Frías ML. Talidomida: 50 años después. Med Clin (Barc) 2011; doi: 10.1016/j.medcli.2011.10.011

### En inglés

Martínez-Frías ML. Correspondence to the authors: Topiramate in pregnancy: Preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. Neurology 2009;72,23:2054-2055.

## VI. PUBLICACIONES SOBRE PREVENCIÓN

### En inglés

Bermejo E, Martínez-Frías ML. Prevention, diagnosis and services. Adv Exp Med Biol 2010; 686:55-75.

Bermejo E, Martínez-Frías ML. Capítulo: "Prevention, Diagnosis and Services". En el Libro: "Rare Diseases Epidemiology Book" (pp. 55-76). Advances in Experimental Medicine and Biology Series. Ed. M. Posada and SC Groft. Springer Science & Business Media B.V. Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2010. (ISBN: 978-90-481-9484-1; e-ISBN: 978-90-481-9485-8).

Martínez-Frías ML. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? J Med Genet 2010;47:73-80.

## VII. PUBLICACIONES SOBRE OTROS ASPECTOS

### En español

González de Dios J, Aleixandre-Benavent R. El análisis cuantitativo de las publicaciones biomédicas sobre genética y dismorfología clínica. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:134-145. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Grupo Periférico del ECEMC. Características de las madres que siguieron técnicas de reproducción asistida. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:92-103. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)

Martínez-Frías ML. Comentario editorial: El lado “perverso” del factor de impacto en la investigación biomédica en nuestro país. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:132-133. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2009.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2009.pdf)

## En inglés

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E and ECEMC Working Group. Letter to the Editor: Human genetics selection for the MTHFR 677>T polymorfism: A leap in the dark. 2009 February. Acceso: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/9/104/comments>

Greenlees R, Neville A, Addor MC, Amar E, Arriola L, Bakker M, Barisic I, Boyd PA, Calzolari E, Doray B, Draper E, Emil Vollset S, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Kallen K, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, **Martínez-Frías ML**, Materna-Kirylyuk A, Matias Dias C, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Queisser-Luft A, Randrianaivo-Ranjatoélina H, Rankin J, Rissmann A, Ritvanen A, Salvador J, Sipek A, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Wertelecki W. Paper 6: EUROCAT member registries: Organization and activities. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011; 91: S51-S100.

## VIII. PUBLICACIONES QUE INTEGRAN EL CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA SOBRE PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS, PUBLICADO EN LA REVISTA SEMERGEN (CURSO ACREDITADO)

Bermejo Sánchez E. Frecuencias de defectos congénitos al nacimiento en España y su comportamiento temporal y por comunidades autónomas. Causas de las variaciones de las frecuencias. Semergen 2010;36:449-455.

Martínez-Fernández ML, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Ejemplos clínicos de alteraciones crípticas del ADN, y guías para sospechar que un niño pueda tener alguna alteración críptica o molecular. Semergen 2010;36:573-578.

Martínez-Fernández ML, Sánchez-Izquierdo MD, Martínez-Frías ML. Resumen de la evolución de las técnicas de citogenética y genética molecular para la identificación de las alteraciones genéticas del desarrollo embrionario. Semergen 2010;36:520-525.

Martínez-Frías ML. Editorial: La prevención de defectos congénitos en Atención Primaria. Semergen 2010;36:119-120.

Martínez-Frías ML. Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas. Semergen 2010;36:135-139.

Martínez-Frías ML. Actualización de conocimientos sobre formación de los gametos. Procesos de meiosis y fecundación. Semergen 2010;36:216-220.

Martínez-Frías ML. Estructura y función del ADN y de los genes. I Tipos de alteraciones de la función del gen por mutaciones. Semergen 2010;36:273-277.

Martínez-Frías ML. Estructura y función del ADN y de los genes. II Tipos de alteraciones de la función del gen por procesos epigenéticos. Semergen 2010;36:332-335.

Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Tratamiento farmacológico de la mujer embarazada: fármacos contraindicados durante el embarazo. Semergen 2010;36:579-585.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Martínez-Fernández ML. Pautas de prevención de defectos congénitos con especial referencia a los niveles primario y secundario. Guías de actuación preventiva desde la atención primaria. Semergen 2011;37,8:412-417.

## IX. PROPOSITUS: HOJA INFORMATIVA DEL ECEMC

El objetivo de las Hojas Informativas “PROPOSITUS” es dar a conocer de forma sencilla y clara (su máxima extensión es de un folio) síndromes raros o nuevos, aspectos importantes sobre factores ambientales de riesgo para el embarazo, así como posibles pautas de prevención. Se incluye la lista de los *Propositus* realizados durante los 3 últimos años:

- N.º 15: Síndrome de deleción 5p. 2010 (actualización).  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-delecion-5p>
- N.º 16: Nuevos aspectos sobre el uso de glucocorticoides durante la gestación: Riesgo fetal y uso racional. 2009.  
<http://www.fundacion1000.es/Nuevos-aspectos-sobre-el-uso-de>
- N.º 17: Consumo de cafeína durante el embarazo. 2009.  
<http://www.fundacion1000.es/Consumo-de-cafeina-durante-el>
- N.º 19: Psicofármacos y embarazo. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Psicofarmacos-y-embarazo>
- N.º 20: Síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleción 4p16.3). 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Wolf-Hirschhorn>
- N.º 21: Síndromes de DiGeorge, Velocardiofacial y Microdeleción 22q11.2. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-DiGeorge>
- N.º 22: Síndrome de Alström: Características, Guías diagnósticas y anticipatorias. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Alstrom>
- N.º 23: Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-CLOVE-S>
- N.º 24: Síndrome de Donohue (Leprechaunismo). 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Donohue-Leprechaunismo>
- N.º 25: Síndromes de microdeleción. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-microdelecion>
- N.º 26: Prevención Primaria de Defectos Congénitos: ¿Qué medicamentos se pueden utilizar durante el embarazo? 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Que-medicamentos-se-pueden>
- N.º 27: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamiento con Psicofármacos durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-con-Psicofarmacos>
- N.º 28: Prevención Primaria de Defectos Congénitos: ¿Cuáles son los fármacos que se consideran seguros para su uso durante el embarazo? 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Cuales-son-los-farmacos-que-se>
- N.º 29: Importancia de reconocer los distintos tipos de alteraciones del desarrollo prenatal: Definiciones y Tipos de Defectos Congénitos. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Importancia-de-reconocer-los>
- N.º 30: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamiento de las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-de-las-alteraciones-de>
- N.º 31: Prevención de Defectos Congénitos: Retinoides sintéticos y embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Retinoides-Sinteticos-y-embarazo>
- N.º 32: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamientos con antihistamínicos (H1A) durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamientos-con-antihistaminicos>

**VIII. EQUIPO DE COLABORADORES  
DEL GRUPO PERIFÉRICO  
DEL ECEMC EN 2011**

---

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 221-226 (2011)

## EQUIPO DE COLABORADORES DEL GRUPO PERIFÉRICO DEL ECEMC EN 2011

\* 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. Para cada colaborador figura la localidad en la que se ubica su hospital. Los responsables de cada hospital aparecen subrayados.

### ANDALUCÍA

Ananías Sotelo, E.A. Antequera  
 Antelo Suárez, L. La Línea  
 Arroyo Muñoz, M.E. Montilla  
 Ballesteros Lara, T. Jaén  
 Barcía Ruiz, J.M. Cabra  
 Becerra Martínez, M.L. Montilla  
 Blanco Muñoz, M. Jaén  
 Broncano Lupiáñez, S. Motril  
 Cabrera Morente, L. Jaén  
 Cañuelo Ruiz Antequera  
 Casanova Bellido, M. Puerto Real  
 Casanova Román, M. La Línea  
 Cebriá Tormos, G. Puerto Real  
Cid Galache, P. Motril  
Colli Lista, G. Estepona  
 Criado Molina, A. Montilla  
 Cruz Cañete, M. Montilla  
 De la Cruz Moreno, J. Jaén  
 Egea Gil, M.M. Úbeda  
 Espinosa López, D.M. La Línea  
Esteban Marfil, M.V. Jaén  
Fernández Gómez, E. Antequera  
Gallardo Hernández, F.L. Montilla  
 García Jiménez, E. Jaén  
 García Sánchez, M. Jaén  
 Garriguet López, J. Montilla  
Gomar Morillo, J.L. La Línea  
 Gómez Vida, J.M. Motril  
 González Espín, A. Jaén  
 Gutiérrez Moro, C. La Línea  
 Jover Oliver, J.M. La Línea  
Lara Palma, A. Úbeda  
 Lesmes Márquez, M. Montilla  
 Madero López, J. Úbeda  
 Martín García, J.A. Motril

Martín Pérez, R. Jaén  
 Miranda Valdivieso, M. Antequera  
 Montes Mendoza, M.C. Cabra  
 Morcillo García, L. Úbeda  
 Moreno García, J. Estepona  
 Ojeda Espino, C.M. Cabra  
 Peñalva Moreno, G. La Línea  
 Pérez Fernández, F.M. Cabra  
 Ramos García Antequera  
 Rodríguez Leal, A. Motril  
 Simonet Lara, M.J. Jaén  
De Tapia Barrios, J.M. Puerto Real  
 Tirado Balagué, M.M. Jaén  
 Torres Torres, A. Úbeda  
 Trillo Belizón, C. Motril  
 Valdivia Bautista, L. Cabra  
 Valenzuela Soria, A. Motril  
 Vázquez Navarrete, S. La Línea  
 Vilchez Pérez, J.S. Jaén  
 Villanueva Martínez, E. Jaén

### ARAGÓN

Baquero Pulido, B. Teruel  
Bustillo Alonso, M. Barbastro  
 Calvo Aguilar, M.J. Huesca  
 Carrasco Almanzor, J. Barbastro  
 Conde Barreiro, S. Barbastro  
 De Miguel, C. Teruel  
 Domínguez Cajal, M.M. Barbastro  
 Labay Matías, M. Teruel  
 Lacasa Arregui, A. Huesca  
 Lalaguna Mallada, P. Barbastro  
 Martín Calama, J. Teruel  
Tajada Cebrián, N. Huesca  
 Valero Adán, M.T. Teruel  
 Valle, F. Teruel

**PRINCIPADO DE ASTURIAS**

<u>Álvarez Caro, F.</u>	<u>Cangas del Narcea</u>
Álvarez Berciano, F.	Avilés
Argüelles Fernández, J.	Cangas del Narcea
Arroyo Hernández, M.	Avilés
Bernardo Fernández, B.	Riaño
Calle Miguel, L.	Cabueñes
Cerezo Pancorbo, J.M.	Riaño
Claros González, I.J.	Cangas del Narcea
De los Arcos Solas, M.	Riaño
Fernández Barrio, B.	Avilés
Fernández Castro, A.	Avilés
Fernández Fernández, E.M.	Cabueñes
Fernández González, N.	Cabueñes
Fernández Pérez, P.	Cangas del Narcea
García García, E.	Cabueñes
García González, M.	Cangas del Narcea
García Norriella, B.	Cabueñes
González Jiménez, D.	Cangas del Narcea
<u>González Martínez, M.T.</u>	<u>Cabueñes</u>
Iglesias García, E.	Avilés
Iñesta Mena, C.	Cabueñes
Junco Petrement, M.P.	Riaño
Labra Álvarez, R.	Riaño
López Cañal, P.	Cangas del Narcea
Lombraña Álvarez, E.	Cabueñes
Martín González, A.	Cangas del Narcea
Mayoral González, B.	Cabueñes
Méndez Álvarez, J.R.	Riaño
Menéndez Arias, C.	Cabueñes
Molinos Norriella, C.	Cabueñes
Pardal Sánchez, B.	Cangas del Narcea
Pérez Guirado, A.	Cangas del Narcea
Pérez Iglesias, R.	Avilés
Pérez Solís, D.	Avilés
<u>Riaño Galán, I.</u>	<u>Avilés</u>
Rodríguez Dehli, C.	Avilés
Rodríguez González, A.	Cabueñes
Rodríguez Mon, C.	Avilés
<u>Rodríguez Pando, M.C.</u>	<u>Riaño</u>
Sáenz de Santamaría, G.I.	Cangas del Narcea
Santos Rodríguez, P.	Cangas del Narcea
Serrano Acebes, P.	Cabueñes
Suárez Tomás, J.I.	Avilés
Toyos González, P.	Riaño
Vázquez Fernández, J.A.	Avilés
Velasco Alonso, J.	Avilés

**ISLAS BALEARES**

Aparicio García, P.	Palma de Mallorca
Calvo Pérez, A.	Manacor
De Azúa Brea, B.	Palma de Mallorca
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
<u>Jiménez Ignacio, F.</u>	<u>Manacor</u>
Marcó Lliteras, T.	Manacor
Marqués, A.	Palma de Mallorca
Vidal Palacios, C.	Palma de Mallorca

**CANARIAS**

<u>López Mendoza, S.</u>	<u>Santa Cruz de Tenerife</u>
De Luis Escudero, J.F.	Santa Cruz de Tenerife
Sierra, N.	Santa Cruz de Tenerife
Trujillo Armas, R.	Santa Cruz de Tenerife

**CANTABRIA**

<u>Canduela Martínez, V.</u>	<u>Laredo</u>
Docio Nieto, S.	Laredo
Jorda Lope, A.	Laredo
Mongil Ruiz, I.	Laredo

**CASTILLA-LA MANCHA**

Alejandra Moyano, M.	Villarrobledo
Álvarez Estrada, P.	Guadalajara
Amezcuza Recover, A.	Albacete
<u>Bejarano Ramírez, N.</u>	<u>Ciudad Real</u>
Berghezán Suárez, A.	Toledo
Boullosa Costa, A.	Hellín
Bravo Cantarini, F.	Hellín
Carrascosa Romero, C.	Albacete
Castillo Ochando, F.	Villarrobledo
Cruz Avilés, E.	Puertollano
De Ureta Huertos, A.	Toledo
Díaz Carrasco, J.	Toledo
Escobar Izquierdo, A.B.	Toledo
Estévez Molinero, F.	Toledo
<u>Félix Rodríguez, V.</u>	<u>Toledo</u>
García Cabezas, M.A.	Ciudad Real
<u>García García, A.</u>	<u>Guadalajara</u>
<u>García Martínez, M.J.</u>	<u>Cuenca</u>

García Mazario, M.J. Guadalajara  
García-Pardo Recio, J.G. Valdepeñas  
 González Jimeno, A. Toledo  
 González de Merlo, G. Albacete  
 Guardia Nieto, L. Cuenca  
 Guarín Muñoz, J. Toledo  
 Hoyos Vázquez, M.S. Albacete  
 Jiménez Bustos, J.M. Guadalajara  
 Jiménez Monteagudo, M. Hellín  
 Latorre Latorre, F. Valdepeñas  
 López Grondona, F. Toledo  
 López López, C. Ciudad Real  
 Ludevía del Río, M. Ciudad Real  
 Mayordomo Almendros, M. Villarrobledo  
 Medina Monzón, C. Albacete  
 Moreno Salvador, A.O. Villarrobledo  
 Myrick Álvarez, A. Valdepeñas  
Ortega Rodríguez, M. Villarrobledo  
 Ortigado Matamala, A. Guadalajara  
 Pangua Gómez, M. Guadalajara  
 Pantoja Bajo, A. Toledo  
 Pareja Grande, J. Puertollano  
 Patón García, C. Toledo  
 Peregrín González, J.I. Hellín  
 Portela Silva, J. Albacete  
 Rodríguez Fuertes, F. Valdepeñas  
 Rojo Portales, M.P. Toledo  
 Román Barba, V. Ciudad Real  
 Rosa García, A. Ciudad Real  
 Rosich del Cacho, M. Ciudad Real  
 Rubio Jiménez, M.E. Guadalajara  
 Ruiz Cano, R. Albacete  
 Ruiz Fraile, L. Ciudad Real  
Salvat Germán, F. Hellín  
 Sánchez Enfedaque, A. Valdepeñas  
Sánchez Estévez, C. Puertollano  
 Sánchez García, S. Toledo  
 Sánchez-R. Sánchez-G., D. Toledo  
 Santos Herraiz, P. Toledo  
 Sarrión Cano, M. Cuenca  
 Sevilla Castellanos, M.I. Toledo  
 Sotoca Fernández, J.V. Villarrobledo  
 Tejada Martínez, G. Hellín  
 Torres Narbona, M. Ciudad Real  
Vázquez García, M.S. Albacete  
 Veganzones Pérez, M. Toledo

## CASTILLA Y LEÓN

Aparicio Lozano, P. Burgos  
 Ballesteros Gómez, F.J. Ávila  
 Benito Zaballos, M.F. Salamanca  
 Carbajosa Herrero, M.T. Salamanca  
 Carbayo Tardáguila, L. Salamanca  
 Casanueva Pascual, T. Zamora  
 Catalina Coello, M. Zamora  
 De Arriba Méndez, S. Ávila  
 De Lamas Pérez, C. Salamanca  
 De la Mata Franco, G. Burgos  
 Feijóo Rodríguez, L. Zamora  
 Galparsoro Arrate, J.M. Soria  
 García Blanco, M.A. Salamanca  
 García González, P. Salamanca  
 García Martínez, L. Zamora  
 García Parrón, A. Salamanca  
 García Sánchez, R. Salamanca  
 Garrido Pedraz, J.M. Salamanca  
 Gil Sánchez, A. Salamanca  
 Heras de Pedro, M.I. Salamanca  
 Hernández González, N. Zamora  
 Jiménez Saucedo, M. Ávila  
 Lanchares, J.L. Salamanca  
 Maillo del Castillo, J.M. Ávila  
 Marrero Calvo, M. Ávila  
 Martín Alonso, M. Salamanca  
 Martín Sanz, A. Ávila  
Marugán Isabel, V.M. Zamora  
 Mateos Polo, M. Salamanca  
 Merino Marcos, M.L. Salamanca  
Mousallem Dimian, A. Medina del Campo  
Nieto Conde, M.C. Segovia  
 Nieto González, M.T. Salamanca  
 Ochoa Sangrador, C. Zamora  
 Ortiz Medina Veiria, S. Soria  
 Peña Busto, A. Soria  
 Pinto Blázquez, J. Zamora  
 Prieto Veiga, J.M. Salamanca  
 Ramos Nogueiras, P. Zamora  
 Remesal Escalero, A. Salamanca  
 Rodríguez Martín, M.O. Salamanca  
 Romero Escós, M.D. Segovia  
Romero Gil, R. Soria  
Rupérez Peña, S.M. Ávila  
San Feliciano Martín, L. Salamanca

Serrano Madrid, M.L. Soria  
 Torres Peral, R. Salamanca  
 Urbón Artero, A. Segovia  
 Valle Manteca, A. del Zamora  
 Villar Villanueva, A. Medina del Campo

## CATALUÑA

Agulló Martí, J. Palamós  
 Ametller Malfaz, E. Girona  
 Arena Prats, M. El Vendrell  
Baquero Pulido, B. El Vendrell  
 Barco Alván, J. Lleida  
 Borell Molins, C.A. Girona  
Bringué Espuny, J. Lleida  
 Cardona Barberán, A. Tortosa  
 Casas Satre, C. Girona  
Caubet Busquet, I. Vielha  
 De Peray Bagués, M. Olot  
 Durán Núñez, A. Girona  
 El Kassab, H. Martorell  
 Eslava, E. Palamós  
 Fatairi, T. El Vendrell  
 Fernández, R. Palamós  
 Filloy Lavia, A. Martorell  
Foguet Vidal, A. Olot  
 García, G.M. El Vendrell  
 García Cardo, E. Palamós  
García González, M.M. Figueres  
 Genaró Jornet, P. Tortosa  
 Gomá Brufau, A.R. Lleida  
 Jiménez Cañadas, E. Girona  
 Legaz, G. Vielha  
 Liarte Guillén, A. Girona  
 Maciá Martí, J. Girona  
 Marco Pérez, J.J. Lleida  
 Medrano, J. Lleida  
 Mengotti, C. Martorell  
 Mercé Gratacós, J. Tortosa  
Moral García, A. Martorell  
 Moreira Echevarría, A. Martorell  
Pérez Álvarez, F. Girona  
 Plaja Román, P. Palamós  
 Rey, Y. Palamós  
 Rincón Díaz, D.A. Olot  
 Ros Vallverdú, R. Martorell  
Rosal Roig, J. Tortosa

Sacristán Vázquez, E. Olot  
 Sánchez Fernández, M. Girona  
 Segarra García, E. Olot  
 Sorní Hubrecht, A. Tortosa  
 Teixidor Feliu, R. Olot  
 Torrent Bosch, S. Girona  
Torres Simón, J.M. Palamós  
 Trujillo Fagundo, A. Girona  
 Vázquez Ruiz, M. Figueres  
 Villalobos Arévalo, P. Figueres

## EXTREMADURA

Arroyo Carrera, I. Cáceres  
 Asensio González, P. Badajoz  
 Barrio Sacristán, A.R. Cáceres  
 Capataz Ledesma, M. Badajoz  
 Carretero Díaz, V. Cáceres  
 Cevallos Rodríguez, I.M. Badajoz  
 Cimadevilla Sánchez, C.E. Cáceres  
 Fuentes Bolaños, N.A. Badajoz  
Galán Gómez, E. Badajoz  
 García García, M.J. Cáceres  
García Jiménez, J.L. Navalmoral de la Mata  
 García Sabido, E.M. Badajoz  
 López Cuesta, M.J. Cáceres  
 Membrillo Lucena, G. Badajoz  
 Méndez Pérez, P. Badajoz  
 Muñoz Núñez, R. Badajoz  
 Ochoa Brito, T.M. Navalmoral de la Mata  
 Pérez Martín, N. Badajoz  
 Rodríguez Martín, A. Navalmoral de la Mata  
 Romero Salguero, A. Badajoz  
 Rota Zapata, L. Navalmoral de la Mata  
 Sardina González, M.D. Badajoz  
 Tejado Balsera, J.J. Badajoz  
 Villar Galván, V. Badajoz  
 Zarallo Reales, C. Badajoz

## GALICIA

Abadi Abadi, A. Burela  
 Andrés Andrés, A.G. Burela  
 Lago Mandado, P. Burela  
 Rodicio García, M. Burela  
Silveira Cancela, M. Burela



**LA RIOJA**

Cristóbal Navas, C. Calahorra  
Elosegui Alberdi, J.M. Calahorra

**COMUNIDAD DE MADRID**

Alcalde de Álvarez, A.D. S. Sebastián de los Reyes  
 Alonso López, P. Arganda del Rey  
 Alins Sahun, Y. Arganda del Rey  
Cañete Díaz, A. S. Sebastián de los Reyes  
 De la Serna Martínez, M. S. Sebastián de los Reyes  
 Escudero Lirio, M. Arganda del Rey  
 Fernández Sánchez, S. S. Sebastián de los Reyes  
 Funez Muñoz, R. Arganda del Rey  
Gallego Fernández, S. El Escorial  
 García García, M.L. Leganés  
 García Pose, A. S. Sebastián de los Reyes  
 Herreros Fernández, M.L. S. Sebastián de los Reyes  
 Ibáñez González, N. Arganda del Rey  
López Ortego, C. Arganda del Rey  
 Martín Jiménez, L. S. Sebastián de los Reyes  
 Martín Molina, R. Arganda del Rey  
Martín Sanz, F. Madrid  
Martínez Guardia, M.N. Leganés  
 Mawkims Solís, M.M. S. Sebastián de los Reyes  
 Moreno Acero, N. Arganda del Rey  
 Pérez-Sedane, B. S. Sebastián de los Reyes  
 Quintero Calcaño, V.M. S. Sebastián de los Reyes  
 Reques Cosme, R. El Escorial  
 Río Ganuza, A. del Madrid  
 Rodríguez Albarrán, A. Arganda del Rey  
 Sancho Martínez, A. S. Sebastián de los Reyes  
 Santos Muñoz, M.J. Leganés  
 Tagarro García, A. S. Sebastián de los Reyes  
 Temboursy Molina, C. Arganda del Rey  
 Yebra Yebra, J. S. Sebastián de los Reyes

**REGIÓN DE MURCIA**

López Soler, J.A. Lorca  
Martín Caballero, J.M. Murcia  
 Martín Fernández-M., D. Murcia  
 P. de Caro, A. Murcia  
 Romero Caballero, M.D. Lorca  
Rubio Pérez, J. Murcia

**PAÍS VASCO**

Aguirre Unceta-Barrenechea, A. Basurto  
 Álvarez Leal, C. Zumárraga  
 Azanza Agorreta, M.J. Zumárraga  
 Blarduni Cardón, E. Zumárraga  
 Calzada Barrena, J. Zumárraga  
 Di Franco Sío, P. Zumárraga  
 Guiu Solano, M.A. Arrasate-Mondragón  
 Gutiérrez Amorós, A. Basurto  
 Imaz Murguiondo, M. Zumárraga  
 Iparraguirre Rodríguez, S. Zumárraga  
 Jiménez Villarreal, D. Arrasate-Mondragón  
 Lertxundi Etxebarria, M. M. Zumárraga  
Ona Otxoa, A. Arrasate-Mondragón  
 Pérez Legorburn, A. Basurto  
 Pérez Sáez, A. Zumárraga  
 Rodeño Fernández, L. Basurto  
 Salcedo Casado, V. Arrasate-Mondragón  
 Serna Guerediaga, I. Basurto  
 Zabaleta Camino, C. Zumárraga  
Zuazo Zamalloa, E. Zumárraga

**COMUNIDAD VALENCIANA**

Ainsa, D. Valencia  
 Alcover, I. Valencia  
 Balanzá Machancosa, R. Valencia  
 Belda Galiana, I. Ontinyent  
Beseler Soto, B. Xàtiva  
 Buhedo Gordillo, C. Torrevieja  
 Calvo Rigual, F. Xàtiva  
Climent Alberola, S. Ontinyent  
 Codoñer Franch, P. Valencia  
 Contreras Suay, J. Requena  
 Escario Ponsoda, V. Alicante  
 Ferrer González, P. Requena  
 Ferrer Ripollés, V. Ontinyent  
 García Martínez, R. Alicante  
García Vicent, C. Valencia  
Gilabert Martínez, N. Torrevieja  
González de Dios, J. Alicante  
 González Santacruz, M. Alicante  
Hortelano, V. Elche  
 Jiménez Candel, M. Xàtiva  
 Lurbe Ferrer, E. Valencia

Marco Puig, B.	Valencia	Rey Simón, R.	Xàtiva
<u>Martínez Carrascal, A.</u>	<u>Requena</u>	Rivera, A.	Alicante
<u>Mestre Ricote, J.L.</u>	<u>Alicante</u>	Rodríguez García, M.J.	Requena
Micó Micó, A.	Ontinyent	Rometsch, S.	Requena
Miralles Chinchilla, R.	Torreveija	Salvador Iglesias, M.	Alicante
Montoro Cremades, D.	Alicante	Sánchez Zaplana, H.	Alicante
Moya Benavent, M.	Alicante	<u>Sanchis Calvo, A.</u>	<u>Valencia</u>
Muñoz Álvarez, P.	Alicante	Sanguino López, L.	Alicante
Pardo Esteban, S.	Requena	Santapáu Votá, J.	Ontinyent
Pedró, G.	Xàtiva	Tapia Collado, C.	Alicante
Pérez García, B.	Xàtiva	Tarazona Fargueta, J.L.	Alicante
<u>Pi Castán, G.</u>	<u>Alzira</u>	Terol Piqueras, J.	Ontinyent
Quiles Dura, J.L.	Elche	Vizcaíno Díaz, C.	Elche

## **IX. CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2011)**

---

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 230-240 (2011)

## CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2011)

Los centros aparecen ordenados por Comunidades Autónomas y, dentro de cada Autonomía, por el número asignado a cada hospital en el ECEMC, que aparece destacado en negrita. Se indican además los Servicios/Secciones que colaboran en cada hospital, y sus respectivos jefes. Los datos incluidos son los que figuran en la última Hoja de Actualización de Datos enviada al ECEMC por los responsables de la colaboración en cada hospital participante.

### CENTROS CON DATOS DISPONIBLES DURANTE EL PERÍODO EN ESTUDIO (2010)

#### Andalucía

- 36.** Servicio de Pediatría del Hospital Antequera. ANTEQUERA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.
- 44.** Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil del Complejo Hospitalario. JAÉN. Jefe de Servicio: Dr. J. De La Cruz Moreno.
- 62.** Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del SAS La Línea. LA LÍNEA DE LA CONCEPCIÓN (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Gomar Morillo. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dra. S. Vázquez Navarrete.
- 68.** Servicio de Pediatría del Hospital Infanta Margarita. CABRA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Barcia Ruiz.
- 79.** Servicio de Pediatría del Hospital General Básico. MOTRIL (Granada). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Leal.
- 94.** Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. PUERTO REAL (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. M. Casanova Bellido.
- 109.** Servicio de Pediatría del Hospital San Juan de La Cruz. ÚBEDA (Jaén). Jefe de Servicio: Dra. A. Lara Palma.
- 140.** Servicio de Línea Materno Infantil-Pediatría del Hospital de Montilla. MONTILLA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J. Garriguet López.
- 142.** Servicio de Pediatría del Hospiten Estepona. ESTEPONA (Málaga). Jefe de Servicio: Dra. G. Colli Lista.

#### 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). Jefe de Servicio: Dra. M. Bustillo Alonso.

#### Principado de Asturias

- 53.** Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Agustín. AVILÉS (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Riaño Galán. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. J. Velasco Alonso.

55. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Valle del Nalón. RIAÑO-LANGREO (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.M. Cerezo Pancorbo. 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. A. Pérez Guirado. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Argüelles Fernández. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dr. I.J. Claros González.
152. Servicio de Pediatría del Hospital de Cabueñes. GIJÓN (Asturias). Jefe de Servicio: Dra. A. Rodríguez González.

### Islas Baleares

130. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología de la Fundación Hospital Manacor. MANACOR (Baleares). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. T. Marcó Lliteras. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Calvo Pérez.
143. Servicio de Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Son Llàtzer. PALMA DE MALLORCA (Baleares). Jefe de Servicio de Neonatología: Dra. C. Vidal Palacios. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Marqués.

### Canarias

27. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Ntra. Sra. de La Candelaria. SANTA CRUZ DE TENERIFE. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. R. Trujillo Armas.

### Cantabria

126. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LAREDO (Cantabria). Jefe de Servicio: Dr. I. Mongil Ruiz.

### Castilla-La Mancha

2. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de La Luz. CUENCA. Jefe de Servicio: Dr. M. Sarrión Cano.
3. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GUADALAJARA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Jiménez Bustos.
13. Unidad de Neonatología, Servicio de Ginecología y Servicio de Genética-Clínica del Hospital Virgen de La Salud del Complejo Hospitalario de Toledo. TOLEDO. Jefe de Servicio de Neonatología: Dra. A. de Ureta Huertos.
18. Servicio de Pediatría del Hospital Santa Bárbara. PUERTOLLANO (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. E. Cruz Avilés.
20. Servicio de Pediatría del Hospital de Valdepeñas. VALDEPEÑAS (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.G. García-Pardo Recio.
85. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario. ALBACETE. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. G. González de Merlo.
97. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Hellín. HELLÍN (Albacete). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Salvat Germán. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.I. Peregrín González.
147. Servicio de Pediatría del Hospital General. VILLARROBLEDO (Albacete). Jefe de Servicio: Dra. F. Castillo Ochando.

## Castilla y León

9. Servicio de Pediatría del Hospital General. SEGOVIA. Jefe de Servicio: Dr. A. Urbón Artero.
14. Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Obstetricia, y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de La Concha. ZAMORA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. T. Casanueva Pascual. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. L. Feijóo Rodríguez. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. Alberto del Valle Manteca.
38. Servicio de Pediatría del Hospital General Yagüe. BURGOS. Jefe de Servicio: Dr. G. de la Mata Franco.
73. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid). Jefe de Servicio: Dr. A. Villar Villanueva.
145. Servicio de Pediatría del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. ÁVILA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Maillo del Castillo.
149. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Salamanca. SALAMANCA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.M. Prieto Veiga. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.L. Lanchares.

## Cataluña

4. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. GIRONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Maciá Martí.
5. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Arnau de Vilanova. LLEIDA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A.R. Gomá Brufau. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Barco Alván.
12. Servicio de Pediatría del Hospital Verge de La Cinta. TORTOSA (Tarragona). Jefe de Servicio: Dr. J. Mercé Gratacós.
75. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERES (Girona). Jefe de Servicio: Dra. P. Villalobos Arévalo.
81. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Sant Jaume. OLOT (Girona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Foguet Vidal. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. M. de Peray Bagués.
102. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Val D'Aran. VIELHA (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Caubet Busquet.
110. Servicio de Pediatría de Hospital de Palamós. PALAMÓS (Girona). Jefe de Servicio: Dr. J. Agulló Martí.
146. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Joan de Déu. MARTORELL (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Moral García. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. R. Ros Vallverdú.

## Extremadura

23. Servicio de Pediatría del Hospital San Pedro de Alcántara. CÁCERES. Jefe de Servicio: Dr. V. Carretero Díaz.
87. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. BADAJOZ. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. E. Galán Gómez.

## Galicia

29. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario. VIGO (Pontevedra). Jefe de Servicio: Dr. J.R. Fernández Lorenzo.
119. Servicio de Pediatría del Hospital Da Costa. BURELA (Lugo). Jefe de Servicio: Dr. M. Silveira Cancela.

## La Rioja

129. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Fundación Calahorra. CALAHORRA (La Rioja). Jefe del Servicio de Pediatría: Dra. C. Cristóbal Navas. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J.M. Elosegui Alberdi.

## Comunidad de Madrid

8. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Santa Cristina. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. del Río Ganuza.
113. Servicio de Pediatría del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Servicio: Dra. S. Gallego Fernández.
115. Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa. LEGANÉS (Madrid). Jefe de Servicio: Dra. M.L. García García.
148. Servicio de Pediatría del Hospital Infanta Sofía. SAN SEBASTIÁN DE LOS REYES (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. A. Cañete Díaz.
151. Servicio de Pediatría del Hospital del Sureste. ARGANDA DEL REY (Madrid). Jefe de Servicio: Dra. C. Temboury Molina.

## 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.
95. Servicio de Pediatría del Hospital Los Arcos. SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia). Jefe de Servicio: Dra. M.P. Díez Lorenzo.
105. Servicio de Pediatría del Hospital San Carlos. MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Martín Caballero.
107. Servicio de Pediatría del Hospital La Vega. MURCIA. Jefe de Servicio: Dra. M.J. Rubio Pérez.

## País Vasco

58. Servicio de Pediatría-Neonatología del Hospital de Basurto. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. A. Pérez Legorburn.
66. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Zumárraga. ZUMÁRRAGA (Guipúzcoa). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. E. Zuazo Zamalloa. Jefe de Servicio de Ginecología: Dra. C. Álvarez Leal.
150. Servicio de Pediatría del Hospital Alto Deba. ARRASATE-MONDRAGÓN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. D. Jiménez Villarreal.

## Comunidad Valenciana

46. Servicio de Pediatría-Neonatología del Hospital General Universitario. ELCHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Quiles Dura.
50. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Doctor Peset. VALENCIA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. P. Codoñer Franch.

111. Servicio de Pediatría del Hospital General. REQUENA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. A. Martínez Carrascal.
116. Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario San Juan. ALICANTE. Jefe de Servicio: Dr. M. Moya Benavent.
124. Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. 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).
144. Servicio de Pediatría y Endocrinología Infantil y Servicio de Ginecología-Maternidad del Hospital de Torreveja. TORREVIEJA (Alicante).

## CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERIODO EN ESTUDIO (2010) Y DISPONIBLES EN EL PERIODO ANTERIOR (1980-2009)

### Andalucía

1. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. MÁLAGA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Martínez Valverde. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. 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 Área Materno-Infantil: Dr. J. Álvarez 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 Jarrio. COAÑA (Asturias). Jefe de Sección de Pediatría: Dr. C. Loza Cortina. Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia: Dr. R. Maroto Páez.
52. Servicio de Pediatría del Hospital General de Asturias. OVIEDO (Asturias). Jefe de Servicio: Dr. M. Roza Suárez.



## Islas Baleares

16. Servicio de Pediatría del Hospital Mateu Orfila. MAHÓN (Baleares). Jefe de Servicio: Dr. M. Martínez Val.

## Canarias

31. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Los Volcanes. LANZAROTE (Las Palmas). Jefe de Servicio: Dr. J. Henríquez Esquiroz.
60. Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil. LAS PALMAS (Las Palmas). Jefe de Servicio: Dr. J. Calvo Rosales.
69. Servicio de Pediatría del Hospital Insular Nuestra Señora de Los Reyes. HIERRO (Santa Cruz de Tenerife).

## Cantabria

28. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. SANTANDER (Cantabria). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. J.L. Arce García.

## Castilla-La Mancha

19. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Altagracia. MANZANARES (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.M. López Gómez.
21. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Ntra. Sra. de Alarcos. CIUDAD REAL. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. I. Condado Rojas.

## Castilla y León

40. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria Virgen Blanca. LEÓN. Jefe de Servicio: Dr. H. González Aparicio.
51. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Río Hortega. VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Centeno Malfaz.
64. Servicio de Pediatría del Hospital General Río Carrión. PALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. C. Rojo del Nozal.
84. Servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario. VALLADOLID. Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Calvo.

## Cataluña

37. Servicio de Neonatología de la Casa de la Maternidad de la Diputación de Barcelona. BARCELONA. Jefe de Servicio: Dr. X. Carbonell Estrany.
63. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Servicio de Genética del Institut Dexeus. BARCELONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Baraibar Castelló. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J.M. Carrera Maciá.
77. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Mutua de Terrassa. TERRASSA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Margarit Mallol. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pesarrodonna Isern.
82. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Universitari Sant Joan. REUS (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Escribano. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. P. Caballé Busquets.

83. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Fundació Sant Hospital. LA SEO D'URGELL (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Carrera i Agustí. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Durán i Argemi.
120. Servicio de Pediatría de la Clínica Bofill. GIRONA. Jefe de Servicio: Dra. I. Puig Segarra.
132. Servicio de Neonatología del Hospital de L'Esperit Sant. SANTA COLOMA DE GRAMANET (Barcelona). Jefe de Servicio: Dr. J.J. Martí Solé.
136. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Comarcal. MORA D'EBRE (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Serrano Aguiar. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. R. Iranzo Balta.
141. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Jaume. CALELLA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Ballester Martínez. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Suñé Gispert. Jefe de Departamento de Obstetricia y Ginecología: Dr. J.A. Mulá Rosias.

### Extremadura

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 (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Epifanio.
100. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ciudad de Coria. CORIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J.L. Calderón.
104. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J. Montero Vítóres.

### Galicia

24. Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario Cristal Piñor. OURENSE. Jefe de Departamento: Dr. F. Martín Sánchez.
25. Servicio de Pediatría del Hospital Arquitecto Marcide. EL FERROL (A Coruña). Jefe de Servicio: Dr. R. Fernández Prieto.
78. Servicio de Neonatología del Hospital Teresa Herrera. A CORUÑA. Jefe de Servicio: Dr. G. Rodríguez Valcárcel.
92. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Montecelo. PONTEVEDRA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Fontoira Suris. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Calvo Celada. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. M. Carballal Lugois.
127. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Pontevedra. PONTEVEDRA.
134. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Do Salnés. VILAGARCIA DE AROUSA (Pontevedra).

### La Rioja

39. Servicio de Pediatría del Hospital San Millán. LOGROÑO. Jefe de Servicio: Dr. L. Alonso Tomás.

### Comunidad de Madrid

22. Servicio de Pediatría, Servicio de Genética y Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Nuestra Señora de La Concepción. MADRID. Jefe de Servicio de

- Pediatría: Dra. M. Ruiz Moreno. Jefe de Servicio de Genética: Dra. C. Ayuso. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J. Díaz Recasens.
32. Servicio de Pediatría del Hospital Doce de Octubre. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. Beláustegui.
34. Servicio de Pediatría del Hospital Militar Central Gómez Ulla. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Serrano Galnares.
56. Servicio de Neonatología del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. V. Pérez Sheriff.
93. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GETAFE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. E. Sáez Pérez.
96. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. ALCALÁ 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 María del Rosell. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. Calvo Celada.
59. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen del Castillo. YECLA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. García de León González.
89. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Materno Infantil Virgen de La Arrixaca. MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. M. López Sánchez-Solís.
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

7. Servicio de Pediatría del Hospital Donostia. SAN SEBASTIÁN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. E. González Pérez Yarza.
41. Servicio de Pediatría del Hospital Ortiz de Zárate. VITORIA (Álava). Jefe de Servicio: Dr. A. Borderas Gaztambide.
48. Servicio de Pediatría de la Clínica Materna Ntra. Sra. de La Esperanza. VITORIA (Álava). Jefe de Servicio: Dr. R. Resines Llorente.
54. Servicio de Pediatría del Instituto de Maternología y Puericultura. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. S. Sanz Sánchez.
57. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil Enrique Sotomayor. CRUCES-BARACALDO (Vizcaya). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Rodríguez Soriano. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Rodríguez Escudero.
65. Servicio de Neonatología de la Clínica Virgen Blanca. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. R. Laplana Calvo.

## Comunidad Valenciana

33. Servicio de Pediatría del Hospital Marina Alta. DENIA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Paricio Talayero.
71. Servicio de Neonatología del Hospital Infantil La Fe. VALENCIA. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. C. Canosa.
80. Servicio de Pediatría del Hospital Francisco de Borja. GANDÍA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Rico Gil.
118. Servicio de Pediatría de la Clínica Virgen del Consuelo. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Vento Torres.
122. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Lluís Alcanyís. XÀTIVA (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Calvo Rigual. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. G. Presencia Rubio.
123. Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J. Brines Solanes.
125. Servicio de Pediatría del Hospital Católico Casa de Salud. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. L. Picó Sirvent.
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 1980-2010, 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. ALMERÍA. Jefe de Servicio: Dr. López Muñoz.
72. Servicio de Pediatría del Hospital General Santa María del Puerto. PUERTO DE SANTA MARÍA (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. MÉRIDA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Arroyo Fernández.

### Comunidad de Madrid

67. Servicio de Neonatología del Hospital La Paz. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Quero Jiménez.

## CENTROS CUYOS DATOS NO FIGURAN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE NO ENVIARON DATOS DE RECIÉN NACIDOS MUERTOS

### Andalucía

42. Servicio de Pediatría del Hospital Fernando Zamacola. CÁDIZ. 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 2011

### Castilla-La Mancha

21. Servicio de Pediatría-Neonatología del Hospital General. CIUDAD REAL. Jefe de Servicio: Dr. M.A. García-Cabezas.

## Castilla y León

155. Servicio de Pediatría del Hospital Santa Bárbara. SORIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Galparsoro Arrate.

## Cataluña

154. Servicio de Pediatría del Hospital del Vendrell. TARRAGONA. Jefe de Servicio: Dr. Teissir Fatairi.

## Extremadura

98. Servicio de Pediatría del Hospital Campo Arañuelo. NAVALMORAL DE LA MATA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Martín.

## Comunidad Valenciana

122. Servicio de Pediatría del Hospital Lluís Alcanyís. XÁTIVA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. F. Calvo Rigual.
153. Sección de Neonatología del Hospital General Universitario. ALICANTE.

## CENTROS DE PRÓXIMA INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2011

### Cantabria

28. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. SANTANDER (Cantabria). Jefe de Departamento: Dr. J.C. Arce García.

### Castilla y León

51. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Río Hortega. VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Centeno Malfaz.

### Galicia

29. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. VIGO (Pontevedra). Jefe de Servicio: J.R. Fernández Lorenzo.