

ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS REGISTRADOS EN EL ECEMC

E. Bermejo¹, J. Mendioroz¹, L. Cuevas¹, F. López¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. ² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Summary

Title.- Clinical-epidemiological aspects of newborn infants with congenital anomalies registered through the ECEMC.

Data gathered by the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) during the period 1980-2003 have been analyzed to study some clinical aspects of congenital anomalies through an epidemiological point of view. Data of the ECEMC correspond to a consecutive series of newborn infants with congenital anomalies detected during the first 3 days of life. A total of 1,941,742 newborns were surveyed, and 31,646 (1.63%) of them presented with congenital anomalies. Malformed infants were distributed by clinical presentation as isolated, multiply malformed or syndromes, and some other subgroups were also established, according to our own classification system [Martínez-Frías et al, 2002: Rev Dismor Epidemiol V(1):2-8], based on the most modern dysmorphic concepts. The 3 forms of clinical presentation are significantly decreasing along the time, mostly as a result of the impact of prenatal detection of anomalies and further interruption of some affected pregnancies. We also studied the distribution by clinical presentation of 17 selected defects. Those defects were selected because of their relatively high frequency at birth, or due to the high morbidity/mortality that they bear, and because their frequency at birth is also monitored in other countries and it would permit comparisons if necessary. A high clinical heterogeneity is common, as most of them appear in any clinical presentation. Some, such as gastroschisis, hypospadias, anencephaly, spina bifida, cleft lip, or diaphragmatic hernia, tend to present more frequently in their isolated form, while other, such as anophthalmia/microphthalmia, abdominal wall defects and bilateral renal agenesis, are usually associated to other anomalies. We performed the etiologic distribution of infants with congenital anomalies, and showed the different types of syndromes identified in the ECEMC and their gene map location, based on the OMIM database, also estimating their minimal prevalence at birth, based on our data.

We underline the relevance of clinical analysis of malformed infants in order to organize homogeneous groups to which the epidemiological techniques can be applied. For these purposes, it is crucial a fluent contact between clinicians and epidemiologists, to enhance possibilities of statistical findings being also clinically relevant. At present, this is even more important to conduct molecular studies on specific groups of patients for investigating the causes of congenital defects.

Introducción

Entra dentro de toda lógica que los estudios epidemiológicos sean efectuados por especialistas en Epidemiología y los estudios clínicos por especialistas en clínica. Sin embargo, si siempre ha sido útil la comunicación entre ambos tipos de especialistas, en el estado actual de los conocimientos en el área de la biomedicina, esa interconexión es imprescindible, aunque en muchos casos resulte difícil o incluso imposible. Es relativamente común que los epidemiólogos reciban una serie de datos procedentes de diversos tipos de registros (datos de historias clínicas, estadísticas de servicios especializados, estadísticas hospitalarias, etc.), a veces ya elaborados, y dispuestos para ser analizados. Ello implica que, con frecuencia, a partir del trabajo de los clínicos se generan una serie de datos, en cuya selección

y elaboración no han participado los epidemiólogos y, por tanto, no se han podido tener en cuenta ciertos requerimientos de los estudios epidemiológicos. Esto supone que, a pesar del esfuerzo de los epidemiólogos, no se pueda obtener el máximo rendimiento del trabajo y la experiencia de los clínicos, condicionados en muchas ocasiones por la presión asistencial. De forma análoga, no es infrecuente que los clínicos refieran cierta insatisfacción al no encontrar respuesta en los estudios epidemiológicos a muchas de las preguntas que surgen en su práctica diaria. En consecuencia, no pueden ejercer con el máximo aprovechamiento la pretendida medicina basada en la evidencia, precisamente por falta de evidencias, debido a una deficiente comunicación con los epidemiólogos.

En el ECEMC siempre hemos sido conscientes de la importancia de una conexión operativa entre clínicos y epide-

miólogos, y de la trascendencia de la comunicación entre ambos tipos de especialistas. Por esta razón, el grupo del ECEMC es multidisciplinario y buena parte del trabajo se centra en el estudio de los aspectos clínicos de los niños con anomalías congénitas, no con meros fines diagnósticos o taxonómicos, sino con objeto de crear una buena base clínica que incremente el rendimiento de los estudios epidemiológicos encaminados a esclarecer las causas por las que se altera el desarrollo prenatal dando lugar a los defectos congénitos.

En aplicación de los principios expresados en el párrafo anterior, hemos establecido una serie de grupos de niños con anomalías congénitas, en base a su homogeneidad desde el punto de vista clínico, de modo que sea posible analizar sus características epidemiológicas para tratar de averiguar si éstas nos permiten también diferenciar unos grupos clínicos de otros. A partir de esas diferencias, a veces se puede iniciar la investigación y el conocimiento de las causas.

El proceso de organización de grupos clínicos homogéneos, cuya utilidad intuíamos hace ya varias décadas, en el momento actual, por ejemplo, sabemos que es un paso fundamental para la investigación de las bases moleculares de los defectos congénitos. Mostraremos a lo largo de este capítulo una actualización de los resultados globales del análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC, que constituye parte de la sistemática del grupo y que ya hemos venido analizando en ediciones anteriores del Boletín.

Material y Métodos

El ECEMC es un programa de investigación clínica y epidemiológica sobre los defectos congénitos [Martínez-Frías, 2003], basado en un sistema permanente de registro de niños recién nacidos con anomalías congénitas. Fue creado en Abril de 1976 y, desde entonces hasta Diciembre de 2003, que es el último año analizado, ha controlado un total de 2.073.531 recién nacidos vivos (RNV), de los que 33.398 (1,61%) presentaban defectos congénitos detectados durante los 3 primeros días de vida. En Enero de 1980 se inició la recogida de datos sobre recién nacidos muertos (RNM) y, desde entonces hasta Diciembre de 2003, se controlaron un total de 12.190 RNM, de los que 605 (4,96%) fueron malformados. Por tanto, el estudio de los datos sobre el total de recién nacidos (sean éstos nacidos vivos, o muertos prenatalmente) es posible en el ECEMC desde 1980. Hasta Diciembre de 2003, controlamos un total de 1.941.742 neonatos (RNV+RNM), de los que 31.646 (1,63%) presentaron defectos congénitos.

La metodología del ECEMC en lo que respecta al análisis clínico consta de múltiples fases, todas ellas so-

metidas a los pertinentes controles de calidad. Podemos resumir el proceso de la siguiente forma:

- 1) Los médicos que voluntariamente colaboran con el ECEMC desde los hospitales participantes en el mismo (integrando el Grupo Periférico del ECEMC), efectúan una **descripción clara y detallada de todos los defectos** que presenta cada niño, sean mayores, menores o leves. Rellenan también el resto de cuestionarios incluidas en los protocolos del ECEMC, referentes a datos demográficos, datos de la historia familiar, historia obstétrica y exposiciones de todo tipo durante el embarazo, e incluso previas al mismo.
- 2) Esos mismos médicos **documentan la descripción verbal de los defectos, con imágenes y resultados de los estudios complementarios** realizados a cada paciente.
- 3) A partir de este punto, el trabajo se lleva a cabo en el Grupo Coordinador del ECEMC, comenzando con la **codificación detallada de todos y cada uno de los defectos** presentes en cada recién nacido. Para ello se utiliza una versión modificada (con el fin de aumentar su especificidad) de la octava versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-8).
- 4) En una fase posterior se efectúa el **análisis dismorfológico** de los defectos de cada niño para tratar de identificar la posible patogenia y los distintos errores de la morfogénesis, que también han de ser codificados.
- 5) Seguidamente **se analiza la historia familiar y prenatal**, para intentar encontrar las posibles causas genéticas o ambientales del cuadro clínico que presenta cada niño.
- 6) Simultáneamente, se lleva a cabo una **valoración global de los defectos y estudios complementarios**, incluyendo el estudio citogenético de alta resolución y molecular si procede, para tratar de identificar algún síndrome génico conocido, cromosómico o, incluso, algún nuevo síndrome.
- 7) Si después de las fases anteriores no se llega a determinar ninguna causa, se solicitan al Grupo Periférico la información y pruebas complementarias precisas para llegar a un diagnóstico y el niño se incluye, al menos temporalmente hasta que se pueda disponer de más información, en el grupo de casos de causa desconocida.

En cuanto al **análisis dismorfológico**, al que hacíamos referencia en el punto 4 anterior, en primer lugar, definimos tres grandes grupos de presentación clínica: Aislados, Polimalformados y Síndromes. En segunda instancia, tratamos de reconocer, dentro de esos 3 grandes grupos de presentación clínica, los distintos errores de la morfogénesis, que

también son codificados utilizando un sistema propio de codificación creado en el ECEMC [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías y cols., 2002] teniendo en cuenta los más modernos conceptos de los errores de la morfogénesis. En la edición anterior del Boletín del ECEMC describimos exhaustivamente los subgrupos clínicos establecidos [Bermejo y cols., 2003]. No obstante, para aquellos menos familiarizados con la metodología de análisis clínico del ECEMC, resumimos a continuación las características de dichos grupos y subgrupos:

— *Aislados*: niños con un único defecto, o si el resto de los defectos presentes en el niño son secundarios a un defecto primario. Dentro de este grupo pueden distinguirse varios tipos:

- *Aislados en sentido estricto*: niños con un sólo defecto. Por ejemplo, un niño que presente exclusivamente labio leporino. Para describir algunos defectos, se emplean varios códigos (por ejemplo para describir un defecto por reducción de extremidades que afecte al húmero y al radio), pero estos niños, como es lógico, se considera igualmente que tienen un defecto aislado.
- *Secuencias malformativas*: el niño presenta un cuadro de múltiples defectos congénitos, y todos son secundarios o derivados de una única *malformación* que dio lugar al resto en forma secuencial. Por tanto, ese niño tiene un único defecto, y debe ser considerado como aislado, aunque secundariamente ese defecto haya dado lugar a otro/s. Sería el caso, por ejemplo, de un niño con espina bífida que da lugar, secundariamente, a hidrocefalia y pies zambos.
- *Secuencias deformativas*: el recién nacido presenta exclusivamente *deformaciones*, que pueden ser de *causa extrínseca conocida* (por ejemplo, útero bicorne en la madre), de *causa intrínseca* (por ej., debidas a amnioplasia), o de *causa desconocida*.
- *Secuencias disruptivas*: el niño presenta un cuadro de defectos secundarios a una *disrupción* o destrucción de estructuras que habían tenido un desarrollo previo normal. Es decir, que sobre un embrión o feto bien desarrollado actúa un determinado factor (por ejemplo, bridas amnióticas) desencadenando la destrucción de sus tejidos o estructuras.

— *Polimalformados*: niños con múltiples anomalías que no forman parte de un síndrome conocido, ni son producidas secuencialmente a partir de un único defecto primario. Dentro del cuadro clínico de los niños con múltiples defectos congénitos, se pueden distinguir diversas categorías de defectos. Estas son:

- *Defectos de Zona de Desarrollo (DZD)*: en esta categoría se incluye un conjunto de defectos que son derivados de la alteración de lo que se denomina "Zona

de Desarrollo". La *zona de desarrollo* se define como una parte autoorganizativa del embrión en la que el desarrollo está espacialmente coordinado, temporalmente sincronizado, y es epimórficamente jerárquico (sus características fueron definidas en un trabajo publicado en el Boletín del ECEMC [Martínez-Frías y cols., 2002]).

- *Asociaciones de Alta Frecuencia (AAF)*: son grupos de defectos que, sin constituir un único defecto politépico, una secuencia o un síndrome, y sin tener entre sí, por tanto, una relación patogénica o causal conocida, tienden a aparecer asociados con una frecuencia mayor de la que cabría esperar por azar.
- *Complejos malformativos*: tradicionalmente conocidos como "Espectros", son cuadros clínicos que en algún momento fueron considerados separadamente y que, seguramente, no representan más que distintos grados o manifestaciones de un error común o similar en la morfogénesis, que afecta a diversas estructuras anatómicas que han mantenido cierta proximidad geográfica durante el desarrollo embrionario. En la actualidad están reconocidos, por ejemplo, el complejo óculo-facio-aurículo-vertebral, o el complejo hipoglosia-hipodactilia.

— *Síndromes*: se trata de un conjunto de defectos que generalmente afectan a sistemas distintos, que constituyen cuadros clínicos similares y que se supone que están patogénica y etiológicamente relacionados entre sí. Normalmente los síndromes se clasifican atendiendo a su etiología.

El objetivo que se pretende con todos los análisis descritos es llegar a un *diagnóstico etiológico* en cada niño, intentando conocer también la posible patogenia y tratando de determinar en qué momento del desarrollo ocurrió la alteración del mismo. Dicho diagnóstico, como ya hemos indicado, no tiene únicamente un carácter taxonómico, sino que determina el establecimiento empírico de la posible evolución del niño y ayuda a decidir la actitud médica a seguir. Por otra parte, es fundamental para informar correctamente a los padres, incluyendo además del pronóstico y potencial tratamiento del niño, el riesgo de repetición en futuras gestaciones de la misma pareja, posibilidades de detección e intervención precoz, posibles pautas preventivas, el riesgo de transmisión del defecto a la siguiente generación del afectado y el riesgo de que los hijos sanos de la pareja puedan transmitir la alteración a su descendencia.

Resultados y Comentarios

A lo largo de este capítulo, vamos a estudiar los niños con defectos congénitos registrados en el ECEMC, anali-

zando el tipo de presentación clínica de los defectos, sus causas y los tipos de síndromes identificados. Estudiaremos también cuál ha sido la evolución de esos tipos a lo largo del tiempo. Hay que destacar que todo ello es posible por una característica fundamental del ECEMC, y es que recoge información sobre una serie consecutiva de casos. Ello significa que tales casos no están seleccionados, como podría ocurrir, por ejemplo, con los datos obtenidos en servicios o centros a los que son referidos los pacientes afectados para recibir una atención especializada. El problema en esos centros o servicios es que están sometidos a una serie de

sesgos que limitan o imposibilitan los estudios epidemiológicos, porque generalmente reciben los casos más graves y, además, no registran los que han fallecido previamente. Por el contrario, los datos del ECEMC proceden de una muestra representativa de la población, con lo que los resultados de su estudio son extrapolables a dicha población.

En la Tabla 1 mostramos la distribución de todos los niños con defectos congénitos registrados a partir de Enero de 1980 hasta Diciembre de 2003, en los 3 grupos principales de presentación clínica que hemos definido en el apartado de Material y Métodos (aislados, polimalformados y síndromes). Además, dentro de esos 3 grupos principales, hemos establecido varios subgrupos, teniendo en cuenta los diversos errores de la morfogénesis identificados. Con respecto a los datos expresados en la Tabla 1, queremos destacar lo siguiente:

- 1º. La forma aislada es la presentación clínica más frecuente de los defectos congénitos al nacimiento, ya que el 70,92% de los niños registrados en el período estudiado tenían defectos aislados o procesos secuenciados en los que una única alteración del desarrollo ha dado lugar a varios defectos. El 29,08% restante son, por tanto, niños con múltiples defectos congénitos, pero en algunos de ellos hemos podido identificar diversos síndromes, concretamente en el 12,55% del total de niños registrados.
- 2º. Entre el total de 22.444 niños con defectos "aislados", 1.176 (es decir, el 5,24% de ese total de niños con defectos aislados) presentaban secuencias malformativas (que representan el 3,72% del total de niños con defectos congénitos, tal como se indica en la Tabla 1). El 1,14% de los 22.444 niños con defectos aislados tenían secuencias deformativas (174 niños con secuencias deformativas de causa extrínseca, 6 niños con secuencias deformativas de causa intrínseca y los 75 restantes con procesos deformativos de causa desconocida), y un porcentaje similar de ese total (1,16%) tenían defectos producidos como consecuencia de un proceso disruptivo (que representan el 0,82% del total de 31.646 niños con defectos congénitos).
- 3º. Dentro del grupo de 5.229 niños polimalformados en los que no ha sido posible identificar ningún síndrome, prácticamente la mitad, concretamente 2.465 (47,14%) eran polimalformados en sentido estricto, es decir, niños cuyas manifestaciones clínicas no encajan en un único tipo de error de la morfogénesis, representando el 7,79% del total de niños con defectos congénitos (Tabla 1).
- 4º. También en el grupo de niños polimalformados, hay que subrayar la importancia de un subgrupo al que a veces no se concede toda la trascendencia que me-

TABLA 1

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PATRÓN MALFORMATIVO QUE SE IDENTIFICÓ EN LOS NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL PERIODO DE TIEMPO ESTUDIADO

GRUPOS	PERIODO 1980 - 2003	
	Nº	%
AISLADOS		
Sólo un defecto-un código	19712	62,29
Un defecto-varios códigos	1040	3,29
Secuencias malformativas	1176	3,72
Secuencias deformativas causa extrínseca	174	0,55
Secuencias deformativas causa intrínseca	6	0,02
Secuencias deformativas causa desconocida	75	0,24
Procesos disruptivos	261	0,82
Total Aislados	22444	70,92
POLIMALFORMADOS		
Varios defectos menores	769	2,43
Defectos de zona de desarrollo (DZD)	1888	5,97
Asociaciones de alta frecuencia	17	0,05
Complejos malformativos	90	0,28
Polimalformados en sentido estricto	2465	7,79
Total Polimalformados	5229	16,52
SÍNDROMES		
Embriofetopatías	186	0,59
Cromosómicos	2818	8,90
Autosómicos dominantes	277	0,88
Autosómicos recesivos	273	0,86
Ligados al X dominantes	18	0,06
Ligados al X recesivos	11	0,03
De Gen contiguo-microdelección	57	0,18
Secuencias repetitivas de ADN	15	0,05
Génicos de etiología desconocida	215	0,68
De etiología desconocida	103	0,33
Total de Síndromes	3973	12,55
TOTAL NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS	31646	100.-

rece, y es el de los *niños con varios defectos menores* (que representa el 2,43% de los niños con defectos congénitos, y el 14,71% de los niños con múltiples defectos en los que no se ha reconocido ningún síndrome). Su importancia radica, por una parte, en el hecho de que muchos síndromes sólo presentan defectos menores entre sus manifestaciones características y es la evolución la que determina luego el diagnóstico, y por otra, en que dichos defectos menores pueden ser indicio de un desarrollo prenatal alterado que puede afectar a diversos órganos o estructuras (aunque al nacimiento apenas sea manifiesto), e incluso al desarrollo intelectual posterior. Por tanto, es un grupo de niños que ha de ser sometido a un estrecho seguimiento para detectar precozmente cualquier desviación o retraso en el desarrollo postnatal.

5°. En cuanto a los síndromes, el grupo más numeroso es el de los síndromes cromosómicos, lo cual es lógico, ya que de los 2.818 niños en los que se ha identificado alguna alteración cromosómica (numérica o estructural), 2.313 (82,08%) tenían síndrome de Down (trisomía 21). Pero aparte del síndrome de Down, existen otras alteraciones numéricas, aunque sean menos frecuentes y, por otra parte, dado que en el ECEMC se realiza cariotipo de alta resolución (alrededor de 850 bandas) y con diferentes técnicas de FISH cuando procede, es posible detectar un gran número de alteraciones estructurales.

6°. Destacamos también entre los síndromes el subgrupo de las "embriofetopatías", o cuadros clínicos producidos por la acción de algún teratógeno conocido, y que representan el 4,7% del total de síndromes, o el 11,20% de dicho total si excluimos los casos con síndrome de Down.

7°. Un subgrupo de síndromes que van siendo cada vez más importantes es el de los síndromes de microdelección, porque su detección se ha ido haciendo progresivamente más sencilla y frecuente, a medida que se ha ido incrementando el número y la calidad de las sondas moleculares disponibles. Lógicamente, es de esperar que dicho incremento sea cada vez más notable.

En la Gráfica 1 mostramos la evolución a lo largo del tiempo de las 3 formas principales de presentación clínica. Todas ellas comparten la tendencia decreciente (estadísticamente significativa) de sus frecuencias al nacimiento, aunque el descenso es de intensidad diferente para los tres grupos, siendo mucho más notable para los defectos aislados, lo cual es lógico, ya que, como hemos indicado, son los más frecuentes. Consideramos que esos descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto de las interrupciones

voluntarias del embarazo (IVEs) tras la detección prenatal de alteraciones en el feto. No obstante, aunque en mucho menor medida, también puede estar influyendo la mayor cultura sanitaria de la población, que favorece el ejercicio de ciertas medidas preventivas que son relativamente conocidas. Sin embargo, en la Gráfica 2 se puede apreciar cuál ha sido la distribución anual de la prevalencia de recién nacidos que presentan algún defecto blastogénico (producido durante los primeros 28 días del desarrollo tras la concepción). Al ser alteraciones que se producen en momentos tan precoces, en los que tienen lugar importantes procesos, suelen ser defectos graves y ello facilita su detección prenatal. Por tanto, el hecho de que su prevalencia haya ido disminuyendo de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, como queda patente en la Gráfica 2, se puede explicar principalmente por el impacto de la interrupción de un cierto número (cada vez mayor) de gestaciones en las que se observa que el feto tiene algún defecto blastogénico.

En la Tabla 2 hemos detallado la distribución por tipo de presentación clínica de 17 defectos congénitos seleccionados. Para su selección hemos tenido en cuenta los siguientes criterios: su frecuencia relativamente elevada al nacimiento, la alta morbi-mortalidad que provocan y el hecho de ser también objeto de vigilancia en registros de defectos congénitos de otros países. Para cada defecto, figura en la

GRÁFICA 1
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO

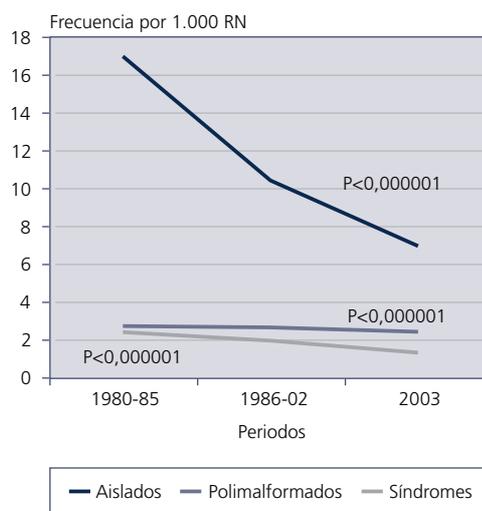


tabla el número de casos con cada tipo de presentación clínica, y el porcentaje que dicho número representa con respecto al total de casos con cada defecto (que figura en la última columna). Por ejemplo, del total de 877 casos con fisura del paladar registrados en el período analizado, 406 (46,3%) presentaban el defecto aislado, en 153 casos (17,4% del total) el defecto era secundario a otra alteración primaria del desarrollo (micrognatia en la mayoría de ellos), 209 casos (23,8%) eran niños polimalformados en los que no se pudo reconocer ningún síndrome, y los 109 casos restantes (12,4%) tenían algún síndrome conocido. Sobre dicha Tabla 2 queremos hacer los siguientes comentarios:

- 1°. La mayoría de los defectos estudiados presenta una gran *heterogeneidad en cuanto al tipo de presentación clínica*, puesto que se pueden observar tanto en su forma aislada como asociados a otros defectos.
- 2°. Algunos defectos parece que tienen una mayor *tendencia a presentarse aislados*. Es el caso de la gastrosquisis (el 93,8% de los casos son aislados), el hipospadias (89,8%), la anencefalia (88,5%), la espina bífida (76,9%), el labio leporino con o sin paladar hendido (72,8%), y la hernia diafragmática (67,3%). Es muy importante conocer esta tendencia de los defectos a presentarse aislados, ya que si prenatalmente se detecta alguno de ellos, sobre todo los primeros que he-

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON ALGÚN DEFECTO BLASTOGENICO

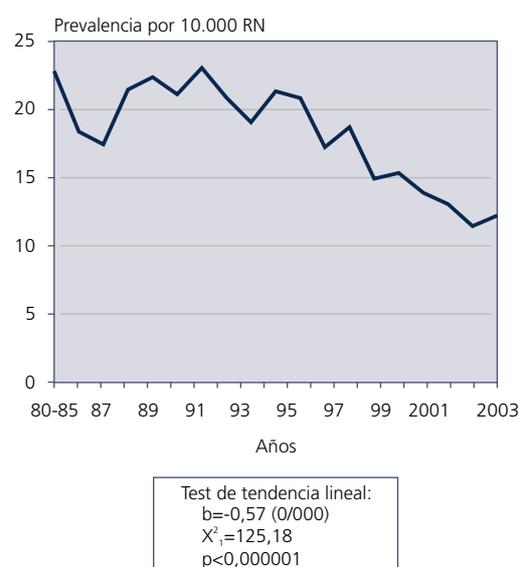


TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA (AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2003

MALFORMACIÓN	AISLADOS(a)		SECUNDARIOS		POLIMALFORMADOS		SÍNDROMES		TOTAL (b)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Anencefalia	277	88,5	1	0,3	31	9,9	4	1,3	313
Espina bífida	463	76,9	0	0,0	110	18,3	29	4,8	602
Encefalocele	58	46,0	1	0,8	38	30,2	29	23,0	126
Hidrocefalia	149	20,2	160	21,7	271	36,7	159	21,5	739
Anoftalmía o microftalmía	33	9,6	5	1,5	193	56,1	113	32,8	344
Anotia/Microtia (c)	167	58,2	0	0,0	98	34,1	22	7,7	287
Fisura paladar	406	46,3	153	17,4	209	23,8	109	12,4	877
Labio leporino ± fis. Paladar	764	72,8	2	0,2	177	16,9	107	10,2	1050
Atresia/estenosis de esófago	202	53,2	0	0,0	135	35,5	43	11,3	380
Hernia diafragmática	239	67,3	1	0,3	96	27,0	19	5,4	355
Atresia/estenosis de ano/recto	182	43,1	8	1,9	192	45,5	40	9,5	422
Hipospadias	2760	89,8	0	0,0	261	8,5	54	1,8	3075
Onfalocele	97	45,8	0	0,0	74	34,9	41	19,3	212
Gastrosquisis	76	93,8	0	0,0	5	6,2	0	0,0	81
Reducción extremidades	565	47,2	39	3,3	378	31,6	215	18,0	1197
Defecto de la pared corporal (d)	0	0,0	5	14,3	30	85,7	0	0,0	35
Agnesia renal bilateral	27	32,9	2	2,4	49	59,8	4	4,9	82

(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 "celosomia/pleurosomia".

mos mencionado, lo más probable es que el feto no presente otros defectos asociados, y este dato puede ser de gran ayuda para los padres en la decisión que deben tomar.

3°. Con respecto a los *defectos producidos secundariamente* a otras alteraciones primarias del desarrollo prenatal, los más frecuentes, entre los seleccionados para confeccionar la Tabla 2, son los siguientes: la hidrocefalia (es secundaria, fundamentalmente a espina bífida, en el 21,7% de los casos) y la fisura del paladar (es secundaria, generalmente a micrognatia, en el 17,4% de los casos). Estos datos también son útiles en el área del diagnóstico prenatal, puesto que si ecográficamente se detecta alguno de los defectos que pueden producirse secundariamente a uno primario, debe realizarse el despistaje del defecto primario. Análogamente, si se detecta alguno de los defectos secundarios debe pensarse en los posibles defectos primarios para tratar de confirmar o descartar su presencia o, en caso de que puedan aparecer en etapas posteriores de la gestación, programar nuevos controles para observar la evolución y facilitar su detección precoz.

4°. Entre los defectos que estamos analizando en la Tabla 2, los que tienden a presentarse con mayor frecuencia *asociados a otras alteraciones del desarrollo prenatal*, en cuadros polimalformativos o sindrómicos, son la anoftalmía/microftalmía (que se presenta asociada en el 88,9% de los casos), los defectos de la pared corporal excluyendo onfalocelo y gastrosquisis (con un 85,7% de los casos asociados a otros defectos) y la agenesia renal bilateral (64,7%). Estos datos también son importantes, porque siempre que se detecte su presencia en un feto o en un recién nacido, dado que es muy probable que existan otros defectos asociados, se debe tratar de confirmar o descartar la presencia de esos posibles defectos concomitantes.

5°. Los únicos defectos, entre los 17 que figuran en la Tabla 2, para los cuales no se ha diagnosticado ningún niño con algún síndrome son: la gastrosquisis y los defectos de la pared corporal. En el caso de otros defectos, como la anencefalia o el hipospadias, su presencia en síndromes (en el 1,3% y 1,8% del total de casos, respectivamente) es un hecho muy poco usual.

A modo de conclusión, con respecto al estudio del tipo de presentación clínica de los defectos congénitos, podemos destacar que el hecho de estar basado dicho estudio en una muestra no seleccionada de casos, que incluye tanto defectos mayores como menores y leves, permite conocer la tendencia de cada defecto a presentarse aislado o asociado a otras alteraciones del desarrollo prenatal. Como

hemos ido mostrando, estos datos son de gran importancia en el área del diagnóstico prenatal, ya que se puede informar a los padres acerca de la probabilidad de que el defecto detectado sea el único en su hijo, o de que por el contrario pueda encontrarse formando parte de un cuadro de múltiples defectos congénitos, lo cual, sin duda, va a condicionar la decisión de los padres con respecto a la continuación del embarazo. De este modo pueden decidir en base a datos empíricos, y no en base a miedos infundados. Dichos datos, además, proporcionan a los profesionales una plataforma de conocimiento en el que apoyarse para evitar la práctica de una "medicina defensiva".

En la Tabla 3 mostramos la distribución etiológica (por causa) de todos los niños recién nacidos con defectos congénitos que han sido registrados en el ECEMC en el período analizado en esta edición del Boletín (Enero de 1980 a Diciembre de 2003). Hemos establecido los 4 grandes grupos etiológicos que se consideran normalmente en este tipo de estudios: etiología genética, ambiental, multifactorial, y causa desconocida en sentido estricto. Los 2 primeros han sido divididos a su vez en subgrupos etiológicos más concretos y homogéneos. En el grupo de etiología ambiental, uno de los subgrupos se denomina "Otros", y en él se encuentran incluidos los niños que presentan cuadros deformativos de origen extrínseco conocido (por ejemplo, compresión intrauterina por tener la madre útero bicorne). Hay varios aspectos destacables en los datos que incluimos en la Tabla 3:

1°. Tanto las cifras concernientes a los niños en los que hemos considerado que los defectos que presentan tienen una causa genética, como las referidas a los niños cuyas anomalías tienen origen ambiental, deben ser contempladas como *estimaciones mínimas de la frecuencia real* con la que se producen dichos cuadros clínicos. Ello es debido a que hay niños incluidos en el grupo de casos de "etiología desconocida", en los que no se ha podido llegar a un diagnóstico definitivo por no disponer de algún estudio complementario necesario para ello (cariotipo, radiología, necropsia, etc.), o información sobre su evolución, aunque sus manifestaciones clínicas sean muy sugerentes de diagnósticos determinados, sobre todo en los casos correspondientes a los primeros años de funcionamiento del Programa. Por otra parte, dado que aún se está realizando el estudio de algunos de los niños nacidos más recientemente, en la medida en que se vaya finalizando el mismo, se irán incrementando un poco más los grupos de etiología conocida. Además, teniendo en cuenta que la proporción de gestaciones que se están interrumpiendo tras la detección prenatal de defectos congénitos es cada vez mayor, y

TABLA 3

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

CAUSAS	PERIODO 1980 - 2003	
	Nº	%
GENÉTICA		
Autosómica dominante	1688	5,33
Autosómica recesiva	571	1,80
Gen contiguo-microdelección	57	0,18
Sínd. Secuencias rep. de ADN	15	0,05
Otras etiologías génicas	1319	4,17
Cromosómica	2818	8,90
Total de causa genética	6468	20,44
AMBIENTAL		
Alcohol	42	0,13
Diabetes(*)	46*	0,15
Infecciones	28	0,09
Medicamentos(*)	71*	0,22
Otros factores ambientales	190	0,60
Total de causa ambiental(*)	376*	1,19
MULTIFACTORIAL	6785	21,44
CAUSA DESCONOCIDA	18017	56,93
GRAN TOTAL	31646	100.-

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

que dichos casos no están contabilizados en esta tabla, puesto que no llegaron a nacer, la frecuencia registrada al nacimiento es menor que la esperada.

- 2º. El porcentaje de casos de etiología desconocida es algo mayor que el de causa conocida, como suele ocurrir en los estudios sobre las causas de los defectos congénitos en series de casos no seleccionadas.
- 3º. El grupo etiológico más frecuente es el de origen genético (bien sea génico o cromosómico), que representa el 20,44% del total de niños con defectos congénitos. Este grupo incluye, no sólo los síndromes genéticos, sino también los defectos congénitos aislados que se producen por alteraciones mendelianas. Dentro de ese grupo, el subgrupo más frecuente es el de causa cromosómica (en el 8,90% de los niños con defectos congénitos se observó alguna alteración cromosómica, lo que representa el 43,57% de los niños con cuadros clínicos de origen genético). Entre los 2.818 niños con cromosomopatías, como hemos indicado, la más frecuente es la trisomía 21 (síndrome de Down), de la que hemos identificado 2.313 casos

(82,08% del total de casos en los que se ha observado alguna alteración cromosómica). Si excluimos los casos con síndrome de Down, el de origen cromosómico es el tercer subgrupo etiológico (sólo superado numéricamente por los cuadros de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva) dentro del grupo de causa genética.

- 4º. En cuanto a los casos de origen ambiental, representan el 1,19% del total de niños con defectos congénitos registrados en el período estudiado. En este sentido, sería de esperar, por una parte, que aumentara el porcentaje de casos de causa ambiental en la medida en que se vayan conociendo nuevos teratógenos como resultado de la investigación. Pero, por otra parte, el hecho de conocer que una sustancia o un factor es teratógeno, permite adoptar medidas preventivas (evitando o limitando la exposición en momentos susceptibles), y programar los estudios pertinentes de diagnóstico prenatal. Si se puede evitar la exposición, se impide así que se altere el desarrollo intrauterino, y si no se puede evitar dicha exposición y ésta da lugar a alteraciones en el feto, los padres pueden decidir acerca de la continuación o no de la gestación. En cualquier caso, el resultado es que el porcentaje de casos de causa ambiental podría incluso disminuir, o al menos mantenerse estable (registrando únicamente casos atribuibles a exposiciones inevitables). Por ejemplo, en el año 2003 no hemos registrado ningún niño con embriofetopatía por ingestión de bebidas alcohólicas por parte de la madre. Seguramente, es el resultado, al menos en parte, de las campañas informativas acerca de los efectos indeseables del alcohol sobre el desarrollo prenatal, pero no hay que olvidar que en los casos de exposición a teratógenos conocidos, y el alcohol lo es, otro factor que debe estar influyendo es la posibilidad legal de interrumpir la gestación ante el riesgo para el embrión y el feto, disminuyendo así la frecuencia al nacimiento de los cuadros clínicos de origen ambiental.

Tras el estudio de la distribución etiológica de los niños con anomalías congénitas ha quedado patente el todavía amplio porcentaje de niños en los que se desconoce cuál fue la causa de sus alteraciones del desarrollo prenatal, lo cual pone de manifiesto la necesidad de profundizar en la investigación de estas patologías, de baja prevalencia, pero que conllevan con relativa frecuencia graves implicaciones en cuanto a la calidad de vida de los afectados y sus familias. En cuanto a las causas identificadas, importan mucho las posibilidades de prevención en cada una de ellas. En los problemas de causa genética, estamos aún lejos de poder realizar auténtica prevención primaria, si bien, para

aquellas patologías para las que se puede efectuar el diagnóstico en células embrionarias (diagnóstico preimplantatorio), es posible realizar la selección de los embriones libres de tales enfermedades, pero ello implica tratamientos de estimulación ovárica a la madre y manipulaciones de los embriones que aún no está claro que estén absolutamente exentos de riesgo. De hecho, cada vez hay más evidencias sugerentes de que las técnicas de reproducción asistida podrían conllevar ciertos riesgos. Así pues, ante un problema genético prácticamente sólo cabe informar a las parejas acerca de sus riesgos y de las posibilidades de detección precoz. Por otra parte, dada la relación existente entre ciertas alteraciones congénitas y las edades maternas y paternas avanzadas (la edad materna se relaciona con un mayor riesgo para ciertas alteraciones cromosómicas, mientras que la edad paterna avanzada incrementa el riesgo para mutaciones), es posible informar a la población acerca del beneficio que implica planificar los embarazos en las edades de menor riesgo (antes de los 35 años). No obstante, los factores con respecto a los cuales se pueden ejercer hoy en día más medidas de prevención primaria, son los ambientales, fundamentalmente cuando se trata de exposiciones evitables.

Con el fin de detallar más los cuadros clínicos identificados en el ECEMC, en las Tablas 4 a 8 mostramos una relación pormenorizada de tipos de síndromes diagnosticados, distribuidos en base a su etiología: autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, con otras etiologías génicas (ligada a X, de gen contiguo-microdelección, de secuencias repetitivas de ADN, y génica de tipo no determinado), síndromes de etiología desconocida -o no determinada- y embriofetopatías, respectivamente. En cada tabla, los síndromes aparecen por orden decreciente de frecuencia en el ECEMC que, como hemos explicado, debe ser considerada una estimación mínima de la frecuencia real. Para cada síndrome mostramos el número de casos que se han diagnosticado en el ECEMC, su frecuencia en nuestros datos expresada en tanto por cada 10.000 recién nacidos y la localización cromosómica de los genes responsables de la aparición de cada síndrome (salvo, como es lógico, para las embriofetopatías y los síndromes de etiología desconocida). La localización cromosómica de los genes que los producen, ha sido obtenida de la información contenida en Julio de 2004 en la base de datos "*On-line Mendelian Inheritance in Man*" [OMIM].

Hay que destacar, con respecto a los datos que figuran en las Tablas 4 a 8, la frecuencia realmente muy baja de algunos síndromes. Incluso alguno de los más prevalentes en nuestros datos, son muy poco frecuentes en la población. Por ejemplo, la acondroplasia, que es el síndrome autosómico dominante más frecuente en el ECEMC (Tabla 4), se

presenta en 1 de cada 42.212 nacimientos. Para algunos síndromes, el diagnóstico es difícil o incluso imposible al nacimiento, precisándose información sobre la evolución posterior, que a veces es posible conseguir, pero que generalmente no está disponible en el ECEMC, y de ahí su baja frecuencia en nuestros datos. Otros son extremadamente infrecuentes, pero la amplia cobertura del registro del ECEMC y la experiencia del grupo en el diagnóstico de cuadros poco frecuentes, ha permitido registrar algún caso. Incluso, algunos síndromes han sido descritos por primera vez en nuestro grupo [Martínez-Frías y cols., 1992; 1994; 1995], y de hecho han sido reconocidos como nuevos síndromes en la base de datos *London Dysmorphology Database*, en la que han sido designados con el nombre de "síndrome de Martínez-Frías".

Como se puede apreciar en la Tabla 4, en el período analizado hemos identificado un total de 277 niños con síndromes autosómicos dominantes. Hemos de aclarar que en la Tabla 3 figuraba un total de 1.688 niños (con síndromes o no) en los que hemos considerado que los defectos que presentaban tenían etiología autosómica dominante, estando incluidos entre esos 1.688 casos los 277 niños con síndromes de la Tabla 4. Los 1.411 restantes son niños con defectos aislados de los que se sabe que son debidos a genes autosómicos dominantes, o bien tienen una historia familiar en la que se ha observado una clara transmisión vertical de los defectos. Con respecto a los síndromes autosómicos dominantes, en la Gráfica 3 mostramos la distribución de su frecuencia global a lo largo del tiempo, por quinquenios. En dicha gráfica se puede apreciar que la prevalencia global de estos síndromes al nacimiento, ha experimentado un descenso estadísticamente significativo a lo largo del período estudiado, que es una tendencia lógica si tenemos en cuenta que la mayoría son síndromes polimalformativos, susceptibles de ser diagnosticados prenatalmente y, por tanto, sujetos al impacto de las IVEs sobre la frecuencia al nacimiento. Sin embargo, tal como se puede observar también en la Gráfica 3, donde hemos representado, además de la distribución del total de casos con esos tipos de síndromes, la distribución específica de los síndromes en niños en cuyas familias existía algún otro pariente con el mismo síndrome, ésta no muestra una tendencia de descenso. Consideramos que esa evolución temporal puede estar reflejando varios hechos: en primer lugar, en algunos casos se ha podido diagnosticar a otros parientes afectados, que sólo presentaban manifestaciones menores del síndrome en cuestión, precisamente tras el diagnóstico del propósito estudiado en el ECEMC (y por tanto, el diagnóstico prenatal no fue dirigido expresamente a la detección del síndrome, por lo que no habría en este grupo de niños un especial impacto de las IVEs);

en segundo lugar, el hecho de que ya haya algún pariente afectado, supone que la familia conoce en cierta medida las implicaciones del síndrome con respecto a la calidad de vida posible, lo cual puede contribuir en alguno de estos síndromes a aceptar con menos miedos el nacimiento de otro afectado y, por tanto, es menos probable que los padres decidan interrumpir la gestación (evidentemente, en otros síndromes más graves, el efecto es precisamente el contrario).

Con una estructura similar a la tabla anterior, en la Tabla 5 mostramos los distintos síndromes de herencia autosómica recesiva identificados en el ECEMC en un total de 273 niños. Por motivos similares a los que hemos aclarado con respecto a los síndromes autosómicos dominantes, se explica la diferencia entre los datos mostrados en la Tabla 3, en la que aparecían 571 niños en los que hemos considerado que el cuadro clínico (sindrómico o no) que presentaban tiene etiología autosómica recesiva, incluyéndose entre ellos los 273 niños con síndromes autosómicos recesivos que aparecen en la Tabla 5. Los 298 restantes tienen defectos aislados o cuadros clínicos que se han repetido en hermanos del paciente estudiado, sugiriendo un patrón de herencia autosómica recesiva, que está incluso más fundamentado en los casos en los que existe consanguinidad entre los padres, o se sabe que éstos son portadores del gen responsable. En la Gráfica 4 hemos representado la evolución temporal, por quinquenios, de la frecuencia global

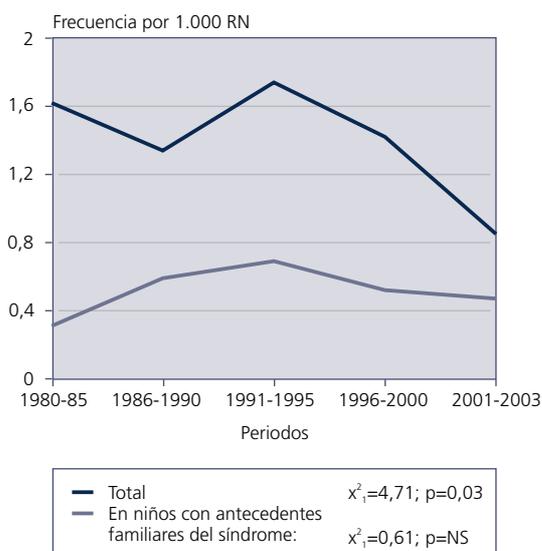
de los síndromes autosómicos recesivos registrada en el ECEMC. En dicha gráfica figura, por una parte, la distribución del total de casos con este tipo de síndromes, y por otra, la distribución específica de la frecuencia de estos síndromes en niños cuyos padres tienen algún grado de parentesco. Ambas distribuciones comparten una tendencia decreciente (y estadísticamente significativa) a lo largo del tiempo. Interpretamos esa tendencia como el resultado, por una parte, del impacto del diagnóstico prenatal de alteraciones en el feto y subsiguiente interrupción de una cierta proporción de gestaciones, y por otra, del mayor conocimiento de la población acerca de los riesgos con respecto a los defectos congénitos, que conllevan las uniones consanguíneas.

En la Tabla 6 se puede observar la relación de los 319 niños con síndromes de otras etiologías génicas, incluyendo en este grupo los síndromes de herencia ligada al sexo, los de secuencias repetitivas de ADN, los de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental, *imprinting* genómico, y los cuadros de etiología génica en los que no se ha llegado a determinar el tipo de herencia.

La Tabla 7 incluye los síndromes de etiología desconocida identificados en un total de 103 niños registrados en el ECEMC en el período analizado.

En la Tabla 8 mostramos la relación de las embriofetopatías identificadas en el ECEMC y su prevalencia mínima al nacimiento. El número total de casos en los que hemos

GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL
DE LOS SÍNDROMES AUTOSÓMICOS
DOMINANTES EN EL ECEMC



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

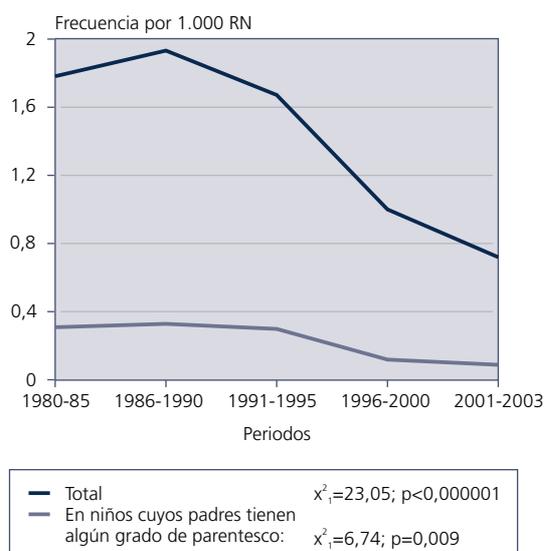


TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Acondroplasia	4p16.3	46	0,237
Síndrome de Crouzon	10q26	22	0,113
Enanismo tanatófórico	4p16.3	21	0,108
Síndrome de Apert	10q26	17	0,088
Síndrome de Adams-Oliver	--	12	0,062
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	12	0,062
Disostosis cleido-craneal	6p21	9	0,046
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,046
Síndrome de Townes-Bröcks	16q12.1	8	0,041
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34; 16p13.3; 12q14	7	0,036
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado	1p21-p13.3; 2q35; 3p14.1-p12.3; 8p23; 11q14-q21	6	0,031
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	7q22.1; 17q21.31-q22	5	0,026
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	5	0,026
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A	--	4	0,021
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,021
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicantus	T-1,T-2:3q23; T-3*:7p21;10q26	4	0,021
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	4	0,021
Síndrome de Noonan	12q24.1	4	0,021
Braquidactilia tipo B	9q22	3	0,015
Braquidactilia tipo C	20q11.2	3	0,015
Displasia espondilo-epifisaria dominante tipo no determinado	--	3	0,015
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II-A	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,015
Síndrome de Beals	5q23-q31	3	0,015
Síndrome de Freeman-Sheldon	--	3	0,015
Síndrome de Greig	7p13	3	0,015
Síndrome de Hay-Wells	3q27	3	0,015
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	3	0,015
Síndrome de Van Der Woude	I:1q32-q21; II:1p34	3	0,015
Síndrome velo-cardio-facial (Región CATCH-22 no estudiada)	--	3	0,015
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	2	0,010
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 10q26; 5p13.3-p13.2	2	0,010
Hiperqueratosis ictiosiforme bullosa	17q21-q22;12q13	2	0,010
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	17q11.2	2	0,010
Osteogénesis imperfecta tipo I-A	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,010
Poliquistosis renal del adulto	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,010
Síndrome de Kingston	--	2	0,010
Síndrome de microftalmia-catarata	16p13.3	2	0,010
Síndrome de Stickler tipo no determinado	T-I:12q13.11-q13.2; T-II*:1p21; T-III:6p21.3	2	0,010
Síndrome de Waardenburg tipo I	2q35	2	0,010
Síndrome velo-cardio-facial sin microdelección en región CATCH-22	--	2	0,010
Acondrogénesis tipo II (hipocondrogénesis)	12q13.11-q13.2	1	0,005
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado	--	1	0,005
Albinoidismo	15q11.2-q12	1	0,005
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,005
Disostosis espondilo-costal	--	1	0,005
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,005
Displasia metatrópica autosómica dominante	II:12q13.11-q13.2	1	0,005
Epidermolisis bullosa simple	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21	1	0,005
Pseudoartrosis de clavícula	--	1	0,005
Síndrome branquio-óculo-facial	--	1	0,005
Síndrome de aniridia tipo I	--	1	0,005
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,005
Síndrome de exostosis múltiples tipo no determinado	T-1:8q24.11-q24.13; T-2:11p12-p11; T-3*:19p	1	0,005
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,005

TABLA 4 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2002)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome de Klein-Waardenburg	2q35	1	0,005
Síndrome de Laurin-Sandrow	14q13	1	0,005
Síndrome de Marfan (aracnodactilia)	15q21.1	1	0,005
Síndrome de Martínez-Frías (Afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite)	--	1	0,005
Síndrome de paquioniquia	T-1:12q13; T-2:17q12.q21	1	0,005
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	--	1	0,005
Síndrome EEC tipo no determinado	T-1:7q11.2-q21.3; T-2*:19; T-3*:3q27	1	0,005
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fístula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	2p24-p23	1	0,005
Triada de Currarino	7q36	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES		277	1,427

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

considerado que el cuadro clínico de defectos que presentan era debido a la exposición prenatal a teratógenos es de 186. Queremos destacar que la embriofetopatía más frecuente en nuestros datos es la debida a la ingestión materna de bebidas alcohólicas, con una prevalencia mínima de 1 caso por cada 49.788 recién nacidos. Al igual que hemos hecho con los síndromes autosómicos dominantes y recesivos, en la Gráfica 5 hemos representado, por una parte, la distribución quinquenal de la frecuencia global de las embriofetopatías en el ECEMC, que ha experimentado un progresivo descenso, que es estadísticamente significativo. Dicho descenso, probablemente es atribuible, por una parte, al impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal, y por otra, al mayor conocimiento de la población y de los profesionales médicos acerca de la teratogenicidad de ciertas exposiciones, por lo que éstas pueden ser evitadas, y en caso de que sean inevitables es posible dirigir el diagnóstico prenatal (como así se viene haciendo en los últimos tiempos) a la detección específica de las alteraciones descritas en los fetos y niños expuestos prenatalmente. En la Gráfica 5 figura, además de la distribución de la frecuencia global de embriofetopatías en el ECEMC, la distribución específica de las embriofetopatías más frecuentes. Concretamente, hemos tenido ocasión de comprobar el descenso estadísticamente significativo de la frecuencia de la embriofetopatía por alcohol, que puede ser consecuencia de los dos hechos que acabamos de referir. Hay que tener en cuenta que en los datos del ECEMC sólo se incluyen defectos estructurales (que en algunos ca-

sos se pueden detectar prenatalmente y que, por tanto, pueden ser objeto de IVE), pero dado que el alcohol tiene efectos también sobre el desarrollo intelectual de los niños expuestos, es probable que haya muchos más niños afectados por dichos efectos. Este es un hecho lamentable, dado que se trata de una exposición absolutamente evitable, lo que no ocurre con otros teratógenos. La mejor medida preventiva es evitar la ingestión de bebidas alcohólicas desde el momento en que la mujer pueda quedarse embarazada. En el año 2003 no se registró en el ECEMC ningún niño con embriofetopatía por alcohol, lo que podría ser el resultado, como hemos indicado, del mayor conocimiento en nuestra población acerca de su efecto negativo durante el embarazo. En un trabajo recientemente publicado [Martínez-Frías y cols., 2003], realizado sobre los datos del ECEMC, se observó que efectivamente dicho consumo ha descendido en las mujeres embarazadas de nuestro país en los últimos 23 años, sobre todo en lo que se refiere a las dosis altas, y estos hechos son más patentes a medida que aumenta el nivel cultural materno. Sin embargo, no se aprecia la misma tendencia con respecto al consumo de cantidades más bajas de alcohol, que también comportan un riesgo. Es importante conocer esta realidad a la hora de diseñar campañas preventivas en relación con el consumo de alcohol durante la gestación, ya que cabría la posibilidad de que la población de mujeres embarazadas estuviera interpretando de forma incorrecta otros mensajes como las propiedades cardiosaludables del consumo de pequeñas cantidades de alcohol, de modo que ello estu-

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome adrenogenital.....	6p21.3	35	0,180
Poliquistosis renal infantil.....	6p21.1-p12	25	0,129
Síndrome de Meckel-Gruber.....	T-1:17q22-q23; T-2*:11q13; T-3:8q24	17	0,088
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.....	11q12-q13	11	0,057
Síndrome de Jeune.....	15q13	9	0,046
Síndrome de Walker-Warburg.....	9q31; 9q34.1	8	0,041
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR.....	14q11.2	7	0,036
Síndrome de Ellis Van Creveld.....	4p16	7	0,036
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos).....	4p21	7	0,036
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado.....	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12; T-III:9p23; T-IV:5p	6	0,031
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva.....	--	6	0,031
Síndrome de cerebro-hepato-renal (Zellweger).....	1; 1q22; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3	6	0,031
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR).....	--	6	0,031
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado.....	17q12-q21	5	0,026
Ictiosis eritrodermica no bullosa.....	I:17p13.1;14q11.2	5	0,026
Condrosplasia punctata rizomélica recesiva.....	T-1:6q22-q24; T-2:1; T-3*:2q31	4	0,021
Disostosis espondilo-torácica (Jarcho Levin).....	19q13	4	0,021
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado.....	--	4	0,021
Fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis).....	7q31.2	4	0,021
Síndrome de casamassima.....	--	4	0,021
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo.....	5q12.2-q13.3	4	0,021
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr).....	--	4	0,021
Displasia mesomélica tipo Langer.....	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	3	0,015
Enanismo diatrófico.....	5q32-q33.1	3	0,015
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado.....	18q11.2; 17q11-qter;1q32;1q25.31;10q24.3	3	0,015
Gangliosidosis GM1.....	3p21.33	3	0,015
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo no determinado.....	--	3	0,015
Síndrome de Peters-Plus.....	--	3	0,015
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado.....	I:19q13; II:15q26.1	2	0,010
Hipofosfatasa.....	1p36.1-p34	2	0,010
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva.....	--	2	0,010
Síndrome acrocallosal.....	7p13	2	0,010
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz).....	--	2	0,010
Síndrome de Bowen-Conradi.....	--	2	0,010
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica).....	--	2	0,010
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo Martínez-Frías.....	--	2	0,010
Síndrome de Fanconi (Pancitopenia).....	16q24.3	2	0,010
Síndrome de fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino.....	--	2	0,010
Síndrome de Neu-Laxova.....	--	2	0,010
Síndrome de persist. deriv. Müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof.....	--	2	0,010
Síndrome de Robinow autosómico recesivo.....	9q22	2	0,010
Síndrome de Saldino-Noonan.....	--	2	0,010
Síndrome descrito por Cumming.....	--	2	0,010
Acidemia metilmalónica.....	6p21	1	0,005
Acidosis láctica.....	19q13.1-q13.2	1	0,005
Acondrogénesis tipo I-A.....	--	1	0,005
Anemia de Fanconi tipo no determinado.....	T-A:16q24.3; T-B:13q12.3; T-C:9q22.3; T-D:13q12.3;3p25.3; T-E*:6p22-p21; T-F*:11p15; T-G*:9p13	1	0,005
Aplasia de cutis congénita con atresia gastrointestinal.....	--	1	0,005
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado.....	--	1	0,005
Displasia cifomélica.....	--	1	0,005

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	2q11-q13	1	0,005
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama	9q31	1	0,005
Fibrocondrogénesis	--	1	0,005
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	17q25.2-q25.3	1	0,005
Hiperglicemia no cetónica	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	1	0,005
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	--	1	0,005
Ictiosis recesiva de tipo no determinado	I:14q11.2; II:2q33-q35; III:19p12-q12; IV:3p21; V:17p13.2-p13.1	1	0,005
Ictiosis tipo feto arlequin	--	1	0,005
Leprechaunismo	19p13.2	1	0,005
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	1q42.1; 2q22	1	0,005
Mucopolidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	4q21-q23	1	0,005
Osteogénesis imperfecta tipo II-A autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,005
Osteogénesis imperfecta tipo II-B autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,005
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético).....	13q33; 10q11; 19q13.2-q13.3	1	0,005
Síndrome de Aase	--	1	0,005
Síndrome de atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia	--	1	0,005
Síndrome de Bartsocas-Papas (Pterigium popliteo recesivo letal)	--	1	0,005
Síndrome de Carpenter	--	1	0,005
Síndrome de esclerocornea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	--	1	0,005
Síndrome de Fryns	--	1	0,005
Síndrome de Johanson-Blizzard	--	1	0,005
Síndrome de Joubert-Boltshauser	9q34.3; 2q13	1	0,005
Síndrome de Kartagener	--	1	0,005
Síndrome de Kaufman-McKusick hidrometrocolpos-polidactilia	20p12	1	0,005
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo)	--	1	0,005
Síndrome de Mulibrey	17q22-q23	1	0,005
Síndrome de Shwachman	7p11	1	0,005
Síndrome de "cartilage-hair hypoplasia" (McKusick).....	9p21-p12	1	0,005
Síndrome hidroletalus	11q23-q25	1	0,005
Síndrome que semeja infección connatal con anomalías hematológicas (Reardon)	--	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSOMICOS RECESIVOS		273	1,406

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

quiera contribuyendo a no disminuir el consumo de este tipo de dosis durante el embarazo.

En la Gráfica 5 hemos representado también la distribución quinquenal de la frecuencia de la embriofetopatía por diabetes crónica, que ha experimentado un descenso, aunque éste no es estadísticamente significativo. Dicho descenso, probablemente es debido al impacto de las IVEs, y a la mejora progresiva en el control obstétrico de las mujeres con esta enfermedad crónica. Hemos observado una evolución similar a lo largo del tiempo en el caso de la embriofetopatía por ácido valproico. El ácido valproico es un anticonvulsivante que se sigue utilizando, a pesar de su te-

ratogenicidad reconocida, fundamentalmente en casos en los que la enfermedad materna no responde a otras alternativas terapéuticas. No obstante, hemos de señalar que en los últimos años prácticamente no detectamos casos con defectos estructurales graves relacionados con esta exposición (que seguramente están siendo objeto de IVE), sino casos con defectos menos graves o no detectables, e incluso únicamente defectos faciales menores. Sí ha disminuido significativamente la frecuencia de la embriofetopatía por anticonvulsivantes en politerapia (Gráfica 5), lo cual es lógico porque, en lo posible, se tiende a evitar el uso concomitante de este tipo de fármacos porque se sabe que con-

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo no determinado	--	73	0,376
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5	24	0,124
Síndrome de Brachmann-De Lange.....	5p13.1	18	0,093
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	15	0,077
Espectro velo-cardio-facial con microdeleción en región CATCH-22	22q11	13	0,067
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,062
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3	11	0,057
Ictiosis lamelar (bebe colodion) con modo de herencia no determinado	14q11.2	10	0,052
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	10	0,052
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado) ..	--	8	0,041
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	--	7	0,036
Incontinencia pigmentaria	Xq28	7	0,036
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	--	5	0,026
Artrogriposis múltiple distal	1:9p13.2-p13.1; 11:11p15.5; Neurogena:5q35	5	0,026
Osteogénesis imperfecta tipo II-B	7q22.1; 17q21.31-q22	5	0,026
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado)	--	5	0,026
Albinismo tipo no determinado	--	4	0,021
Displasia ectodérmica tipo no determinado	--	4	0,021
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	--	4	0,021
Síndrome de Prader-Willi	15q11; 15q11-q13; 15q12	4	0,021
Condrodistrofia punteada ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünermann)	Xp11.23-p11.22	3	0,015
Distrofia muscular de tipo no determinado	--	3	0,015
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,015
Síndrome miopático no definido.....	--	3	0,015
Síndrome oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,015
Condrodisplasia punctata tipo no determinado.....	--	2	0,010
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	--	2	0,010
Disostosis acrofacial tipo no determinado	--	2	0,010
Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada a X recesiva	--	2	0,010
Displasia espón-dilo-epifisaria de tipo no determinado	--	2	0,010
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	--	2	0,010
Osteogénesis imperfecta tipo II-A (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,010
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,010
Síndrome de Caylor	22q11	2	0,010
Síndrome de Goltz	--	2	0,010
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	2	0,010
Síndrome de Nager	9q32	2	0,010
Síndrome de Opitz-GBBB	22q11.2	2	0,010
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,010
Atelosteogénesis tipo I	1:3p14.3; 11:5q32.q33.1	1	0,005
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	--	1	0,005
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,005
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	5q11.1	1	0,005
Displasia craneotelenfálica	--	1	0,005
Displasia espón-dilo-epi-metafisaria de tipo no determinado	--	1	0,005
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	12q13.11-q13.2	1	0,005
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	--	1	0,005
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado	--	1	0,005
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) de Hallopeau-Siemens.....	3p21.3	1	0,005
Ictiosis eritrodermica de tipo no determinado	--	1	0,005
Insensibilidad parcial a los andrógenos	--	1	0,005
Miopatía miotubular	1:Xq28	1	0,005

TABLA 6 (Continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Osteogénesis imperfecta tipo II-C	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,005
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	Xq11.q12	1	0,005
Pulgar adducto	--	1	0,005
Síndrome de Aarskog	Xp11.21	1	0,005
Síndrome de Aicardi	Xp22	1	0,005
Síndrome de Coffin-Siris	--	1	0,005
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípica con sordera) tipo no determinado	--	1	0,005
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo no determinado	I:17q21.31-q32; 9q34.2-q34.3; II-III:9q34.2-q34.3;2q31; IV:2q31; VI:1p36.3-p36.2; VII:5q23	1	0,005
Síndrome de Hallermann-Streiff	--	1	0,005
Síndrome de Kabuki "Make-up"	--	1	0,005
Síndrome de Robinow (modo de herencia no determinado)	--	1	0,005
Síndrome de Silver-Russell	7p11.2	1	0,005
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22	1	0,005
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación en 5q	5q12.2-q13.3	1	0,005
Síndrome de Williams con microdelección 7q	7q11.2	1	0,005
Síndrome FG	I:Xq12-q21.31; II:Xq28; III:Xp22.3; IV:Xp11.4-p11.3	1	0,005
Síndrome oto-palato-digital tipo I	Xq28	1	0,005
Síndrome pterigium múltiple letal	--	1	0,005
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	8q24.11-q24.13	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS		319	1,643

T: Tipo

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

llevan un incremento del riesgo, y más aún a medida que han ido apareciendo nuevos principios activos para el tratamiento de los trastornos convulsivos, con menor potencial teratogénico.

Como decíamos más arriba, desafortunadamente hay teratógenos para los cuales ejercer la prevención no es tan sencillo como en el caso del alcohol, ya que se trata de exposiciones difícilmente evitables. Sería el caso de los fármacos para los cuales no existen alternativas terapéuticas igualmente efectivas pero más seguras con respecto al desarrollo intrauterino. En el caso de las embriofetopatías causadas por agentes infecciosos, frente a algunos de ellos existe la posibilidad de vacunación previa a la gestación para evitar sus efectos adversos o para tratar de minimizarlos. Por ello, se recomienda que previamente al embarazo se realice un estudio serológico de la madre para conocer su estado de inmunidad y realizar la inmunización frente a aquellos agentes para los que es posible.

En general, aunque aún no son muchas las medidas preventivas conocidas en relación con los defectos congénitos, es necesario insistir en su aplicación desde antes de la concepción. Como pudimos apreciar en la Gráfica 2, son muchas las alteraciones del desarrollo que se producen durante la blastogénesis, es decir, hasta la sexta semana de amenorrea, momento en el que muchas mujeres aún no han confirmado, o acaban de confirmar su estado de gestación. Dado que los defectos que se producen en ese período suelen ser graves, e incluso letales, es una etapa en la que hay que extremar las precauciones para evitar que el desarrollo se altere. De otro modo, una vez producido el defecto, salvo intentos recientes de reparación intraútero de ciertas alteraciones (que aún no han dado resultados totalmente satisfactorios), una de las medidas cada vez más frecuentemente adoptadas es la interrupción del embarazo, que está teniendo en nuestro país (al igual que en otros muchos) un considerable impacto sobre la frecuencia

TABLA 7

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	--	26	0,134
Síndrome de Klippel-Trenaunay	--	19	0,098
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	--	15	0,077
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	--	7	0,036
Artrogriposis múltiple congénita	--	6	0,031
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado.....	--	6	0,031
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium.....	--	4	0,021
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	--	4	0,021
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética	--	4	0,021
DK focomelia.....	--	1	0,005
Pseudotrisomía 13	--	1	0,005
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC)	--	1	0,005
Síndrome de atresia de esófago+anoftalmía (Rogers)	--	1	0,005
Síndrome de Barber-Say	--	1	0,005
Síndrome de fusión esplenogonadal.....	--	1	0,005
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	--	1	0,005
Síndrome de Marshall-Smith	--	1	0,005
Síndrome de Piepkorn	--	1	0,005
Síndrome de Proteus	--	1	0,005
Síndrome de Sturge-Weber	--	1	0,005
Síndrome FH-UF ("femoral hypoplasia - unusual face")	--	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		103	0,530

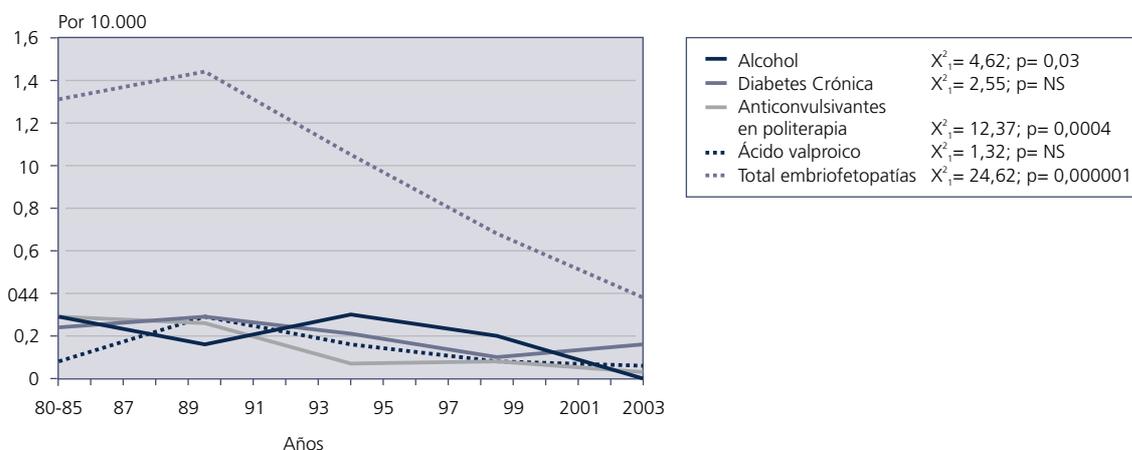
GRÁFICA 5
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL DE LAS EMBRIOFETOPATÍAS MÁS FRECUENTES EN EL ECEMC

TABLA 8
EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2003)

	Nº.	Por 10.000
Embriofetopatía por alcohol.....	39	0,201
Embriofetopatía por diabetes crónica.....	37	0,191
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia).....	27	0,139
Embriofetopatía por ácido valproico.....	25	0,129
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?) (*).....	9	0,046
Embriofetopatía por rubeola.....	8	0,041
Embriofetopatía por citomegalovirus.....	6	0,031
Embriofetopatía por sífilis (lúes).....	6	0,031
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona.....	4	0,021
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado.....	4	0,021
Embriofetopatía por toxoplasma.....	4	0,021
Embriofetopatía por carbamazepina (*).....	3	0,015
Embriofetopatía por difenilhidantoína.....	3	0,015
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas.....	3	0,015
Embriofetopatía por carbimazol.....	2	0,010
Embriofetopatía por mezcla de alcohol y drogas.....	2	0,010
Embriofetopatía por alcohol y sífilis.....	1	0,005
Embriofetopatía por ergotamina.....	1	0,005
Embriofetopatía por hipertermia.....	1	0,005
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital.....	1	0,005
Embriofetopatía por yoduros.....	1	0,005
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS.....	186	0,958

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

de los defectos congénitos al nacimiento, como se explica en otro capítulo de este Boletín [Bermejo y cols., 2004].

Insistimos finalmente en la importancia de los aspectos clínicos para el estudio de los defectos congénitos. Hoy día, los principales "campos de batalla" a la hora de estudiar las causas de las anomalías congénitas son: la Embriología y los estudios de Biología del Desarrollo, la Dismorfología, la Genética (genética clínica, citogenética y genética molecular), la Teratología y la Epidemiología. Pero para que esa investigación sea productiva, todas esas áreas deben trabajar interconectadas y contar con una buena base clínica que permita enfocar los diversos análisis sobre grupos clínicos homogéneos. De esta forma se podrá conseguir una mayor eficacia en ese objetivo común que constituye la búsqueda de las causas por las que se producen los defectos congénitos, para poder prevenirlos y lograr que los niños nazcan sanos.

Referencias

- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2004): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 24 años. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(3):58-81.
- Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2003): Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(2):15-29.
- Martínez Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez Frías y Bermejo. Madrid.
- Martínez-Frías ML, Urioste M (1994): Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 49:36-44.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F (1991): Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish Registry experience. *Am J Med Genet* 41:192-195.
- Martínez Frías ML, Frías JL, Galán E, Domingo R, Paisán L, Blanco M (1992): New Syndrome?: Tracheoesophageal fistula, gastrointes-

- tinal abnormalities, hypospadias, and prenatal growth deficiency. *Am J Med Genet* 44:352-355.
- Martínez Frías ML, Bermejo E, Sánchez Otero T, Urioste M, Morena V, Cruz E (1994): New Syndrome: Sclerocornea, Hypertelorism, Syndactyly, and Ambiguous Genitalia. *Am J Med Genet*, 49:195-197.
- Martínez Frías ML, Martín M, Pardo M, Fernández de las Heras F, Frías JL (1995): Distal Aphyalangia, Syndactyly, and Extra Metatarsal, Associated with Short Stature, Microcephaly and Borderline Intelligence: A New Autosomal Dominant Disorder. *Am J Med Genet*, 55:213-216.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2002): Defecto de zona de desarrollo primaria del esqueleto axial (síndrome de Jarcho-Levin, "fenotipo Jarcho-Levin"). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V (1):2-8.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2003): Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin* 120(14):535-541.
- OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man):
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>.