ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES ASPECTOS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL ECEMC

E. Bermejo[1], J. Mendioroz[1], L. Cuevas[1], E. Mansilla[1], 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.- Analysis of the main clinical-epidemiological aspects of newborn infants with congenital defects registered through the ECEMC.

Some clinical aspects of the total set of infants registered by the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) during the period 1980-2004, have been analyzed through an epidemiological approach. The ECEMC is defined as a clinical-epidemiological research program on congenital defects, and is built on an ongoing case-control, hospital-based registry of newborn infants in Spain. The ECEMC database for the study period is constituted by a total of 32,883 infants with congenital anomalies detected during the first 3 days of life, that represent 1.61% of the total births surveyed (2,045,751). In order to study the clinical presentation of infants with birth defects, the classification system developed in the ECEMC [Martínez-Frías et al., 2002: Rev Dismor Epidemiol V(1):2-8], which is based in the most modern concepts in Dysmorphology, has been applied. The infants were distributed in the 3 main groups of isolated, multiply malformed, and syndromes, as well as some other subgroups. The analysis of the time distribution of the prevalence of the 3 main groups of clinical presentation confirmed a significant decrease for all of them, that may be considered, at least in great part, as a consequence of the impact of the interruption of some affected pregnancies after the prenatal detection of anomalies. After studying the distribution by clinical presentation of 17 defects that were selected (based on their relative high frequency at birth, or the high morbidity/mortality that they bear, and their monitoring in other countries), a high clinical heterogeneity was evident, since most of them are presented as isolated, or associated to other birth defects. Some, such as gastroschisis, hypospadias, or anencephaly, tend to present isolated, while other, such as anophthalmia/microphthalmia, abdominal wall defects and bilateral renal agenesis, use to be associated to other developmental abnormalities. The etiologic distribution of infants with congenital anomalies has also been studied, and the different syndromes identified in the ECEMC has been detailed, indicating their respective gene map location if known (based on the OMIM database up to July 2005), as well as their minimum birth prevalence in the Spanish population (based on the ECEMC database).

The study concludes highlighting the importance of accurate case definition and classification in clinically homogeneous groups in order to optimize, not only the power of epidemiological studies in investigating the causes of birth defects, but the molecular analysis of patients with accurate clinical diagnoses. Thus, probably molecular genetic studies implemented to birth defects epidemiology will also help to reach the final objective of infants being born healthy.

Introducción

En el ECEMC siempre se ha dedicado una especial atención al estudio de los aspectos clínicos de los defectos congénitos, considerando que tales aspectos, además de tener entidad suficiente como para ser objeto específico de investigación, constituyen la base sobre la que se deben asentar el resto de los análisis epidemiológicos encaminados a la búsqueda de las causas por las que se altera el desarrollo prenatal. El tiempo ha ido confirmando lo acertado de dicho enfoque, utilizado en el ECEMC desde sus inicios. Su aplicación se hizo extensiva tanto a la fase de registro como a la de fase de análisis. Así, desde que el programa comenzó a funcionar, se incluyó en la metodología del Registro la obligatoriedad de describir pormenorizadamente todos y cada uno de los defectos presentes en cada niño, no bastando con referir únicamente el diagnóstico final, ni los defectos más graves o evidentes, o el defecto por el cual el paciente hubo de ser ingresado en un centro hospitalario, o el defecto causante de su muerte en los casos pertinentes. De este modo, se otorgó a los defectos menores o leves, que tan importantes han mostrado ser para el análisis dismorfológico, el mismo valor que a los graves. Y esta filosofía se ha mantenido así desde el inicio del registro del ECEMC en 1976 hasta la actualidad, lo cual ha hecho posible multitud de análisis que de otro modo no habrían sido factibles. En definitiva, ha sido uno de los hechos que han permitido que el ECEMC no fuera sencillamente un registro de casos, válido para el estudio de frecuencias, sino un programa de investigación sobre otras muchas facetas de los defectos congénitos, como así ha demostrado la trayectoria del grupo que lo integra, en sus diferentes publicacio-

nes. Esa visión global y de futuro, que ha sido una constante en toda su historia, se ha plasmado también en la organización, desde hace años, de un banco de muestras biológicas de los niños con defectos congénitos a los que se realizaba el cariotipo. Tras el gran avance de los estudios moleculares, una vez secuenciado el Genoma Humano, dicho banco, que ha seguido en expansión a lo largo del tiempo, es ahora una gran promesa para estudios moleculares, ya que éstos pueden basarse en entidades clínicas muy bien estudiadas y definidas.

En este capítulo, se han efectuado una serie de análisis epidemiológicos, con el fin de ofrecer una visión global acerca de los principales aspectos clínicos de los recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC.

Material y Métodos

Por lo que se refiere al material estudiado en el presente capítulo, se han analizado los datos registrados por el ECEMC en el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2004. El ECEMC, tal como se define en el Manual Operacional que rige su funcionamiento [Martínez-Frías, 2003], es un programa de investigación clínica y epidemiológica sobre los defectos congénitos, basado en un sistema permanente de registro de niños recién nacidos con anomalías. El ECEMC lleva funcionado más de 29 años, desde que fuera creado por María Luisa Martínez-Frías en Abril de 1976, y desde entonces hasta Diciembre de 2004 (que es el último año analizado), este programa ha controlado un total de 2.177.110 recién nacidos vivos (**RNV**), de los que 34.623 (1,59%) presentaban defectos congénitos detectados durante los 3 primeros días de vida. La recogida de datos sobre recién nacidos muertos (**RNM**) se inició en Enero de 1980 y, desde ese momento hasta Diciembre de 2004, se controlaron un total de 12.620 RNM, de los que 617 (4,89%) fueron malformados. Con el fin de ofrecer cifras referidas al **total de recién nacidos** (sean éstos nacidos vivos o mortinatos) se ha limitado el presente estudio a los datos recogidos desde 1980. Así pues, el material analizado en este capítulo corresponde al total de 2.045.751 recién nacidos (RNV+RNM) controlados desde 1980 hasta 2004, entre los que 32.883 (1,61%) presentaron defectos congénitos detectables durante los tres primeros días de vida y fueron registrados según establece la metodología operacional a la que se ha hecho alusión más arriba.

En cuanto a los métodos empleados para la obtención de los resultados que se presentan, además de los métodos descriptivos más habituales en epidemiología, cabe destacar una metodología más específica, que es la empleada para el **análisis clínico en el ECEMC**. El fundamento del análisis clínico llevado a cabo en el ECEMC reside en el sistema de clasificación aplicado, que ha sido diseñado en el propio programa [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y cols., 2002; Martínez-Frías y Urioste, 1994] y que se asienta en los más modernos conceptos dismorfológicos y de la biología del desarrollo, con el fin de conferirle la mayor utilidad. Para poder aplicar dicho sistema de clasificación, es preciso cubrir varias fases de un detallado proceso, que se describe a continuación:

1. **Fase de recogida de los datos:** El proceso lo inicia el *Grupo Periférico del ECEMC*, que está integrado por unos 400 médicos de toda España (que figuran en la sección VIII de este Boletín) que colaboran voluntariamente con el programa, siguiendo su estricta metodología. El Grupo Periférico lleva a cabo la **detección de los casos**, mediante los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para dichos casos, realizan una **exhaustiva descripción de todos los defectos** que presentan, sean éstos mayores, menores o leves. Dicha descripción se recoge en el apartado correspondiente de los protocolos del ECEMC, en los que también se incluyen datos demográficos, datos de la historia familiar, historia obstétrica y exposiciones de todo tipo durante el embarazo, e incluso previas al mismo, hasta completar un total de más de **300 datos por niño**. Dichos datos son útiles a la hora de determinar las causas de los defectos que presenta cada paciente, además de ser utilizados para los estudios de epidemiología descriptiva y analítica. La descripción de los defectos se complementa con las **imágenes y resultado de los estudios diagnósticos pertinentes en cada caso.**
2. **Fase de procesado y codificación:** El *Grupo Coordinador del ECEMC*, una vez que recibe toda la documentación que envía el Grupo Periférico, lleva a cabo, entre otras cosas, la **codificación detallada de todos y cada uno de los defectos** presentes en cada niño registrado. Para ello se utiliza una versión modificada y ampliada (con el fin de aumentar su especificidad e incrementar su versatilidad) de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), seguida de un sistema propio de codificación global del niño en 3 niveles [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y cols., 2002; Martínez-Frías y Urioste, 1994]. Para ello, se realiza el **análisis dismorfológico** de los defectos presentes en cada niño, con objeto de tratar de identificar las posibles vías patogénicas que han dado lugar a los mismos, así como los distintos errores de la morfogénesis. Tanto unas como otros, son codificados en los 3 niveles descritos.

3. **Fase de diagnóstico:** Teniendo en cuenta todo lo anterior, así como el resultado del estudio citogenético de alta resolución, y molecular si procede, se realiza una **valoración global de cada niño**, para tratar de diagnosticar algún síndrome cromosómico, génico (conocido o, incluso, no descrito con anterioridad) o ambiental, si no se había hecho ya previamente. En esta fase se efectúa un detallado **análisis de la historia familiar y prenatal**, encaminado a la identificación de las posibles causas genéticas o ambientales del cuadro clínico que presenta cada niño. En los casos en los que no es posible llegar a un diagnóstico definitivo, si el juicio clínico apunta a algún diagnóstico, se solicitan al médico correspondiente del Grupo Periférico los estudios complementarios, o los datos sobre la evolución, que puedan contribuir al diagnóstico final, y son reevaluados una vez recibidos.

El **análisis dismorfológico**, al que se hacía referencia en el punto 2 anterior, también se realiza en varias etapas. La primera de ellas consiste en tratar de establecer posibles relaciones patogénicas entre los defectos presentes en cada niño, procurando identificar el tipo de procesos ocurridos a lo largo del desarrollo prenatal y, en caso de que unos defectos hayan podido dar lugar a otros de manera secuencial, definir los defectos primarios y los defectos secundarios derivados de ellos. Se trata asimismo de identificar los diversos patrones dismorfogénicos, teniendo en cuenta los más modernos conceptos de los errores de la morfogénesis. Una vez hecho esto, ya es posible clasificar cada niño en uno de los 3 grandes grupos de presentación clínica: Aislados, Polimalformados y Síndromes. Dentro de cada uno de estos 3 grupos principales se han diferenciado varios subgrupos distintos. Como se ha dicho previamente, todos los procesos patogénicos, patrones dismorfogénicos, grupos y subgrupos de presentación clínica, son codificados convenientemente en cada niño para poder ser identificados si es preciso en la base de datos del ECEMC y analizados conjuntamente. Los grupos y subgrupos clínicos establecidos son los siguientes:

- *Aislados:* Son niños que presentan una única alteración del desarrollo prenatal, que puede manifestarse en un único defecto, o en varios que han sido originados secuencialmente a partir de un defecto primario. Dentro del grupo de Aislados pueden distinguirse varios subgrupos: *Aislados en sentido estricto, Secuencias malformativas, Secuencias deformativas (de origen extrínseco, intrínseco, o desconocido), y Secuencias o procesos disruptivos.* En la edición del Boletín del ECEMC publicada en 2004 puede consultarse la definición detallada y ejemplos de cada uno de estos subgrupos [Bermejo y cols., 2004]
- *Polimalformados:* Son 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 una o varias de las siguientes categorías o patrones dismorfogénicos, que también se describieron en detalle en el Boletín anterior [Bermejo y cols., 2004]: *Defectos de Zona de Desarrollo (DZD)* [Martínez-Frías y cols., 2002], *Asociaciones de Alta Frecuencia (AAF), y Complejos malformativos* (tradicionalmente denominados "Espectros").
- *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.

A lo largo de este capítulo se mostrarán diversos resultados derivados de la aplicación de esta metodología de análisis clínico-dismorfológico.

Resultados

1. Análisis del tipo de presentación clínica

En la Tabla 1 se muestra la distribución de todos los niños con defectos congénitos registrados en el período analizado (Enero de 1980 a Diciembre de 2004), en los 3 grupos principales de presentación clínica (aislados, polimalformados y síndromes) que han sido descritos en el epígrafe de Material y Métodos, así como en los diversos subgrupos establecidos dentro de los grupos anteriores. De dicha distribución, destacan los siguientes datos:

- Como viene siendo habitual, el grupo mayoritario de presentación clínica es el de los Aislados, que representa el 70,78% del total de 32.883 niños registrados con defectos congénitos. Por tanto, el 29,22% son niños con múltiples defectos al nacimiento, que es la suma del 12,55% de niños con síndromes, y el 16,67% restante, que son niños polimalformados en los que no se pudo llegar a un diagnóstico causal.
- Del grupo de 23.274 niños con defectos *Aislados*, el 92,37% presentaban un único defecto. Del resto, 1.235 (es decir, el 5,31% del total de aislados) presentaban *secuencias malformativas* (que, como se indica en la Tabla 1, representan el 3,76% del total de niños con defectos congénitos). Un total de 265 niños tenían defectos considerados *secuenciales a procesos deformativos* (179 tenían secuencias deformativas de causa extrínseca, 6

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

	PERIODO 1980 - 2004	
GRUPOS	*Nº*	*%*
AISLADOS		
Sólo un defecto-un código	20407	62,06
Un defecto-varios códigos	1092	3,32
Secuencias malformativas	1235	3,76
Secuencias deformativas de causa extrínseca	179	0,54
Secuencias deformativas de causa intrínseca	6	0,02
Secuencias deformativas de causa desconocida	80	0,24
Procesos disruptivos	275	0,84
Total Aislados	**23274**	**70,78**
POLIMALFORMADOS		
Varios defectos menores	788	2,40
Defectos de zona de desarrollo (DZD)	1998	6,08
Asociaciones de alta frecuencia	14	0,04
Complejos malformativos	92	0,28
Polimalformados en sentido estricto	2591	7,88
Total Polimalformados	**5483**	**16,67**
SINDROMES		
Embriofetopatías	189	0,57
Cromosómicos	2920	8,88
Autosómicos dominantes	287	0,87
Autosómicos recesivos	284	0,86
Ligados al X dominantes	20	0,06
Ligados al X recesivos	11	0,03
De Gen contiguo-microdeleción	63	0,19
Secuencias repetitivas de ADN	15	0,05
Génicos de etiología desconocida	251	0,76
De etiología desconocida	86	0,26
Total de Síndromes	**4126**	**12,55**
TOTAL NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS	**32883**	**100.-**

eran de causa intrínseca, y en 80 se desconoce la causa del proceso deformativo). En total, los niños con secuencias deformativas representan el 1,14% de los niños con defectos aislados, y el 0,81% del total de niños con defectos congénitos. El porcentaje de niños con anomalías secundarias a *procesos disruptivos* es similar (0,84% del total, y 1,18% de los niños con defectos aislados).

- En la Tabla 1 se muestra también la distribución de los 5.483 niños *Polimalformados* en los diferentes subgrupos que se han establecido. Es importante destacar que, entre ellos, 788 (14,37% de los niños polimalformados) tenían *únicamente defectos menores*. Conviene subrayar la importancia de este grupo de niños, ya que la presencia de alteraciones menores del desarrollo prenatal, debe alertar acerca de la posible existencia de otras alteraciones menos evidentes, que han de descartarse mediante la realización de los estudios complementarios pertinentes. Además, muchos síndromes génicos y cromosómicos, así como la exposición prenatal a muchos teratógenos, sólo dan lugar a defectos menores en el momento del nacimiento, por lo que es importante efectuar un detallado seguimiento de estos pacientes, cuya evolución puede ser esclarecedora con respecto al diagnóstico.
- Por lo que respecta a los *síndromes* (Tabla 1), los más frecuentemente identificados son los *cromosómicos*, que representan el 70,77% del total de niños con síndromes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que del total de 2.920 casos con alteraciones cromosómicas, 2.387 (81,75%) tenían *trisomía 21* (síndrome de Down), y los restantes 533 niños tenían alteraciones numéricas afectando a otros cromosomas, o alteraciones cromosómicas estructurales. Con respecto a las alteraciones estructurales, hay que destacar que su detección depende en gran medida de la resolución del estudio citogenético, y de la posibilidad de efectuar ciertos estudios moleculares. En el ECEMC se vienen realizando desde hace ya bastantes años, y con gran éxito, cariotipos de alta resolución, que complementados con la aplicación de técnicas de hibridación *in situ*, permiten la detección de un número cada vez mayor de alteraciones estructurales de los cromosomas.
- Como se puede observar en la Tabla 1, a los síndromes cromosómicos les siguen en importancia numérica, pero a bastante distancia, los *síndromes autosómicos dominantes*, los *autosómicos recesivos* y, con una frecuencia mucho menor, los *síndromes ligados a X (dominantes o recesivos)*.
- Un grupo que merece una especial mención es el de las *embriofetopatías*, producidas por la acción de teratógenos conocidos, y que aunque sólo representan el 0,57% del total de niños con defectos congénitos, constituyen el 4,58% del total de síndromes, o el 10,87% de dicho total si se excluyen los casos con síndrome de Down. Es importante señalar que muchas de tales embriofetopatías, se pueden prevenir hoy día.

En la Gráfica 1 se ha representado la evolución de las 3 formas principales de presentación clínica (aislados, polimalformados y síndromes) en 3 períodos de tiempo. El primer período corresponde a los años anteriores a la aprobación en España (en 1985) de la ley por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo por defectos fetales,

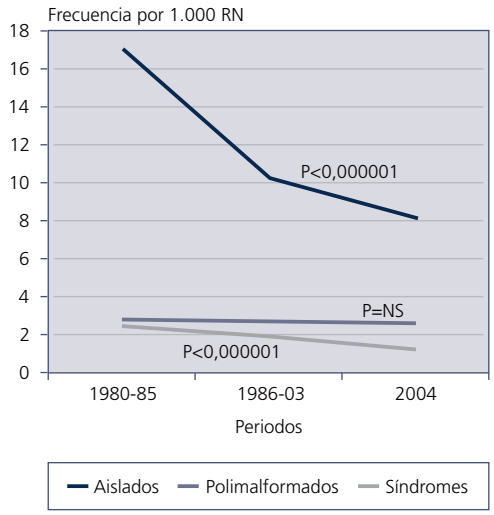
entre otros supuestos. Ello implica que en dicho período la frecuencia de los defectos congénitos no estaba modificada por las interrupciones del embarazo. Como se puede apreciar en la Gráfica 1, las 3 formas de presentación clínica han disminuido a lo largo de los 3 períodos estudiados, aunque dicha disminución sólo es estadísticamente significativa (y el descenso es más intenso) para el grupo de defectos Aislados (que es el más frecuente) y el de Síndromes. Estos descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto de las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) por alteraciones en el feto. Con respecto al descenso significativo de los síndromes, está muy influido por la importante disminución del número de recién nacidos con síndrome de Down, para cuya detección prenatal hay planes específicos que se vienen poniendo en práctica desde hace varias décadas.

La razón por la que el descenso registrado para los polimalformados no es estadísticamente significativo, probablemente sea que al haber mejorado los medios diagnósticos, han aumentado las posibilidades de detección de defectos que hace sólo unos años no se detectaban tan fácilmente, con lo que aumenta la probabilidad de que niños que antes se consideraba que presentaban un defecto aislado, ahora sean polimalformados.

Aunque la explicación fundamental de los descensos registrados en la Gráfica 1 sea la realización de IVEs, hay otro hecho que, aunque esté teniendo un impacto mucho menor, al menos por el momento, también debe estar influyendo en cierta medida. Se trata del progresivo aumento de la cultura sanitaria de la población, que poco a poco va poniendo en práctica determinadas actitudes y medidas preventivas que hoy se sabe que contribuyen al mejor desarrollo prenatal. No obstante, es importante destacar que muchos de los defectos congénitos graves tienen su origen en etapas muy precoces de la gestación, en el período denominado *blastogénesis*, que abarca los 28 primeros días del desarrollo (hasta 6 semanas después de la última regla de la madre). Durante buena parte de ese período, no es posible saber con certeza si una mujer está embarazada, y de hecho muchos embarazos se confirman al final o una vez concluida la blastogénesis. Por esto, muchas de las medidas preventivas que hoy se conocen no son efectivas si no se ponen en práctica desde antes de buscar el embarazo. En la Gráfica 2 se observa que la prevalencia de recién nacidos que presentan algún defecto de la blastogénesis ha experimentado un descenso estadísticamente significativo a lo largo del tiempo. Dado que las alteraciones de la blastogénesis, generalmente, dan lugar a defectos graves cuya detección prenatal es cada vez más frecuente, la disminución que se aprecia en su prevalencia al nacimiento es debida principalmente al impacto del diagnóstico prenatal y subsecuente IVE en ciertas gestaciones.

En la Tabla 2 se muestra la distribución por tipo de presentación clínica para 17 defectos congénitos selecciona-

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



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

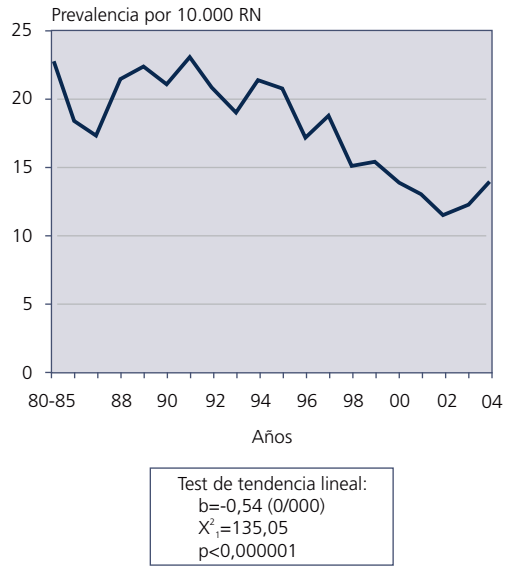


TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA (AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2004

MALFORMACIÓN	*AISLADOS(a)*		*SECUNDARIOS*		*POLIMALFORMADOS*		*SÍNDROMES*		*TOTAL*
	Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*(b)*
Anencefalia	279	88,6	1	0,3	31	9,8	4	1,3	315
Espina bífida	474	77,1	0	0,0	112	18,2	29	4,7	615
Encefalocele	58	45,0	1	0,8	41	31,8	29	22,5	129
Hidrocefalia	152	19,9	163	21,4	287	37,6	161	21,1	763
Anoftalmía o microftalmía	34	9,7	6	1,7	197	56,0	115	32,7	352
Anotia/Microtia (c)	179	59,3	0	0,0	99	32,8	24	7,9	302
Fisura paladar	430	46,3	166	17,9	216	23,3	116	12,5	928
Labio leporino ± fis. Paladar	811	73,0	2	0,2	187	16,8	111	10,0	1111
Atresia/estenosis de esófago	213	53,0	0	0,0	146	36,3	43	10,7	402
Hernia diafragmática	243	67,1	1	0,3	97	26,8	21	5,8	362
Atresia/estenosis de ano/recto	193	43,4	9	2,0	203	45,6	40	9,0	445
Hipospadias	2868	89,6	0	0,0	277	8,7	56	1,7	3201
Onfalocele	98	45,6	0	0,0	75	34,9	42	19,5	215
Gastrosquisis	81	94,2	0	0,0	5	5,8	0	0,0	86
Reducción extremidades	594	47,6	41	3,3	395	31,6	219	17,5	1249
Defecto de la pared corporal (d)	0	0,0	5	14,3	30	85,7	0	0,0	35
Agenesia renal bilateral	27	32,5	2	2,4	50	60,2	4	4,8	83

(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".

dos sobre la base de su frecuencia, su alta morbi-mortalidad, y el hecho de ser los defectos que se someten a vigilancia en la mayoría de los registros de otros países. En la tabla se indica, para cada defecto, el número de casos con cada uno de los tipos de presentación clínica (aislados, secundarios, polimalformados y síndromes), y su porcentaje con respecto al total de casos con cada defecto (que figura en la columna derecha). Por ejemplo, del total de 763 casos registrados con hidrocefalia, 152 (19,9%) presentaban el defecto aislado, en 163 casos (21,4%) el defecto era secundario a otra alteración primaria del desarrollo (espina bífida en la mayoría de ellos), 287 casos (37,6%) eran niños polimalformados en los que no se pudo reconocer ningún síndrome, y los 161 niños restantes (21,1%) tenían algún síndrome conocido. Los defectos analizados muestran una gran *heterogeneidad en cuanto al tipo de presentación clínica*, aunque no todos con las mismas proporciones. Así, hay algunos defectos que *tienden a presentarse aislados,* como la gastrosquisis, el hipospadias y la anencefalia, que son aislados en más del 88% de los casos. La importancia de este dato radica en que si prenatalmente, o al nacimiento, se observa alguno de estos defectos, lo más probable es que no haya otras alteraciones concomitantes, lo que constituye una información valiosa en la toma de decisiones. Otros defectos se presentan como alteración *secundaria a otro defecto congénito* con cierta frecuencia, como ocurre con la hidrocefalia (que lo es en el 21,4% de los casos) o la fisura del paladar (que es secundaria a micrognatia en el 17,9% de los casos). Este aspecto es importante para el diagnóstico prenatal, ya que si la ecografía revela algún defecto que pueda haber sido originado por la existencia de otro defecto primario, debe realizarse el despistaje del defecto primario y viceversa. Pero, además, es importante para la investigación de sus causas. En cuanto a los defectos que tienden a presentarse *asociados a otras alteraciones del desarrollo prenatal*, siempre que se detecte alguno de tales defectos, al ser muy probable la coexistencia de otras alteraciones, debe realizarse un exhaustivo despistaje de las mismas. Finalmente, destacar que algunos de los defectos seleccionados, como la gastrosquisis y los defectos de la pared corporal ("celosomía/pleurosomía") no forman parte de ningún cuadro sindrómico en los datos del ECEMC, y otros (como la anencefalia y el hipospadias) lo hacen sólo raramente.

Muchos de estos resultados tienen una importante implicación translacional, fundamentalmente en el área del diagnóstico prenatal y del asesoramiento a los padres, para los que el conocimiento de la probabilidad de cada defecto de presentarse asociado a otras alteraciones del desarrollo prenatal es esencial en la toma de ciertas decisiones.

2. Análisis etiológico

En la Tabla 3 se puede apreciar la distribución etiológica de la totalidad de los recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC desde Enero de 1980 a Diciembre de 2004. Para ello se han considerado los 4 grupos etiológicos principales: causa genética, ambiental, multifactorial y desconocida en sentido estricto. Dentro de los 2 primeros grupos se han establecido una serie de subgrupos etiológicos más concretos y homogéneos. Para cada grupo y subgrupo etiológico, se indica el número de casos y el porcentaje que esa cifra representa con respecto al total de niños malformados de todo el período. En el grupo de causa ambiental se han incluido, dentro del subgrupo denominado "Otros factores ambientales", los niños que presentan cuadros deformativos de origen extrínseco conocido (por ejemplo, alteraciones derivadas de compresión intrauterina por tener la madre útero bicorne, o por bridas amnióticas, etc.). Con respecto a los datos que recoge la Tabla 3, hay que tener en cuenta que las cifras de todos los grupos y subgrupos son *estimaciones mínimas de la frecuencia real* con la que se producen dichos cuadros clínicos, puesto que en el grupo de causa desconocida se incluyen niños en los que no se ha podido llegar a un diagnóstico etiológico por no disponer de algún estudio complementario imprescindible para ello, como el cariotipo, determinados estudios moleculares, pruebas de diagnóstico por imagen, la necropsia en los casos fallecidos, o datos sobre la evolución en los casos con mejor pronóstico. Además, en algunos de los casos más recientes aún se está completando su estudio, por lo que de momento permanecen en el grupo de causa desconocida. Otra aclaración a tener en cuenta es que los datos incluidos en la Tabla 3 con respecto, por ejemplo, a los niños en los que sus defectos son de origen genético con herencia autosómica dominante, no son coincidentes con las cifras expresadas en la Tabla 1. Ello es debido a que en la Tabla 3 están distribuidos todos los niños con anomalías congénitas, independientemente de la presentación clínica de sus defectos, mientras que en la Tabla 1 el subgrupo de "autosómicos dominantes" sólo se refería a los síndromes con este tipo de herencia; lo mismo se puede decir con respecto al resto de etiologías genéticas. De los datos de la Tabla 3 se puede destacar el hecho de que el porcentaje global de casos de causa conocida es de una magnitud similar a la descrita por otros autores. Dejando a un lado el grupo de causa multifactorial (en la que se combinan factores genéticos y ambientales), el grupo etiológico más frecuente, con mucha diferencia, es el de origen genético. Dentro de ese grupo de etiología genética, el subgrupo mayoritario es el de causa cromosómica, que representa el 43,57% de los casos de causa genética, siendo la trisomía 21 (síndrome de Down) la alteración cromosómica más frecuentemente registrada, puesto que de los 2.920 niños con cromosomopatías, 2.387 (el 81,75%) tenían esta trisomía. De hecho, si se consideraran sólo los 533 niños con otras alteraciones cromosómicas, este subgrupo pasaría a representar sólo el 12,35% de los casos de causa genética, y el 1,75% del total de casos con defectos congénitos, en lugar del 8,88% que se expresa en la Tabla 3. Otro hallazgo reseñable es que el grupo de niños en los que se ha considerado que las alteraciones que presentaban tenían herencia autosómica dominante es casi 3 veces más numeroso que el de herencia autosómica recesiva. Ello es debido, al menos en parte, a la mayor dificultad para concluir que un determinado defecto se hereda de forma autosómica recesiva. En lo que se refiere al porcentaje de casos de causa ambiental, si se compara con el registrado hasta 2003, ha descendido un 0,02%, y no sólo ha disminuido el porcentaje con respecto al total de niños con defectos congénitos, sino también la prevalencia global de este tipo de cuadros con respeto al total de nacimientos controlados. Es lógico que así ocurra, puesto que en la medida en que va siendo mayor el conocimiento

TABLA 3

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

	PERIODO 1980 - 2004	
CAUSAS	*Nº*	*%*
GENETICA		
Autosómica dominante	1738	5,29
Autosómica recesiva	593	1,80
Gen contiguo-microdeleción	63	0,19
Sínd. Secuencias rep. de ADN	15	0,05
Otras etiologías génicas	1373	4,18
Cromosómica	2920	8,88
Total de causa genética	**6702**	**20,38**
AMBIENTAL		
Alcohol	42	0,13
Diabetes(*)	47*	0,14
Infecciones	28	0,09
Medicamentos(*)	73*	0,22
Otros factores ambientales	197	0,60
Total de causa ambiental(*)	**386***	**1,17**
MULTIFACTORIAL	7031	21,38
CAUSA DESCONOCIDA	18764	57,06
GRAN TOTAL	**32883**	**100.-**

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

sobre la teratogenicidad de ciertas exposiciones, éstas se pueden tratar de evitar y, en los casos en que son inevitables, se puede contemplar la posibilidad legal de interrumpir la gestación ante el riesgo de defectos congénitos, lo cual se traduce en una reducción de la prevalencia de los cuadros clínicos de origen ambiental, o embriofetopatías.

En las Tablas 4 a 8 se muestra la relación detallada de los síndromes identificados en la base de datos del ECEMC en el período en estudio, distribuidos según su etiología, en los siguientes grupos: autosómicos dominantes (Tabla 4), autosómicos recesivos (Tabla 5), con otras etiologías génicas (ligada a X, gen contiguo-microdeleción, secuencias repetitivas de ADN, debidos a *imprinting* genómico, y herencia génica de tipo no determinado)(Tabla 6), síndromes de etiología desconocida o no determinada (Tabla 7) y embriofetopatías (Tabla 8). En cada tabla, se presentan los síndromes por orden decreciente de frecuencia en el ECEMC, y a la derecha de cada uno figura, por una parte, 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), y a continuación el número de casos diagnosticados en el ECEMC y su prevalencia por cada 10.000 recién nacidos. Como ya se ha indicado, esa prevalencia es una estimación mínima de la frecuencia real con la que se producen estos síndromes en nuestra población. La localización cromosómica de los genes identificados se ha obtenido a partir de la información existente en "*On-line Mendelian Inheritance in Man*" [OMIM], en Julio de 2005.

En la Tabla 4 se muestra la distribución de los 287 niños con síndromes autosómicos dominantes que se han identificado en el ECEMC. Es una cifra global que ya se adelantaba en la Tabla 1 pero que, como ha sido explicado, difiere del total de 1.738 niños que figuran en la Tabla 3 con anomalías consideradas como de herencia autosómica dominante porque entre esos 1.738 niños se encuentran los 287 que tenían síndromes con este tipo de herencia, y otros 1.451 recién nacidos con defectos aislados reconocidos hoy día como autosómicos dominantes. La frecuencia de los síndromes de la Tabla 4 oscila entre un máximo de 0,23 por 10.000 recién nacidos en el caso de la acondroplasia, y 0,005 por 10.000 en los 23 síndromes para los que sólo se identificó 1 caso afectado, que aparecen al final de la tabla. Los síndromes autosómicos dominantes tienen la particularidad de que si existe algún pariente afectado en la familia, para muchos de ellos es posible intentar efectuar su diagnóstico prenatal, bien por ecografía, o bien mediante diagnóstico genético, según la disponibilidad de tests específicos. Ello implica que si se confirma el diagnóstico en el feto, es posible decidir acerca de la continuación o interrupción del embarazo, por lo que su frecuencia al nacimiento puede estar influida por dicha posibilidad. En la Gráfica 3 se ha representado por una parte la distribución quinquenal de la frecuencia global de este tipo de síndromes y, por otra, la correspondiente a los casos con algún pariente también afecto por el síndrome en cuestión. La frecuencia global de estos síndromes ha experimentado un descenso estadísticamente significativo a lo largo del tiempo (p=0,01), posiblemente debido al impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal, que no se observa en el grupo con antecedentes familiares. Este último hallazgo puede responder a varias razones. Por una parte, el hecho de que ya haya algún pariente afectado supone que la familia conoce las manifestaciones e implicaciones y consecuencias del síndrome, lo que podría influir en la aceptación del nacimiento de ese niño. Por otra parte, hay una cierta proporción de casos en los que el diagnóstico de los familiares afectos se hizo precisamente tras el nacimiento del propósito, por lo que el diagnóstico prenatal no fue dirigido específicamente a la detección del síndrome y, por tanto, el impacto de las IVEs en este grupo, no es superior a la media.

En la Tabla 5 figura la relación de síndromes de herencia autosómica recesiva identificados en un total de 284 niños. Por los mismos motivos que en los síndromes dominantes, esta cifra no coincide con la expresada en la Tabla 3. En la Gráfica 4 se representa la distribución quinquenal de la prevalencia para el total de los síndromes autosómicos recesivos, junto a la distribución limitada a los casos en los que

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

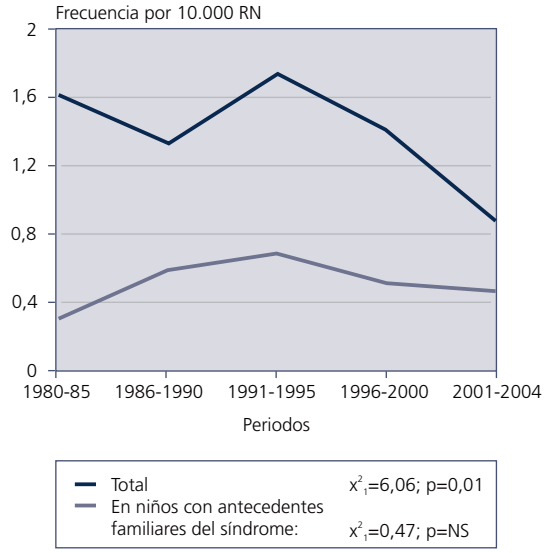


TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Acondroplasia	4p16.3	47	0,230
Síndrome de Crouzon	10q26	22	0,108
Enanismo tanatofórico	4p16.3	21	0,103
Síndrome de Apert	10q26	18	0,088
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	14	0,068
Síndrome de Adams-Oliver	--	12	0,059
Disostosis cleido-craneal	6p21	10	0,049
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,044
Síndrome de Townes-Bröcks	16q12.1	9	0,044
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34;16p13.3;12q14	8	0,039
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	7q22.1;17q21.31-q22	7	0,034
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado	1p21-p13.3; 2q35; 3p14.1-p12.3; 8p23;11q14-q21	7	0,034
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicantus	T-1,T-2:3q23; T-3*:7p21;10q26	5	0,024
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	5	0,024
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A	--	4	0,020
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,020
Síndrome de Beals	5q23-q31	4	0,020
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	4	0,020
Síndrome de Noonan	12q24.1	4	0,020
Braquidactilia tipo B	9q22	3	0,015
Braquidactilia tipo C	20q11.2	3	0,015
Displasia espóndilo-epifisaria dominante tipo no determinado	12q13.11-q13.2	3	0,015
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II	7q22.1; 17q21.31-q22	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-q41; II:1p34	3	0,015
Síndrome velo-cardio-facial (Región 22q11.2 no estudiada)	--	3	0,015
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	2	0,010
Síndrome de microftalmía-catarata	16p13.3	2	0,010
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 5p13.3-p13.2	2	0,010
Hiperqueratosis ictiosiforme bullosa	17q21-q22;12q13	2	0,010
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	17q11.2; 2p22-p21	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 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
Sindrome velo-cardio-facial sin microdeleción 22q11.2	--	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 espóndilo-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 afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcefalia e inteligencia en el límite (Martínez-Frías)	--	1	0,005
Síndrome de aniridia tipo I	--	1	0,005
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,005

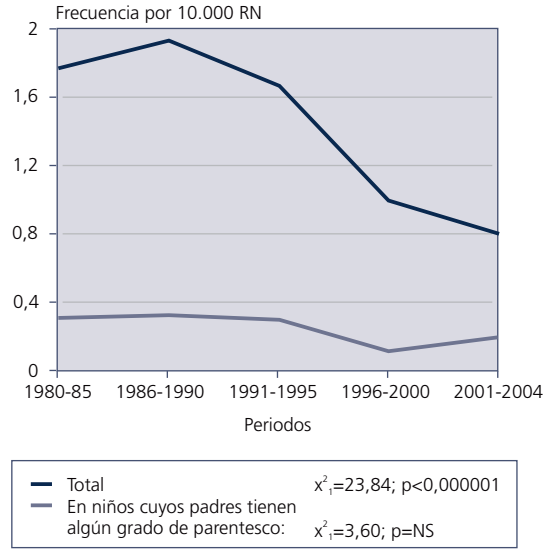
TABLA 4 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome de exostosis múltiples tipo no determinado	T-1:8q24.11-q24.13; T-2:11p12-p11	1	0,005
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,005
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 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)	2p24.1	1	0,005
Triada de Currarino	7q36	1	0,005
TOTAL DE SINDROMES AUTOSOMICOS DOMINANTES		**287**	**1,403**

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

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



existe consanguinidad entre los padres, puesto que es el grupo de parejas que muestran un mayor riesgo para este tipo de síndromes. En ambas distribuciones se aprecia una tendencia decreciente, aunque ésta sólo alcanza significación estadística al analizar la distribución del total de casos, cuyo descenso es mucho más marcado. El descenso es atribuible, una vez más, al impacto de las IVEs, y el hecho de que la disminución no sea significativa en el grupo en el que existe parentesco entre los padres, pone de manifiesto la necesidad de informar a la población (o más bien, a determinados sectores de población), acerca del mayor riesgo que conllevan las uniones consanguíneas para este tipo de patologías.

La Tabla 6 incluye la relación de síndromes con "otras etiologías génicas" (aparte de las mencionadas autosómica dominante y recesiva), diagnosticados en un total de 362 niños. En este grupo figuran los síndromes ligados al cromosoma X, los de *imprinting* genómico, los de secuencias repetitivas de ADN, los de gen contiguo-microdeleción, y los diversos cuadros de etiología génica en los que no se ha llegado a determinar el tipo de herencia. El total de 362 niños con este tipo de síndromes no coincide con el total de 360 que se puede obtener a partir de los datos indicados en la Tabla 1 porque, tal como se indica al pie de la Tabla 6, uno de los casos incluidos en ella tenía una alteración cromosómica estructural que dio lugar a una midrodeleción en la región crítica para el síndrome de Prader-Willi, y otro caso adicional tenía otra alteración estructural que dio lugar a una duplicación del gen del síndrome de Miller-Dieker, estando ambos incluidos en la Tabla 1 dentro del grupo de origen cromosómico.

En la Tabla 7 se muestran los 21 síndromes de etiología desconocida diagnosticados en el ECEMC en este período.

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome adrenogenital	6p21.3	37	0,181
Poliquistosis renal infantil	6p21.1-p12	26	0,127
Síndrome de Meckel-Gruber	T-1:17q22-q23; T-2*:11q13; T-3*:8q24	17	0,083
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	11q12-q13	12	0,059
Síndrome de Jeune	15q13	9	0,044
Síndrome de Ellis Van Creveld	4p16	8	0,039
Síndrome de Walker-Warburg	9q31; 9q34.1	8	0,039
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR	14q11.2	7	0,034
Síndrome cerebro-hepato-renal (Zellweger)	1; 1q22; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22;12p13.3	7	0,034
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos)	4p21;13q13.3	7	0,034
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12; T-III:9p23; T-IV:5p13.3	6	0,029
Fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis)	7q31.2	6	0,029
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva	--	6	0,029
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR)	--	6	0,029
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado	17q12-q21	5	0,024
Ictiosis eritrodérmica no bullosa	I:17p13.1;14q11.2; 17pter-p13.1	5	0,024
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva	T-1:6q22-q24; T-2:1q42; T-3*:2q31	4	0,020
Disostosis espóndilo-torácica (Jarcho Levin)	19q13	4	0,020
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado	1q31; 3p21.3	4	0,020
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica)	17q11-qter; 2	4	0,020
Síndrome de Casamassima	--	4	0,020
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo	5q12.2-q13.3	4	0,020
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr)	--	4	0,020
Displasia mesomélica tipo Langer	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	3	0,015
Enanismo diastrófico	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
Hipofosfatasia	1p36.1-p34	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
Ictiosis recesiva de tipo no determinado	I:14q11.2; II:2q34; III:19p12-q12; IV:3p21; V:17p13.1; 17pter-p13.1	2	0,010
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva	--	2	0,010
Osteogénesis imperfecta tipo II-A autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,010
Síndrome acrocallosal	7p13	2	0,010
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz)	--	2	0,010
Síndrome de Bowen-Conradi	12p13.3	2	0,010
Síndrome de costilla corta-polidactilia (tipo descrito por 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	--	1	0,005
Acondrogénesis tipo I-A	--	1	0,005

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
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
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado	1p34	1	0,005
Displasia cifomélica	--	1	0,005
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	--	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
Hiperglicinemia no cetónica	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	1	0,005
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	--	1	0,005
Ictiosis tipo feto arlequín	2q34	1	0,005
Leprechaunismo	19p13.2	1	0,005
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	1q42.1; 2q22	1	0,005
Mucolipidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	--	1	0,005
Síndrome de Aase	19q13.2; 8p23.3-p22	1	0,005
Síndrome de atresia intestinal tipo apple-peel, anomalías oculares y microcefalia	--	1	0,005
Síndrome de Bartsocas-Papas (Pterigium poplíteo recesivo letal)	--	1	0,005
Síndrome de Carpenter	--	1	0,005
Síndrome de "cartilague-hair hypoplasia" (McKusick)	9p21-p12	1	0,005
Síndrome de esclerocórnea, 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	9p21-p13; 7; 5p15-p14	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 COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético)	13q33; 10q11; 19q13.2-q13.3	1	0,005
Síndrome hidroletalus	11q23-q25	1	0,005
Síndrome que semeja infección connatal con anomalías hematológicas (Aicardi-Goutieres)	--	1	0,005
TOTAL DE SINDROMES AUTOSOMICOS RECESIVOS		**284**	**1,388**

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

En la Tabla 8 puede observarse la relación de las embriofetopatías identificadas y su prevalencia mínima al nacimiento en nuestra población. Hay un total de 189 niños con embriofetopatías causadas por la exposición prenatal a diversos teratógenos. Las 3 embriofetopatías más frecuentes son la causada por la ingestión materna de bebidas alcohólicas, la embriofetopatía por diabetes crónica materna y la originada por la exposición prenatal a anticonvulsivantes en politerapia. Hay que destacar la posibilidad de prevención que existe para algunas de estas embriofetopatías. Por ejemplo, en el caso de la embriofetopatía alcohólica, la medida preventiva es evitar la ingestión materna de bebidas alcohólicas desde el mismo momento en que la mujer planea su embarazo. Con respecto a la diabetes crónica, además de establecer el tratamiento farmacológico más adecuado según los casos, en los últimos años se vienen practicando, ya desde antes de la gestación, controles analíticos y dietéticos en las mujeres que padecen esta enfermedad crónica, con el fin de minimizar el riesgo derivado de la enfermedad. Por lo que se refiere a los tratamientos farmacológicos, a veces, el control de la enfermedad materna no permite establecer tratamientos alternativos con

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Condrodisplasia de tipo no determinado	--	77	0,376
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5; 5q35	26	0,127
Síndrome de Klippel-Trenaunay	5q13.3	19	0,093
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22	18	0,088
Síndrome de Brachmann-De Lange	5p13.1	18	0,088
Espectro velo-cardio-facial con microdeleción 22q11.2	22q11.2	16	0,078
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	15	0,073
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,059
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	14q11.2	11	0,054
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3	11	0,054
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado)	--	8	0,039
Incontinencia pigmentaria	Xq28	8	0,039
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	--	7	0,034
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	--	6	0,029
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	6	0,029
Síndrome de Cayler (con región 22q11.2 no estudiada)	22q11.2	6	0,029
Síndrome de Prader-Willi	15q11; 15q11-q13; 15q12	6(a)	0,029
Artrogriposis múltiple distal	I:9p13.2-p13.1; II:11p15.5	5	0,024
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado)	--	5	0,024
Albinismo tipo no determinado	--	4	0,020
Displasia ectodérmica tipo no determinado	--	4	0,020
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	--	4	0,020
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
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	Xq12-q13.1	2	0,010
Displasia espóndilo-epifisaria de tipo no determinado	--	2	0,010
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	--	2	0,010
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,010
Síndrome de Aicardi	Xp22	2	0,010
Síndrome de Goltz	--	2	0,010
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	2(b)	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	I:3p14.3; II: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 craneotelencefálica	--	1	0,005
Displasia espóndilo-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) de Hallopeau-Siemens	3p21.3	1	0,005
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado	3p21.3; 17q12-q21; 17q11-qter; 12q13	1	0,005
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado	--	1	0,005
Insensibilidad parcial a los andrógenos	Xq11-q12	1	0,005

TABLA 6 (Continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Miopatía miotubular	I:Xq28	1	0,005
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	Xq11-q12	1	0,005
Síndrome de Aarskog	Xp11.21	1	0,005
Síndrome de Cayler con microdeleción en región 22q11.2	22q11.2	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 microdeleción 7q	7q11.2	1	0,005
Síndrome del pulgar adducto (modo de herencia no determinado)	--	1	0,005
Síndrome FG	I:Xq12-q21.31; II:Xq28; III:Xp22.3; IV:Xp11.4-p11.3	1	0,005
Síndrome oro-facio-digital tipo no determinado	--	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		**362 (a,b)**	**1,770**

T: Tipo
(*): Imprinting genómico, Herencia ligada al cromosoma X, Síndromes de gen contiguo-microdeleción, Síndromes de secuencias repetitivas de ADN y Causa génica de tipo no determinado.
(a): 1 caso presenta una alteración cromosómica estructural que ha dado lugar a una microdeleción en la región crítica para el Síndrome de Prader-Willi.
(b): 1 caso presenta una alteración cromosómica estructural que ha dado lugar a una duplicación en la región crítica para el Síndrome de Miller-Dieker.

menor riesgo para el desarrollo prenatal, pero en general se tiende a no emplear los de demostrado poder teratogénico, y los tratamientos con múltiples principios activos.

En la Gráfica 5 se representa la distribución quinquenal de la prevalencia global de las embriofetopatías, así como la de las 3 más frecuentes. Por lo que se refiere a la frecuencia global, ha disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, siendo constante el descenso a partir del quinquenio 1986-1990, lo que puede considerarse debido tanto al mejor conocimiento general sobre los efectos de esos teratógenos, como al impacto de las IVEs. Este, seguramente, es mayor en el grupo de mujeres expuestas a teratógenos, puesto que en muchos casos es posible dirigir el diagnóstico prenatal para efectuar el despistaje de las alteraciones descritas en relación con la exposición en cuestión. En lo que se refiere a las distribuciones concretas de cada una de las 3 embriofetopatías que también se incluyen en la Gráfica 5, se observa un descenso estadísticamente significativo para la embriofetopatía por alcohol (p=0,01), y para la causada por el tratamiento anticonvulsivante en politerapia (p=0,0005), que son teratógenos ampliamente conocidos. No obstante, muchos agentes o factores, con frecuencia causan daños que no se pueden objetivar intraútero, sino que se manifiestan incluso mucho tiempo después del nacimiento, por lo que se recomienda efectuar un detallado seguimiento de los niños que hayan estado expuestos a teratógenos y no presenten anomalías al nacer, con el fin de detectar precozmente cualquier alteración posterior. Con respecto al alcohol, hay que tener en cuenta además que en los últimos 4 años no se ha registrado ningún niño con la embriofetopatía pero, según los resultados de un trabajo reciente realizado sobre los datos del ECEMC [Martínez-Frías y cols., 2003], aunque se ha constatado un descenso en el consumo de cantidades eleva-

TABLA 7

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	--	27	0,132
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	--	15	0,073
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	--	7	0,034
Artrogriposis múltiple congénita	--	6	0,029
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado	--	6	0,029
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium	--	4	0,020
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	--	4	0,020
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética	--	4	0,020
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 Cayler sin microdeleción en región 22q11.2	--	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		**86**	**0,420**

das de alcohol por las mujeres embarazadas de nuestro país en las dos últimas décadas (y más aún a medida que aumenta el nivel cultural materno), no ha seguido la misma evolución el consumo de cantidades más bajas de alcohol, lo que también conlleva un riesgo, como se ha observado en otro trabajo del ECEMC publicado el pasado año [Martínez-Frías y cols., 2004]. Esto debe ser tenido en consideración, no sólo para el seguimiento de los niños expuestos, sino también para diseñar campañas preventivas en relación con el consumo de alcohol durante la gestación.

3. Análisis por sistemas afectados

Por último, se ha realizado el análisis de los sistemas afectados en los niños con defectos congénitos, para ofrecer una idea acerca de los más y menos frecuentes. En la Tabla 9 se muestra dicha distribución para los recién nacidos registrados en el ECEMC, en 2 períodos de tiempo. Los distintos sistemas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el último período. Como se puede apreciar, con gran diferencia sobre el resto, los defectos más frecuentes son los músculo-esqueléticos, que afectan al 52,99% de los niños con anomalías en dicho período. Les siguen en frecuencia las alteraciones del sistema nervioso, reproductor, circulatorio, excretor y digestivo, afectando el resto de alteraciones a menos del 5% de los recién nacidos con defectos congénitos. Se observa, además, que la frecuencia de afectación de varios sistemas ha variado sustancialmente a lo largo del tiempo, como ocurre con los defectos del sistema circulatorio y el excretor, que han aumentado progresivamente como consecuencia de la mejora en los medios diagnósticos. Ello ha incrementado las posibilidades de detección de muchas anomalías como las mencionadas. De hecho, en los últimos 10 años (1995-2004), el 13,96% de los niños con defectos congénitos tienen alteraciones del sistema circulatorio y el 8% presentan defectos del sistema excretor.

Comentarios

Para finalizar, cabe hacer una serie de consideraciones generales en relación con la importancia de los aspectos clí-

TABLA 8

EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2004)

	Nº.	*Por 10.000*
Embriofetopatía por alcohol	39	0,191
Embriofetopatía por diabetes crónica	38	0,186
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	28	0,137
Embriofetopatía por ácido valproico	25	0,122
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?) (*)	9	0,044
Embriofetopatía por rubéola	8	0,039
Embriofetopatía por citomegalovirus	6	0,029
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,029
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,020
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,020
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,020
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 litio	1	0,005
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	0,005
Embriofetopatía por yoduros	1	0,005
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS	**189**	**0,924**

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

nicos en la investigación sobre los defectos congénitos, sus causas y las vías patogénicas implicadas en su génesis. Inicialmente, los registros puestos en marcha en diversos países centraron su interés en la monitorización y vigilancia de las frecuencias, para tratar de evitar que los agentes ambientales pudieran dar lugar a epidemias de defectos congénitos. Pero como la simple vigilancia precisaba de otras herramientas complementarias para la investigación sobre las causas de los defectos congénitos, en algunos programas, en lugar de efectuar meramente un registro de casos y el estudio de las frecuencias de cada defecto, éstos fueron complementados con estudios analíticos, basados en la comparación de los casos y grupos más o menos amplios de individuos sin defectos congénitos (controles). Así se trataba de identificar características diferenciales de unos u otros que pudieran ser indicativas de relaciones causales o efectos preventivos. Por ello, el ECEMC se diseñó desde su inicio con esa estructura. Sin embargo, es sabido que en los estudios epidemiológicos la heterogeneidad de las muestras favorece que los resultados tiendan hacia la hipótesis nula, que postula que no existe asociación entre un factor y una patología en la población. Por este motivo, y por la sólida base clínica sobre la que se asienta el ECEMC, constituido por pediatras, neonatólogos, obstetras, expertos en Epidemiología, Teratología, Dismorfología y Genética, se otorgó a los aspectos clínicos el valor que merecen en la investigación epidemiológica de los defectos congénitos. Todo ello permitió la elaboración de un sistema propio de clasificación de los defectos congénitos, que posibilitara la organización de grupos clínicos homogéneos, con sentido biológico, que sirvieran de base para el resto de los estudios

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

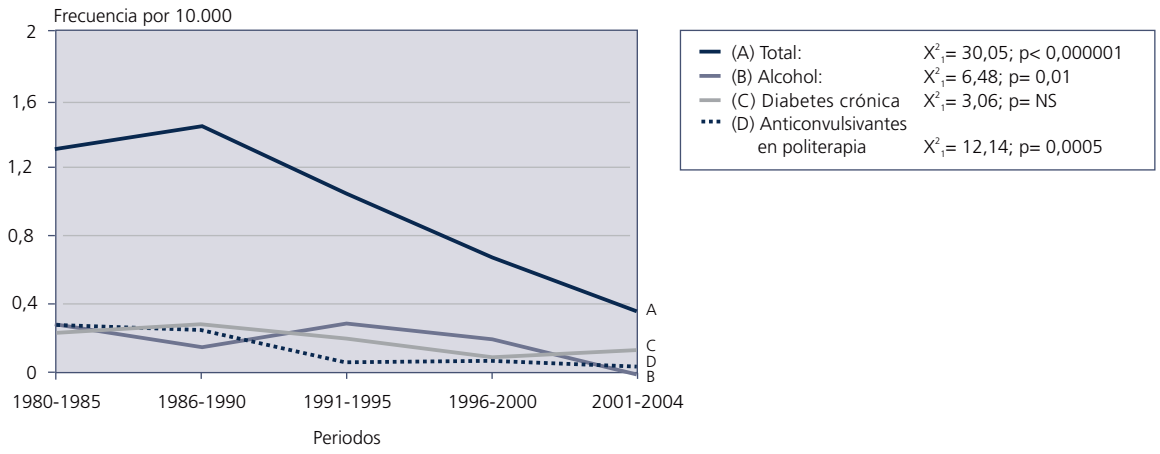


TABLA 9

DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR SISTEMAS AFECTADOS

	1980-1985		*1986-2004*	
SISTEMA	*Nº.*	*%*	*Nº.*	*%*
Musculoesquelético	5180	61,03	12926	52,99
Sistema Nervioso	2165	25,51	6309	25,86
Reproductor	1027	12,10	3668	15,04
Circulatorio	348	4,10	2823	11,57
Excretor	243	2,86	1684	6,90
Digestivo	376	4,43	1368	5,61
Respiratorio	254	2,99	1030	4,22
Metabolismo y Endocrino	94	1,11	407	1,67
Total R.N. con D.C.	**8488**	**100.-**	**24395**	**100.-**

epidemiológicos. Lo acertado de esta concepción inicial ha hecho que siga manteniendo su vigencia hasta la actualidad, siendo el sistema posteriormente adoptado también en otros países, como los Estados Unidos [Rasmussen y cols., 2003]. Por otra parte, se ha podido apreciar a lo largo de este capítulo que este sistema no tiene únicamente ventajas aplicables para la investigación, sino que los resultados de los estudios epidemiológicos basados en el mencionado sistema, tienen también importantes implicaciones translacionales, puesto que los datos obtenidos pueden ser utilizados en el área del diagnóstico prenatal, por los pediatras y por los genetistas clínicos a la hora de informar a los padres. Precisamente, el gran desarrollo de la Genética molecular va a permitir la identificación de muchos genes responsables de defectos congénitos. Sin embargo, para ello será preciso disponer de muestras de casos con una buena definición clínica para estudiar sus genotipos. Además, el hecho de haber sido identificados ciertos genotipos sensibles o más susceptibles a la acción de determinados factores, podría explicar por qué un factor que incrementa el riesgo para defectos congénitos no causa alteraciones en todos los individuos expuestos. Ante esta nueva situación del conocimiento, el ECEMC ya está preparado, como hemos indicado, con la puesta en marcha hace unos años, y con vistas a un futuro (que ahora es ya muy cercano), de un banco de muestras biológicas de los niños con defectos congénitos, para que llegado el momento pudieran ser estudiadas molecularmente con las técnicas oportunas. La información de la base de datos del ECEMC, podrá contribuir también eficazmente de este modo al esclarecimiento de las causas por las que se producen los defectos congénitos, para favorecer que los niños nazcan sanos.

Referencias

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Mansilla E, Martínez-Frías ML (2005): Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(3):25-43.

Martínez Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez Frías y Bermejo. Madrid.

Martínez-Frías ML, Urioste M (1994): Segmentation anomalies of the vertebras 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, 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.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004): Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. Birth Defects Res Part A 70:194-200.

OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) (Julio, 2005): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim.

Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, Lin AE, Keppler-Noreuil KM, Moore CA (2003). Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 67:193-201.