

INTEGRACIÓN DE LOS ASPECTOS CLÍNICOS EN EL ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL ECEMC: 30 AÑOS PREPARÁNDONOS PARA EL FUTURO

E. Bermejo¹, J. Mendioroz¹, L. Cuevas¹, 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: Integration of the clinical aspects into the epidemiological analysis of the newborn infants with congenital defects registered through the ECEMC: 30 years getting ready for the future.

An epidemiological analysis of the main clinical aspects of the infants with congenital defects registered by the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) between 1980 and 2005, has been performed. It is remarkable that the ECEMC programme is defined, as stated in its Operating Manual, as a clinical and epidemiological research program on congenital defects, based on an ongoing case-control, hospital-based registry of newborn infants in Spain. The analyzed material corresponds to 2,152,479 total newborns surveyed, of which 34,066 (1.58%) had congenital defects detected during the first 3 days of life. All these infants with congenital anomalies were analyzed by applying the classification system developed in the ECEMC [Martínez-Frías et al., 1991: *Am J Med Genet* 41:192-195; Martínez-Frías and Urioste, 1994: *Am J Med Genet* 49:36-44; Martínez-Frías et al., 2000: *Am J Med Genet* 90:246-249], based on the most modern concepts in Dismorphology [Martínez-Frías et al., 1998: *Am J Med Genet* 76:291-296]. Infants registered were distributed according to their clinical presentation as isolated, multiply malformed, and syndromes, and other subgroups into these 3 groups. The time distribution of the 3 main groups of clinical presentation was studied and all of them have decreased along the years, probably as a consequence of the impact of interruption of pregnancy of some affected fetuses. Apart from the study for all infants with congenital defects, the clinical presentation of a group of 17 defects (selected according to: their relatively high frequency at birth, or the high morbidity/mortality that they bear, and their monitoring in other countries) was also analysed. There was a considerable clinical heterogeneity in most of them, although some (gastroschisis, hypospadias, or anencephaly) tend to present as isolated anomalies, and other (anophthalmia/microphthalmia, abdominal wall defects and bilateral renal agenesis) appear more frequently associated to other defects. The etiologic distribution of infants with congenital anomalies in the ECEMC resulted similar to that shown by other authors, and the lists of syndromes, classified by their etiology, is also provided, detailing their gene map locations if known (OMIM database accessed in June 2006), and their minimum birth prevalence in Spain (according the ECEMC database).

To conclude, a commentary is made on the possibility of including not only clinical and genetic information, but also molecular data in the registries coding systems, in order to integrate all the available biological knowledge in the epidemiological approach to identify the causes of congenital defects, to be prevented.

Introducción

Es muy frecuente encontrar trabajos en los que la vigilancia epidemiológica y los estudios descriptivos y/o analíticos son los únicos componentes de los análisis epidemiológicos. Sin embargo, no es tan común que a ese tipo de abordajes se añadan los aspectos clínicos, ni en la fase de diseño o en la de análisis, ni en la de interpretación de los resultados. Tradicionalmente, la clínica y la Epidemiología han ocupado parcelas ampliamente separadas, en las que se empleaban lenguajes muy distintos. Todo ello, y más evidentemente en la actualidad, merma las posibilidades de obtener conclusiones de utilidad para la identificación de las causas y la prevención.

El ECEMC, desde su concepción, fue enfocado de modo que tuviera una sólida base clínica en la que apoyar el resto de las investigaciones. De hecho, según se recoge en el Manual Operacional del ECEMC [Martínez-Frías, 2003], éste se define como un "programa de investigación *clínica y epidemiológica* de los defectos congénitos del desarrollo humano", basado en un sistema permanente de registro de niños recién nacidos con anomalías. El ECEMC fue creado procurando una visión de futuro que asegurara su vigencia, incluso muchos años después de su creación. Parte de esa visión de futuro fue la integración de los aspectos clínicos en el sistema de codificación, para poder ser incluidos en los análisis epidemiológicos. Transcurridos treinta años desde entonces, el tiempo ha demostrado que esa concepción re-

sulta ser eficaz en la investigación sobre las causas y las bases biológicas de los defectos congénitos [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías y cols., 1999; 2000; 2002]. En este sentido, hay otros autores que han apoyado esa relevancia de los aspectos clínicos y la necesidad de utilizar el conocimiento embriológico y de los mecanismos patogénicos para estructurar grupos de trabajo homogéneos [Khoury y cols., 1994; Rasmussen y cols., 2003].

A lo largo de este capítulo, se muestran algunos resultados generales del análisis epidemiológico de los principales aspectos clínicos de los recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC, ofreciendo una idea acerca de los grupos susceptibles de ser estudiados en otros análisis.

Material y Métodos

1. Material

Población estudiada en el presente análisis:

Aunque el ECEMC fue creado y viene funcionando desde 1976, hasta diciembre de 1979 registró exclusivamente los datos sobre los recién nacidos vivos, iniciando en enero de 1980 la recogida de datos sobre recién nacidos muertos, y contando desde entonces con datos sobre el total de recién nacidos (sean vivos o muertos prenatalmente). Por ello, con el fin de referir todos los análisis al total de nacimientos, en el presente capítulo se han estudiado los datos registrados por el ECEMC desde Enero de 1980 a Diciembre de 2005, que es el último año del cual hay datos susceptibles de ser analizados. A lo largo de dicho período, el ECEMC controló un total de 2.152.479 recién nacidos, de los que 34.066 (1,58%) presentaban defectos congénitos detectados durante los 3 primeros días de vida, que es el período de detección del registro del ECEMC.

2. Métodos

Metodología de análisis estadístico:

Se han empleado métodos descriptivos sencillos y habituales en epidemiología. Para el estudio de las distribuciones temporales que se presentan, se ha llevado a cabo un *análisis de regresión lineal*, mediante la prueba de la ji-cuadrado con un grado de libertad (que en las gráficas aparece abreviada como $\chi^2_{TEND.}$), calculando también la pendiente ("**b**") de la recta de regresión a la cual se ajusta la distribución. Cuando **b** es positiva indica que la tendencia es creciente, y adquiere un valor negativo cuando la tendencia es de-

creciente, informando su valor absoluto acerca de la intensidad del incremento o descenso. En las gráficas de distribución temporal en las que se ha incluido el valor de **b**, éste se ha expresado en tanto por 10.000, indicando el número medio de casos que se incrementan o restan (dependiendo del sentido de la tendencia) al pasar de un período al siguiente, por cada 10.000 nacimientos. La prueba de tendencia lineal se complementa con el valor de la ji-cuadrado con k-2 grados de libertad, donde k es el número de clases estudiadas (en este caso, períodos de tiempo), y que si es estadísticamente significativa indica que la distribución no se ajusta al modelo lineal de regresión, sino que se desvía significativamente del mismo. El valor de dicha ji-cuadrado (abreviado como $\chi^2_{DESV.}$) sólo se ha incluido en las gráficas si es estadísticamente significativo.

Metodología de análisis clínico:

Uno de los pilares básicos sobre los que se asienta la investigación en el ECEMC es, como se ha indicado, el análisis de las características clínicas de los recién nacidos con anomalías congénitas. Se trata de un detallado algoritmo de trabajo, que en el ECEMC se denomina abreviadamente "análisis clínico". Dicho algoritmo ha sido perfilado en el propio programa de investigación [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías, 1996; Martínez-Frías y cols., 1999; 2000], procurando un sistema de máxima eficacia y versatilidad, adaptable a los continuos progresos en el campo de la biología del desarrollo y la dismorfología. Este sistema se aplica a todos los recién nacidos registrados en el ECEMC tras seguir las pautas metodológicas detalladas en el Manual Operacional [Martínez-Frías, 2003]. Entre esas pautas se encuentra la exploración de cada recién nacido y la realización de una exhaustiva descripción de todos los defectos, mayores o menores, que presenta cada niño con anomalías. Dicha exploración y descripción se complementan con las imágenes y resultados de las pruebas necesarias para el diagnóstico en cada caso, y son realizadas por los médicos que integran el denominado *Grupo Periférico del ECEMC*. Los médicos del Grupo Periférico son los encargados de la detección de los casos, de la selección de los controles y la recogida de la información correspondiente, tanto para los casos como para los controles, que queda reflejada en unos protocolos propios del ECEMC. En total se recogen unos 312 datos por cada niño (datos demográficos, de la historia familiar, historia obstétrica y exposiciones de todo tipo durante el embarazo, e incluso previas al mismo). Toda la información obtenida es enviada al *Grupo Coordinador del ECEMC*, quien se encarga de procesarla, incluyendo en ese proceso la codificación de todas las anomalías. Para ello se utiliza un sistema desarrollado por el grupo del ECEMC, que se basa en una versión

modificada y ampliada (para incrementar su especificidad) por el ECEMC, de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Una vez codificados todos los defectos, se emplea un sistema propio de codificación global de cada niño en 3 niveles [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías y cols., 2000; 2002], y ahí es donde realmente comienza el análisis clínico y dismorfológico en el ECEMC, que se realiza en varias etapas:

1°. Se intenta establecer posibles relaciones patogénicas entre los defectos presentes en cada niño, procurando identificar el tipo de procesos ocurridos a lo largo del desarrollo prenatal. Se trata de definir los diversos patrones dismorfogénicos, teniendo en cuenta los más modernos conceptos de los errores de la morfogénesis [Opitz, 1993; Martínez-Frías y cols., 1998] 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. Una vez hecho esto, se asignan los códigos correspondientes a cada uno de esos patrones dismorfogénicos, para poderlos introducir en la base de datos del ECEMC.

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

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

- *Aislados*: Pueden ser: *Aislados en sentido estricto* (codificados mediante uno o varios códigos), *Secuencias malformativas*, *Secuencias deformativas (de origen extrínseco, intrínseco, o desconocido)*, *Secuencias o procesos disruptivos*, y lo que se ha denominado en el ECEMC "*Aislados con un Defecto de una Zona de Desarrollo*", que como su propio nombre indica presentan un único defecto resultante de la alteración de una zona de desarrollo del embrión [Martínez-Frías y cols., 1998; 2002]. En la edición del Boletín del ECEMC publicada en 2004 [Bermejo y cols., 2004] puede consultarse la definición detallada y ejemplos de cada uno de los subgrupos anteriores.
- *Polimalformados*: Se pueden distinguir una o varias de las siguientes categorías o patrones dismorfogénicos, que también se describieron previamente en

el Boletín del ECEMC [Martínez-Frías y cols., 2002; Bermejo y cols., 2004]: *Defectos de Zona de Desarrollo (DZD)*, *Asociaciones de Alta Frecuencia (AAF)*, y *Complejos malformativos* (tradicionalmente denominados "Espectros"). Los niños que presentan combinaciones de varios de estos patrones, o los que tienen múltiples defectos sin que se haya podido identificar entre ellos alguno de tales patrones, se incluyen en el grupo de *Polimalformados en sentido estricto*.

— *Síndromes*: Los subgrupos en los que se clasifican los síndromes, generalmente se establecen en base a su etiología. En realidad, para llegar al diagnóstico de algún síndrome, hay que hacer una valoración global de todo lo anterior, junto con los resultados de los estudios complementarios (incluyendo el estudio citogenético de alta resolución, y molecular si procede, que también se realizan en el laboratorio del ECEMC) y el estudio de la historia familiar y prenatal.

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

Resultados

1. Análisis del tipo de presentación clínica

La Tabla 1 muestra la distribución de los 34.066 recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC en el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2005, según el tipo de presentación clínica (en los 3 grupos principales de Aislados, Polimalformados y Síndromes, tal como se ha indicado en el apartado de Material y Métodos), y detallando los patrones dismorfogénicos identificados, descritos previamente. De los datos mostrados en la Tabla 1 se pueden destacar varias cuestiones:

- La forma más frecuente de presentación clínica de los defectos congénitos es Aislada, representando este grupo el 71,58% del total de niños recién nacidos con anomalías. El 28,42% restante son, por tanto, niños con múltiples anomalías. Entre estos últimos, se diagnosticó algún síndrome en 4.294 recién nacidos, que representan el 12,60% del total de neonatos con defectos congénitos. Entre el total de 9.682 niños con múltiples defectos congénitos (incluyendo síndromes y polimalformados), el 44,65% presentaban diversos síndromes, y el 55,65% restante eran polimalformados en los que

(por faltar algún estudio complementario, por no poder efectuar el seguimiento, etc) no se ha podido llegar a diagnosticar ningún síndrome por el momento.

- Dentro del grupo de 24.384 niños con defectos *Aislados*, el grupo mayoritario es el de los que tenían un único defecto (codificado con uno o varios códigos), que alcanzan el 90,60% de los niños con anomalías aisladas. Sin embargo, dentro del grupo de Aislados, también hay un número importante (1.508 recién nacidos) en los que se identificaron diversos tipos de *secuencias*. El grupo de niños con secuencias representa el 6,18% de aquellos con defectos aislados. El detallado análisis clínico llevado a cabo en el ECEMC propicia su identificación, y es un grupo destacable porque es importante definir, con vistas al manejo de estos niños, no sólo el defecto primario capaz de dar lugar a la secuencia de anomalías, sino también los defectos secundarios (que pueden tener consecuencias tan graves como el defecto primario), ya que su tratamiento individual, y el análisis de las posibles causas, puede variar dependiendo de si se trata de un defecto primario o secundario.
- Entre los niños con secuencias, las más frecuentes son las *secuencias malformativas* (que, representan el 3,61% del total de niños con defectos congénitos). Los niños con *secuencias deformativas (de causa extrínseca, intrínseca o desconocida)* representan el 1,14% de los niños con defectos aislados, y el 0,82% del total de niños con defectos congénitos. El porcentaje de niños con *procesos disruptivos aislados* (que constituyen el 1,63% de los niños con defectos aislados, y 1,17% del total de niños con anomalías congénitas) es superior al observado para los procesos deformativos. Estos aspectos ya fueron estudiados detalladamente en un amplio trabajo previo [Martínez-Frías y cols., 2000].
- Por lo que se refiere a los 5.388 niños *Polimalformados* en los que por el momento no se ha podido identificar ningún síndrome, el subgrupo más frecuente es el de los *polimalformados en sentido estricto* (representan el 49,94% de los niños polimalformados y el 7,90% del total de niños con defectos congénitos). Un grupo que merece especial atención es el de los niños *polimalformados que sólo presentan defectos menores (en número de dos o más)*, ya que precisamente estos defectos pueden ser indicadores de un desarrollo prenatal alterado, por lo que procede descartar la presencia de otras alteraciones menos evidentes; por otra parte, muchos síndromes (genéticos o ambientales) presentan únicamente defectos menores al nacimiento, por lo que se debería realizar un seguimiento de estos niños para confirmar o descartar tales síndromes.

- En cuanto a la distribución de los *síndromes*, destaca el elevado porcentaje de síndromes *cromosómicos*, que representan el 8,88% del total de niños con defectos congénitos, y el 70,47% de los niños con síndromes. Hay que señalar que 2.466 de los 3.026 recién nacidos con alteraciones cromosómicas, es decir, el 81,49% tenían *trisomía 21* (síndrome de Down). El resto de los niños con síndromes cromosómicos presentaban alteraciones numéricas de otros cromosomas o alteraciones cromosómicas estructurales. En este sentido, es destacable que se van detectando cada vez más alteracio-

TABLA 1

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PATRÓN DISMORFOGÉNICO IDENTIFICADO EN LOS NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL PERIODO ANALIZADO

GRUPOS	PERIODO 1980 - 2005	
	Nº	%
AISLADOS		
Sólo un defecto-un código	20938	61,46
Un defecto-varios códigos	1154	3,39
Secuencias malformativas	1229	3,61
Secuencias deformativas de causa extrínseca	191	0,56
Secuencias deformativas de causa intrínseca	6	0,02
Secuencias deformativas de causa desconocida	82	0,24
Procesos disruptivos	398	1,17
De Zona de Desarrollo	386	1,13
Total Aislados	24384	71,58
POLIMALFORMADOS		
Varios defectos menores	806	2,37
Defectos de zona de desarrollo (DZD)	1771	5,20
Asociaciones de alta frecuencia	22	0,06
Complejos malformativos	98	0,29
Polimalformados en sentido estricto	2691	7,90
Total Polimalformados	5388	15,82
SÍNDROMES		
Embriofetopatías	199	0,58
Cromosómicos	3026	8,88
Autosómicos dominantes	307	0,90
Autosómicos recesivos	294	0,86
Ligados al X dominantes	23	0,07
Ligados al X recesivos	11	0,03
De Gen contiguo-microdelección	66	0,19
Secuencias repetitivas de ADN	16	0,05
Génicos de etiología desconocida	263	0,77
De etiología desconocida	89	0,26
Total de Síndromes	4294	12,60
TOTAL NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS	34066	100.-

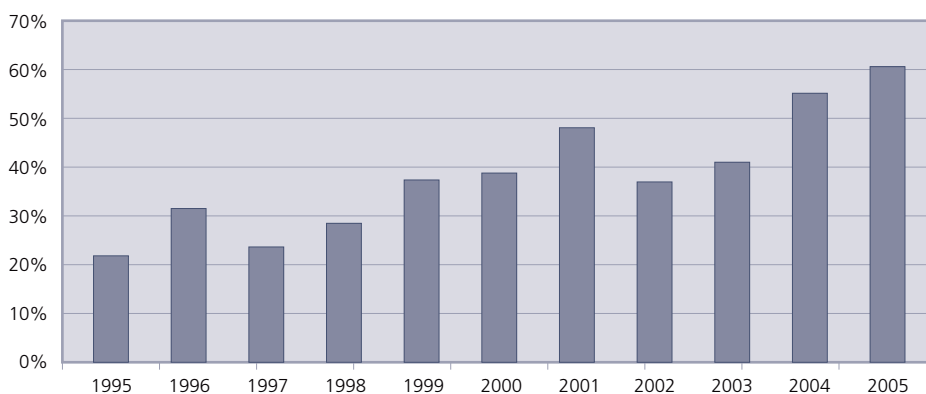
nes estructurales, puesto que está habiendo progresos muy notables en las técnicas destinadas a su detección, tanto mediante la realización de cariotipos de alta resolución, como de estudios moleculares. De hecho, en el ECEMC se ha producido en los últimos años un importante incremento en la identificación de este tipo de alteraciones cromosómicas (muchas de ellas crípticas), tal como se puede apreciar en la **Gráfica 1**. Del resto de los síndromes incluidos en la Tabla 1, los más frecuentes son los *autosómicos dominantes*, seguidos por los *autosómicos recesivos*, los *génicos de etiología desconocida*, y las *embriofetopatías*, teniendo los otros tipos etiológicos una frecuencia considerablemente inferior a la de los mencionados.

- Merece destacar, dentro del grupo de síndromes, los de origen ambiental, o *embriofetopatías*, ya que algunas de ellas (como la embriofetopatía por alcohol, y algunas otras) se pueden prevenir, y aunque sólo suman el 0,58% del total de niños con defectos congénitos, representan el 4,63% del total de síndromes, y el 10,89% de dicho total si se excluyen los casos con síndrome de Down.

En la **Gráfica 2** se ha representado la distribución de los 3 grupos principales de presentación clínica (aislados, polimalformados y síndromes), en 3 períodos de tiempo, de modo que se puede apreciar su evolución. Además, se ha incluido en la gráfica la distribución de los síndromes tras excluir el síndrome de Down (que ha seguido una distribución temporal decreciente y que, por ser el más frecuente, tiene una fuerte influencia en la distribución del total de síndromes). El primer período (1980-1985) corresponde a los

años anteriores a la aprobación en España de la ley por la que se reguló la realización de interrupciones del embarazo en varios supuestos, entre los que se encuentra la detección de alteraciones en el feto. Esto significa que en dicho período la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento no estaba modificada por la posibilidad de interrumpir el embarazo. Las 3 formas de presentación clínica han disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo de los 3 períodos estudiados, como se puede apreciar en la **Gráfica 2**, aunque el descenso observado en el grupo de defectos aislados (que como se pudo observar en la Tabla 1, son los más frecuentes), se desvía significativamente del modelo lineal, habiendo descendido de forma más intensa en el segundo período que en el último año analizado. Todos estos descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto que sobre la frecuencia neonatal están teniendo las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) tras la detección de anomalías fetales. En el grupo del total de síndromes, el descenso es atribuible, principalmente, al nacimiento de un menor número de niños con síndrome de Down, para cuya detección hay establecidos desde hace tiempo planes específicos dirigidos, no sólo a la población de mayor riesgo (madres añosas), sino también a la población de bajo riesgo. Por ello, las IVEs están teniendo un considerable impacto en su frecuencia. De hecho, como se aprecia claramente en la gráfica, al representar la distribución de los síndromes tras excluir el síndrome de Down, aunque también está siguiendo una evolución decreciente, estadísticamente significativa, e igualmente atribuible al impacto del diagnóstico prenatal, el descenso es mucho menor, siendo la distribución mucho más horizontal.

GRÁFICA 1
EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL PORCENTAJE DE ALTERACIONES
CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES IDENTIFICADAS EN EL ECEMC

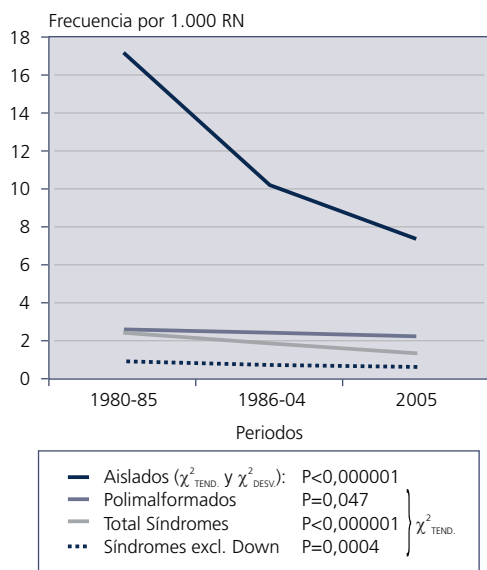


Pese a que el principal factor determinante del descenso de la frecuencia neonatal de los defectos congénitos esté siendo la realización de IVEs, también debe estar influyendo, aunque de forma poco destacable, la aplicación de las pocas medidas preventivas conocidas en relación con estas patologías. Este es un aspecto que se debe subrayar porque para que dichas medidas sean realmente eficaces, deben aplicarse desde antes incluso de iniciarse el embarazo, ya que muchos defectos, especialmente los más graves, se producen en etapas muy tempranas de la gestación. Por tanto, la exposición a agentes nocivos en esas fases precoces puede tener consecuencias nefastas. Para ilustrar la importancia de la prevención en esas etapas iniciales del embarazo, en la que muchas mujeres ni siquiera saben que están embarazadas, en la **Gráfica 3** se muestra la distribución anual de la prevalencia de defectos blastogénicos (que se producen en los 28 primeros días del desarrollo intrauterino, correspondientes a 6 semanas de amenorrea). En dicha gráfica se aprecia que la frecuencia de estos defectos al nacimiento ha disminuido (de forma estadísticamente significativa, aunque con oscilaciones y desviándose de la regresión lineal) a lo largo del tiempo, como consecuencia del mencionado impacto de las IVEs, sobretudo con la generalización de la ecografía morfológica de las semanas 18-20. Ese impacto es especialmente importante para estos de-

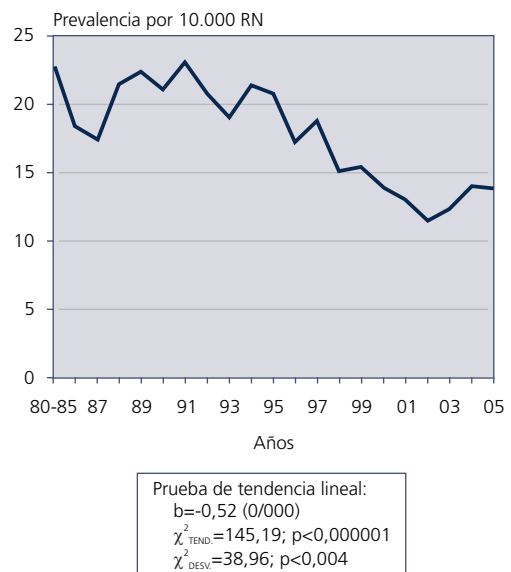
fectos porque, al ser graves y estar presentes desde el primer mes, su detección es más probable que para otros defectos más leves o de aparición más tardía. Sin embargo, su prevalencia es relativamente elevada, aun en los puntos más bajos de la distribución. Por ello, es importante insistir en procurar la prevención desde antes del embarazo, para evitar en lo posible exposiciones nocivas durante la blastogénesis.

En la Tabla 1 se pudo apreciar cuál es la distribución por tipo de presentación clínica del total de recién nacidos con defectos congénitos. Lo que se muestra en la **Tabla 2** es también la distribución por tipo de presentación clínica, pero para 17 defectos congénitos seleccionados. Como viene siendo habitual en el ECEMC, dicha selección se ha efectuado teniendo en cuenta tres criterios: su frecuencia relativamente elevada, la morbi-mortalidad que conllevan para las personas afectadas, y el hecho de ser defectos que también están sometidos a una especial vigilancia en la mayoría de los registros de defectos congénitos de todo el mundo. Se han establecido para dichos defectos cuatro grandes grupos de presentación clínica (aislados, secundarios a otros defectos, polimalformados y síndromes), y también se indica, en la columna de la derecha, el total de niños registrados con cada defecto. Sobre ese total es sobre el que se han calculado los porcentajes observados para cada tipo de pre-

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



GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON ALGÚN DEFECTO BLASTOGÉNICO



sentación clínica. Por ejemplo, del total de 972 recién nacidos con fisura del paladar, el 47,1% presentaban el defecto aislado, en el 17,4% la fisura era secundaria a otro defecto (concretamente, micrognatia), el 22,8% eran polimalformados en los que aún no se ha llegado al diagnóstico de ningún síndrome, y en el 12,7% de los casos se identificaron diversos síndromes. De los datos de la Tabla 2 se deduce la gran heterogeneidad de los defectos estudiados en cuanto a su presentación clínica, ya que casi todos se pueden encontrar en cualquiera de los cuatro grupos mencionados, y hay otros hechos destacables que merecen ser comentados por su implicación translacional, fundamentalmente en el campo del diagnóstico prenatal y para elaborar la información que se debe transmitir a los padres.

En primer lugar, subrayar que algunos de los defectos analizados tienden a presentarse aislados, como la gastrosquisis (se presenta aislada en el 94,3% de los casos), el hipospadias y la anencefalia, que son defectos aislados en más del 88% de los casos. Este es un dato muy importante porque, si en los controles prenatales se detecta alguno de estos defectos, lo más probable es que no estén asociados a otras alteraciones del desarrollo, y es una información útil para informar adecuadamente a los padres. Sin embargo, no hay que olvidar que la anencefalia se ha observado en uno de los tipos de síndromes de costilla corta-polidactilia

[Martínez-Frías y cols., 1993], por lo que se debería realizar estudio radiológico y necrópsico a todos los fetos con anencefalia, para descartar este tipo de síndromes, puesto que la información a la familia puede ser muy diferente a la que se proporciona en casos de anencefalia aislada.

De los defectos analizados en la Tabla 2, la hidrocefalia, la fisura del paladar y los defectos de la pared corporal (excluyendo onfalocele y gastrosquisis) se presentan como defectos secundarios en más del 14% de los casos, alcanzando incluso el 22,2% en la hidrocefalia. Ello implica que si se detecta alguno de ellos, debe descartarse la presencia de los defectos primarios a los que se suelen asociar (esпина bífida en el caso de la hidrocefalia, micrognatia con el paladar fisurado, o bridas amnióticas en los casos de defectos de la pared). Los defectos que se presentan más frecuentemente en cuadros polimalformativos no sindrómicos, son los defectos de la pared corporal (que en ningún caso se han presentado aislados), la agenesia renal bilateral, y la anoftalmía/microftalmía, lo que obliga a efectuar el despistaje de otras anomalías siempre que se detecte alguno de estos defectos que comúnmente se presentan asociados a otras alteraciones del desarrollo prenatal. En cuanto al grupo de síndromes, únicamente destacar que ni la gastrosquisis ni los defectos de la pared corporal (antiguamente denominados "celosomía/pleurosomía"), han sido diagnosticados

TABLA 2
DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA
(AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2005

MALFORMACIÓN	AISLADOS(a)		SECUNDARIOS		POLIMALFORMADOS		SÍNDROMES		TOTAL (b)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Anencefalia	281	88,6	1	0,3	31	9,8	4	1,3	317
Espina bífida	484	76,7	2	0,3	115	18,2	30	4,8	631
Encefalocele	58	43,9	2	1,5	42	31,8	30	22,7	132
Hidrocefalia	145	18,3	176	22,2	293	36,9	180	22,7	794
Anoftalmía o microftalmía	35	9,5	7	1,9	205	55,6	122	33,1	369
Anotia/Microtia (c)	184	58,4	0	0,0	105	33,3	26	8,3	315
Fisura paladar	458	47,1	169	17,4	222	22,8	123	12,7	972
Labio leporino ± fis. paladar	844	73,1	2	0,2	191	16,5	118	10,2	1155
Atresia/estenosis de esófago	222	52,6	0	0,0	155	36,7	45	10,7	422
H. diafragmática	249	66,8	1	0,3	102	27,3	21	5,6	373
Atresia/estenosis de ano/recto	200	42,9	8	1,7	215	46,1	43	9,2	466
Hipospadias	2972	89,5	0	0,0	292	8,8	58	1,7	3322
Onfalocele	102	45,5	0	0,0	77	34,4	45	20,1	224
Gastrosquisis	82	94,3	0	0,0	5	5,7	0	0,0	87
Reducción extremidades	610	47,3	44	3,4	408	31,6	228	17,7	1290
Defecto de la pared corporal (d)	0	0,0	5	14,3	30	85,7	0	0,0	35
Agenesia renal bilateral	27	31,8	2	2,4	52	61,2	4	4,7	85

(a): Aislados: Si el defecto considerado es el único que presenta el R.N., o se acompaña de un defecto menor, o de otros secundarios a él.
 (b): Todos los casos con el defecto. Los porcentajes están calculados sobre este total.
 (c): Anotia/Microtia con atresia o estenosis del conducto auditivo.
 (d): Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

en ningún síndrome en el ECEMC, y otros defectos como el hipospadias o la anencefalia muy raramente (en menos del 2% de los casos) formaban parte de algún cuadro sindrómico.

2. Análisis etiológico

En la **Tabla 3** se incluye la distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC en el período analizado. Se han establecido 4 grandes grupos de causas: genética, ambiental, multifactorial, y desconocida en sentido estricto. Los grupos de causa genética y ambiental se han desglosado a su vez en varios subgrupos. En todos los grupos y subgrupos se especifica el número de casos identificados y el porcentaje que esa cifra representa con respecto al total de niños con defectos congénitos registrados entre 1980 y 2005. Hay que tener en cuenta que las cifras calculadas para los grupos de etiología conocida son estimaciones mínimas de su frecuencia real, ya que dentro del grupo de etiología desconocida se encuentran incluidos niños en los que por no haberse completado su estudio, por no contar aún con los resultados de ciertas pruebas complementarias, por haber fallecido, o resultar imposible su seguimiento, no se ha llegado a un diagnóstico final. Las cifras reflejadas en la Tabla 3 son similares a las descritas por otros autores. Como se puede apreciar, en el 57,10% de los niños registrados no se ha podido determinar la causa de sus defectos. El grupo etiológico mayoritario es el multifactorial, en el que se combinan factores genéticos y ambientales, y que engloba el 21,24% de los niños con defectos congénitos. Le sigue en importancia numérica el de origen genético (que representa el 20,47% de los niños con anomalías) y, a mucha distancia, el de origen ambiental (con sólo el 1,19% de los recién nacidos registrados). En el grupo de causa genética, el subgrupo más frecuente es el de origen cromosómico, puesto que el 8,88% de los niños con defectos (o el 43,40% de los niños con cuadros clínicos de causa genética) presentaban alguna alteración cromosómica (siendo el síndrome de Down la más frecuente). Como ya se indicó al comentar los datos de la Tabla 1, el 81,49% de los casos de causa cromosómica tenían síndrome de Down. De los otros subgrupos de origen genético, el más frecuente es el de herencia autosómica dominante, que representa el 5,33% de los niños con defectos congénitos registrados en el período en estudio, frente al 1,78% de casos en los que se ha identificado una herencia autosómica recesiva. Hay que hacer una precisión en relación con los datos de la Tabla 3, frente a los mostrados en la Tabla 1, y es que, por ejemplo, el grupo de causa autosómica dominante está integrado en la Tabla 3 por 1.816 ni-

ños, entre los que se encuentran incluidos tanto los 307 que presentan síndromes con este tipo de herencia (que son los que figuraban en la Tabla 1), como aquellos con defectos aislados de los que se sabe que son causados por genes dominantes, o los que muestran un patrón familiar claramente dominante. Esta situación es extrapolable también a los otros tipos de herencia referidos en ambas tablas. Por lo que se refiere al grupo de causa ambiental, llama la atención en la Tabla 3 el porcentaje relativamente bajo, puesto que representan sólo el 1,19% de los recién nacidos con defectos congénitos, y ello a pesar de que en el subgrupo denominado "Otros factores ambientales" se incluyen los niños con deformaciones de origen extrínseco conocido (como aquellas que son consecuencia de la compresión intrauterina por tener la madre útero bicorne, o por bridas amnióticas, etc.). Este bajo porcentaje pone de manifiesto la necesidad de investigar acerca de los posibles efectos sobre el desarrollo prenatal, de la exposición a la gran variedad de sustancias con las que hoy día es posible tener contacto.

En las **Tablas 4 a 8** se detalla la relación de síndromes identificados en la base de datos del ECEMC en el período

TABLA 3

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

CAUSAS	PERIODO 1980 - 2005	
	Nº	%
GENÉTICA		
Autosómica dominante	1816	5,33
Autosómica recesiva	607	1,78
Gen contiguo-microdelección	66	0,19
Sínd. Secuencias rep. de ADN	16	0,05
Otras etiologías génicas	1441	4,23
Cromosómica	3026	8,88
Total de causa genética	6972	20,47
AMBIENTAL		
Alcohol	43	0,13
Diabetes	51*	0,15
Infecciones	30	0,09
Medicamentos	74*	0,22
Otros factores ambientales	209	0,61
Total de causa ambiental	406*	1,19
MULTIFACTORIAL	7236	21,24
CAUSA DESCONOCIDA	19452	57,10
GRAN TOTAL	34066	100.-

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

TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Acondroplasia	4p16.3	49	0,228
Síndrome de Crouzon	10q26	23	0,107
Enanismo tanatóforico.....	4p16.3	21	0,098
Síndrome de Apert.....	10q26	19	0,088
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	16	0,074
Síndrome de Adams-Oliver.....	--	14	0,065
Disostosis cleido-craneal	6p21	11	0,051
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,042
Síndrome de Townes-Bröcks.....	16q12.1	9	0,042
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34; 16p13.3; 12q14	8	0,037
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado	1p21-p13.3; 2q35; 3p14.1-p12.3; 8p23; 11q14-q21	8	0,037
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	7q22.1; 17q21.31-q22	7	0,033
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicanthus.....	T-1,T-2:3q23	5	0,023
Síndrome de Greig	7p13	5	0,023
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	5	0,023
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A (Gordon)	--	4	0,019
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado.....	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,019
Síndrome de Beals	5q23-q31	4	0,019
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	4	0,019
Síndrome de Noonan	12q24.1	4	0,019
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	3	0,014
Braquidactilia tipo B.....	9q22	3	0,014
Braquidactilia tipo C.....	20q11.2	3	0,014
Displasia espóndilo-epifisaria dominante tipo no determinado	--	3	0,014
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,014
Síndrome de Freeman-Sheldon (Artrogriposis distal DA2A)	17p13.1	3	0,014
Síndrome de Hay-Wells	3q27	3	0,014
Síndrome de Kingston	--	3	0,014
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	3	0,014
Síndrome de Van Der Woude	I:1q32-q41; II:1p34	3	0,014
Síndrome velo-cardio-facial (Región 22q11.2 no estudiada)	--	3	0,014
Síndrome velo-cardio-facial sin microdelección en región 22q11.2	--	3	0,014
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 5p13.3-p13.2	2	0,009
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	17q11.2; 2p22-p21	2	0,009
Poliquistosis renal del adulto.....	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,009
Síndrome de microftalmia-catarata.....	16p13.3	2	0,009
Síndrome de Stickler tipo no determinado	T-I:12q13.11-q13.2; T-II:1p21; T- III:6p21.3	2	0,009
Síndrome de Waardenburg tipo I	2q35	2	0,009
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado.....	--	1	0,005
Albinoidismo	--	1	0,005
Atelosteogénesis tipo I	I:3p14.3	1	0,005
Branquio-oto displasia	--	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
Enfermedad de Rendu-Osler tipo 2	12q11-q14	1	0,005
Epidermolisis bullosa autosómica dominante de tipo no determinado	--	1	0,005
Epidermolisis bullosa simple	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21	1	0,005
Eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa	17q21-q22;12q13	1	0,005
Ictiosis vulgar o simple	1q21	1	0,005
Pseudoartrosis de clavícula	--	1	0,005
Síndrome branquio-óculo-facial	--	1	0,005
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC)	7q34	1	0,005
Síndrome de aniridia tipo I	--	1	0,005
Síndrome de aniridia-plus.....	11p13	1	0,005

(Sigue)

TABLA 4 (Continuación)

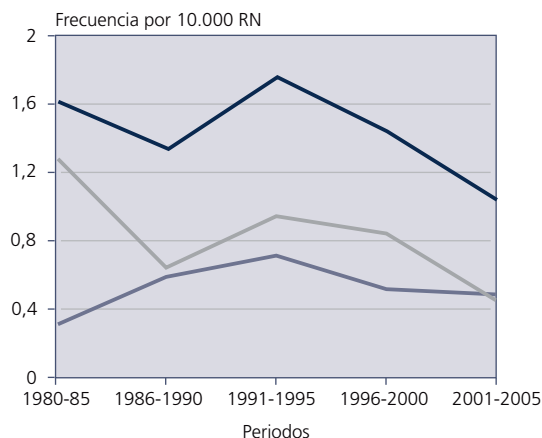
SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,005
Síndrome de ectrodactilia + alteraciones ectodérmicas, de tipo no determinado, 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
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-Frias (Afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite)	--	1	0,005
Síndrome de paquioniquia	T-1,T-2:12q13; 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, fistula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	2p24.1	1	0,005
Triada de Currarino	7q36	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES		307	1,426

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

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



— Total $\chi^2_{TEND.}=4,42; p=0,04$
 — En niños con antecedentes familiares del síndrome: $\chi^2_{TEND.}=0,48; p=NS$
 — En niños sin antecedentes familiares del síndrome: $\chi^2_{TEND.}=12,93; P=0,0003$

analizado. Dichos síndromes han sido clasificados según su etiología, en los siguientes grupos: autosómicos dominantes (que aparecen en la Tabla 4), autosómicos recesivos (Tabla 5), con otras etiologías génicas (ligada a X, gen contiguo-microdelección, 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). Las cinco tablas tienen una estructura similar, y en todas ellas figura, para cada síndrome, su localización génica si se conoce (de acuerdo con la información obtenida a partir de la base de datos "On-line Mendelian Inheritance in Man" [OMIM], en Junio de 2006), el número de casos registrados en el ECEMC, y la frecuencia obtenida a partir de esa cifra, por cada 10.000 nacimientos. Dicha frecuencia, como ya se ha indicado en otro punto de este capítulo, es una estimación mínima de la frecuencia real de cada uno de ellos en nuestra población. Los síndromes incluidos en cada tabla aparecen por orden de frecuencia decreciente.

En la **Tabla 4** figuran los 68 síndromes autosómicos dominantes identificados en un total de 307 niños registrados en el ECEMC. Entre esos síndromes, el más frecuente es la Acondroplasia, con una prevalencia global al nacimiento de 0,228 por cada 10.000 recién nacidos. Le siguen en importancia numérica el síndrome de Crouzon, el

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome adrenogenital.....	6p21.3	37	0,172
Poliquistosis renal infantil.....	6p21.1-p12	26	0,121
Síndrome de Meckel-Gruber.....	T-1:17q23; T-2*:11q13; T-3*:8q21.13-q22.1	17	0,079
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.....	11q12-q13	12	0,056
Síndrome de Jeune.....	15q13	9	0,042
Síndrome de Walker-Warburg.....	9q31; 9q34.1; 19q13.3; 14q24.3	9	0,042
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR.....	14q11.2	8	0,037
Síndrome de cerebro-hepato-renal (Zellweger).....	1; 1q22; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3; 22q11.2; 1p36.2	8	0,037
Síndrome de Ellis Van Creveld.....	4p16	8	0,037
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos).....	4p21; 13q13.3	8	0,037
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado.....	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12; T-III:9p23; T-IV:5p13.3	6	0,028
Fibrosis quística (mucoviscidosis).....	7q31.2; 19q13.1	6	0,028
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva.....	--	6	0,028
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR).....	--	6	0,028
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado.....	17q12-q21	5	0,023
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr).....	--	5	0,023
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva.....	T-1:6q22-q24; T-2:1q42; T-3*:2q31	4	0,019
Disostosis espondilo-torácica (Jarcho Levin).....	T1:19q13; T2:15q26.1; T3:7p22	4	0,019
Displasia mesomélica tipo Langer.....	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	4	0,019
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado.....	1q31; 3p21.3	4	0,019
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica).....	2; 17q11-qter;	4	0,019
Síndrome de Casamassima.....	--	4	0,019
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo.....	5q12.2-q13.3	4	0,019
Enanismo diastrófico.....	5q32-q33.1	3	0,014
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado.....	18q11.2; 17q11-qter; 1q32; 1q25-q31; 10q24.3	3	0,014
Gangliosidosis GM1.....	3p21.33	3	0,014
Hipofosfatasa.....	1p36.1-p34	3	0,014
Ictiosis eritrodérmica no bullosa autosómica recesiva.....	I:17p13.1; 14q11.2	3	0,014
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo no determinado.....	--	3	0,014
Síndrome de Peters-Plus.....	--	3	0,014
Anemia de Fanconi tipo no determinado.....	T-A:16q24.3; T-B:Xp22.31; T-C:9q22.3; T-D:13q12.3; 3p25.3; T-E*:6p22-p21; T-F*:11p15; T-G*:9p13; T-J:17q22; T-L:2p16.1; T-M:14q21.3	2	0,009
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado.....	I:19q13; II:15q26.1; III:7p22	2	0,009
Ictiosis recesiva de tipo no determinado.....	I:14q11.2; II:2q34; III:19p12-q12; IV:3p21; V:17p13.2-p13.1; 17pter.p13.1	2	0,009
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva.....	1q42.1	2	0,009
Osteogénesis imperfecta tipo II-A autosómica recesiva.....	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,009
Síndrome acrocallosal.....	7p13	2	0,009
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz).....	--	2	0,009
Síndrome de Bowen-Conradi.....	12p13.3	2	0,009
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo Martínez-Frías.....	--	2	0,009
Síndrome de Fanconi (Pancitopenia).....	16q24.3	2	0,009
Síndrome de fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino.....	--	2	0,009
Síndrome de Neu-Laxova.....	--	2	0,009
Síndrome de persist. deriv. müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof.....	--	2	0,009
Síndrome de Robinow autosómico recesivo.....	9q22	2	0,009
Síndrome de Saldino-Noonan.....	--	2	0,009
Síndrome descrito por Cumming.....	--	2	0,009

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Acidemia metilmalónica	6p21	1	0,005
Acidosis láctica	--	1	0,005
Acondrogénesis tipo I-A	--	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
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Hallopeau-Siemens	3p21.3	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
Hipoplasia pontocerebelosa tipo I	--	1	0,005
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	--	1	0,005
Ictiosis tipo feto arlequin	2q34	1	0,005
Leprechaunismo	19p13.2	1	0,005
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	2q22	1	0,005
Mucopolidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	12q23.3	1	0,005
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético).....	13q33; 10q11; 19q13.2-q13.3	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 esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	--	1	0,005
Síndrome de Fryns	--	1	0,005
Síndrome de Johanson-Blizzard	15q15-q21.1	1	0,005
Síndrome de Joubert-Boltshauser	1:9q34.3	1	0,005
Síndrome de Kartagener	9p21-p13,7p21; 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 Ritscher-Schinzel	--	1	0,005
Síndrome de Rogers (atresia de esófago+anoftalmía)	3q26.3-q27	1	0,005
Síndrome de Shwachman	7q11	1	0,005
Síndrome de "cartilague-hair hypoplasia" (McKusick).....	9p21-p12	1	0,005
Síndrome hidroletalus	11q23-q25	1	0,005
Síndrome MICRO	--	1	0,005
Síndrome de Aicardi-Goutieres.....	--	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSOMICOS RECESIVOS		294	1,366

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

enanismo tanatóforico, el síndrome de Apert, el de Treacher-Collins, el de Adams-Oliver y la disostosis cleidocraneal, teniendo el resto de los síndromes una frecuencia inferior a 0,05 por 10.000 nacimientos. Dada la frecuencia relativamente elevada que tienen globalmente los síndromes autosómicos dominantes, se ha podido estudiar la evolución de su frecuencia a lo largo del tiempo, que se muestra en la **Gráfica 4**. En dicha gráfica, se ha representado, no sólo la

distribución del total de casos con este tipo de síndromes, sino también la de aquellos en los que ya había antecedentes familiares, y la de los que no tenían tales antecedentes. Mientras para el total de casos con estos síndromes se ha observado una tendencia decreciente estadísticamente significativa, como ocurre para muchos de los defectos congénitos, y que es apreciable también en el grupo de casos sin antecedentes del síndrome, dicha tendencia no es compar-

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo no determinado	--	78	0,362
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5; 5q35	28	0,130
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	19	0,088
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber	5q13.3	19	0,088
Síndrome de Brachmann-De Lange.....	5p13.1	18	0,084
Espectro velo-cardio-facial con microdelección en región 22q11.2	22q11.2	17	0,079
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	16	0,074
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	--	14	0,065
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,056
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3; 22q13	11	0,051
Incontinencia pigmentaria	Xq28	9	0,042
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado) ..	--	8	0,037
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	--	7	0,033
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	--	6	0,028
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	6	0,028
Síndrome de Cayler (con región 22q11 no estudiada)	22q11	6	0,028
Síndrome de Prader-Willi	15q11; 15q11-q13; 15q12	6	0,028
Artrogriposis múltiple distal	l:9p13.2-p13.1; ll:11p15.5,17p13.1	5	0,023
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado)	--	5	0,023
Albinismo tipo no determinado	--	4	0,019
Displasia ectodérmica tipo no determinado	--	4	0,019
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	--	4	0,019
Condrodisplasia punctata tipo no determinado.....	--	3	0,014
Condrodistrofia punteada ligada a X dominante (S. de Conradi- Hünemann)	Xp11.23-p11.22	3	0,014
Distrofia muscular de tipo no determinado	--	3	0,014
Síndrome de Aicardi.....	Xp22	3	0,014
Síndrome de Goltz	--	3	0,014
Síndrome de Opitz-GBBB	22q11.2	3	0,014
Síndrome miopático no definido.....	--	3	0,014
Síndrome oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,014
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	--	2	0,009
Disostosis acrofacial tipo no determinado	--	2	0,009
Displasia ectodérmica hipohidróica ligada a X recesiva	Xq12-q13.1	2	0,009
Displasia espóndilo-epi-metafisaria de tipo no determinado	--	2	0,009
Displasia espóndilo-epifisaria de tipo no determinado	--	2	0,009
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	--	2	0,009
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,009
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	2	0,009
Síndrome de Nager	9q32	2	0,009
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,009
Síndrome pterigium múltiple letal.....	--	2	0,009
Variante de síndrome de Adams-Oliver	--	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 metatrópica de tipo no determinado	--	1	0,005
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	--	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	3p21.3; 17q12-q21; 17q11-qter; 12q13	1	0,005

(Sigue)

TABLA 6 (Continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado	--	1	0,005
Ictiosis eritrodérmica no bullosa con herencia no determinada	--	1	0,005
Insensibilidad parcial a los androgenos	Xq11.q12	1	0,005
Miopatía miotubular	1:Xq28	1	0,005
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	--	1	0,005
Síndrome de Aarskog.....	Xp11.21	1	0,005
Síndrome de Cayler con microdelección en región 22q11.2	22q11.2	1	0,005
Síndrome de Coffin-Siris.....	--	1	0,005
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípico con sordera) tipo no determinado	--	1	0,005
Síndrome de desorganización	--	1	0,005
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo no determinado	1:17q21.31-q22;9q34.2- q34.3;2q31;11:9q34.2- q34.3;11:6p21.3;2q31;14:2q31;16:1p36.3- p36.2;17:5q23;17q21.31- q22;7q22.1;X:2q34	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; 11p15.5	1	0,005
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22	1	0,005
Síndrome de VATER+Hidrocefalia	--	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 del pulgar aducto (modo de herencia no determinado)	--	1	0,005
Síndrome FG	1:Xq12-q21.31; 2:Xq28; 3,5:Xp22.3; 4: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 trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	8q24.11-q24.13	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS		381	1,770

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.

tida por el grupo de casos en los que hay algún familiar con la misma afectación. Esta distribución se puede interpretar como resultado del impacto de las IVEs, que en aquellas familias en las que ya hay algún caso afectado, podrían estar teniendo una menor influencia (debido a que al conocer la evolución favorable de muchos de estos síndromes, podría haber una menor tendencia a interrumpir la gestación si se detectan prenatalmente). Por otra parte, también hay una cierta proporción de familias en las que el propósito es el primer caso diagnosticado, y a partir de ese diagnóstico se han ido identificando otros parientes afectados, por lo que en estas familias el impacto de las IVEs no es especialmente importante, puesto que en los controles prenatales no se hizo un despistaje especial de la patología en cuestión.

La **Tabla 5** incluye los 83 síndromes de herencia autosómica recesiva diagnosticados en 294 niños en el ECEMC. Entre dichos síndromes, teniendo en cuenta que la prevalencia registrada en el ECEMC es una estimación mínima de su frecuencia real, los más comunes son el síndrome adrenogenital (diagnosticado en 37 casos, dando una prevalencia de 0,172 por cada 10.000 nacimientos), la poliquistosis renal infantil, el síndrome de Meckel-Gruber, y el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, mientras que el resto de los síndromes de herencia autosómica recesiva tienen una prevalencia inferior a 0,05 por 10.000 recién nacidos. Al igual que para los síndromes autosómicos dominantes, en la **Gráfica 5** se ha representado la distribución quinquenal de la frecuencia de los síndromes autosómicos recesivos en el

ECEMC. En ella figura tanto la distribución del total de casos con este tipo de síndromes, como la de los casos en los que además de presentar alguno de tales síndromes había consanguinidad entre los padres (dado que ésta es una variable claramente asociada a las patologías recesivas), y la distribución de los casos con síndromes recesivos sin que exista consanguinidad entre los padres. Se puede apreciar el descenso estadísticamente significativo que ha experimentado la frecuencia global de estos síndromes (seguramente como consecuencia del impacto de las IVEs). Sin embargo, dicho descenso no se observa en el grupo en el que existe parentesco entre los padres, y éste puede ser un dato importante a tener en cuenta a la hora de informar a determinados sectores de la población, y en concreto a ciertos grupos étnicos o de inmigrantes en los que las uniones consanguíneas son más frecuentes, acerca de los riesgos que éstas conllevan en lo que respecta a los defectos congénitos.

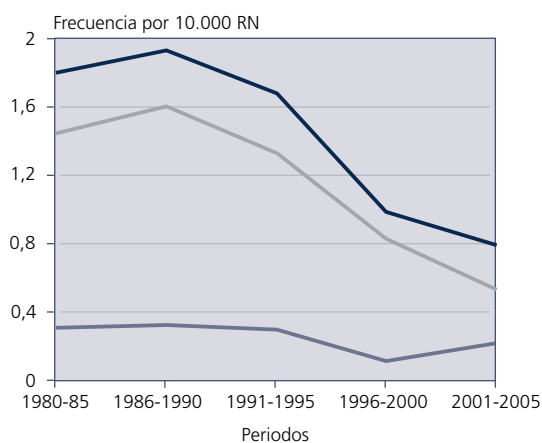
En la **Tabla 6** se muestran los 74 síndromes con "otras etiologías génicas" (diferentes de las autosómicas, dominante y recesiva, ya comentadas), que han sido diagnosticados en el ECEMC en 381 recién nacidos. Este grupo de síndromes engloba los ligados al cromosoma X, los de *imprinting* genómico, los de secuencias repetitivas de ADN,

los de gen contiguo-microdelección, y los diversos cuadros de etiología génica en los que no se ha llegado a determinar el tipo de herencia. El total de 381 niños con este tipo de síndromes no coincide con los 379 obtenidos al sumar los datos correspondientes en la Tabla 1, porque dos de los casos incluidos en la Tabla 6 tenían alteraciones cromosómicas estructurales visibles con microscopía óptica que dieron lugar, en uno de los casos a una delección en la región crítica para el síndrome de Prader-Willi, y en el otro caso 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** figuran los 20 síndromes o entidades de etiología desconocida diagnosticados en un total de 89 recién nacidos registrados en el ECEMC en este periodo.

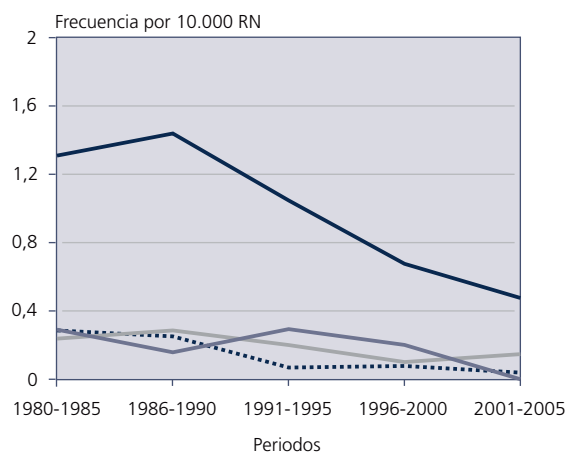
La **Tabla 8** incluye los 199 casos con las diversas embriofetopatías identificadas en el ECEMC y sus respectivas prevalencias mínimas al nacimiento. Las más frecuentes son la embriofetopatía por diabetes crónica materna, la causada por la ingestión materna de bebidas alcohólicas (con una frecuencia muy similar a la anterior), la producida por tratamiento materno con anticonvulsivantes en politerapia, la causada por ácido valproico y la relacionada con diabetes gestacional, teniendo el resto una frecuencia inferior a 0,05

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



— Total $\chi^2_{TEND.} = 28,25; p < 0,000001$
 — En niños cuyos padres tienen algún grado de parentesco: $\chi^2_{TEND.} = 3,00; p = NS$
 — En niños cuyos padres no son parientes: $\chi^2_{TEND.} = 26,52; p < 0,000001$

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



— Total $\chi^2_{TEND.} = 27,45; p < 0,000001$
 — Alcohol $\chi^2_{TEND.} = 8,47; p = 0,004$
 — Diabetes Crónica $\chi^2_{TEND.} = 0,09; p = NS$
 — Anticonvulsivantes en politerapia $\chi^2_{TEND.} = 14,21; p = 0,0002$

TABLA 7

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	--	27	0,125
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	--	15	0,070
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	--	7	0,033
Artrogriposis múltiple congénita	--	6	0,028
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado.....	--	6	0,028
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética.....	--	5	0,023
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium.....	--	4	0,019
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	--	4	0,019
Síndrome de sobrecrecimiento asimétrico de tipo no determinado	--	4	0,019
DK focomelia.....	--	1	0,005
Pseudotrisomía 13	--	1	0,005
Síndrome de Barber-Say.....	--	1	0,005
Síndrome de Cayler sin microdelección 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		89	0,413

por 10.000. Merece destacar que la embriofetopatía por alcohol tiene una frecuencia similar a la de la embriofetopatía más prevalente, que es la producida por diabetes crónica materna, pero a diferencia de esta última, la ocasionada por la ingestión de alcohol por la madre se puede prevenir en el 100% de los casos. En la **Gráfica 6** se ha representado la distribución quinquenal de la prevalencia global de las embriofetopatías, así como la de las 3 más frecuentes. En ella se aprecia que la frecuencia global ha disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, compartiendo dicha tendencia la embriofetopatía por alcohol y la producida por anticonvulsivantes en politerapia. Esta evolución puede ser reflejo del impacto de las IVEs realizadas tras la exposición a un factor de riesgo reconocido, y quizá también del mayor conocimiento de la población acerca de los riesgos para el embarazo derivados de la exposición a factores como el alcohol. Eso es lo que parecen indicar los resultados de un trabajo realizado sobre los datos del ECEMC [Martínez-Frías y cols., 2003], en el que se constató un descenso progresivo en el consumo de cantidades elevadas de alcohol por las mujeres embarazadas en España en las dos últimas décadas (más notable en los grupos de mayor nivel cultural materno, e inapreciable en madres con alco-

holismo crónico). Sin embargo, el consumo de cantidades más bajas de alcohol no ha seguido esa evolución, quizá como consecuencia de un efecto no deseado de las campañas que hablan de su efecto cardiosaludable. Es importante señalar que dosis bajas de alcohol también pueden incrementar el riesgo para defectos congénitos [Martínez-Frías y cols., 2004]. El hecho de que la frecuencia de la embriofetopatía por diabetes crónica no haya disminuido significativamente a lo largo del tiempo, pone de manifiesto la necesidad de establecer un mayor/mejor control médico de esta enfermedad, al menos en mujeres que planifiquen un embarazo.

3. Análisis por sistemas afectados

Para finalizar, se incluye en la **Tabla 9** la distribución de los 34.066 recién nacidos con defectos, según el sistema orgánico o área afectados. Dicha distribución se ha hecho por una parte para el período basal (1980-85), y por otra para el período posterior. Los distintos sistemas/áreas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el último período. El sistema más fre-

TABLA 8

EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2005)

	Nº	Por 10.000
Embriofetopatía por diabetes crónica	40	0,186
Embriofetopatía por alcohol	39	0,181
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	28	0,130
Embriofetopatía por ácido valproico	26	0,121
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?).....	11	0,051
Embriofetopatía por citomegalovirus	8	0,037
Embriofetopatía por rubeola	8	0,037
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,028
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona.....	4	0,019
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,019
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,019
Embriofetopatía por carbamazepina.....	3	0,014
Embriofetopatía por difenilhidantoína	3	0,014
Embriofetopatía por mezcla de alcohol, drogas y otros hábitos tóxicos, incluyendo tabaco	3	0,014
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,014
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,009
Bocio congénito por tratamiento antitiroideo	1	0,005
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 cido valproico y fenobarbital.....	1	0,005
Embriofetopatía por yoduros	1	0,005
Fetopatía por lupus	1	0,005
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS	199	0,925

TABLA 9

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

SISTEMA / ÁREA	1980-1985		1986-2005	
	Nº	%	Nº	%
Musculoesquelético	5181	61,04	13500	52,78
Sistema Nervioso	2167	25,53	6634	25,94
Reproductor	1027	12,10	3864	15,11
Circulatorio	347	4,09	2999	11,72
Excretor	243	2,86	1797	7,03
Digestivo	376	4,43	1440	5,63
Respiratorio	254	2,99	1082	4,23
Metabolismo y Endocrino.....	94	1,11	435	1,70
Total R.N. con D.C.	8488	100.-	25578	100.-

cuentemente afectado es el músculo-esquelético, seguido del sistema nervioso, el reproductor, circulatorio, excretor y digestivo, mientras que el resto de sistemas o áreas se encuentran alterados en menos de un 5% de los recién nacidos con defectos congénitos. En cuanto a la evolución temporal del porcentaje de afectación de unos y otros sistemas, viene determinada por las posibilidades de detección en cada período, y por la realización de IVEs tras la detección de alteraciones en el feto, que a su vez está influida por la capacidad para detectar alteraciones intraútero.

Comentarios

En el título de este capítulo, se hace alusión a la integración de los aspectos clínicos en el análisis epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC, que fue la idea puesta en marcha desde la creación del Programa, considerando que ése era el abordaje correcto y que mayor proyección de futuro podía tener. Sin embargo, fue en realidad una apuesta por una opción que podría no haber sido tan importante, ya que en aquellos momentos, ni siquiera se podían intuir algunos de los caminos por los que iba a discurrir la investigación sobre los defectos congénitos, ni el incremento exponencial de los conocimientos en el área de la biología del desarrollo y la genética, fundamentalmente. Solamente se trataba de iniciar un sistema que, como ocurrió con la tabla periódica de los elementos químicos, permitiera su adaptación al futuro. En la segunda parte del encabezamiento de este capítulo, se plasma precisamente lo que ha sido y continúa siendo un largo proceso de adaptación a un camino que no estaba previamente trazado, sino que había que ir afianzando sobre los resultados obtenidos. Parte de aquel futuro está aquí, y el ECEMC ha ido asumiendo el reto de afrontarlo de acuerdo con la realidad de cada momento. Desde que en el año 2003 finalizara el Proyecto Genoma Humano, se han ido creando expectativas en relación con la aplicación de sus resultados a la prevención y tratamiento de patologías como los defectos congénitos. Sin embargo, ésta es una meta pendiente de alcanzar. Aún así, cada vez parece más claro que la integración de la Genómica en la investigación en Salud Pública, será uno de los retos más importantes en los sistemas sanitarios, de modo que se puedan elaborar planes basados en la evidencia para mejorar la salud de la población [Brand y cols., 2006]. Según la HuGenet [2006], el 1 de marzo de 2006 había 20.272 publicaciones en su base de datos en relación con 2.252 genes que afectan a 2.406 problemas de salud, y sobre 743 factores que interactúan con los mismos. Pero aún no están claras las implicaciones que tienen muchas de esas publicacio-

nes en la salud de la población. Lo que se necesita conocer es la prevalencia poblacional de multitud de variantes genéticas implicadas en el desarrollo prenatal, y compararla con la prevalencia y características epidemiológicas de los defectos congénitos, conocer la magnitud del riesgo asociado a cada una de las variantes, su contribución a la ocurrencia de las diversas anomalías en diferentes poblaciones, las interacciones entre genes, y entre genes y ambiente, así como la validez de las pruebas genéticas para poder predecir el riesgo [Khoury, 2005]. Lo que se espera es que todo ese conocimiento, pueda contribuir a identificar los factores ambientales susceptibles de ser modificados para disminuir dicho riesgo [Smith y cols., 2006]. Pero para ello es necesario disponer de algún sistema que permita el análisis global de todos esos conocimientos, y eso sólo se podrá afrontar cuando pueda ser incorporado a un sistema de codificación múltiple. Además, intuyendo todo lo anteriormente expuesto, en el ECEMC se puso en marcha hace algunos años un banco de muestras biológicas de los niños con defectos congénitos. Del estudio de dichas muestras, y combinando así los hallazgos clínicos, epidemiológicos, genéticos y moleculares, se espera poder avanzar en las posibilidades de conocer las causas de los defectos congénitos para poder prevenirlos.

Referencias

- Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2004): Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(3):25-43.
- Brand A, Schroder P, Brand H, Zimmer R (2006): Getting ready for the future: Integration of genomics into public health research, policy and practice in Europe and globally. *Community Genet* 9(1):67-71.
- HuGENet (Human Genome Epidemiology Network) (acceso en marzo de 2006): <http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/default.htm>
- Khoury MJ (2005): The integration of genomics into paediatric and perinatal epidemiology: guidelines for submitting human genome epidemiology (HuGE) reviews. *Paediatr Perinat Ep* 19:178-180.
- Khoury MJ, Botto L, Mastroiacovo P, Skjaerven R, Castilla E, Erickson JD (1994): Monitoring for multiple congenital anomalies: an international perspective. *Epidemiol Rev* 16:335-350.
- Martínez-Frías ML (1996): Bases de la Dismorfología (alteraciones de la morfogénesis): Conceptos actuales y definiciones. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,1:13-18.
- Martínez-Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid.
- 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, Urioste M, Egués J, López Soler JA (1993): Short rib-polydactyly syndrome (SRPS) with anencephaly and other central nervous system anomalies: A new type of SRPS or a more severe expression of a known SRPS entity? *Am J Med Genet* 47:782-787.
- 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, Bermejo E, Frías JL (1999): Analysis of deformations in 26,810 consecutive infants with congenital defect. *Am J Med Genet* 84:365-368.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL (2000): Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 90:246-249.
- 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.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76:291-296.
- OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim> (acceso en Junio de 2006)
- Opitz JM (1993): Blastogenesis and the "primary field" in human development. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation-March of Dimes. *BD:OAS XXIX* (1):3-37.
- 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.
- Smith GD, Gwinn M, Ebrahim S, Palmer LJ, Khoury MJ (2006): Editorial Statement: Make it HuGE: human genome epidemiology reviews, population health, and the IJE. *Int J Epidemiol* 35:507-510.