

ASPECTOS CLÍNICOS Y DISTRIBUCIÓN ETIOLÓGICA DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL ECEMC

E. Rodríguez-Pinilla^{1,2}, E. Bermejo^{1,2}, J. Mendioroz^{1,2}, L. Cuevas¹.

¹ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

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

Summary

Title: Clinical aspects and etiologic distribution of the newborn infants with congenital defects registered in the ECEMC.

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 2006, has been performed. Among a total of 2,254,439 newborn surveyed, 35,246 (1.56%), had congenital defects detected during the first 3 days of life. This group of malformed infants was distributed according to their clinical presentation as isolated (74.01%), multiply malformed (13.43%), and syndromes (12.56%). The etiologic distribution of infants with congenital anomalies in the ECEMC showed a 20.42% of genetic cause, 21.03% multifactorial, 1.22% produced by environmental cause, and in the remaining 57.33% the etiology of the defects was unknown. The secular distribution of the 3 main groups of clinical presentation (isolated, multiply malformed and syndromes) was studied and all of them showed a decreasing trend along the years, probably as a consequence of the impact of the interruption of pregnancy of some affected fetuses. The different types of syndromes and their minimal frequency values were also presented separated by type of cause.

Introducción

Según la definición de la Unión Europea, se entiende por **enfermedades raras** aquellas que tienen una frecuencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes y que cursan con peligro de muerte o de invalidez crónica. Por ello, la gran mayoría de los **defectos congénitos**, tanto por su baja frecuencia como por su implicación en la salud de los afectados, son considerados una parte importante dentro del amplio grupo de las enfermedades raras. Sin embargo, los defectos congénitos, a pesar de su baja frecuencia de forma individual, constituyen como conjunto la primera causa de mortalidad y morbilidad infantil en los países desarrollados.

Dentro de los defectos congénitos, se consideran **mayores**, aquellos que conllevan una repercusión médica (sea quirúrgica o no) o cosmética importante para el paciente que las padece y, por tanto, están considerados como enfermedades raras. Por su parte, se consideran defectos congénitos **menores**, aquellos que no conlleven ninguna implicación médica o cosmética seria, siempre que su frecuencia en la población general no sea superior al 4%. Los defectos menores cuya frecuencia en la población general sea superior al 4%, pasan a considerarse variantes de la normalidad

y no una patología. Esta clasificación de los defectos congénitos, según su gravedad (mayores y menores) tiene, sin duda, importancia para el paciente que padece el defecto congénito, su familia y la sociedad que le acoge. No obstante, desde el punto de vista de la investigación patogénica y etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos, los considerados "menores" por su menor o inexistente repercusión sobre la salud o la estética del afectado, son también, de una gran importancia.

El grupo del ECEMC, viene trabajando en el análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos, e insistiendo desde sus comienzos, en la importancia, para un diagnóstico acertado, de la descripción detallada de todos aquellos defectos o rasgos menores en el niño. La presencia o no de uno de estos defectos en un niño con malformaciones mayores, puede ser crucial para el diagnóstico de un determinado síndrome y, por tanto, para el pronóstico y para el asesoramiento genético. Igualmente, la presencia de uno o varios de estos defectos menores en un recién nacido sin defectos mayores, pueden ser la punta de lanza que indique la presencia de un síndrome de difícil diagnóstico durante los primeros días de vida. Este diagnóstico precoz es también, como todos sabemos, de una decisiva importancia para el pronóstico del afectado. Es más, la descrip-

ción de un defecto menor, incluso de uno solo, nos puede llevar al diagnóstico de un problema genético familiar, con numerosos miembros de la familia no diagnosticados y con riesgo de transmisión a su descendencia, incluso en su expresión más grave.

Estos motivos, entre otros, hacen que el programa del ECEMC no sólo recoja también los recién nacidos con defectos menores (incluso aislados), sino que éstos, junto con los mayores, juegan un importante papel en el análisis clínico que se realiza en todos los casos del ECEMC, con el consecuente avance en el conocimiento de la etiopatogenia de los defectos congénitos.

En este artículo se resume la metodología de este análisis clínico, y se muestran los resultados de la clasificación de los recién nacidos con defectos congénitos en base a este análisis.

Material y Métodos

1. Material

Población estudiada en el presente análisis:

El periodo analizado en este trabajo ha sido el comprendido entre enero de 1980 (año en el que el ECEMC empezó a recoger los datos sobre recién nacidos muertos además de los de los recién nacidos vivos), hasta diciembre de 2006. A lo largo de dicho período, se ha controlado un total de 2.254.439 recién nacidos, de los que 35.246 presentaban defectos congénitos detectados durante los 3 primeros días de vida (1,56%), que es el período de detección del registro del ECEMC.

2. Métodos

Metodología de análisis estadístico:

Para el estudio de las distribuciones temporales 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 decreciente. En las gráficas de distribución temporal en las que se ha incluido el valor de **b**, éste se ha expresado en tanto por 10.000, indicando el número medio de casos que se incrementan o 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), que si es estadísticamente significativa indica que la distribución no se ajusta a un modelo lineal, 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 del Análisis Clínico:

Uno de los pilares básicos sobre los que se asienta la investigación en el ECEMC es el análisis detallado y multidisciplinario de las características clínicas de los recién nacidos con anomalías congénitas. Este "análisis clínico" se realiza a todos los recién nacidos registrados en el ECEMC tras seguir las pautas metodológicas detalladas en el Manual Operacional¹. 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), 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 niveles²⁻⁵, y ahí es donde realmente comienza el análisis clínico y dismorfológico, que en el ECEMC se realiza en varias etapas:

1º. 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^{6,7} y, en caso de que unos defectos hayan podido dar lugar a otros de manera secuencial, definir los defectos primarios y los defectos secunda-

rios derivados de ellos. Una vez hecho esto, se asignan los códigos correspondientes a cada uno de esos patrones dismorfogénicos.

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 embrionaria^{5,7}. En la edición del Boletín del ECEMC publicada en 2004⁸ 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 han descrito previamente^{5,8}: Defectos de Zona de Desarrollo (DZD), Asociaciones de Alta Frecuencia (AAF), y Complejos malformativos (también llamados "Espectros"). Los niños que presentan combinaciones de varios de estos patrones, o los que tienen múltiples defectos sin que se haya podido identificar en el conjunto de 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 citogenética molecular si procede, que también se realizan en el laboratorio del ECEMC), el estudio prenatal y de la historia familiar.

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 35.246 recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC en el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2006, según el tipo de presentación clínica.

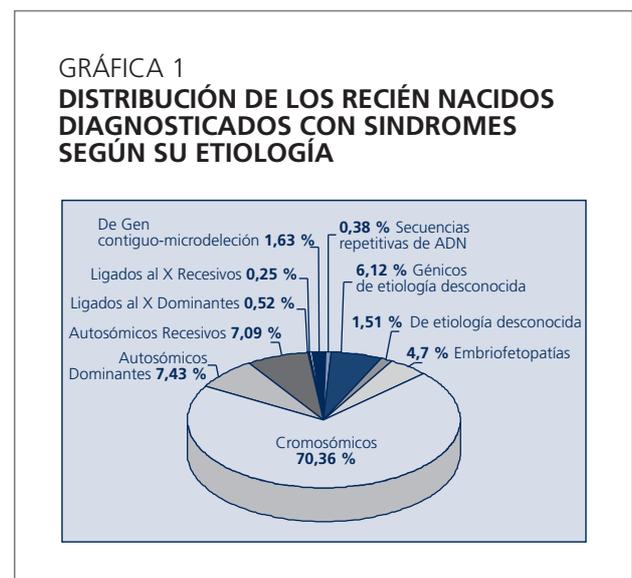
La forma de presentación clínica más frecuente es la **Aislada**, que supone el 74,01% del total de niños recién nacidos con defectos congénitos. El segundo y tercer lugar lo ocupan, con porcentajes sensiblemente inferiores, los **Polimalformados** (13,43%) y los recién nacidos en los que se diagnosticó algún tipo de **Síndrome** (12,56%).

En cuanto a la distribución de los síndromes según su etiología (Gráfica 1), destaca la gran proporción de síndro-

TABLA 1

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

GRUPOS	PERIODO 1980 - 2006	
	Nº	%
Aislados	26086	74,01
Polimalformados	4734	13,43
Síndromes	4426	12,56
TOTAL NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS	35246	100.-



mes cromosómicos, que representan el 70,36% del total de síndromes. Les siguen, en orden de frecuencia, los *autosómicos dominantes* (7,43%), los *autosómicos recesivos* (7,09%), los *génicos de etiología desconocida* (6,12%), y las *embriofetopatías* (4,70%), teniendo los otros tipos etiológicos una frecuencia considerablemente inferior a la de los anteriormente mencionados.

En la Tabla 2, se muestra la distribución por tipo de presentación clínica para 17 defectos congénitos seleccionados. Como viene siendo habitual, 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** (es decir, que son producidos como consecuencia de un defecto primario o de un proceso disruptivo, por lo que no representan una alteración intrínseca del desarrollo), **polimalformados** y **síndromes**. Sobre el total de niños registrados con cada defecto se han calculado los porcentajes observados para cada tipo de presentación clínica. De los datos de la Tabla 2 se deduce la gran heterogeneidad de los defectos estudiados en cuanto a su presentación en el recién nacido, ya que casi todos

se pueden encontrar en cualquiera de los cuatro grupos mencionados. Disponer de esta distribución es de una enorme utilidad, no sólo para investigación, sino también desde el punto de vista del diagnóstico prenatal, de la información a la familia y del manejo del recién nacido. Por ejemplo, algunos de los defectos analizados tienden a presentarse aislados, como la gastrosquisis (se presenta aislada en el 94,9% de los casos) o el hipospadias (en el 89,2% de los casos). Este es un dato importante porque, si en el diagnóstico prenatal se detecta alguno de estos defectos, lo más probable es que no estén asociados a otras alteraciones del desarrollo, y ello comporta una información útil tanto para el especialista que está haciendo el diagnóstico prenatal como para el asesoramiento que deben recibir los padres.

También es importante diferenciar aquellos defectos que se presentan como "secundarios" o consecuencia de la presencia de otro (como por ejemplo en el caso de la fisura del paladar secundario a una micrognatia), ya que si se detecta alguno de ellos, debe descartarse la presencia de los defectos primarios que son los que los originan secuencialmente.

Por su parte, los defectos que se presentan más frecuentemente en cuadros polimalformativos no sindrómicos, como los defectos de la pared abdominal, la agenesia renal bilateral, o la anoftalmía/microftalmía, indican la necesidad de efectuar el despistaje de otras anomalías siempre que se detecte alguno de estos defectos. En cuanto al grupo de sín-

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA (AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2006

MALFORMACIÓN	AISLADOS(a)		SECUNDARIOS		POLIMALFORMADOS		SÍNDROMES		TOTAL (b)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Anencefalia	281	88,4	1	0,3	32	10,1	4	1,3	318
Espina bífida	489	76,4	2	0,3	117	18,3	32	5,0	640
Encefalocele	45	33,8	3	2,3	55	41,4	30	22,6	133
Hidrocefalia	150	18,0	168	20,2	321	38,5	194	23,3	833
Anoftalmía o microftalmía	36	9,4	7	1,8	212	55,6	126	33,1	381
Anotia/Microtia (c)	193	59,0	0	0,0	105	32,1	29	8,9	327
Fisura paladar	475	47,1	178	17,7	229	22,7	126	12,5	1008
Labio leporino ± fis. paladar	882	73,6	2	0,2	196	16,3	119	9,9	1199
Atresia/estenosis de esófago	230	51,5	0	0,0	168	37,6	49	11,0	447
H. diafragmática	253	66,6	1	0,3	104	27,4	22	5,8	380
Atresia/estenosis de ano/recto	208	42,8	9	1,9	221	45,5	48	9,9	486
Hipospadias	3077	89,2	0	0,0	310	9,0	62	1,8	3449
Onfalocele	106	46,5	0	0,0	77	33,8	45	19,7	228
Gastrosquisis	94	94,9	0	0,0	5	5,1	0	0,0	99
Reducción extremidades	634	47,4	45	3,4	422	31,5	237	17,7	1338
Defecto de la pared corporal(d)	0	0,0	5	13,9	31	86,1	0	0,0	36
Agenesia renal bilateral	44	51,8	2	2,4	35	41,2	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".

dromes, únicamente destacar que la gastrosquisis y los defectos de la pared corporal (antiguamente denominados "celosomía/pleurosomía"), no han sido diagnosticados en síndrome alguno.

2. Evolución secular por tipo de presentación clínica

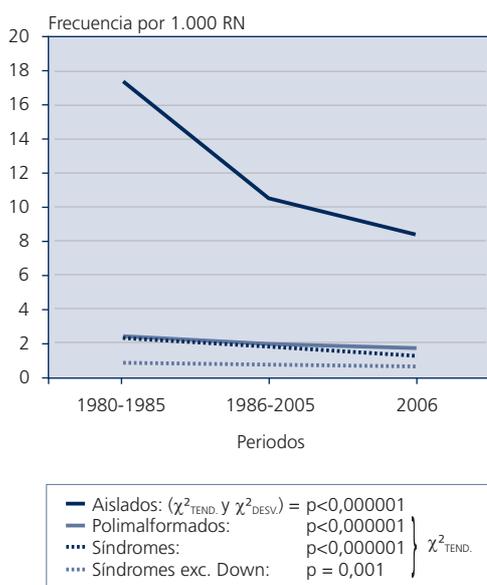
En la Gráfica 2 se ha representado la distribución de los 3 grupos principales de presentación clínica (aislados, polimalformados y síndromes), en 3 periodos de tiempo, con objeto de apreciar su evolución secular. Además, se ha incluido en la gráfica la distribución de los síndromes tras excluir el síndrome 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 interrupción 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, por lo que repre-

senta la *frecuencia base* de nuestra población. Como se observa en la Gráfica 2, todas las formas de presentación clínica han disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo de los 3 períodos estudiados. 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. Al ser los defectos congénitos aislados los más frecuentes, la bajada de la frecuencia, es la más llamativa. Sin embargo, tras una disminución más pronunciada desde el primer período al segundo, la siguiente es más suave, por lo que se observa una desviación del ajuste a una línea recta.

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, desde hace tiempo, se han establecido 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 se sigue manteniendo una evolución decreciente y estadísticamente significativa, el descenso es mucho menor, siendo la distribución mucho más horizontal.

En la Gráfica 3 se muestra la distribución anual de la frecuencia de defectos blastogénicos. Estos defectos se producen en los 28 primeros días del desarrollo intrauterino, (correspondientes a 6 semanas de amenorrea), y su análisis es especialmente importante porque se trata de malformaciones graves que se producen muy al comienzo de la gestación, por lo que su detección es más probable que para otros defectos más leves o de aparición más tardía. En esta gráfica se aprecia que la frecuencia de estos defectos al nacimiento ha disminuido (de forma estadísticamente significativa) a lo largo del tiempo, como consecuencia del mencionado impacto de las IVEs, sobre todo con la generalización de la ecografía morfológica de las semanas 18-20. Sin embargo, conviene resaltar que su frecuencia sigue siendo relativamente alta, aun en los puntos más bajos de la distribución. Por ello, es importante insistir en promover medidas de prevención desde antes del embarazo, para evitar en lo posible exposiciones a potenciales factores de riesgo durante la blastogénesis, periodo durante el cual un porcentaje alto de mujeres aún no sabe que están embarazadas.

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



3. Análisis etiológico

En la Tabla 3 se incluye la distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos registrados por el

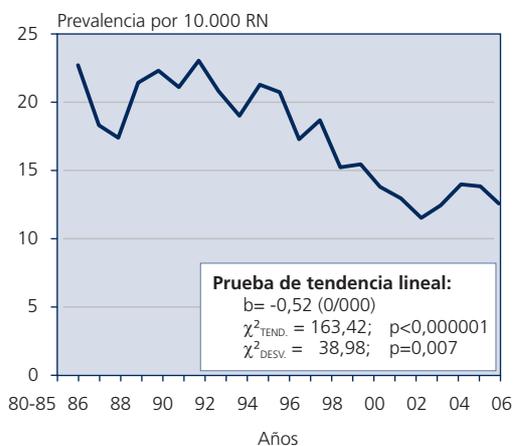
TABLA 3

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

CAUSAS	PERIODO 1980 - 2006	
	Nº	%
GENÉTICA		
Autosómica dominante	1907	5,41
Autosómica recesiva	613	1,74
Gen contiguo-microdelección	72	0,20
Sínd. Secuencias repetitivas de ADN	17	0,05
Otras etiologías génicas	1475	4,18
Cromosómica	3114	8,84
Total de causa genética	7198	20,42
AMBIENTAL		
Alcohol	46	0,13
Diabetes	56*	0,16
Infecciones	31	0,09
Medicamentos	76*	0,22
Otros factores ambientales	221	0,63
Total de causa ambiental	429*	1,22
MULTIFACTORIAL	7413	21,03
CAUSA DESCONOCIDA	20206	57,33
GRAN TOTAL	35246	100.-

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

**GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA
FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON
ALGÚN DEFECTO BLASTOGENÉTICO**



ECEMC en todo 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. 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.

Como se puede apreciar, en el 57,33% de los niños registrados no se ha podido determinar la causa de sus defectos. Sin embargo, si consideramos que en el grupo etiológico mayoritario, el multifactorial, en el que se combinan factores genéticos y ambientales, la causa última es desconocida, el total sin diagnóstico supone el 78,36% de los niños con defectos congénitos. Le sigue en importancia numérica el de origen genético (que representa el 20,42% de los niños con anomalías) y, a mucha distancia, el de origen ambiental (con sólo el 1,22% de los recién nacidos registrados).

Por lo que se refiere al grupo de causa ambiental, llama la atención el porcentaje relativamente bajo, puesto que representan sólo el 1,22% 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, 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 el ECEMC durante el período analizado, según su etiología. 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 de la base de datos "On-line Mendelian Inheritance in Man"⁹, en Julio de 2007), 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 comentado antes, 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 se especifican los 79 síndromes autosómicos dominantes diferentes que han sido identificados a lo largo del período analizado, en 352 recién nacidos. Dado

TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Acondroplasia	4p16.3	54	0,240
Síndrome de Crouzon	10q26	24	0,106
Enanismo tanatofórico	T-1:4p16.3	21	0,093
Síndrome de Apert	10q26	20	0,089
Síndrome de Brachmann-De Lange	5p13.1	18	0,080
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	17	0,075
Síndrome de Adams-Oliver	--	14	0,062
Disostosis cleido-craneal	6p21	11	0,049
Síndrome de Townes-Bröcks	16q12.1	10	0,044
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,040
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34; 12q14; 16p13.3	8	0,035
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado	I:2q35; IIA:3p14.1-p12.3; IIB:1p21-p13.3; IIC:8p23; IID:8q11	8	0,035
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	7q22.1; 17q21.31-q22	7	0,031
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicanthus	T-1,T-2:3q23	5	0,022
Síndrome de Greig	7p13	5	0,022
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	5	0,022
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	5	0,022
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A (Gordon)	--	4	0,018
Braquidactilia tipo C	20q11.2	4	0,018
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,018
Síndrome de Beals	5q23-q31	4	0,018
Síndrome de Noonan	12q24.1	4	0,018
Síndrome velo-cardio-facial sin microdelección en región CATCH-22	--	4	0,018
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	3	0,013
Braquidactilia tipo B	9q22	3	0,013
Displasia espóndilo-epifisaria dominante tipo no determinado	12q13.11-q13.2	3	0,013
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	2p22-p21; 17q11.2	3	0,013
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II A	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,013
Síndrome de Freeman-Sheldon (Artrogriposis distal DA2A)	17p13.1	3	0,013
Síndrome de Hay-Wells	3q27	3	0,013
Síndrome de Kingston	--	3	0,013
Síndrome de Marfan (aracnodactilia)	15q21.1	3	0,013
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	3	0,013
Síndrome de Van Der Woude	I:1q32-q41; II:1p34	3	0,013
Síndrome velo-cardio-facial (Región CATCH-22 no estudiada)	--	3	0,013
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 5p13.3-p13.2	2	0,009
Osteogénesis imperfecta tipo II-A	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,009
Poliquistosis renal del adulto	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,009
Síndrome de microftalmía-catarata	T-1:16p13.3; T-4:22q11.2-q13.1	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
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fístula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	2p24.1	2	0,009
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado	--	1	0,004
Albinoidismo	--	1	0,004
Atelosteogénesis tipo I	I:3p14.3	1	0,004
Branquio-oto displasia	1:8q13; 2:1q31; 3:14q23	1	0,004
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,004
Disostosis espóndilo-costal	--	1	0,004
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,004
Enfermedad de Rendu-Osler tipo 2	12q11-q14	1	0,004
Epidermolisis bullosa autosómica dominante de tipo no determinado	--	1	0,004
Epidermolisis bullosa simple	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21	1	0,004
Epidermolisis bullosa simple tipo II (Koebner)	17q12-q21; 12q13	1	0,004
Eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa	12q13; 17q21-q22	1	0,004
Ictiosis vulgar o simple	1q21	1	0,004

(Sigue)

TABLA 4 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Pseudoartrosis de clavícula	--	1	0,004
Síndrome branquio-óculo-facial	--	1	0,004
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC)	7q34	1	0,004
Síndrome de Aase	19q13.2; 8p23.3-p22	1	0,004
Síndrome de aniridia tipo I	--	1	0,004
Síndrome de aniridia-plus	--	1	0,004
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,004
Síndrome de ectrodactilia + alteraciones ectodérmicas, de tipo no determinado, autosómico dominante	--	1	0,004
Síndrome de exostosis múltiples tipo no determinado	T-I:8q24.11-q24.13; T-II:11p12-p11; T-III*:19p	1	0,004
Síndrome de Gordon (camptodactilia, paladar hendido y pie zambo) ..	--	1	0,004
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,004
Síndrome de Klein-Waardenburg	2q35	1	0,004
Síndrome de Laurin-Sandrow	14q13	1	0,004
Síndrome de mano-pie-genital	7p15-p14.2	1	0,004
Síndrome de Martínez-Frias (Afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite)	--	1	0,004
Síndrome de Muenke	4p16.3	1	0,004
Síndrome de paquioniquia	T-1,T-2:12q13; 17q12.q21	1	0,004
Síndrome de Proteus	10q23.31	1	0,004
Síndrome de pterigium poplíteo	--	1	0,004
Síndrome descrito por Hoyme	--	1	0,004
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	1q42.2-q43	1	0,004
Síndrome EEC tipo no determinado	T-1:7q11.2-q21.3; T-3*:3q27	1	0,004
Triada de Currarino	7q36	1	0,004
Variante de Síndrome de Adams-Oliver	--	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSOMICOS DOMINANTES		352	1,561

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

que la frecuencia global de estos síndromes es relativamente alta (1,56 por 10.000), se ha podido estudiar la evolución de su frecuencia a lo largo del tiempo (Gráfica 4). En esta gráfica, se muestra la distribución del total de casos, junto a las distribuciones de ese total en dos grupos: aquellos en los que había antecedentes familiares con el mismo síndrome y aquellos en los que no hay familiares afectados. Sólo para el grupo de casos sin antecedentes familiares se ha observado una tendencia decreciente estadísticamente significativa, que no se observa en el grupo de casos en los que hay algún familiar afectado. Este hecho podría estar reflejando que en las familias en las que ya hay un caso, se produjera un menor número de IVEs debido a que al estar más familiarizados con la patología que va a presentar el recién nacido, fueran más reacios a la interrupción de la gestación, que aquellas familias en las que no hay antecedentes.

La Tabla 5 incluye los 88 síndromes diferentes con herencia autosómica recesiva, diagnosticados en 311 niños. Al igual que se hizo con los síndromes autosómicos dominantes, en la Gráfica 5 se ha representado la distribución quinquenal de la frecuencia de los síndromes autosómicos recesivos. En esta gráfica se muestra, junto con la distribución del total de casos con este tipo de síndromes, la distribución por separado de los casos en los que había consanguinidad entre los padres (dado que ésta es una variable claramente asociada a las patologías recesivas), y de aquellos en los que no hay evidencias de que exista consanguinidad en la pareja. Se puede apreciar el descenso estadísticamente significativo que ha experimentado la frecuencia global de estos síndromes, a expensas del subgrupo de niños con este tipo de patología cuyos padres no son consanguíneos. Sin embargo, el descenso que se observa en el grupo en el que existe parentesco entre los padres no alcanza

significación estadística, aunque el número de casos es menor, lo que puede afectar a la distribución.

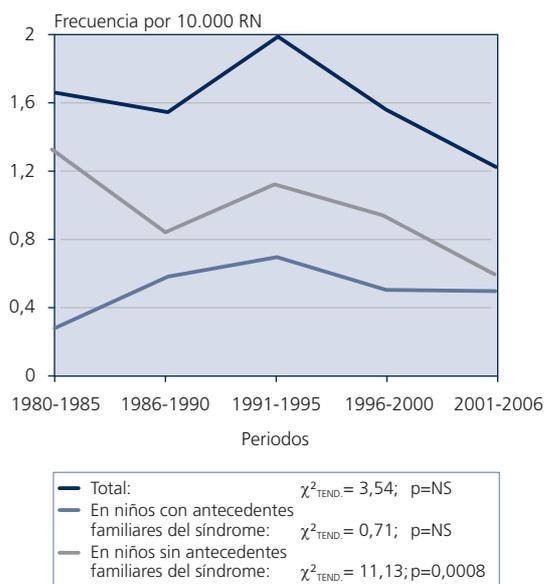
En la Tabla 6 se especifican los 73 síndromes diferentes con "otras etiologías génicas" (diferentes de las autosómicas, dominante y recesiva, ya comentadas), que han sido diagnosticados en 377 recién nacidos. Este grupo de síndromes engloba los ligados al cromosoma X, los de imprinting genómico, los 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.

En la Tabla 7 figuran los 18 síndromes o entidades de etiología desconocida diagnosticados en un total de 66 recién nacidos.

La Tabla 8 incluye los 208 casos diagnosticados de embriofetopatías junto a sus cifras de frecuencia mínima 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 por 10.000.

En la Gráfica 6 se ha representado la distribución quinquenal de la frecuencia global de las embriofetopatías, así como la de las tres 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 no sólo del impacto de las IVEs realizadas tras la exposición a un factor de riesgo conocido, sino también del mayor conocimiento, tanto por el colectivo médico como por la población, acerca de los factores de riesgo para el embarazo y de las medidas preventivas existentes. Tal y como ya se comentó el año pasado, en un trabajo realizado sobre los datos del ECEMC¹⁰, se constató un descenso progresivo en el consumo de cantidades elevadas de alcohol por las mujeres embarazadas en España en las dos últimas décadas, aunque más notable en los grupos de mayor nivel cultural materno, e inapreciable en madres con alcoholismo 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 congénitos¹¹.

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



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

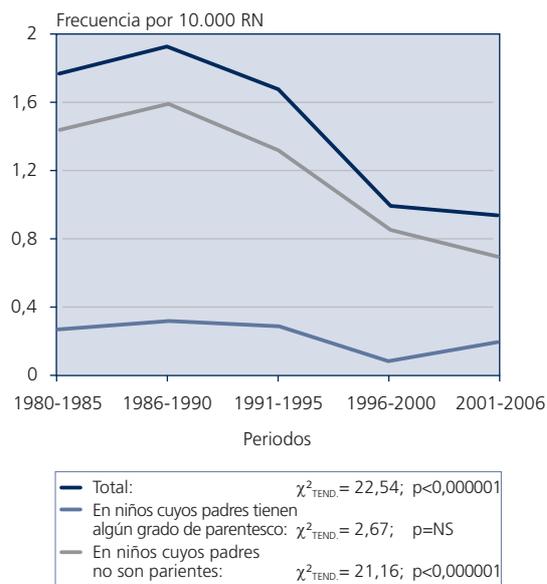


TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome adrenogenital.....	6p21.3	39	0,173
Poliquistosis renal infantil.....	6p21.1-p12	28	0,124
Síndrome de Meckel-Gruber.....	T-1:17q23; T-2*:11q13; T-3*:8q21.13-q22.1	17	0,075
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.....	11q12-q13	13	0,058
Síndrome de Ellis Van Creveld.....	4p16	9	0,040
Síndrome de Jeune.....	15q13	9	0,040
Síndrome de Walker-Warburg.....	9q31; 9q34.1; 19q13.3; 14q24.3	9	0,040
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR.....	14q11.2	8	0,035
Síndrome de cerebro-hepato-renal (Zellweger).....	1; 1q22; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3; 22q11.2; 1p36.2	8	0,035
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos).....	4p21; 13q13.3	8	0,035
Fibrosis quística (mucoviscidosis).....	7q31.2; 19q13.1	7	0,031
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado.....	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12; T-III:9p23; T-IV:5p13.3	6	0,027
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva.....	--	6	0,027
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR).....	1q21.1	6	0,027
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado.....	17q12-q21	5	0,022
Síndrome de Casamassima.....	--	5	0,022
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr).....	--	5	0,022
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva.....	T-1:6q22-q24; T-2:1q42; T-3*:2q31	4	0,018
Disostosis espándilo-torácica (Jarcho Levin).....	T1:19q13	4	0,018
Displasia mesomélica tipo Langer.....	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	4	0,018
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado.....	1q31; 3p21.3	4	0,018
Hipoplasia pontocerebelosa tipo I.....	--	4	0,018
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica).....	17q11-qter; crom 2	4	0,018
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo.....	5q12.2-q13.3	4	0,018
Enanismo diatrófico.....	5q32-q33.1	3	0,013
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado.....	18q11.2; 17q11-qter; q32; 1q25-q31; 10q24.3	3	0,013
Gangliosidosis GM1.....	3p21.33	3	0,013
Hipofosfatasa.....	1p36.1-p34	3	0,013
Ictiosis eritrodérmica no bullosa autosómica recesiva.....	I:17p13.1; 14q11.2	3	0,013
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo no determinado.....	--	3	0,013
Síndrome de Peters-Plus.....	--	3	0,013
Acidemia metilmalónica.....	6p21	2	0,009
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	2	0,009
Leprechaunismo.....	19p13.2	2	0,009
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva.....	1q42.1	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 (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Acidosis láctica	--	1	0,004
Acondrogénesis tipo I-A	--	1	0,004
Asociación Phaces (Síndrome de Pascual-Castroviejo)	--	1	0,004
Defecto congénito de glicosilación de tipo no determinado	--	1	0,004
Defecto congénito de glicosilación tipo I (subtipo no determinado)	--	1	0,004
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado	1p34	1	0,004
Displasia cifomélica	--	1	0,004
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	--	1	0,004
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama	9q31	1	0,004
Enfermedad de Gaucher (Glicoesfingolipidosis)	I,II,III:1q21	1	0,004
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Hallopeau-Siemens	3p21.3	1	0,004
Fibrocondrogénesis	--	1	0,004
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	17q25.2-q25.3	1	0,004
Hiperglicemia no cetónica	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	1	0,004
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	--	1	0,004
Ictiosis tipo feto arlequin	2q34	1	0,004
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	2q22	1	0,004
Mucopolidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	12q23.3	1	0,004
Mucopolisacaridosis tipo I (Hurler)	4p16.3	1	0,004
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético).....	I:10q11; II:19q13.2-q13.3; III:13q33; IV:19q13.2-q13.3	1	0,004
Síndrome de Aicardi-Goutieres.....	3p21.3-p21.2	1	0,004
Síndrome de atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia.....	--	1	0,004
Síndrome de Bartsocas-Papas (Pterigium poplíteo recesivo letal)	--	1	0,004
Síndrome de Carpenter	6p11	1	0,004
Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen / Smith-McCort	--	1	0,004
Síndrome de esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	--	1	0,004
Síndrome de Fryns	--	1	0,004
Síndrome de Johanson-Blizzard	15q15-q21.1	1	0,004
Síndrome de Joubert-Boltshauser	I:9q34.3	1	0,004
Síndrome de Kartagener	9p21-p13;7p21; 5p15-p14	1	0,004
Síndrome de Kaufman-McKusick - hidrometrocolpos - polidactilia.....	20p12	1	0,004
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo)	--	1	0,004
Síndrome de Mulibrey	17q22-q23	1	0,004
Síndrome de Ritscher-Schinzel	--	1	0,004
Síndrome de Rogers (atresia de esófago+anoftalmía)	3q26.3-q27	1	0,004
Síndrome de Schwartz-Jampel	1p36.1	1	0,004
Síndrome de Shwachman	7q11	1	0,004
Síndrome de "cartilage-hair hypoplasia"(McKusick)	9p21-p12	1	0,004
Síndrome hidroletalus	11q24.2	1	0,004
Síndrome micro	2q21.3	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS.....		311	1,380

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

4. Análisis por sistemas afectados

Para finalizar, en la Tabla 9 se incluye la distribución de los 35.246 recién nacidos con defectos, según el sistema orgánico o área afectados. Dicha distribución se ha hecho, co-

mo en apartados anteriores, en tres periodos de tiempo: el período basal (1980-85), el periodo 1986-2005 y el último año completo (2006). El total de recién nacidos con defectos congénitos que aparece en el pie de la tabla no se co-

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo no determinado	--	78	0,346
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5; 5q35	28	0,124
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	19	0,084
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber.....	8q22.3	19	0,084
Espectro velo-cardio-facial con microdelección en región CATCH-22	22q11.2	18	0,080
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	17	0,075
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	--	14	0,062
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,053
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3; 22q13	12	0,053
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado) ..	--	9	0,040
Incontinencia pigmentaria	Xq28	9	0,040
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	9	0,040
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	--	7	0,031
Síndrome de Cayler con región 22q11.2 no estudiada.....	--	7	0,031
Síndrome de Prader-Willi	15q11-q13; 15q12	7	0,031
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	--	6	0,027
Artrogriposis múltiple distal	I:9p13.2-p13.1; II:11p15.5;17p13.1	5	0,022
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado)	--	5	0,022
Albinismo tipo no determinado	--	4	0,018
Condrodisplasia punctata tipo no determinado.....	--	4	0,018
Displasia ectodérmica tipo no determinado	--	4	0,018
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	--	4	0,018
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	4	0,018
Síndrome de Opitz-GBBB	22q11.2	4	0,018
Condrodistrofia punteada ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünermann)	Xp11.23-p11.22	3	0,013
Distrofia muscular de tipo no determinado	--	3	0,013
Síndrome de Aicardi.....	Xp22	3	0,013
Síndrome de Goltz	--	3	0,013
Síndrome miopático no definido.....	--	3	0,013
Síndrome oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,013
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	--	2	0,009
Disostosis acrofacial tipo no determinado	--	2	0,009
Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada a X recesiva	Xq12-q13.1	2	0,009
Displasia espónido-epi-metafisaria de tipo no determinado	--	2	0,009
Displasia espónido-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 Nager	9q32	2	0,009
Síndrome de Williams con microdelección 7q	7q11.23	2	0,009
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe).....	Xq26.1	2	0,009
Síndrome pterigium múltiple letal.....	2q33-q34	2	0,009
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	--	1	0,004
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,004
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	5q11.1	1	0,004
Displasia craneotelencefálica	--	1	0,004
Displasia metatrópica de tipo no determinado	--	1	0,004
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	--	1	0,004
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	--	1	0,004
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado.....	3p21.3; 17q12-q21; 17q11-qter; 12q13	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado	--	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica no bullosa con herencia no determinada.....	2q33-q34	1	0,004

(Sigue)

TABLA 6 (Continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Insensibilidad parcial a los andrógenos	Xq11-q12	1	0,004
Miopatía miotubular	1:Xq28	1	0,004
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	--	1	0,004
Síndrome de Aarskog.....	Xp11.21	1	0,004
Síndrome de Cayler con microdeleción en región 22q11.2	22q11.2	1	0,004
Síndrome de Cayler sin microdeleción en región 22q11.2	--	1	0,004
Síndrome de Coffin-Siris.....	--	1	0,004
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípico con sordera) tipo no determinado	--	1	0,004
Síndrome de desorganización	--	1	0,004
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo no determinado.....	I:17q21.31-q22;9q34.2-q34.3;2q31; II:9q34.2-q34.3;III:6p21.3;2q31;IV:2q31; VI:1p36.3-p36.2;VII:5q23;17q21.31-q22; 7q22.1;X:2q34	1	0,004
Síndrome de Hallermann-Streiff	--	1	0,004
Síndrome de Kabuki "Make-up"	--	1	0,004
Síndrome de Robinow (modo de herencia no determinado).....	--	1	0,004
Síndrome de Silver-Russell	7p11.2; 11p15.5	1	0,004
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22; Xp22.3-p22.2	1	0,004
Síndrome de VATER+Hidrocefalia	10q23.31	1	0,004
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación en 5q.....	5q12.2-q13.3	1	0,004
Síndrome del pulgar aducto (modo de herencia no determinado)	--	1	0,004
Síndrome FG	1:Xq12-q21.31; 2:Xq28; 3,5:Xp22.3; 4:Xp11.4-p11.3	1	0,004
Síndrome oro-facio-digital tipo no determinado	--	1	0,004
Síndrome oto-palato-digital tipo I.....	Xq28	1	0,004
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	8q24.11-q24.13	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS	377	1,672	

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.

responde con la suma de los sistemas afectados, ya que un mismo recién nacido puede tener varias áreas afectadas.

Los distintos sistemas/áreas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el último período. El sistema más frecuentemente afectado es el músculo-esquelético, seguido del sistema nervioso, el reproductor, circulatorio, excretor y digestivo, en todos los períodos establecidos. El sistema respiratorio, junto con metabolismo y endocrino se encuentran alterados en menos de un 5% de los recién nacidos con defectos congénitos incluidos en la base de datos del ECEMC. 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 intra-útero.

Comentarios

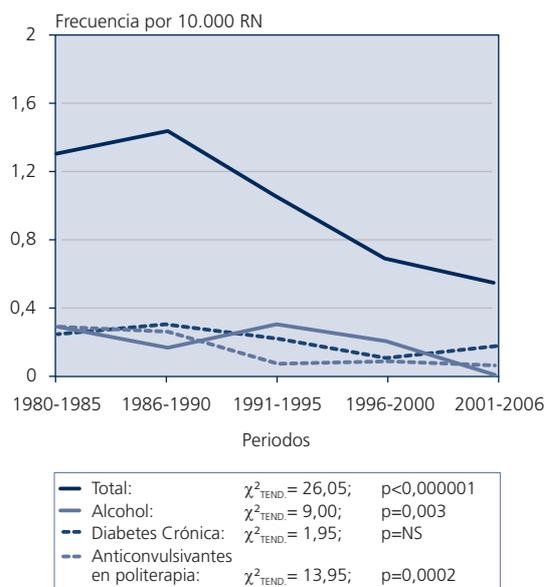
El ECEMC, desde sus comienzos, se diseñó como un estudio epidemiológico, con metodología de registro de casos y controles, de base hospitalaria y con un claro objetivo: la investigación sobre las causas de los defectos congénitos para poder llegar a conseguir su prevención primaria. Para ello se estructuró en dos grupos, el Grupo Periférico (pediatras y obstetras de los hospitales participantes), encargado de la detección de los casos, la elección de los controles y la recogida de la información, y el Grupo Coordinador,

TABLA 7

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2006)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	--	15	0,067
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	--	7	0,031
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	--	7	0,031
Artrogriposis múltiple congénita	--	6	0,027
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado.....	--	6	0,027
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética.....	--	5	0,022
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	--	4	0,018
Síndrome de sobrecrecimiento asimétrico de tipo no determinado	--	4	0,018
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium.....	--	3	0,013
DK-focomelia	--	1	0,004
Pseudotrisomía 13	--	1	0,004
Síndrome de Barber-Say	--	1	0,004
Síndrome de fusión esplenogonadal.....	--	1	0,004
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	--	1	0,004
Síndrome de Marshall-Smith	--	1	0,004
Síndrome de Piepkorn	--	1	0,004
Síndrome de Sturge-Weber	--	1	0,004
Síndrome FH-UF ("femoral hypoplasia - unusual face")	--	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		66	0,293

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



multidisciplinario, encargado de recibir, codificar y procesar la información. Con la participación de ambos grupos, se lleva a cabo el diagnóstico de los casos con defectos congénitos.

Cuando, como en este artículo, se habla del "análisis clínico" de los recién nacidos con defectos congénitos que se hace en el ECEMC, es importante saber que estamos hablando de un **sistema** que debe cubrir dos campos muy distintos, pero sin duda complementarios. El primer "campo" por así llamarlo, de vertiente más **clínica**, se centra en llegar al diagnóstico del recién nacido con defectos congénitos, con el beneficio que ello conlleva en su manejo médico, en el enfoque terapéutico, en su pronóstico, en la información a la familia y en el posterior asesoramiento genético. El segundo "campo", más encaminado a la **investigación**, se centra en poder "informatizar", mediante un código, toda esa información clínica que hemos obtenido del recién nacido, en la que hemos aplicado no sólo los avances habidos en el terreno de los defectos congénitos, sino también nuestra experiencia de tantos años. Así, los datos que posteriormente utilizemos para la investigación, serán de una gran calidad y de un gran provecho. Por tanto, este "código de polimalformado del recién nacido" del que en este artículo se habla, hace diferente, y más útil, al pro-

TABLA 8

EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2006)

	Nº.	Por 10.000
Embriofetopatía por diabetes crónica	43	0,191
Embriofetopatía por alcohol	40	0,177
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	29	0,129
Embriofetopatía por ácido valproico	27	0,120
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?).....	13*	0,058
Embriofetopatía por citomegalovirus	9	0,040
Embriofetopatía por rubéola	8	0,035
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,027
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,018
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,018
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,018
Embriofetopatía por carbamazepina	3*	0,013
Embriofetopatía por difenilhidantoína	3	0,013
Embriofetopatía por mezcla de alcohol, drogas y otros hábitos tóxicos, incluyendo tabaco	3	0,013
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,013
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,009
Bocio congénito por tratamiento anti-tiroideo	1	0,004
Embriofetopatía por alcohol y sífilis.....	1	0,004
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,004
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,004
Embriofetopatía por litio	1	0,004
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	0,004
Embriofetopatía por yoduros	1	0,004
Fetopatía por lupus	1	0,004
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS	208	0,923

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

grama del ECEMC con respecto a otros registros de defectos congénitos existentes.

Los resultados mostrados en este artículo, se han ido comentando en su gran mayoría a lo largo del texto. Sin duda los avances en el diagnóstico prenatal y la posibilidad de interrumpir legalmente aquellos embarazos en los que se han diagnosticado anomalías del desarrollo, es la principal causa del descenso que se viene observando para la mayoría de defectos congénitos, ya sean aislados, formen un cuadro polimalformativo o un síndrome. No obstante, quizás convendría resaltar la menor tendencia (y no significativa) de descenso observada, al estudiar los síndromes recesivos (Gráfica 5), en aquellos en los que existe algún grado de parentesco entre los padres. De hecho, en el último periodo analizado (del año 2001 al 2006), su frecuencia ha aumentado ligeramente con respecto al quinquenio anterior. Este hallazgo parece en principio contradictorio ya que, al menos teóricamente, la consanguinidad en la pareja conllevaría un despistaje de defectos congénitos más cuidadoso, precisamente por el riesgo para síndromes recesivos. Sin embargo, podría estar reflejando el incremento de madres inmigrantes en nuestro país y, por tanto, en el registro del ECEMC. Es pues importante tener en cuenta este resultado 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, para que puedan solicitar asesoramiento genético y la posibilidad de tener acceso a un mejor y más detallado diagnóstico prenatal como grupo de riesgo para patologías de etiología recesiva.

TABLA 9

DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR SISTEMAS AFECTADOS

SISTEMA / ÁREA(*)	1980-1985		1986-2005		2006	
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Musculo-esquelético	5182	61,05	13505	52,80	578	48,98
Sistema Nervioso	2167	25,53	6644	25,98	284	24,07
Reproductor	1027	12,10	3867	15,12	179	15,17
Circulatorio	346	4,08	3002	11,74	169	14,32
Excretor	243	2,86	1799	7,03	108	9,15
Digestivo	376	4,43	1444	5,65	81	6,86
Respiratorio	254	2,99	1085	4,24	38	3,22
Metabolismo y Endocrino.....	94	1,11	435	1,70	25	2,12
Total R.N. con Def.Cong	8488		25578		1180	

(*) El Total de RN no corresponde a la suma de RN por sistema afectado, ya que un mismo RN puede tener varias áreas afectadas.

Referencias

1. Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid 2003.
2. Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F. Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish Registry experience. *Am J Med Genet* 1991; 41:192-195.
3. Martínez-Frías ML, Urioste M. Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 1994; 49:36-44.
4. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL. Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 2000; 90:246-249.
5. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Defecto de zona de desarrollo primaria del esqueleto axial (síndrome de Jarcho-Levin, "fenotipo Jarcho-Levin"). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* 2002; V (1):2-8.
6. Opitz JM. Blastogenesis and the "primary field" in human development. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation-March of Dimes 1993; BD:OAS XXIX (1):3-37.
7. Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 1998; 76:291-296.
8. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* 2004; V(3):25-43.
9. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim> (acceso en Julio de 2007).
10. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin* 2003; 120(14):535-541.
11. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. 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* 2004; 70:194-200.