

## Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos

### M.L. Martínez-Frías

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

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

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

### L. Cuevas

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

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

### Grupo Periférico del ECEMC

Los integrantes del Grupo Periférico del ECEMC aparecen detallados en la Sección VIII de este Boletín

### E. Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

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

Corresponsal: mlmartinez.frias@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 18-55 (2012)

## Summary

### Title: Clinical-epidemiological analysis of the newborn infants with congenital defects registered by ECEMC: Distribution by etiology and ethnic groups

This chapter is aimed at epidemiologically analyze the main clinical aspects of the infants with congenital defects registered by ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) during the period 1980-2011. A total of 2,735,086 newborns were surveyed, and 1.47% of them (40,329) had congenital defects detected during the first 3 days of life. This global frequency has significantly diminished along the time, mainly as a consequence of terminations of pregnancy (ToP) after the detection of fetal anomalies. This decrease is very marked for blastogenetic defects. The distribution of cases by clinical presentation of their defects revealed that 73.91% had isolated defects, 13.58% were multiply malformed, and 12.51% had different syndromes. The decreasing trend along the time affects all forms of clinical presentation. The etiologic distribution of infants with congenital defects is also presented: 20.46% had a genetic cause, 1.37% was due to environmental causes, 20.19% were multifactorial, and 57.98% were of unknown cause. The different syndromes identified are listed in Tables 5-11, separated by type of cause, and the minimal estimate of their frequency is also included.

A special attention was paid to the distribution of the different types of syndromes (regarding their etiology), by ethnic groups in Spain.

**Palabras clave/Key words:** Análisis clínico-epidemiológico, ECEMC, defectos congénitos, etiología, grupo étnico/**Clinical-epidemiological analysis, ECEMC, congenital defects, etiology, ethnic group.**

## INTRODUCCIÓN

Como viene siendo una constante –y uno de los objetivos fundamentales de la investigación del ECEMC– en este capítulo se analizan los distintos tipos de defectos congénitos (Cuadro 1), sus tipos de presentación clínica (Cuadro 2), los periodos del desarrollo prenatal en los que se producen (Cuadro 3), y las causas que se han identificado (Cuadro 4). Dado que la frecuencia individual de cada uno de los tipos de defectos es muy baja, este análisis se realiza considerando el total de recién nacidos con defectos del registro del ECEMC, al que se le añade el último año (que en este Boletín, es el año 2011). No obstante, también se ofrecen algunos análisis referidos a este último año, comparativamente con el período anterior.

La metodología y estructura de las tablas y gráficas sigue siendo la misma de los Boletines anteriores<sup>1,2</sup>, incluyendo los Cuadros en los que se definen los distintos aspectos, antes mencionados.

### Cuadro 1. Definición de las alteraciones del desarrollo embrionario/fetal según los conceptos de la Dismorfología

**Defecto Congénito:** Incluye cualquier alteración del desarrollo embrionario y fetal, sea física, funcional, sensorial o psíquica.

**Malformación Congénita:** Se refiere a las alteraciones intrínsecas del desarrollo embrionario, esencialmente morfológico. Éstas pueden presentar distintas manifestaciones, como:

- Alteración de la forma o estructura física normal de un órgano o parte corporal (por ej.: dedos unidos o en exceso, ausencia de extremidades, tetralogía de Fallot, etc)
- Alteración patológica del tamaño normal, tanto por exceso como por defecto, de un órgano o parte corporal (microcefalia, macrocefalia, macrodactilia, etc)
- Alteración de la localización de un órgano o parte corporal (dextrocardia, situs inversus, etc)

**Deformación:** Es una alteración de la forma de distintas estructuras corporales (y por tanto son defectos físicos), que tienen un desarrollo embrionario inicial **normal**. Sin embargo, posteriormente durante el período fetal (la mayoría de las veces) esas estructuras bien desarrolladas, se deforman. Estas deformaciones pueden ser de origen interno en el propio feto (por ej., si hay una grave malformación del sistema nervioso central, el feto no se moverá, y los miembros presentarán deformaciones y rigidez articular), pero también por causas externas (por problemas uterinos, como útero bicorne, o por pérdida de líquido amniótico...)

**Disrupción:** Al igual que las deformaciones, se trata de alteraciones físicas, en las que las diferentes partes y órganos se formaron bien en el embrión, pero se destruyeron durante el período fetal, la mayoría de las veces. Las causas son de muy diversos tipos, pero la patogenia que da lugar a la destrucción ('disrupción') es siempre consecuencia de una drástica reducción del aporte sanguíneo, por lo que el órgano, o parte corporal afectada, se necrosa y puede llegar a desaparecer. Esto hace que, a veces, sea muy difícil distinguir una disrupción de una verdadera malformación. Sólo cuando el proceso se produce estando muy avanzado el embarazo, pueden persistir zonas de necrosis que facilitan su identificación tras el nacimiento.

**Displasia:** Es una alteración del desarrollo de los tejidos. Dependiendo del tipo de tejido afectado, su identificación puede ser más o menos precoz, o sólo hacerse evidente durante el crecimiento postnatal. Por ejemplo, ciertos tipos de displasias esqueléticas en las que los niños no muestran características particulares al nacimiento que permitan su detección, pero que se hacen patentes con el crecimiento postnatal.

En este nuevo artículo, junto al epígrafe sobre la metodología empleada, sólo se va a describir la población estudiada, y se comentarán los resultados más relevantes que se observen al aumentar la población con la inclusión de la correspondiente a los nacimientos del año 2011. No obstante, remitimos al lector interesado en conocer con más detalle la metodología clínica que se sigue en el ECEMC, a esta misma sección de Boletín del año 2008<sup>3</sup>.

En los resultados que se describen en este artículo, seguimos observando el importante descenso de recién nacidos con ciertos tipos de defectos congénitos, como consecuencia del impacto del diagnóstico prenatal y la subsiguiente interrupción voluntaria de muchos de los embarazos (IVE) en los que se detectó una alteración fetal.

Igualmente, también se siguen manteniendo las dificultades para que esas IVE por malformaciones fetales, sean estudiadas para tratar de identificar las causas, y ofrecer a las parejas una correcta información sobre la posibilidad de que puedan repetirse en otros embarazos. Por tanto, y aunque esta situación ya la hemos expuesto en otros artículos<sup>2,4</sup> y a diferentes autoridades sanitarias sin resultados, seguiremos insistiendo en comentar que: *la normativa no debería limitarse a proporcionar a las parejas las vías legales para la mera interrupción del embarazo. Es necesario ampliarla para que las IVE por malformaciones, incluyan el estudio completo del feto (que debe incluir al menos el cariotipo y necropsia) para que, en la medida de lo posible, se puedan conocer las causas de sus malformaciones. Porque sólo con este conocimiento, se podrá informar a la pareja sobre sus potenciales riesgos (o su inexistencia) de que esas alteraciones se repitan en futuros embarazos. En otras palabras, que se incluya la posibilidad de obtener el conocimiento necesario para ofrecer la información precisa a los padres y propiciar una prevención primaria, que es la que impide que se altere el desarrollo embrionario y fetal, favoreciendo que el niño nazca sano.* Porque esta acción, no sólo evitaría el sufrimiento de estas parejas, sino que es altamente rentable desde el punto de vista sanitario y social.

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

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

**Polimalformados:** Son niños que presentan varios defectos congénitos afectando a sistemas u órganos distintos, que no se corresponden con algún síndrome conocido, o algún tipo de causa identificada.

**Síndromes:** Son niños con diferentes defectos congénitos cuya causa se conoce, o sospecha, que es debida a una alteración genética, de cualquier tipo. En algunos niños, el diagnóstico es sólo clínico y se basa en la semejanza clínica entre los pacientes afectados. En otros casos, el diagnóstico es de certeza, por haber pruebas biológicas objetivas que lo documentan. Aunque no son exactamente síndromes, en este agrupamiento global, se incluyen aquí también los casos con las llamadas embrio-fetopatías, cuya causa es ambiental (ver Cuadro 3).

**Secundarios:** Se refiere a aquellos defectos que, en realidad, no son alteraciones primarias (o intrínsecas) del desarrollo de la estructura de que se trate, sino que se producen como consecuencia de la presencia de otro defecto, que sería la auténtica alteración primaria del desarrollo. Por ejemplo, la ausencia de partes de las extremidades como consecuencia de una alteración vascular que impidió un flujo sanguíneo adecuado, dando lugar a la amputación de la parte distal; o la deformidad posicional de los pies con apariencia de pies zambos, motivada por la inmovilidad provocada por una espina bífida.

## MATERIAL

### Población estudiada

La información que analizamos corresponde a los 2.735.086 niños recién nacidos (sean vivos o muertos) durante el periodo 1980-2011. Es decir, que a los 2.648.286 niños controlados en el periodo 1980-2010 (y ya estudiado en el informe anterior publicado en el Boletín<sup>1</sup>) se añade la población de nacimientos controlados durante el año 2011 (86.800). Del total de nacimientos estudiados, 40.329 niños presentaron defectos congénitos, lo que corresponde a una frecuencia de 1,47%. En el año que ahora analizamos (2011), entre los 86.800 nacimientos estudiados se detectaron 895 recién nacidos que presentaron defectos congénitos mayores o menores detectados durante los 3 primeros días de vida, lo que implica una frecuencia de 1,03%.

**Cuadro 3. Periodos morfogenéticos y tipos de alteraciones del desarrollo que se producen en cada uno de ellos**

**Blastogénesis:** Se denomina así al periodo correspondiente a los 28 primeros días desde la formación del cigoto. Durante este periodo se produce la diferenciación de los primordios de todos los órganos del futuro niño, por lo que se considera que todo el embrión es una unidad de desarrollo morfogénico: el campo (unidad) de desarrollo primario (Primary developmental field). Las alteraciones del desarrollo que se producen en este periodo, son malformaciones muy graves, frecuentemente letales, afectan a la línea media embrionaria, y suelen afectar a varios órganos.

**Organogénesis:** Este periodo abarca las cuatro semanas siguientes (de la 5ª a la 8ª, ambas inclusive). Durante este tiempo se desarrollan los primordios de los diferentes órganos. Así, al final de la 8ª semana del desarrollo termina la morfogénesis (y, por tanto, el periodo embrionario) y comienza el periodo fetal. Las malformaciones que se producen durante la organogénesis, suelen ser proporcionalmente menos graves y letales que en la blastogénesis, y con más frecuencia afectan a un solo órgano o sistema.

**Fenogénesis:** Corresponde al periodo fetal. Durante este largo periodo (30 semanas), se desarrolla la histogénesis, la maduración de los diferentes órganos y la adquisición de sus funciones. En términos generales, y excluyendo las alteraciones del crecimiento (tanto del feto como de diferentes órganos y tejidos), suelen ser alteraciones histológicas y funcionales, y a ellas se añaden algunas deformaciones y disrupciones.

Dado que en este artículo se analizan los aspectos clínicos, la población que vamos a estudiar es la de los 40.329 niños con malformaciones y otros defectos congénitos. Como ya hemos expuesto en este capítulo de los Boletines de años anteriores, hemos de recordar que el ECEMC es un sistema dinámico, por lo que si en alguno de los niños registrados en años anteriores se identificara posteriormente algún otro defecto y/o la causa, esta información se agrega a la historia de esos niños en la base de datos, lo que permite mantener ésta actualizada. Por tanto, se pueden producir variaciones en los datos clínicos y causales que se analizan en cada Boletín en relación a los mostrados en los de años anteriores. Esto es necesario porque el objetivo más importante de la investigación del ECEMC es conocer las causas en cada uno de los niños afectados, para ofrecer a las familias una información adecuada sobre lo que tiene el niño y su pronóstico, junto a la existencia/inexistencia de riesgo de repetición en otros hijos y en otros miembros de la familia.

## MÉTODOS

### 1. Análisis de los grupos clínicos

Como ya se ha expuesto en diferentes trabajos<sup>5,6</sup>, en cada niño con defectos congénitos, se codifican todas y cada una de las alteraciones del desarrollo que presente (sean mayores o menores/leves), y luego, se trata de establecer posibles relaciones patogénicas entre esos defectos, de modo que se reconoce –y codifica– el patrón clínico que presenta, conforme a los tipos de defectos y causas que se exponen en los Cuadros 1-4. De esta forma, podemos seleccionar los niños por diferentes tipos de defectos, patrones o causas, para establecer grupos de estudio homogéneos y bien tipificados. Por ejemplo, se pueden estudiar de forma específica los que tienen una determinada secuencia, tanto si es el único defecto primario del niño, como si forma parte de un cuadro con otras malformaciones (polimalformado), o es parte del patrón de un síndrome, pudiendo diferenciar entre estas tres posibilidades; también se pueden estudiar por tipo de campo de desarrollo (Cuadro 3), así como por las distintas causas, y por cualquier otra variable, sea clínica, familiar, por distintas exposiciones prenatales, entre otras muchas, de las más de 300 variables de las que se dispone en cada caso y control.

## Cuadro 4. Grupos de causas conocidas

**Génica:** Incluye varios tipos de síndromes cuya causa es debida a alteraciones genéticas no cromosómicas:

1. Los que se deben a mutaciones de un solo gen (autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, y ligados al cromosoma X)
2. Los que se consideran genéticos pero no se ha definido el modelo de herencia
3. Los debidos a alteraciones mayores del genoma, que no son visibles en estudios citogenéticos de alta resolución y requieren técnicas moleculares (secuencias repetitivas de ADN, de genes contiguos-microdelección, alteración del imprinting, y disomía uniparental)

**Cromosómica:** Incluye todos los síndromes producidos por cualquier tipo de alteración de los cromosomas, sea en el número o en su estructura, siempre que se puedan detectar por técnicas citogenéticas.

**Ambiental (Embrifetopatías):** Incluye los defectos congénitos producidos por factores ambientales que llegan al embrión y feto a través de la madre, y alteran su desarrollo. Se les ha llamado también «síndromes ambientales», pero en este contexto la palabra «síndrome» no es correcta (ver Cuadro 2).

**Multifactorial:** Generalmente se refiere a malformaciones, o defectos, de presentación aislada (espina bífida, luxación de cadera, cardiopatía congénita...), que se producen por la acción conjunta de una serie de genes y diversos factores ambientales.

**Causa desconocida:** En la actualidad, hasta un 55-60% de los recién nacidos con defectos congénitos no se pueden encuadrar en alguno de los apartados anteriores, por lo que se consideran de causa desconocida. Sin embargo, dentro de este grupo de niños se pueden distinguir dos subgrupos:

1. Niños con defectos congénitos que muestran tanta semejanza en sus manifestaciones clínicas, que permite su reconocimiento dentro del grupo, por lo que se les ha considerado como síndromes clínicos, aunque se desconoce su causa.
2. Niños con varios defectos congénitos que son diferentes entre ellos, y en los que no se ha reconocido la causa o un tipo de manifestación clínica homogénea.
3. Niños con defectos congénitos aislados, cuya causa se desconoce.

No obstante, es seguro que todos los niños incluidos en este apartado, se han producido por alguna de las causas conocidas expuestas en este Cuadro, aunque no se haya podido identificar, posiblemente porque aún no se dispone de las técnicas necesarias. De ahí la importancia de la investigación sobre estos grupos.

## 2. Análisis de frecuencias

Como siempre se ha venido haciendo, para cualquier análisis de frecuencias de defectos por años o periodos más amplios, se ha comenzado agrupando un periodo de años durante los cuales se constató que la frecuencia de los distintos tipos de defectos congénitos fue estable, y sin diferencias estadísticamente significativas entre las comunidades autónomas. Este periodo corresponde al comprendido entre los años 1980 y 1985, fecha anterior a la posibilidad legal para realizar una IVE por defectos fetales en España. Por tanto, es un periodo que muestra la frecuencia basal (o poblacional) de cada defecto en nuestra población de recién nacidos. Por ello, se considera como el periodo de referencia o *periodo base*, en los análisis de frecuencias. Es importante disponer de este periodo, ya que la frecuencia basal de las alteraciones del desarrollo embrionario y fetal, varía de unas poblaciones a otras.<sup>7,8</sup>

## 3. Metodología de análisis estadístico

Para determinar si las tendencias de las distintas distribuciones temporales son, o no, estadísticamente significativas, o si son debidas a oscilaciones de los tamaños de las muestras, se ha llevado a cabo un *análisis de regresión lineal*, mediante el que se obtienen tres valores de la prueba de la ji-cuadrado. Uno de ellos indica si existe o no tendencia (que en las gráficas aparece abreviado como  $\chi^2_{TEND.}$ ), y tiene un grado de libertad. El segundo valor de la ji-cuadrado, tiene  $k-2$  grados de libertad (abreviado como  $\chi^2_{DESV.}$ ),

donde « $k$ » es el número de clases estudiadas (en este trabajo, períodos de tiempo), e indica si el ajuste de la distribución a una línea recta muestra, o no, desviaciones significativas por las que no se puede ajustar a esa linealidad. Por último, obtenemos un valor de la ji-cuadrado que tiene  $k-1$  grados de libertad (abreviado como  $\chi^2_{\text{ENTRE}}$ ), donde « $k$ » es también el número total de clases estudiadas; si es estadísticamente significativo cuando no hay una tendencia lineal, podemos considerar que las variaciones entre los períodos estudiados no son debidas al azar (con un error máximo del 5%), sino que se pueden inferir diferencias reales entre las frecuencias registradas en los distintos años o períodos.

Este análisis calcula también la pendiente de la recta de regresión a la cual se ajusta la distribución (representada por « $b$ »), y se ha incluido en las gráficas cuando la tendencia observada era significativa. Cuando  $b$  es positiva indica que la tendencia es creciente, y adquiere un valor negativo cuando la tendencia es decreciente. En las gráficas de distribución temporal en las que se ha incluido el valor de  $b$ , éste se ha expresado en tanto por 10.000, indicando el número medio de casos que se incrementan o disminuyen (dependiendo del sentido de la tendencia) al pasar de un período al siguiente, por cada 10.000 nacimientos.

#### 4. Definición de los Grupos étnicos y de los Inmigrantes

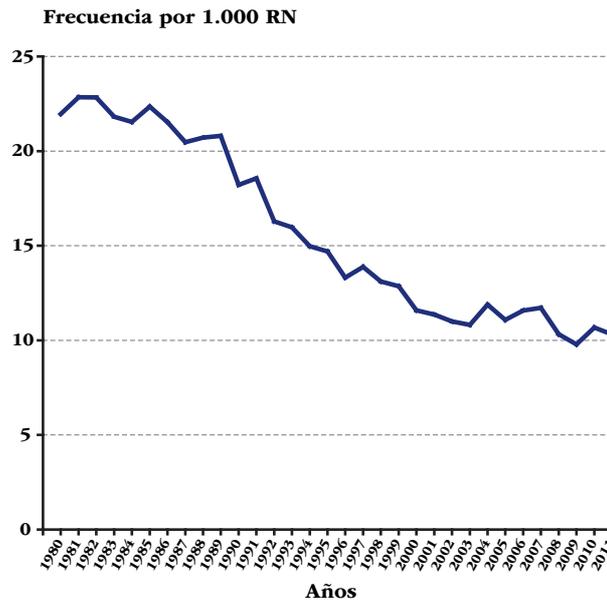
Como siempre, el *grupo étnico* de los niños se determina en el ECEMC teniendo en cuenta la etnia de los 4 abuelos, de modo que serán de etnia blanca cuando los cuatro abuelos son blancos, o de otros grupos étnicos cuando alguno de los 4 abuelos sea de un grupo diferente al blanco. Por otra parte, se consideran *inmigrantes*, cuando uno o los dos progenitores del niño han nacido fuera de España, independientemente de su situación legal o nacionalidad actual.

## RESULTADOS

### 1. Análisis global de la frecuencia de defectos congénitos a lo largo del tiempo

En la *Gráfica 1* se presenta la distribución de la frecuencia de recién nacidos (vivos más muertos) con defectos congénitos. Como se aprecia claramente en esta gráfica, entre los años 1980 y 1985, aunque se produjeron oscilaciones del valor de la frecuencia, éstas no eran estadísticamente significativas, como corresponde a un periodo de referencia (o basal). De hecho, la frecuencia global de esos años, osciló entre el 2% y 2,3%. Sin embargo, desde el año 1986 se inició un descenso, aunque leve y con pequeñas oscilaciones hasta el año 1991, que no eran estadísticamente significativas, y que fueron motivadas, esencialmente, por los diferentes planes que tenían establecidos las distintas comunidades autónomas para la generalización del diagnóstico prenatal y la posibilidad de realizar una IVE. Esto resultó en diferencias que se fueron igualando con los años, teniendo como resultado una tendencia decreciente estadísticamente significativa, como se observa en la *Gráfica 1*; ésta no se ajusta al modelo lineal, debido a que el descenso ha tenido diferente intensidad a lo largo del tiempo, siendo más marcado en los primeros años, y suavizándose en etapas más recientes.

Gráfica 1. Distribución anual de la frecuencia de los niños recién nacidos con defectos congénitos



Prueba de tendencia lineal:

 $\chi^2_{Tend.} = 3.180,04$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -4,68$  $\chi^2_{Desv.} = 296,71$   $p < 0,000001$ 

En el análisis global de todo el periodo anterior (1980-2010), la frecuencia de recién nacidos con defectos fue de 1,49%<sup>9</sup>, y la que observamos en este año 2011 es de 1,03%.

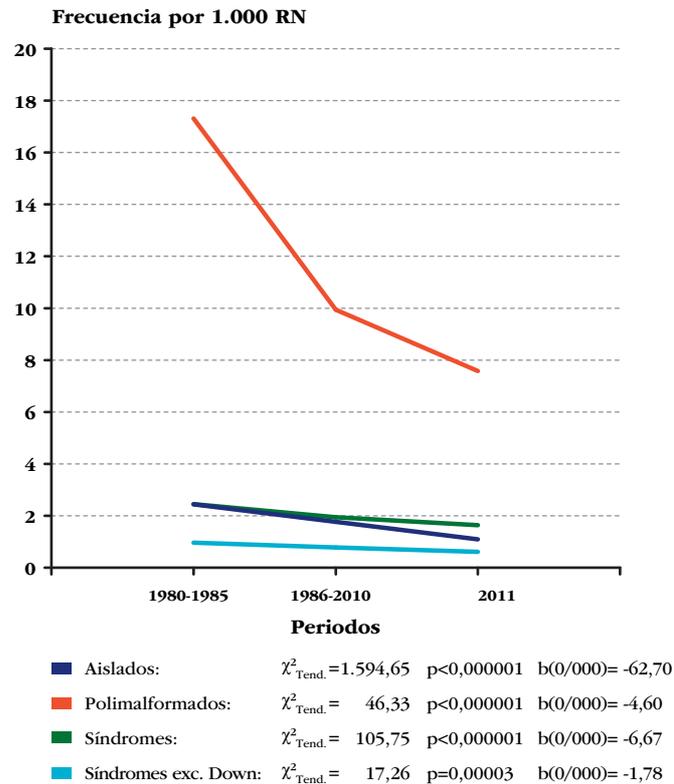
## 2. Análisis por tipo de presentación clínica

En la Tabla 1 se muestra la distribución del total de niños recién nacidos con defectos congénitos (40.329), en los tres grandes grupos de presentación clínica: aislados, polimalformados y síndromes, descritos en el Cuadro 2. Los porcentajes de los tres siguen siendo casi idénticos a los del año pasado. En la Gráfica 2, se muestra la distribución temporal (considerando tres periodos de tiempo) de la frecuencia de los grupos de la Tabla 1. La tendencia decreciente de todos estos grupos sigue siendo muy similar a la de los años anteriores. Igualmente, cuando del grupo de síndromes se excluye el síndrome de Down (trisomía 21), la tendencia muestra un descenso muy ligero ( $b = -1,78$ ), pero estadísticamente significativo porque la muestra es muy grande. El grupo de niños con un solo defecto congénito (Aislados), que además es el más numeroso, sigue mostrando la mayor disminución secular. De hecho, en el Boletín del año 2010 (que incluía datos hasta el año 2009), el descenso medio registrado al pasar de un período al siguiente fue de 58,23 casos menos por cada 10.000 nacimientos, en el Boletín del año 2011 pasó a ser de 57,34 por 10.000, y en este último año, se cuantifica en 62,70 casos menos por cada 10.000 nacimientos. Dicho descenso se debe fundamentalmente al impacto de las IVE tras la detección prenatal de ciertos defectos.

Tabla 1. Distribución por tipo de presentación clínica de los niños con defectos congénitos registrados en el período analizado

Grupos	Período 1980-2011	
	N.º	%
Aislados	29.808	73,91
Polimalformados	5.476	13,58
Síndromes	5.045	12,51
<b>Total niños con defectos congénitos</b>	<b>40.329</b>	<b>100</b>

Gráfica 2. Distribución temporal de la frecuencia de niños recién nacidos con defectos congénitos por tipo de presentación clínica



### 3. Análisis específico de una serie de defectos por tipo de presentación clínica, que es importante para el diagnóstico prenatal ecográfico

La presentación clínica de cada uno de los 17 tipos de defectos que se vienen estudiando cada año se muestra en la [Tabla 2](#), incluyendo los casos en los que el defecto es secundario a otro, además de los grupos de presentación clínica que se detallan en el [Cuadro 2](#). Reconocer esos defectos secundarios es importante, porque no son alteraciones intrínsecas del desarrollo embrionario (es decir, que no son debidos a modificaciones de las inducciones morfogenéticas), sino que su alteración fue causada como consecuencia de la existencia de una auténtica malformación primaria del desarrollo embrionario. En la [Tabla 2](#) se aprecia que hay seis defectos secundarios, aunque con diferentes frecuencias: un caso de anencefalia, cinco casos de anoftalmía, uno de labio leporino con/sin paladar afectado, y 3 casos de reducción de extremidades, todos ellos secundarios a (y producidos por) bridas amnióticas, por lo que su desarrollo morfológico inicial fue normal, y entre esos defectos secundarios, los más frecuentes son: la hidrocefalia, que en el 17,31% de los casos fue secundaria a la existencia de espina bífida, y la fisura del paladar, que fue secundaria a una hipoplasia mandibular en el 16,97% de los casos. Es decir, que si se detecta una mandíbula muy pequeña, se debe descartar si el paladar está fisurado, o si se observa hidrocefalia se debe descartar disrafismo espinal porque un buen porcentaje de casos son debidos a espina bífida.

Por otra parte, la [Tabla 2](#) también muestra la frecuencia con la que cada una de esas 17 malformaciones se presenta asociada a otros defectos en el mismo niño, ya sea configurando diversos síndromes o dentro de un cuadro polimalformativo inespecífico, o bien siendo la única que tiene el niño (aislada). Esta es una información que tiene gran importancia para el diagnóstico prenatal ecográfico, ya que cuando se detecta alguna de estas malformaciones, saber si se asocia con mucha (o muy poca) frecuencia a otras, ayuda a la hora de realizar el despistaje de otras alteraciones que se deben descartar, así

como valorar la gravedad de lo que se observa. Estos aspectos son muy importantes para la información que se debe dar a la pareja, incluyendo el potencial pronóstico. Por ejemplo, si se detecta un encefalocele, es muy probable que existan otras alteraciones, porque éste se asocia a otros defectos (en polimalformados o síndromes) en el 64,83% de los casos.

**Tabla 2. Distribución de 17 defectos congénitos seleccionados, por tipo de presentación clínica (aislados, secundarios a otros defectos, polimalformados y síndromes). Período: 1980-2011**

Malformación	Aislados (a)		Secundarios		Polimalformados		Síndromes		Total (b)
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	
Anencefalia	291	87,65	1	0,30	36	10,84	4	1,20	332
Espina bífida	514	76,15	0	0,00	125	18,52	36	5,33	675
Encefalocele	51	35,17	0	0,00	61	42,07	33	22,76	145
Hidrocefalia	172	18,05	165	17,31	384	40,29	232	24,34	953
Anoftalmía o microftalmía	48	10,86	5	1,13	238	53,85	151	34,16	442
Anotia/Microtia (c)	234	58,21	0	0,00	130	32,34	38	9,45	402
Fisura paladar	550	47,37	197	16,97	272	23,43	142	12,23	1.161
Labio Leporino ± fis.paladar	1.017	73,70	1	0,07	238	17,25	124	8,99	1.380
Atresia/estenosis de esófago	264	52,28	0	0,00	189	37,43	52	10,30	505
H. diafragmática	283	65,81	0	0,00	121	28,14	26	6,05	430
Atresia/estenosis de ano/recto	243	43,63	0	0,00	259	46,50	55	9,87	557
Hipospadias	3.528	87,94	0	0,00	410	10,22	74	1,84	4.012
Onfalocele	118	46,27	0	0,00	85	33,33	52	20,39	255
Gastrosquisis	117	91,41	0	0,00	10	7,81	1	0,78	128
Reducción de extremidades	773	50,46	3	0,20	493	32,18	263	17,17	1.532
Defecto de la pared corporal (d)	7	18,42	0	0,00	31	81,58	0	0,00	38
Agnesia renal bilateral	48	53,33	0	0,00	38	42,22	4	4,44	90

(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.

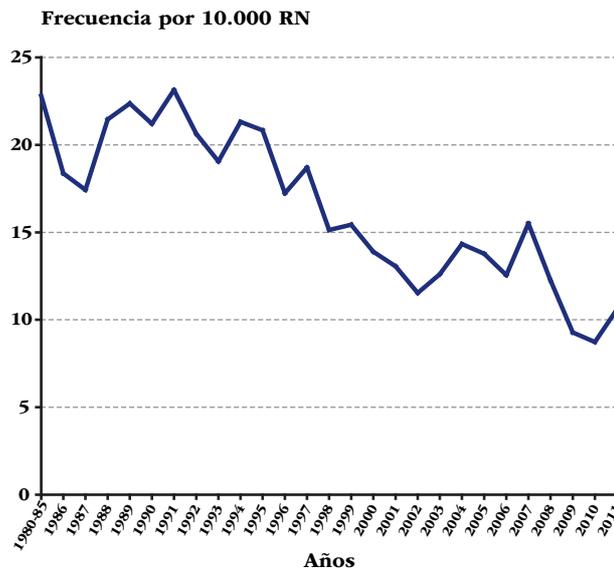
(d) Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

#### 4. Gravedad en la expresión clínica y su evolución secular

Las malformaciones físicas graves son las que mejor se detectan por ecografía prenatal, por lo que son las más susceptibles de que el embarazo termine en una IVE. Estas malformaciones se producen en el periodo embrionario, que corresponde a las primeras 10 semanas de amenorrea (que son ocho de gestación, contando desde el día de la fecundación). Sin embargo, desde el punto de vista de la Dismorfología, estas ocho semanas de gestación no son iguales en cuanto a la gravedad de las alteraciones del desarrollo. Así, durante las cuatro primeras semanas de embarazo, es cuando se produce la diferenciación celular y los movimientos que dan lugar a la formación de los primordios de todos los órganos, y este periodo se considera el de la Blastogénesis. Cualquier alteración del desarrollo que se produzca en estas cuatro semanas, va a dar lugar a malformaciones muy graves y, con frecuencia afectando a múltiples órganos y sistemas, por lo que muchas son letales. Esto da lugar a muchos abortos tan precoces, que la madre no llega a saber que estuvo embarazada. Sin embargo, también se producen múltiples malformaciones no letales, y derivadas de las tres hojas embrionarias. Las cuatro semanas siguientes (desde la 4ª a la 8ª desde la fecundación) son el periodo de organogénesis, porque es durante el que los primordios desarrollados durante la blastogénesis se desarrollan, finalizando la morfogénesis y dando paso al periodo fetal. Como es lógico, las alteraciones de la blastogénesis que no terminaron en abortos precoces, son las que mejor se detectan mediante el diagnóstico prenatal ecográfico y son más susceptibles, como ya se ha indicado, de terminar en una IVE. En la **Gráfica 3** se aprecia la tendencia

decreciente a lo largo del tiempo de la frecuencia de los defectos blastogénicos, aunque con oscilaciones que pueden tener varias explicaciones: a) durante los primeros años, por la lenta incorporación a las técnicas de diagnóstico prenatal y de realización de las IVE, de las diferentes comunidades autónomas; b) por el impacto de la población inmigrante, especialmente en los años más recientes; c) por efecto de algunas medidas preventivas (como la utilización periconcepcional del ácido fólico); d) por la mejora en el cuidado del embarazo; e) por el aumento de los conocimientos sobre cómo se debe planificar el embarazo para favorecer el mejor desarrollo fetal, entre otras posibles razones.

Gráfica 3. Distribución anual de la frecuencia de niños recién nacidos con algún defecto blastogénico



Prueba de tendencia lineal:

$$\chi^2_{Tend.} = 278,37 \quad p < 0,000001 \quad b(0/000) = -0,50$$

$$\chi^2_{Desv.} = 53,86 \quad p = 0,0007$$

En esta misma Gráfica 3 también se observa que en el año 2011 parece que se ha ralentizado la tendencia de disminución, observándose un ligero repunte tras 3 años de descenso importante. Sin embargo, la frecuencia registrada en 2011 no difiere significativamente de la observada en el año anterior, si bien mantendremos la vigilancia a este respecto en futuros análisis.

## 5. Análisis etiológico

La distribución etiológica de los 40.329 recién nacidos con defectos congénitos, según las diferentes categorías de causas (Cuadro 4), se muestra en la Tabla 3. Es importante aclarar que no todos los casos en los que se conoce la causa son síndromes, ya que hay malformaciones aisladas que son producidas por mutaciones de genes dominantes, recesivos o de otro tipo. En esta misma tabla se muestra también el grupo considerado de causa desconocida, que representa el 57,98% del total. No obstante, si en este grupo incluimos los pacientes con defectos de causa multifactorial, el porcentaje asciende al 78,17% en los datos registrados hasta el año 2011 (este Boletín), muy similar a la de los años anteriores (78,21% en los del año 2009, y 78,18% hasta 2010)<sup>1,2</sup>. Esta similitud se produce también en el porcentaje de los que tienen causa genética: 20,46% hasta el año 2009, 20,47% hasta 2010, y 20,46 en éste análisis (hasta 2011). Esperaríamos que el porcentaje de los síndromes cromosómicos debería ser diferente a lo largo del tiempo, pero cuando lo analizamos en los tres últimos años observamos que en el año 2009<sup>2</sup> fue de 8,79%, en el 2010<sup>1</sup> fue también 8,79%, y en el 2011 ha sido el 8,76% (en este Boletín). Si las alteraciones cromosómicas numéricas las separamos de las estructurales, el porcentaje de las primeras muestra una ligera disminución,

ya que en los mismos tres últimos años ha sido el 95,24%, 93,33%, y 83,33% en el año 2011. No obstante, esas variaciones no están producidas sólo por el diagnóstico prenatal, sino por otros factores que también modifican las otras causas genéticas. Así, aunque es cierto que muchos embarazos de trisomías 13, 18 y 21 (las anomalías numéricas más frecuentes) terminan en una IVE, con el continuo incremento de la utilización de las nuevas técnicas de citogenética molecular y de análisis de mutaciones, también se empiezan a modificar las frecuencias de otros síndromes genéticos. Esas posibilidades tecnológicas, no sólo aumentan la capacidad de diagnóstico postnatal, sino también prenatal y, por tanto, afectan a la proporción de gestaciones susceptibles de IVE, y en consecuencia modifican el porcentaje total de los diferentes síndromes. No obstante, también hay que considerar que las alteraciones que se detectan al nacimiento, tienen frecuencias muy bajas (individualmente, son menores de 0,3 por 10.000), como veremos más adelante.

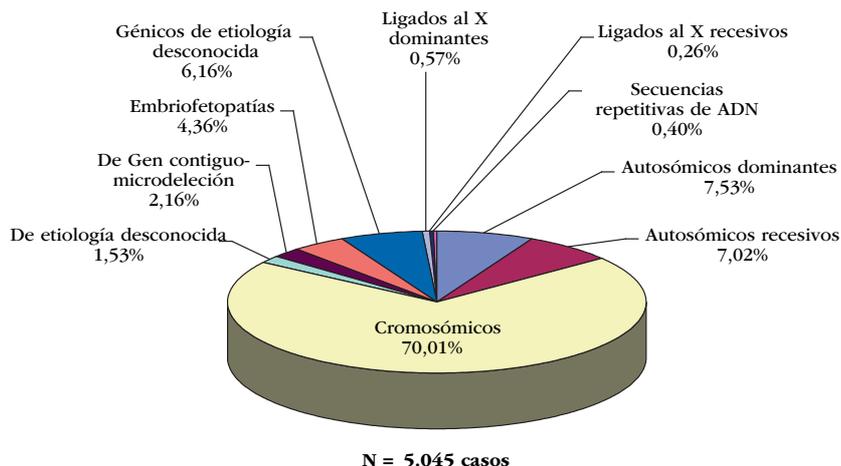
**Tabla 3. Distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida**

Causas	Período 1980-2011	
	N.º	%
<b>GENÉTICA</b>		
Autosómica dominante	2.169	5,38
Autosómica recesiva	724	1,80
Gen contiguo-microdelección	109	0,27
Sínd. Secuencias repetitivas de ADN	20	0,05
Otras etiologías génicas	1.697	4,21
Cromosómica	3.532	8,76
<b>Total de causa genética</b>	<b>8.251</b>	<b>20,46</b>
<b>AMBIENTAL</b>		
Alcohol	45	0,11
Diabetes	71 *	0,18
Infecciones	34	0,08
Medicamentos	69 *	0,17
Otros factores ambientales	335	0,83
<b>Total de causa ambiental</b>	<b>553 *</b>	<b>1,37</b>
<b>MULTIFACTORIAL</b>	<b>8.143</b>	<b>20,19</b>
<b>CAUSA DESCONOCIDA</b>	<b>23.382</b>	<b>57,98</b>
<b>GRAN TOTAL</b>	<b>40.329</b>	<b>100</b>

(\*) Un recién nacido tiene Embriofetopatía por diabetes materna y por exposición prenatal a Carbamazepina.

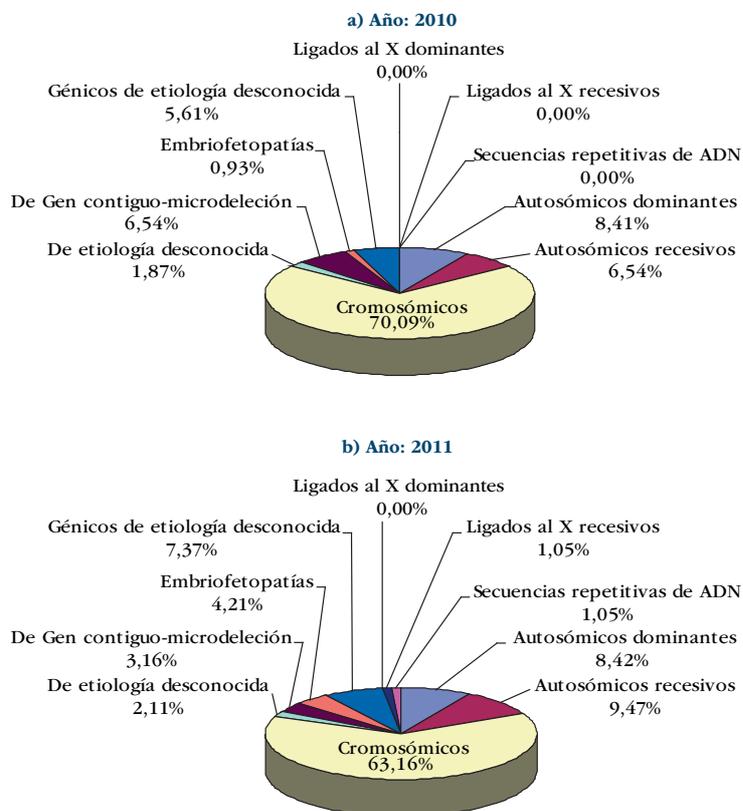
En la **Gráfica 4** se distribuye el total de los 5.045 casos en los que se diagnosticó algún síndrome, distribuidos por el tipo de etiología. Como se puede apreciar, las alteraciones cromosómicas de cualquier tipo, siguen siendo el grupo mayoritario, representando el 70,01% del total de niños con síndromes. Le siguen, aunque muy de lejos (cerca de 10 veces menos), los síndromes de causa mendeliana dominantes y recesivos, que representan el 7,53% y el 7,02%, respectivamente, del total. Sin embargo, los datos de este Boletín, que incluyen los registrados hasta el año 2011, deben considerarse como provisionales, porque algunos de los niños con defectos nacidos en este último año, siguen pendientes de ciertos estudios para llegar al diagnóstico definitivo, como se aprecia en la gráfica siguiente.

Gráfica 4. Distribución causal de los niños recién nacidos diagnosticados con síndromes (N= 5.045 casos)

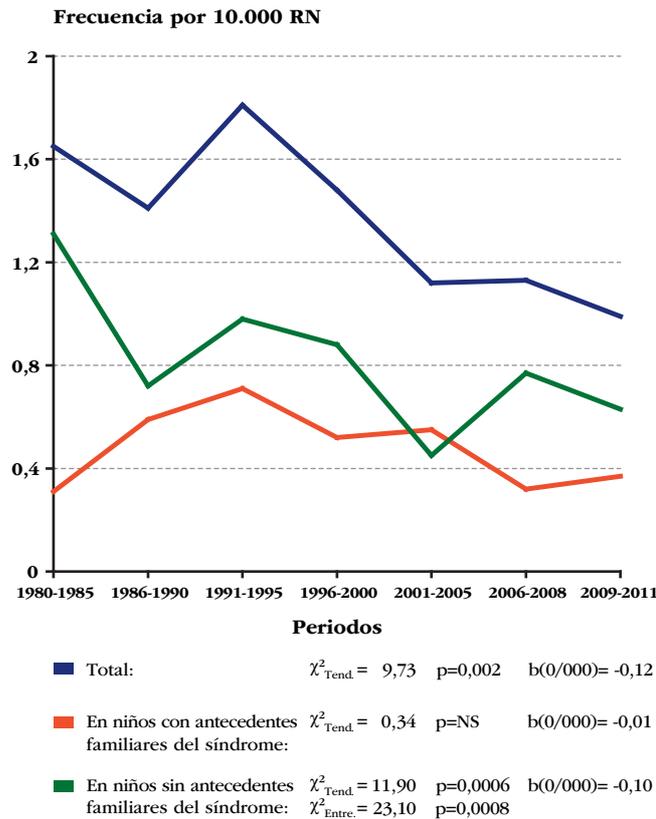


En la Gráfica 5 se muestran dos figuras con la misma estructura de la Gráfica 4, pero incluyendo sólo los datos de los 107 niños diagnosticados de algún síndrome en el año 2010 (Gráfica 5a) y los 95 que ya se han diagnosticado entre los casos del año 2011 (Gráfica 5b). Así, comparando las dos figuras de la Gráfica 5, se observa que en los datos del último año (Gráfica 5b), se ha producido un descenso en los síndromes cromosómicos. Este descenso se puede atribuir a dos causas; a) por la mayor capacidad de detección prenatal de alteraciones cromosómicas, lo que genera un mayor efecto de las IVE; b) porque todavía hay niños nacidos en los últimos meses del año 2011 cuyos estudios citogenéticos y moleculares, junto a otras pruebas necesarias, aún no se han finalizado, como se ha comentado antes.

Gráfica 5. Distribución causal de los niños recién nacidos diagnosticados con síndromes en los dos últimos años

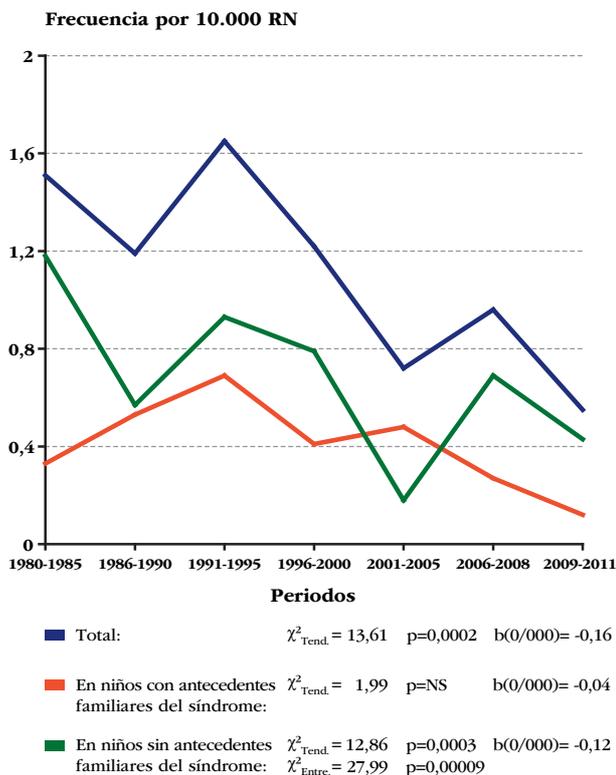


Gráfica 6. Distribución temporal de la frecuencia de niños con síndromes autosómicos dominantes

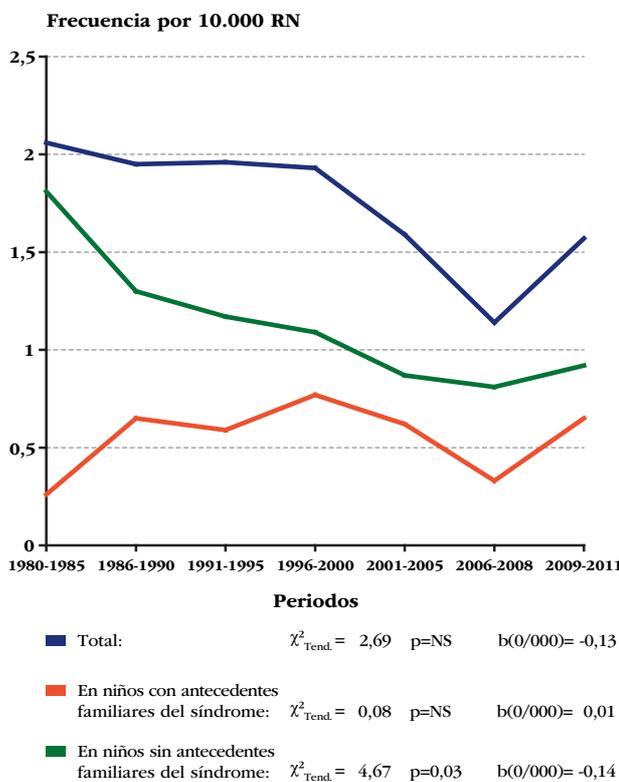


En la **Gráfica 6** se han representado las tendencias a lo largo del tiempo (en grupos de años) de las frecuencias del total de los 373 casos con síndromes autosómicos dominantes. Esta gráfica tiene tres líneas, una para el total de casos, y otras dos que representan los niños con el dato especificado sobre antecedentes familiares del síndrome. En 136 niños, existía recurrencia familiar del síndrome, y 224 no tenían antecedentes familiares. Aunque todas las tendencias disminuyen significativamente, en los niños sin antecedentes familiares la frecuencia es mayor en todos los periodos de tiempo, menos en uno. Esta gráfica la hemos separado en dos, según la edad del padre. La **Gráfica 6a** para los casos en los que la edad paterna era menor de 35 años, y la **Gráfica 6b** para los mayores de 34 años. En la **Gráfica 6a** se aprecia que el descenso desde el periodo base es muy similar al de la grafica anterior correspondiente al total de casos, aunque con oscilaciones. Sin embargo, en la **Gráfica 6b** se observa claramente que la frecuencia de los casos sin antecedentes familiares del síndrome (que era más oscilante en la **Gráfica 6a**), muestra una tendencia lineal descendente (y estadísticamente significativa), a pesar de lo cual, sus valores en todos los periodos de tiempo estudiados son superiores a los de los niños con recurrencia familiar. De hecho, en el periodo base, la frecuencia de estos síndromes en el grupo sin antecedentes familiares e hijos de padres de más de 34 años, fue 6,96 veces superior a la de los que sí tenían antecedentes (1,81 versus 0,26), mientras que en los dos últimos periodos de tiempo incluidos en la gráfica fue, respectivamente, 2,55 veces superior (0,81 versus 0,33) y 1,42 veces más elevada (0,92 versus 0,65) que la frecuencia registrada para el grupo que sí tenía antecedentes. Estos datos documentan, una vez más, la relación entre las mutaciones dominantes y la edad creciente del padre.

Gráfica 6a. Distribución temporal de la frecuencia de niños con síndromes autosómicos dominantes, en los que la edad paterna era menor de 35 años

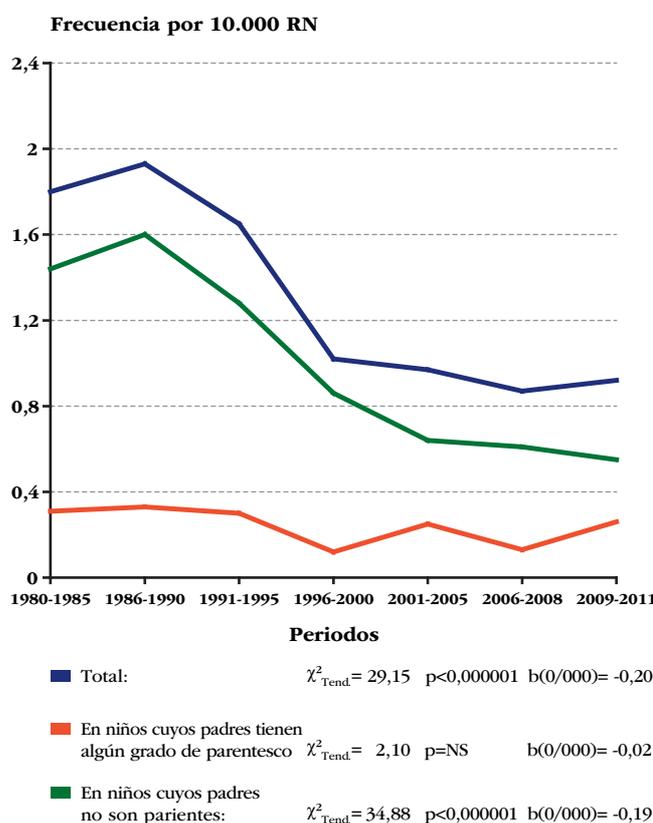


Gráfica 6b. Distribución temporal de la frecuencia de niños con síndromes autosómicos dominantes, en los que la edad paterna era mayor de 34 años



En cuanto a los niños con estos síndromes dominantes y con antecedentes en la familia, no existe tendencia decreciente y las oscilaciones no son estadísticamente significativas. Esta gráfica puede estar influida por dos aspectos: a) la baja frecuencia de familias en las que se observa recurrencia de síndromes dominantes, y b) que en familias en las que sí hay antecedentes familiares del síndrome en cuestión, los padres, al conocer estos síndromes y sus implicaciones, deciden continuar con el embarazo aunque la patología se detecte prenatalmente. Sin embargo, en las familias sin antecedentes suele preocuparles más y pueden decidir con más frecuencia interrumpir la gestación. Una situación similar se observa en la [Gráfica 7](#), que representa la distribución de la frecuencia a lo largo de los mismos periodos de tiempo, de los niños con síndromes recesivos. La frecuencia de estos síndromes en el grupo cuyos padres no son parientes entre sí, muestra una tendencia decreciente a lo largo del tiempo, aunque se ha ralentizado en los tres últimos periodos. Sin embargo, la frecuencia de los niños con síndromes autosómicos recesivos cuyos padres son consanguíneos, aunque ha estado sujeta a algunas oscilaciones, éstas son muestrales y sin significación estadística. Las variaciones de los últimos periodos, podrían estar influidas por los grupos de población inmigrante, sobre todo por la mayor consanguinidad. Para tratar de confirmarlo analizamos estas distribuciones por diferentes grupos étnicos.

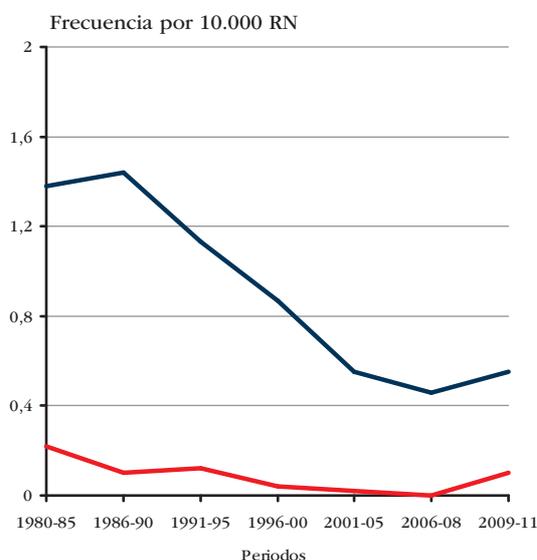
Gráfica 7. Distribución temporal de la frecuencia de niños con síndromes autosómicos recesivos



En la [Gráfica 7a](#) se muestra la distribución temporal de las frecuencias de síndromes autosómicos recesivos entre los niños cuyos padres son consanguíneos y no consanguíneos en los diferentes grupos étnicos. Como es lógico, las dos etnias más frecuentes son la blanca autóctona, y la gitana, por lo que sus gráficas muestran menos oscilaciones que las de los otros grupos; por ello, hemos añadido los datos en la [Tabla 4](#), para mayor claridad. Desde que la etnia gitana se incorporó al Sistema Sanitario, no sólo redujeron el número de hijos, sino que también en ella se constata el impacto de las IVE, como se aprecia en la [Gráfica 7a](#).

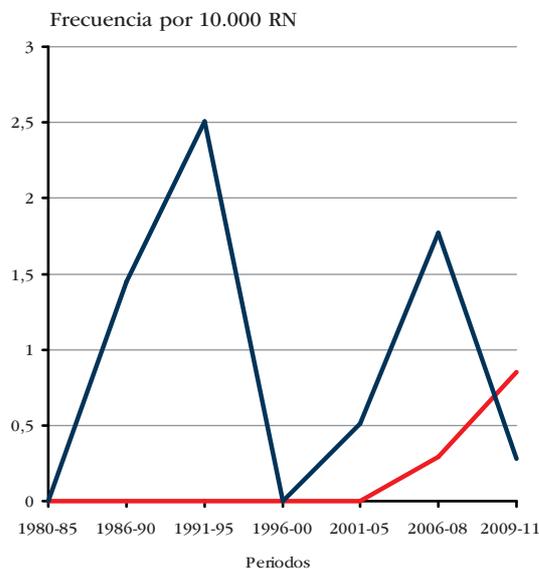
Gráfica 7a. Distribución temporal de la frecuencia de niños con síndromes autosómicos recesivos en el ECEMC por tipos de etnias

**BLANCA AUTÓCTONA**



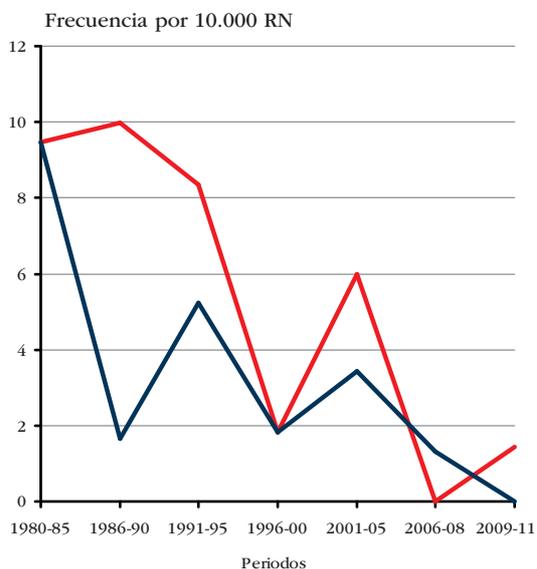
— Padres con algún grado de parentesco:  
 $\chi^2_{tend} = 7,52$ ;  $p = 0,006$ ;  $b(0/000) = -0,03$   
 — Padres que no son parientes:  
 $\chi^2_{tend} = 30,04$ ;  $p < 0,000001$ ;  $b(0/000) = -0,19$

**BLANCA EXTRANJERA**



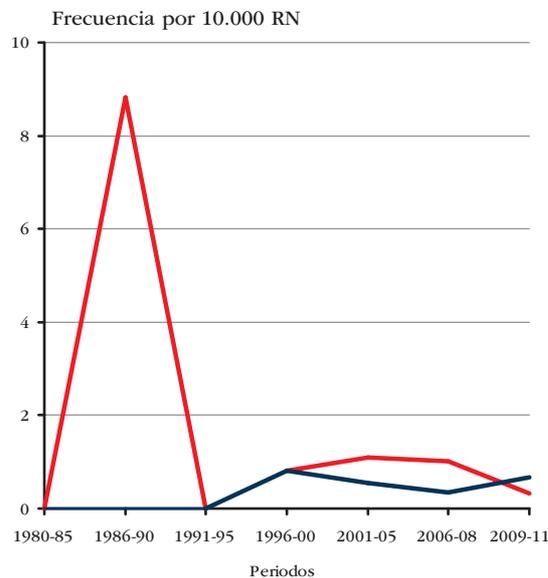
— Padres con algún grado de parentesco:  
 $\chi^2_{tend} = 4,73$ ;  $p = 0,003$ ;  $b(0/000) = 0,16$   
 — Padres que no son parientes:  
 $\chi^2_{tend} = 0,26$ ;  $p = NS$ ;  $b(0/000) = -0,07$

**GITANA**



— Padres con algún grado de parentesco:  
 $\chi^2_{tend} = 9,67$ ;  $p = 0,002$ ;  $b(0/000) = -1,65$   
 — Padres que no son parientes:  
 $\chi^2_{tend} = 5,63$ ;  $p = 0,02$ ;  $b(0/000) = -0,98$

**RESTO**



— Padres con algún grado de parentesco:  
 $\chi^2_{tend} = 1,14$ ;  $p = NS$ ;  $b(0/000) = -0,23$   
 — Padres que no son parientes:  
 $\chi^2_{tend} = 0,08$ ;  $p = NS$ ;  $b(0/000) = 0,05$

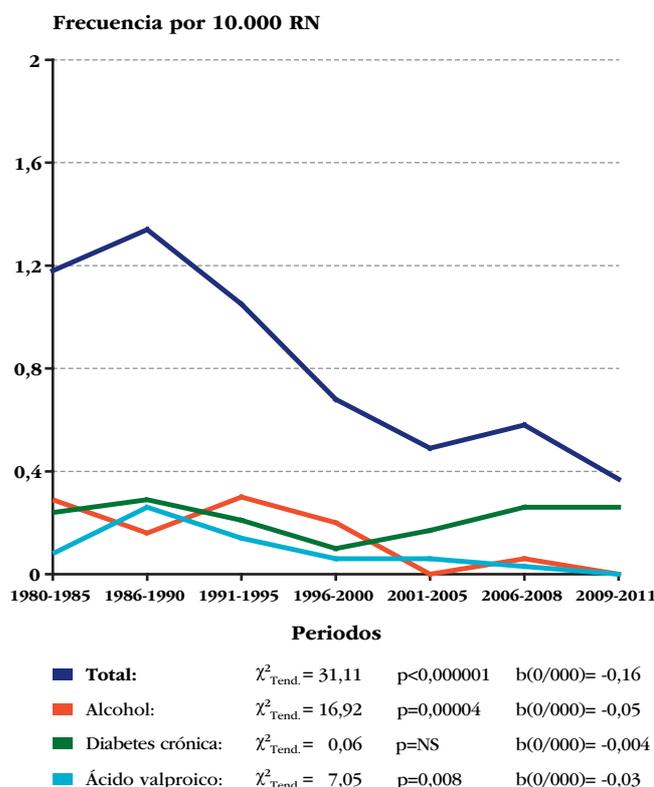
**Tabla 4.** Frecuencias de consanguinidad entre los padres de los recién nacidos con síndromes autosómicos recesivos de distintos grupos étnicos, distribuidos por periodos de años, por cada 10.000 nacimientos

Periodos años	Frecuencias							
	Blanca autóctona		Blanca extranjera		Gitana		Otras	
	Cons.	No cons.	Cons.	No cons.	Cons.	No cons.	Cons.	No cons.
(PB) 1980-1985	0,22	1,38	0,00	0,00	9,46	9,46	0,00	0,00
1986-1990	0,10	1,44	0,00	1,45	9,98	1,66	8,83	0,00
1991-1995	0,12	1,13	0,00	2,51	8,36	5,23	0,00	0,00
1996-2000	0,04	0,87	0,00	0,00	1,83	1,83	0,82	0,82
2001-2005	0,02	0,55	0,00	0,51	6,00	3,43	1,10	0,55
2006-2008	0,00	0,46	0,29	1,77	0,00	1,31	1,01	0,34
2009-2011	0,10	0,55	0,85	0,28	1,43	0,00	0,33	0,66
<b>TOTAL CASOS</b>	<b>21</b>	<b>224</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>28</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>6</b>

PB: Período basal.

Por último, en la **Gráfica 8**, se muestran las tendencias de las frecuencias de los niños en los que se determinó que tenían una embriofetopatía por alcohol, ácido valproico o diabetes crónica materna, que son las más frecuentes. Aunque la gráfica para el caso de la diabetes parece que se está incrementando en los últimos años, las diferencias no son estadísticamente significativas, ni siquiera para el análisis entre los diferentes puntos.

**Gráfica 8.** Distribución temporal de la frecuencia de niños recién nacidos con las embriofetopatías más frecuentes



En cuanto a la frecuencia de los distintos síndromes, en las **Tablas 5 a 10** se muestran las de todos ellos distribuidos por etiología, y por orden alfabético, para facilitar la búsqueda de un síndrome determinado. Además, se ha substituido la localización génica de los síndromes que se venía proporcionando en este capítulo del Boletín, por el número

que tienen asignado en la base de datos «On-line Mendelian Inheritance in Man» (OMIM)<sup>10</sup>. Cuando existe heterogeneidad genética, se enumeran sus distintas formas, a continuación dos puntos y el número OMIM correspondiente a cada tipo. Las variaciones en las frecuencias que se observan en todas estas tablas, en especial los totales, se encuentran muy influidas por tres aspectos: 1) la bajísima frecuencia que tienen individualmente cada uno de estos síndromes; 2) la posibilidad de realizar una IVE tras ser diagnosticados prenatalmente, y 3) las mayores facilidades existentes para establecer su diagnóstico.

En la **Tabla 5** se incluyen los síndromes autosómicos dominantes, siendo los cinco más frecuentes los mismos de los años anteriores (Acondroplasia, Adams-Oliver, Apert, Crouzon, y Treacher-Collins). Sin embargo, en relación con el año pasado, el total sólo se ha incrementado en 8 casos, y la Acondroplasia y el Treacher-Collins, sólo han aumentado con un paciente más. Por ello, el total ha pasado de 365 hasta el año 2010<sup>1</sup> al actual de 373 niños con estos síndromes. No obstante, la frecuencia total prácticamente se mantiene en relación con el Boletín del año pasado, que fue 1,378 por 10.000 nacimientos<sup>1</sup>, y en el 2011 es de 1,364 por 10.000. En cuanto a los síndromes recesivos (**Tabla 6**) los cuatro más frecuentes siguen siendo: el Adrenogenital (que aumentó en 1 caso), el Meckel-Gruber, la poliquistosis renal (que aumentó este año en 3 casos) y el Smith-Lemli-Opitz. El total de esta tabla ha aumentado este año en 13 casos, y también se sigue manteniendo su frecuencia (que ha pasado de 1,299 a 1,305 por 10.000 nacimientos). Los síndromes que son debidos a otras etiologías génicas (**Tabla 7**) se han incrementado en 9 casos, y la frecuencia ha pasado de 1,386 a 1,375 por 10.000 nacimientos.

La **Tabla 8**, contiene los casos que clásicamente se denominaron como síndromes de gen contiguo-microdelección, más otros en los que, con las nuevas tecnologías, se han identificado microdelecciones, microduplicaciones, imprinting o disomía uniparental. El año pasado esta tabla incluía 113 casos, lo que suponía una frecuencia de 0,427 por 10.000, y en este año son 119 casos manteniendo prácticamente la frecuencia (0,435 por 10.000 nacimientos).

**Tabla 5. Síndromes autosómicos dominantes por 10.000 RN (1980-2011)**

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Aase	105650	1	0,004
Acondrogénesis tipo II	200610	3	0,011
Acondroplasia	100800	61	0,223
Acondroplasia con mutación en FGFR3	100800	1	0,004
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado	—	1	0,004
Adams-Oliver	100300	15	0,055
Afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite (descrito por Martínez-Frías)	600384	1	0,004
Agnesia-displasia urogenital	191830	1	0,004
Albinoidismo	126070	1	0,004
Aniridia	106210	1	0,004
Aniridia-plus	—	1	0,004
Apert	101200	20	0,073
Apert con mutación en gen FGFR2	101200	1	0,004
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A (Síndrome de Gordon-camptodactilia, paladar hendido y pie zambo)	114300	5	0,018
Atelosteogénesis tipo I	108720	1	0,004
Beals	121050	5	0,018
Blefarofimosis, blefaroptosis y epicantus	I:110100	5	0,018
Branquio-óculo-facial	113620	1	0,004
Branquio-oto displasia	1:602588 2:120502 3:608389	1	0,004
Branquio-oto-renal	1:113650 2:610896	1	0,004

Tabla 5. Síndromes autosómicos dominantes por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Braquidactilia tipo A-1	112500	2	0,007
Braquidactilia tipo B	1:113000 2:611377	3	0,011
Braquidactilia tipo C	113100	5	0,018
Cardio-facio-cutáneo (CFC)	115150	1	0,004
Crouzon	123500	25	0,091
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	608958	1	0,004
Descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	1:119100	1	0,004
Discondrosteosis de Leri-Weill	127300	1	0,004
Disostosis cleido-craneal	119600	12	0,044
Disostosis espóndilo-costal	122600	2	0,007
Displasia de Kniest	156550	1	0,004
Displasia espóndilo-epifisaria dominante	183900	3	0,011
Displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	—	1	0,004
Displasia tanatofórica de tipo no determinado	I:187600 II:187601	8	0,029
Displasia tanatofórica tipo I con mutación K650E (correspondiente a displasia tanatofórica tipo II)	187600	1	0,004
Displasia tanatofórica tipo I con mutación R248C	187600	1	0,004
Displasia tanatofórica tipo I sin estudio molecular	187600	10	0,037
Displasia tanatofórica tipo II sin estudio molecular	187601	4	0,015
Ectrodactilia + alteraciones ectodérmicas, de tipo no determinado, autosómico dominante	—	1	0,004
Ectrodactilia-aplasia de peroné/cúbito	113310	1	0,004
EEC tipo 3 con mutación en gen TP63	604292	1	0,004
EEC tipo no determinado	I:129900 III:604292	1	0,004
Enanismo campomélico	114290	10	0,037
Enfermedad de Rendu-Osler tipo 2	600376	1	0,004
Epidermolisis bullosa autosómica dominante de tipo no determinado	131750; 131850; 131800; 131900; 132000; 131760; 131960	2	0,007
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Bart (con aplasia de cutis)	—	1	0,004
Epidermolisis bullosa simple	I:131950 II:131900 131760 131960 131800	2	0,007
Epidermolisis bullosa simple tipo II (Koebner)	131900	1	0,004
Eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa	113800	1	0,004
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	191100	9	0,033
Exostosis múltiples tipo no determinado	I:133700 II:133701 III:600209	1	0,004
Freeman-Sheldon (Artrogriposis distal DA2A)	193700	3	0,011
Greig	175700	5	0,018
Hay-Wells	106260	3	0,011
Hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	I:145980 II:145981 III:600740	1	0,004
Holt-Oram	142900	4	0,015
Holt-Oram por duplicación de todos los exones de TBX5	142900	1	0,004

Tabla 5. Síndromes autosómicos dominantes por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Ictiosis vulgar o simple	146700	1	0,004
Kabuki	147920	4	0,015
Kingston	120433	3	0,011
Klein-Waardenburg	148820	1	0,004
Laurin-Sandrow	135750	1	0,004
Linfedema hereditario tipo IA (Enfermedad de Milroy)	153100	2	0,007
Mano-pie-genital	140000	1	0,004
Marfan (aracnodactilia)	154700	4	0,015
Microftalmía-catarata	1:156850 3:302300 4:610426	2	0,007
MMT (Feingold) (microcefalia, fistula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	164280	2	0,007
Muenke	602849	1	0,004
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	162200	3	0,011
Noonan	1:163950 3:609942 4:610733 5:611553 6:613224 7:613706	5	0,018
Noonan con mutación en gen PTPN11	163950	2	0,007
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II A	166210	3	0,011
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado	I:166200 IV:166220 IIA:166210	4	0,015
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	166200	7	0,026
Paquioniquia	I:167200 II:167210	1	0,004
Pfeiffer sin estudio molecular	101600	7	0,026
Poliquistosis renal del adulto	I:173900 II:613095 III:600666	3	0,011
Proteus	176920	1	0,004
Pseudoartrosis de clavícula	118980	1	0,004
Pterigium poplíteo	119500	2	0,007
Saethre-Chotzen	101400	4	0,015
Sinostosis radiohumeral autosómica dominante	143050	1	0,004
Sorsby	120400	1	0,004
Stickler tipo no determinado	I:108300 II:604841 III:184840	3	0,011
Townes-Bröcks	107480	10	0,037
Treacher-Collins	154500	19	0,069
Triada de Currarino	176450	1	0,004
Van Der Woude	I:119300 II:606713	3	0,011
Waardenburg tipo I	193500	2	0,007
Waardenburg tipo no determinado	I:193500 IIA:193510 IIB:600193 IIC:606662 IID:608890 IIE:611584 III:148820 IVB:613265 IVC:613266	10	0,037
<b>Total de síndromes autosómicos dominantes</b>		<b>373</b>	<b>1,364</b>

Tabla 6. Síndromes autosómicos recesivos por 10.000 RN (1980-2011)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
3M	273750	2	0,007
Acidemia metilmalónica	251000	2	0,007
Acidemia propiónica	606054	1	0,004
Acidosis láctica	245400	1	0,004
Acondrogénesis tipo I-A	200600	1	0,004
Acrocallosal	200990	2	0,007
Adrenogenital	201910	47	0,172
Aicardi-Goutieres 4	610333	1	0,004
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado	IA:203100 IB:606952 II:203200 III:203290 IV:606574	7	0,026
Al-Gazali con mutación en FREM 1	609465	1	0,004
Anemia de Fanconi tipo no determinado	227650	2	0,007
Atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia	243605	2	0,007
Bartsocas-Papas (Pterigium poplíteo recesivo letal)	263650	1	0,004
Bowen-Conradi	211180	2	0,007
C (trigonocefalia de Opitz)	211750	2	0,007
Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica)	226730	5	0,018
Carpenter	201000	1	0,004
Casamassima	271520	5	0,018
CDG (Defecto congénito de glicosilación) tipo no determinado	1A:212065 1B:602579 1C:603147 1D:601110 1E:608799 1F:609180 1G:607143 1H:608104 1I:607906 1J:608093 1K:608540 1L:608776 1M:610768 1N:612015 1O:612937 1P:613661 1Q:612379 2A:212066 2B:606056 2C:266265 2D:607091 2E:608779 2F:603585 2G:611209 2H:611182	3	0,011
Cerebro-hepato-renal (Zellweger)	214100	9	0,033
COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético)	214150 610756 610758	1	0,004
Condrodysplasia punctata rizomélica recesiva	I:215100 II:222765 III:600121	4	0,015
Costilla corta-polidactilia descrito por Martínez-Frías	—	2	0,007
Costilla corta-polidactilia tipo no determinado	I:263530 II:263520 III:263510 IV:269860	4	0,015
De «Cartilage-hair hypoplasia» (McKusick)	250250	1	0,004
De persist. deriv. müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof.)	235255	2	0,007
Defecto congénito de glicosilación tipo Ij	608093	1	0,004
Déficit de 3-Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga	609016	1	0,004
Déficit de beta-cetotiolasa	203750	1	0,004
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado Autosómica Recesiva	—	1	0,004
Descrito por Cumming	211890	2	0,007

Tabla 6. Síndromes autosómicos recesivos por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado	277300 608681 609813 613686	2	0,007
Disostosis espónilo-torácica (Jarcho Levin)	277300	6	0,022
Displasia cifomélica	211350	1	0,004
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	—	1	0,004
Displasia mesomélica tipo Langer	249700	4	0,015
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama	253800	1	0,004
Dyggve-Melchior-Clausen / Smith-McCort	223800 607326	1	0,004
Ellis Van Creveld	225500	9	0,033
Enanismo diastrófico	222600	3	0,011
Enfermedad de Gaucher (Glicoesfingolipidosis)	I:230800 II:230900 III:231000 IIIC:231005 608013	1	0,004
Enfermedad de Niemann-Pick	A:257200 B:607616 C1:257220 C2:607625	1	0,004
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Hallopeau-Siemens	226600	1	0,004
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado	226650 226600 226700 226730 226670 612138 601001 226500	5	0,018
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado	226650 226700 226730	3	0,011
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado	1:226600 2:226500	5	0,018
Epilepsia dependiente de piridoxina	266100	1	0,004
Esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	—	1	0,004
Fanconi (Pancitopenia)	227650	2	0,007
Fibrocondrogénesis	228520	1	0,004
Fibrosis quística (mucoviscidosis)	219700	7	0,026
Fraser (Criptoftalmos)	219000	8	0,029
Fraser con mutación en <i>FREM2</i>	219000	1	0,004
Fryns	229850	1	0,004
Gangliosidosis GM1	I:230500; II:230600; III:230650	4	0,015
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	232300	1	0,004
Hidroletalus	236680	1	0,004
Hiperglicinemia no cetónica	605899	2	0,007
Hipofosfatasa	241500	3	0,011
Hipoplasia pontocerebelosa tipo I	607596	4	0,015
Hipoplasia pulmonar primaria autosómica recesiva	265430	1	0,004
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva	208150	6	0,022
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	246400	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica no bullosa autosómica recesiva	242100	3	0,011
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR	242300	8	0,029
Ictiosis recesiva de tipo no determinado	I:242300 II:601277 242500 III:604777 IV:242100 613943 V:606545	3	0,011
Ictiosis tipo feto arlequin	242500	1	0,004
Jeune	208500	9	0,033

Tabla 6. Síndromes autosómicos recesivos por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Johanson-Blizzard	243800	1	0,004
Joubert-Boltshauser	213300 608091 608629 609583 610688 611560 612291 612285	1	0,004
Kartagener	244400	2	0,007
Kaufman-McKusick - Hidrometrocolpos - polidactilia	236700	1	0,004
Larsen (autosómico recesivo)	245600	1	0,004
Leprechaunismo	246200	2	0,007
Martínez-Frías (fístula traqueoesofágica, anom. gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino)	601346	2	0,007
Meckel-Gruber	249000 603194 607361 611134 611561 612284 267010	17	0,062
Megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo intestinal (Síndrome de Berdon)	249210	1	0,004
Miopatía centrotubular	—	1	0,004
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	256030	2	0,007
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva	255310	2	0,007
Mucopolidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	252500	1	0,004
Mucopolisacaridosis tipo IH (Hurler)	607014	2	0,007
Mulibrey	253250	1	0,004
Netherton	256500	1	0,004
Neu-Laxova	256520	2	0,007
Oberklaid-Danks	605039	1	0,004
Oro-facio-digital tipo II (Möhr)	252100	5	0,018
Osteogénesis imperfecta tipo II B Autosómica Recesiva	610854	2	0,007
Peters-Plus	261540	3	0,011
Pierson	609049	1	0,004
Poliquistosis renal infantil	263200	32	0,117
Ritscher-Schinzel	220210	1	0,004
Robinow autosómico recesivo	268310	2	0,007
Rogers (atresia de esófago+anoftalmía)	206900	1	0,004
Saldino-Noonan	263530	2	0,007
Schwartz-Jampel	255800	1	0,004
Shwachman	260400	1	0,004
Smith-Lemli-Opitz	270400	13	0,048
Stüve-Wiedemann	601559	2	0,007
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR)	274000	6	0,022
Walker-Warburg	1A:236670 2A:613150 3A:253280 4A:253800 5A:613153 6A:613154	9	0,033
Warburg-Micro	600118	1	0,004
Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo	253300	4	0,015
<b>Total de síndromes autosómicos recesivos</b>		<b>357</b>	<b>1,305</b>

Tabla 7. Síndromes con otras etiologías genéticas (\*) por 10.000 RN (1980-2011)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Aarskog sin estudio mutacional	305400	1	0,004
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	—	10	0,037
Aicardi	304050	4	0,015
Albinismo tipo no determinado	—	8	0,029
Artrogriposis múltiple distal	I:108120 II:601680 193700 III:114300 IV:609128 V:108145 X:187370; 277720	5	0,018
Asociación Phaces (Síndrome de Pascual-Castroviejo)	606519	2	0,007
Atrofia muscular espinal	—	1	0,004
Brachmann-De Lange	I:122470 II:300590 III:610759; 614701	22	0,080
Cayler con región 22q11.2 no estudiada	125520	7	0,026
Cayler sin microdelección en región 22q11.2	125520	1	0,004
Coffin-Siris	135900	1	0,004
Condrodisplasia de tipo no determinado	—	82	0,300
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	—	1	0,004
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	302950	1	0,004
Condrodisplasia punctata tipo no determinado	—	3	0,011
Condrodistrofia punteada 2 ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünemann)	302960	4	0,015
Cutis laxa tipo no determinado	I:219100 IIA:219200 IIB:612940 3:123700; 614434	1	0,004
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	301410	2	0,007
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	—	1	0,004
Defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	—	4	0,015
Déficit de proteína C	176860 612304	1	0,004
Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípico con sordera) tipo no determinado	242150	1	0,004
Desorganización	223200	1	0,004
Disostosis acrofacial tipo no determinado	—	2	0,007
Disostosis frontonasal acromélica	603671	1	0,004
Displasia craneotelencefálica	218670	1	0,004
Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada a X recesiva	305100	2	0,007
Displasia ectodérmica tipo no determinado	—	4	0,015
Displasia espándilo-epifisaria de tipo no determinado	—	3	0,011
Displasia espándilo-epi-metafisaria de tipo no determinado	—	2	0,007
Displasia metatrópica de tipo no determinado	—	1	0,004
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	160900	20	0,073
Distrofia muscular de tipo no determinado	—	5	0,018

Tabla 7. Síndromes con otras etiologías génicas (\*) por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Distrofia muscular por déficit de merosina	607855	1	0,004
Ehlers-Danlos tipo no determinado	I:130000; II:130010; III:130020; IV:130050; V:305200; VI:225400 225410; VII:130060; VIII:130080 130090; 225310 225320	1	0,004
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	—	1	0,004
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	—	2	0,007
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	—	1	0,004
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	—	11	0,040
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado	131750 131850 226600 226500	1	0,004
FG	I:305450 II:300321 III:300406 IV:300422 V:300581	1	0,004
Gollop	228250	1	0,004
Goltz	305600	4	0,015
Hallermann-Streiff	234100	2	0,007
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado)	—	10	0,037
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado	—	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica no bullosa con herencia no determinada	—	1	0,004
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	—	16	0,059
Incontinencia pigmentaria	308300	12	0,044
Insensibilidad parcial a los andrógenos	312300	1	0,004
Klippel-Trenaunay-Weber	149000	20	0,073
Larsen (modo de herencia no determinado)	1:245600 2:150250	5	0,018
Melanosis neurocutánea	249400	1	0,004
Miopatía miotubular	1:310400 2:160150 3:255200	1	0,004
Miopático no definido	—	5	0,018
Nager	154400	2	0,007
Oculo-cerebro-renal (Lowe)	309000	2	0,007
Opitz-GBBB	145410 300000	5	0,018
Oro-facio-digital I	311200	3	0,011
Oro-facio-digital tipo no determinado	—	1	0,004
Osteogénesis imperfecta de tipo no determinado con mutación GLY1046SER	—	1	0,004
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	—	12	0,044
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado)	166210 610682	20	0,073

Tabla 7. Síndromes con otras etiologías génicas (\*) por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado)	259420	2	0,007
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	—	10	0,037
Oto-palato-digital tipo I	311300	1	0,004
Parkes-Weber	608355	1	0,004
Pfeiffer-Kapferer	—	1	0,004
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	—	1	0,004
Pterigium múltiple letal	253290 312150	2	0,007
Pterigium múltiple no letal	1:265000 178110	1	0,004
Pulgar aducto (modo de herencia no determinado)	201550; 314100	1	0,004
Robinow (modo de herencia no determinado)	1:180700 2:268310	1	0,004
Simpson-Golabi-Behmel	I:312870 II:300209	3	0,011
Variante de síndrome de Adams-Oliver	—	1	0,004
VATER+Hidrocefalia	276950 314390	1	0,004
<b>Total de síndromes con otras etiologías génicas</b>		<b>376</b>	<b>1,375</b>

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

**Tabla 8. Síndromes de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental o imprinting genómico por 10.000 RN (1980-2011)**

	Número OMIM	Con estudio molecular	N.º	Por 10.000
Wiedemann-Beckwith (Total)		12	39*	0,143
– Sin estudio molecular	130650	0	27	0,099
– Con hipometilación en la región del centro de imprinting centromérico IC2 o en el dominio KvDMR	130650; 604115	7	7	0,026
– Con disomía uniparental paterna o hipometilación del IC2 (o dominio KvDMR) e hipermetilación del IC1 (o dominio H19DMR)	130650	2	2	0,007
– Con estudio molecular normal	130650	1	1	0,004
– Por metilación aberrante del gen LIT (KCNQ1OT1)	130650	1	1	0,004
– Por patrón de metilación anómalo no determinado	130650	1	1	0,004
Espectro velo-cardio-facial (Total)		29	32*	0,117
– Con microdelección en región 22q11.2	192430	25	25**	0,091
– Con estudio de la microdelección negativo	192430	4	4	0,015
– Sin estudio de la microdelección	192430	0	3	0,011
Prader-Willi (Total)		16	16*	0,059
– Por microdelección 15q	176270	13	13	0,048
– Con estudio molecular positivo, tipo no determinado	176270	1	1	0,004
– Por disomía uniparental del cromosoma 15	176270	1	1	0,004
– Sin microdelección en la región 15q11-q13	176270	1	1	0,004
Rubinstein-Taybi (Total)		3	16*	0,059
– Sin estudio molecular	180849	0	13	0,048
– Con microdelección del gen CREBBP	180849	3	3	0,011
Miller-Dieker	247200	5	5	0,018
Werdnig-Hoffmann con mutación o delección en 5q	253300	3	3	0,011
Williams con microdelección 7q	194050	2	3	0,011
Cayler con microdelección en región 22q11.2	125520	1	1	0,004
Delección del gen RPH3AL y LIS1	604881	1	1	0,004
Silver-Russell sin evidencia de estudio molecular	180860	0	1	0,004
Smith-Magenis	182290	1	1	0,004
Trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	150230	0	1	0,004
<b>Total de síndromes de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental o imprinting genómico</b>		<b>73</b>	<b>119</b>	<b>0,435</b>

\*: Total de casos (incluye los grupos siguientes)

\*\* : 20 casos estudiados con Sonda D22S75; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y D22S944; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y TUPLE1; 1 caso estudiado con Sonda TUPLE1; 2 casos sin especificar el tipo de sonda empleada.

Tabla 9. Síndromes o entidades de etiología desconocida por 10.000 RN (1980-2011)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Artrogriposis múltiple congénita	108110	7	0,026
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium	—	3	0,011
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	108110	5	0,018
Barber-Say	209885	1	0,004
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	219250	7	0,026
Disinostosis craneofacial	218350	1	0,004
DK focomelia	223340	1	0,004
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética	—	7	0,026
Facomatosis pigmento-queratósica con rabdomiosarcoma	—	1	0,004
FFU («femoral, fibular, ulnar defects»)	228200	16	0,059
FH-UF («femoral hypoplasia - unusual face»)	134780	2	0,007
Fusión esplenogonadal	183300	1	0,004
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado	—	7	0,026
Lumbo-costo-vertebral	—	2	0,007
Macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	602501	1	0,004
Marshall-Smith	602535	1	0,004
Nevus sebáceo de Jadassohn	163200	4	0,015
Piepkorn	—	1	0,004
Pseudotrisomía 13	264480	1	0,004
Sobrecrecimiento asimétrico de tipo no determinado	—	4	0,015
Sturge-Weber	185300	4	0,015
<b>Total de síndromes o entidades de etiología desconocida</b>		<b>77</b>	<b>0,282</b>

En la Tabla 9, se muestran los síndromes clínicos bien definidos, pero cuya causa es desconocida por el momento. A pesar de ser ésta desconocida, constituyen entidades clínicamente reconocibles, por lo que se diferencian del resto de niños con patrones de malformaciones y defectos congénitos de los que tampoco se conocen las causas. En esta tabla aparece por primera vez un paciente con Disinostosis craneofacial, que corresponde a un niño de la base de datos que al disponer de suficiente información ha podido ser diagnosticado. De hecho, corresponde a uno de los 8 niños que en el Boletín del año pasado<sup>1</sup> estaban incluidos en el grupo de *Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética*. Por último, en la Tabla 10 se muestran todas las embriofetopatías, cuya única variación ha sido en 4 niños con una embriofetopatía por diabetes crónica materna.

Tabla 10. Embriofetopatías por 10.000 RN (1980-2011)

	N.º	Por 10.000
Bocio congénito por tratamiento antitiroideo	1	0,004
Embriofetopatía por ácido valproico + otro anticonvulsivante	10	0,037
Embriofetopatía por ácido valproico	24	0,088
Embriofetopatía por alcohol y sífilis	1	0,004
Embriofetopatía por alcohol	41	0,150
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	8	0,029
Embriofetopatía por carbamazepina	3 *	0,011
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,007
Embriofetopatía por citomegalovirus	11	0,040
Embriofetopatía por diabetes crónica	56	0,205
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?)	15 *	0,055
Embriofetopatía por difenilhidantoína	4	0,015
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,004
Embriofetopatía por Fenitoína + Fenobarbital (incluye primidona)	6	0,022
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,015
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,004
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,015
Embriofetopatía por litio	1	0,004
Embriofetopatía por mezcla de alcohol, drogas y otros hábitos tóxicos, incluyendo tabaco	3	0,011
Embriofetopatía por rubeola	8	0,029
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,022
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,015
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,011
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	0,004
Embriofetopatía por varicela	1	0,004
Embriofetopatía por yoduros	1	0,004
Fetopatía por lupus	1	0,004
<b>Total de embriofetopatías</b>	<b>220</b>	<b>0,804</b>

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

## Cuadro 5. Conceptos de heterogeneidad genética y clínica

**Heterogeneidad genética:** Cuando un mismo síndrome clínico se produce por diferentes alteraciones génicas. Sin embargo, se pueden diferenciar dos grupos:

1. Aquellos síndromes que siendo clínicamente idénticos su modelo de herencia es diferente, por ejemplo, dominante en unos y recesivo en otros, como ocurre en mutaciones del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), que dan lugar a síndromes de acrocefalia-sindactilia, con distintos modelos de herencia. Por tanto, en estos casos, sólo con el diagnóstico clínico puede no ser posible conocer el problema genético, ni su riesgo de transmisión.

2. Aquellos en los que las distintas mutaciones (incluso estando en genes diferentes y localizados en distintos cromosomas), producen un síndrome clínico idéntico y con el mismo modelo de herencia. Un ejemplo es el síndrome de Aicardi-Goutières, que está producido por cinco genes diferentes, pero para los que se ha podido demostrar que participan en mecanismos patogénicos similares, cuando no los mismos.

**Heterogeneidad Clínica:** Cuando una misma alteración genética da lugar a síndromes clínicamente distintos (aunque con diferente grado, pudiendo ser muy diferentes o presentar menos diferencias). En la actualidad, son varios los síndromes que cumplen esas condiciones. Por ejemplo, mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), dan lugar a distintos tipos de displasias óseas, como acondroplasia, displasia tanatofórica tipo I y II, hipoacondroplasia, y SADDAN (Severa Acondroplasia con retraso del Desarrollo y Acanthis Nigricans).

Existen síndromes que clínicamente son iguales, o muy parecidos, en todos los niños afectados, pero tienen una etiología genética heterogénea (Cuadro 5), por lo que se encuentran incluidos en las diferentes tablas antes comentadas. Para conocer su frecuencia como grupo, en la Tabla 11 se muestran agrupados. Es importante conocer las frecuencias de los síndromes del mismo grupo, porque aunque sus causas sean diferentes, presentan problemas clínicos que son muy parecidos y, desde el punto de vista socio-sanitario, los recursos para atender sus necesidades van a ser los mismos. En consecuencia, conocer estas frecuencias será útil también para los responsables de establecer las medidas y recursos apropiados.

Tabla 11. Estimación mínima de la prevalencia global al nacimiento de determinados síndromes de los que existen varios tipos clínicos y/o etiológicos

	N.º	Por 10.000
Aarskog	1	0,004
Acondrogénesis	4	0,015
Acondroplasia	62	0,227
Acrocéfalo-sindactilia	69	0,252
Albinismos	16	0,059
Artrogriposis múltiple	25	0,091
Atelosteogénesis	1	0,004
Braquidactilia	10	0,037
Cayler	9	0,033
Condrodisplasia punctata	13	0,048
Costilla corta-polidactilia	8	0,029
Defecto congénito de glicosilación	4	0,015
Dermopatía restrictiva	3	0,011
Disostosis espándilo-costal/torácica	10	0,037
Displasia ectodérmica	7	0,026
Displasia espándilo-epifisaria	6	0,022
Displasia mesomélica	6	0,022
Distrofias musculares	27	0,099
Enfermedad de depósito lipídico	2	0,007
Epidermolisis bullosa	38	0,139
Exostosis múltiples	1	0,004
Gangliosidosis	4	0,015
Glicogenosis	1	0,004
Hipoplasia pontocerebelosa	4	0,015

**Tabla 11. Estimación mínima de la prevalencia global al nacimiento de determinados síndromes de los que existen varios tipos clínicos y/o etiológicos (cont.)**

	N.º	Por 10.000
Hipoquinesia inespecífica	13	0,048
Holt-Oram	5	0,018
Ictiosis	44	0,161
Larsen	6	0,022
Miopatía	11	0,040
Mucopolisacaridosis	2	0,007
Oro-facio-digital	9	0,033
Osteogénesis imperfecta	61	0,223
Poliquistosis renal	35	0,128
Prader-Willi	16	0,059
Robinow	3	0,011
Rubinstein-Taybi	16	0,059
Silver-Russell sin evidencia de estudio molecular	1	0,004
Trico-rino-falángico	1	0,004
Velo-cardio-facial	32	0,117
Waardenburg	12	0,044
Werdnig-Hoffmann	7	0,026
Wiedemann-Beckwith	39	0,143
Williams	3	0,011

## 6. Análisis por sistemas afectados

La distribución de los diferentes tipos de defectos por sistemas orgánicos afectados se muestra en la **Tabla 12**, en tres periodos de tiempo. Los distintos sistemas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el periodo basal (1980-1985). De esta forma se puede determinar su variación a lo largo del tiempo, incluyendo el impacto del diagnóstico prenatal de las distintas alteraciones del desarrollo embrionario-fetal.

**Tabla 12. Distribución de los recién nacidos con defectos congénitos por sistemas afectados**

Sistema/Área(*)	1980-1985		1986-2010		2011	
	N.º	%	N.º	%	N.	%
Musculoesquelético	5.183	61,06	16.144	52,17	444	49,61
Sistema nervioso	2.169	25,55	7.954	25,70	215	24,02
Reproductor	1.027	12,10	4.694	15,17	155	17,32
Digestivo	377	4,44	1.790	5,78	56	6,26
Circulatorio	346	4,08	3.818	12,34	127	14,19
Respiratorio	255	3,00	1.311	4,24	42	4,69
Excretor	243	2,86	2.277	7,36	98	10,95
Metabolismo y endocrino	94	1,11	543	1,75	13	1,45
<b>Total R.N. con Def. Congénitos*</b>	<b>8.488*</b>	<b>100</b>	<b>30.946*</b>	<b>100</b>	<b>895*</b>	<b>100</b>

\*: Los totales no corresponden a la suma de RN por áreas dentro de cada periodo de tiempo, ya que un mismo RN puede tener varias áreas afectadas.

## 7. Análisis por diferentes grupos étnicos de nuestro país

Como venimos haciendo en los últimos años, ofrecemos unos datos globales sobre los nacimientos de niños con defectos congénitos de los diferentes grupos étnicos (**Cuadro 6**) que se encuentran registrados en el ECEMC. En el Boletín del año 2009<sup>11</sup>, se mostró que los diversos grupos étnicos difieren significativamente en las frecuencias de

distintos tipos de malformaciones. Unas diferencias que se deben tanto a las diferencias de los componentes genéticos como a las condiciones socio-sanitarias de estos grupos.

#### Cuadro 6. Razones por las que usamos el término «Grupo Étnico» en lugar de «Raza»

El término **raza** se utilizaba en Zoología para referirse a los grupos en los que se subdividen las especies (subespecies).

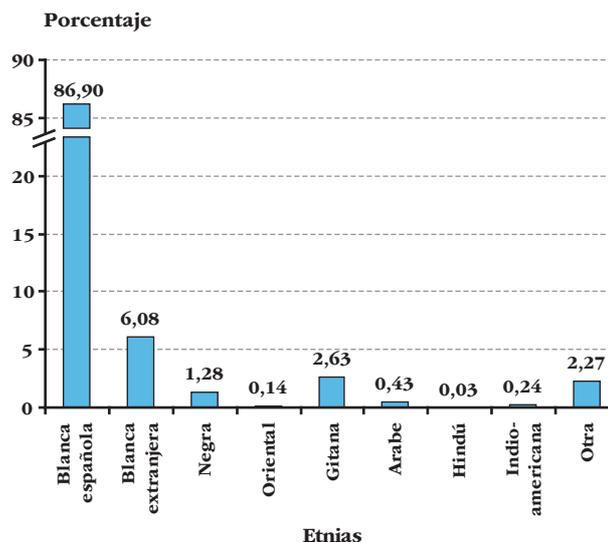
En los seres humanos se empleó para diferenciar caracteres biológicos visibles, como color de la piel y variaciones morfométricas e, incluso, la propia identidad, aunque luego se fue ampliando para tratar de incluir también los genes.

Aunque a lo largo del tiempo ha habido grandes discusiones entre antropólogos, biólogos, genetistas, evolucionistas, psicólogos, zoólogos, y otros muchos científicos e intelectuales, no se ha llegado a alcanzar una definición conceptual. Y mucho menos tras la «conceptualización» (perversa) de la palabra raza que quedó patente en los años 40 del siglo pasado y después de la Segunda Guerra Mundial. Es más, ni tras la secuenciación del genoma humano se ha llegado a un acuerdo entre los genetistas moleculares que han discutido este aspecto.

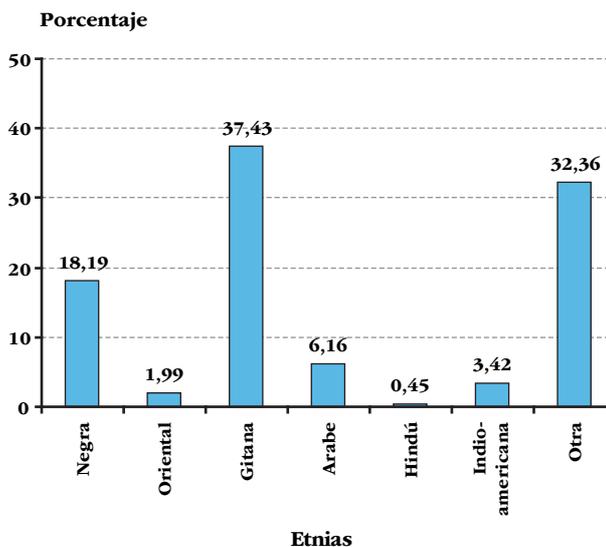
Por todo esto, hemos preferido utilizar el término «grupo étnico», no porque consideremos que sea el más adecuado (también existe controversia en su significado, que para algunos sólo hace referencia a los aspectos culturales), sino porque creemos que puede tener menos connotaciones peyorativas.

En la **Gráfica 9**, se muestra la distribución de los recién nacidos con defectos congénitos (casos) por grupo étnico, tras determinar éste en base al grupo étnico de sus abuelos. Las proporciones son muy similares a las de año pasado, aunque con muy ligeros incrementos en los blancos extranjeros, y ligeros descensos en las etnias de blancos autóctonos, negra y otras. En la **Gráfica 10**, con objeto de observar la relación de las alteraciones del desarrollo entre las etnias diferentes de la blanca, se representa la misma distribución de la gráfica anterior pero excluyendo los dos grupos de blancos. Como en los Boletines anteriores, se siguen manteniendo las mismas diferencias entre las etnias, aunque existen pequeñas variaciones en los porcentajes con relación a los del año pasado<sup>1</sup>.

Gráfica 9. Distribución de los niños con defectos congénitos por grupo étnico

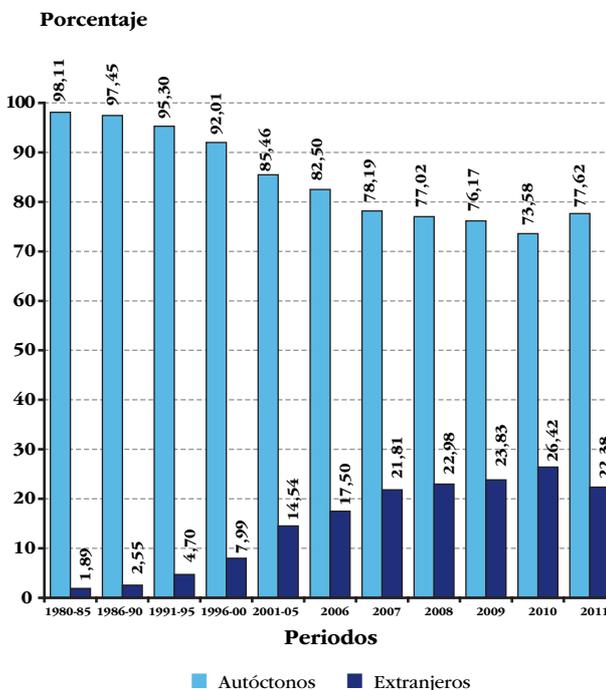


Gráfica 10. Distribución de los niños con defectos congénitos por grupo étnico (excluyendo el blanco)



Con objeto de visualizar mejor la tendencia de los padres extranjeros a lo largo del tiempo, en la Gráfica 11 se muestra la evolución del porcentaje de controles cuyos padres (padre o madre) proceden de otro país. En dicha gráfica se observa que la progresión creciente de los últimos años ha mostrado en el 2011 un descenso del 4,04%.

Gráfica 11. Distribución temporal del porcentaje de padres de niños controles, según país de procedencia, separando los autóctonos y los extranjeros



## COMENTARIOS

En septiembre de este año 2012, se ha descubierto la importancia que tiene esa gran parte del genoma humano que no codifica proteínas, pero que tiene un importante efecto tanto transcripcional (sobre diferentes tipos de ARN) como funcional<sup>12-17</sup>. Estos hallazgos, en unos pocos años van a ser muy importantes desde el punto de vista clínico. Por tanto, si los registros de niños nacidos con malformaciones y otros defectos congénitos, han sido importantes para conocer sus frecuencias y averiguar sus causas, ahora van a serlo mucho más. Sobre todo, si estos registros incluyen también una buena base clínica y muestras biológicas, sobre las que aplicar las nuevas tecnologías y conocimientos en busca de sus causas.

Por ello, el grupo del ECEMC, siente ahora, más que nunca, el estímulo científico que a lo largo de más de 36 años le ha llevado incluir los nuevos conocimientos en su base de datos. Por ello, en un momento determinado, inició la obtención de muestras que han constituido una magnífica serie, que le ha permitido ir incorporando los análisis de las nuevas tecnologías e ir incrementando el diagnóstico causal de muchos pacientes. Por otra parte, constituye una serie de pacientes de recién nacidos consecutivos con defectos congénitos de todo tipo identificados sobre el total de nacimientos controlados, lo que le atribuye un valor excepcional.

## REFERENCIAS

1. **Martínez-Frías ML**, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Bermejo E. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2011;VI (1):33-64. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/722/777>
2. **Martínez-Frías ML**, Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2010;V(9):20-41. [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2010\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.PDF)
3. **Martínez-Frías ML**, Bermejo E. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2008;V(7):28-47. [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2009\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF)
4. **Bermejo E**, Martínez-Frías ML. Situación actual en España sobre el diagnóstico etiológico en fetos procedentes de abortos por defectos congénitos. Directrices para un protocolo mínimo. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2009;V(8):18-23. [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2009\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF)
5. **Martínez-Frías ML**, Bermejo E. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2009;V(8):24-44. [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2008\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2008_AF.PDF)
6. **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.
7. **ICBDSR** (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2010 with data for 2008. Ed. ICBDSR. Roma, 2011. Acceso: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2010.pdf>
8. **EUROCAT** web page. 2011; Acceso: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
9. **Bermejo-Sánchez E**, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Vigilancia Epidemiológica de anomalías congénitas en España en el período 1980-2010. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2011;VI(1):33-64.
10. **OMIM** (On-line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim> (acceso en Julio de 2012).
11. **Martínez-Frías ML**, Bermejo-Sánchez E. Otros aspectos de vigilancia epidemiológica del ECEMC: Evolución temporal y por Comunidades Autónomas, de los nacimientos de la población inmigrante. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2011;VI(1):122-131. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/view/725/783>

12. **The ENCODE Project Consortium.** An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012;489:57-74.
13. **Thurman RE,** Rynes E, Humbert R, Vierstra J, y cols. The accessible chromatin landscape of the human genome. *Nature*. 2012;489:75-82.
14. **Neph S,** Vierstra J, Stergachis AB, Reynolds AP, y cols. An expansive human regulatory lexicon encoded in transcription factor footprints. *Nature*. 2012;489:83-90.
15. **Gerstein MB,** Kundaje A, Hariharan M, Landt SG, y cols. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data. *Nature*. 2012;489:91-100.
16. **Djebali S,** Davis CA, Merkel A, Dobin A, y cols. Landscape of transcription in human cells. *Nature*. 2012;489:101-108.
17. **Sanyal A,** Lajoie BR, Jain G, Dekker J. The long-range interaction landscape of gene promoters. *Nature*. 2012;489:109-113.

## TRASLACIÓN DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA PARA LA PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS

1. A través de la colaboración que el grupo del ECEMC mantiene con la comunidad de Castilla y León, se tradujeron a seis idiomas (**inglés, francés, árabe, ruso, portugués, y rumano**) los folletos informativos sobre prevención de defectos congénitos elaborados por el ECEMC, que se presentan abajo. Posteriormente, estos folletos fueron re-editados por el Real Patronato sobre Discapacidad (que hoy día está integrado en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) para aumentar su difusión. Quienes lo deseen pueden solicitarlos a la dirección postal y teléfono que se indican abajo.

El grupo del ECEMC elabora unas Hojas Informativas «PROPOSITUS» sobre síndromes raros o nuevos, factores ambientales de riesgo para el embarazo, y otros aspectos preventivos. Su objetivo es dar a conocer en forma sencilla y clara aspectos importantes de esos temas a los profesionales sanitarios, pero también a las familias de pacientes y a las Asociaciones que lo deseen. Se incluye la lista de los elaborados desde 2010 hasta la actualidad:

- N.º 15: Síndrome de delección 5p. 2010 (actualización).  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-delecion-5p>
- N.º 16: Nuevos aspectos sobre el uso de glucocorticoides durante la gestación: Riesgo fetal y uso racional. 2009  
<http://www.fundacion1000.es/Nuevos-aspectos-sobre-el-uso-de>
- N.º 17: Consumo de cafeína durante el embarazo. 2009.  
<http://www.fundacion1000.es/Consumo-de-cafeina-durante-el>
- N.º 19: Psicofármacos y embarazo. 2010  
<http://www.fundacion1000.es/Psicofarmacos-y-embarazo>
- N.º 20: Síndrome de Wolf-Hirschhorn (delección 4p16.3). 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Wolf-Hirschhorn>
- N.º 21: Síndromes de DiGeorge, Velocardiofacial y Microdelección 22q11.2. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-DiGeorge>
- N.º 22: Síndrome de Alström: Características, Guías diagnósticas y anticipatorias. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Alstrom>
- N.º 23: Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-CLOVE-S>
- N.º 24: Síndrome de Donohue (Leprechaunismo). 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Donohue-Leprechaunismo>
- N.º 25: Síndromes de microdelección. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-microdelecion>
- N.º 26: Prevención Primaria de Defectos Congénitos: ¿Qué medicamentos se pueden utilizar durante el embarazo? 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Que-medicamentos-se-pueden>
- N.º 27: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamiento con Psicofármacos durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-con-Psicofarmacos>
- N.º 28: Prevención Primaria de Defectos Congénitos: ¿Cuáles son los fármacos que se consideran seguros para su uso durante el embarazo? 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Cuales-son-los-farmacos-que-se>

- N.º 29: Importancia de reconocer los distintos tipos de alteraciones del desarrollo prenatal: Definiciones y Tipos de Defectos Congénitos. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Importancia-de-reconocer-los>
- N.º 30: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamiento de las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-de-las-alteraciones-de>
- N.º 31: Prevención de Defectos Congénitos: Retinoides sintéticos y embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Retinoides-sinteticos-y-embarazo>
- N.º 32: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamientos con antihistamínicos (H1A) durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamientos-con-antihistaminicos>
- N.º 33: Prevención de Defectos Congénitos: ¿Qué significa planificar un embarazo?  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/33-12-Propositus\\_Planificacion\\_Embar-f.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/33-12-Propositus_Planificacion_Embar-f.pdf)
- N.º 34: Prevención de Defectos Congénitos: Vacunas durante el embarazo.  
<http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/34-12-Propositus-Vacunas-F.pdf>
- N.º 35: Prevención de Defectos Congénitos: Uso de analgésicos durante el embarazo.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/35-12-Propositus\\_analgesicos-F.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/35-12-Propositus_analgesicos-F.pdf)
- N.º 36: Prevención de Defectos Congénitos: Toxoplasmosis y embarazo.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/36-12-Propositus\\_Toxoplasmosis.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/36-12-Propositus_Toxoplasmosis.pdf)
- N.º 37: Prevención de Defectos Congénitos: Uso de infusiones y suplementos naturales durante el embarazo procedentes de diversas plantas.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus\\_Infusiones-F.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus_Infusiones-F.pdf)
- N.º 38: Prevención de Defectos Congénitos: Betabloqueantes y embarazo.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/38-12-Propositus\\_Beta-Bloqueantes.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/38-12-Propositus_Beta-Bloqueantes.pdf)
- N.º 39: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamientos con antiasmáticos durante el embarazo.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/39-12-Propositus\\_Tratam-asma.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/39-12-Propositus_Tratam-asma.pdf)



Si desea obtener alguno de los Propositus, y/o folletos, puede hacerlo a través de las siguientes páginas Web: [www.CIBERER.es](http://www.CIBERER.es) ; [www.fundacion1000.es](http://www.fundacion1000.es) ; o bien solicítelos a:

Dra. M.L. Martínez-Frías  
CIAC. Instituto de Salud Carlos III  
Avda. Monforte de Lemos, 5  
28029, Madrid.

También pueden solicitarse por FAX o teléfono, dando la dirección para el envío.

Teléfono: 91 822 24 24

FAX: 91 387 75 41