

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE LAS DISCROMIAS CONGENITAS LOCALIZADAS EN
EL RECIEN NACIDO

Memoria que presenta Héctor Huertas Camacho para acceder al grado
de Doctor en Medicina

DIRECTORA: MARIA LUISA MARTINEZ-FRIAS

MADRID 1994



ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL
DE MALFORMACIONES CONGENITAS
(ECEMC)

Dra. M. L. MARTINEZ FRIAS
Teléfono 394 15 87

*Facultad de Medicina
Universidad Complutense*
28040 MADRID - ESPAÑA

MARIA LUISA MARTINEZ-FRIAS, DIRECTORA DEL ESTUDIO
COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS
(ECEMC)

CERTIFICA: que ha dirigido el trabajo "Estudio -
epidemiológico de las discromías congénitas loca-
lizadas en el recién nacido", que será presentado
por D. Hector Huertas Camacho para optar al Grado
de Doctor en Medicina.

En Madrid, a veintiocho de septiembre de mil nove-
cientos noventa y cuatro.

Fdo.: Prof. Dra. M.L. Martínez-Frías
Profesora Titular de Farmacología

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Las discromías congénitas localizadas son defectos congénitos que se caracterizan por su alto valor observacional para el clínico, al cual plantean en numerosas ocasiones preguntas sobre su etiología, su ligación a enfermedades y síndromes conocidos, su evolución y sobre todo su pronóstico, máxime cuando asientan en recién nacidos vivos como el presente trabajo.

El análisis clínico de los sujetos afectados y el análisis epidemiológico de las variables y posibles factores de riesgo incrementan nuestro conocimiento sobre la etiología y el comportamiento de las discromías congénitas localizadas (por otro nombre conocidas como facomas y a veces como nevus en el sentido más amplio de estos términos).

Considero que los resultados obtenidos en la memoria "Estudio epidemiológico de las discromías congénitas localizadas en el recién nacido" realizadas por Hector Huertas Camacho son de un enorme interés en el área sanitaria, no sólo porque constituyen el primer trabajo epidemiológico efectuado en nuestro país sobre estas patologías, sino también, por el escaso número de estudios caso-control publicados a este respecto en la literatura científica internacional. Sus resultados ofrecen pautas encaminadas a la prevención de la aparición de estos defectos en recién nacidos vivos.

V.º B.º
EL TUTOR (2)



Fdo.: DOMINGUEZ CARMONA

(fecha y firma)

D.N.I.: 1341949

El Director de la Tesis



Fdo.: MARTINEZ FRIAS

(fecha y firma)

D.N.I.: 25.849.871

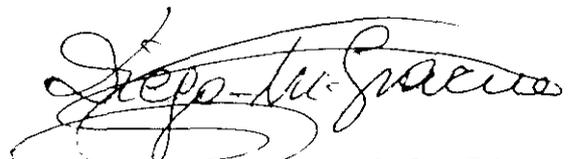
INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Habiendo valorado la Comisión de Doctorado del Departamento de MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PUBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA, la metodología y los contenidos del trabajo de investigación titulado "Estudio epidemiológico de las discromías congénitas localizadas en el recién nacido", realizado por D. HECTOR HUERTAS CAMACHO, para su presentación como Tesis Doctoral, se acepta su "admisión a trámite"

Fecha reunión
Consejo Departamento

12 de Septiembre de 1994

El Director del Departamento



Fdo.: DR. GRACIA GUILLEN

(fecha y firma)

A Mi Padre y Maestro
en el Arte de la
Medicina.

AGRADECIMIENTOS

A la Profesora María Luisa Martínez-Frías directora de esta tesis doctoral, quien en calidad de maestra y amiga me inició en la disciplina de la dismorfología. Sin su apoyo paciente y constante hubiese sido imposible la realización de esta Memoria.

Al Prof. Dr. D. Manuel Dominguez Carmona por su apoyo inestimable para llevar a feliz puerto este trabajo.

A todos los miembros del Grupo Periférico del ECEMC, por su trabajo desinteresado en la recogida de la información.

Al resto de mis compañeros del Grupo Coordinador del ECEMC, especialmente a la Dra. Dña. Elvira Rodriguez Pinilla, al Dr. D. Miguel Urioste Azcorra, a la Doctoranda Dña. Eva Bermejo Sánchez por su apoyo, colaboración y aliento para la feliz conclusión de este trabajo y a D. Mariano Llorente Cerro por su inestimable colaboración informática.

I N D I C E S

INDICE GENERAL

	Pag.
INDICE	1
1. INTRODUCCION.	6
1.1. Conceptos generales y terminología.	7
1.2. Aspectos anatómicos, histológicos y embriológicos.	10
1.2.1. Aspectos anatómicos.	10
1.2.2. Aspectos embriológicos e histofisiológicos.	11
1.2.2.1 - Epidermis.	11
1.2.2.2 - Dermis.	16
1.3. Clasificación de las Discromias Congénitas Localizadas.	18
1.3.1. Clasificación de los angiomas.	19
1.3.2. Clasificación de los nevus.	21
1.3.3. Clasificación de las manchas acrómicas.	22
1.4. Clínica de las Discromias Congénitas Localizadas.	23
1.4.1. Clínica de los angiomas.	23
1.4.2. Clínica de los nevus.	29
1.4.3. Clínica de las acromias.	34
1.5 Etiopatogenia.	36
1.5.1. <u>Angiomas.</u>	37
1.5.1.1.-Angiomas Maduros.	37
1.5.1.2.-Angiomas Telangiectásicos.	38
1.5.1.3.-Angiomas Inmaduros.	39

1.5.2. Nevus	40
1.5.2.1.-Nevus Melanocíticos Congénitos.	41
1.5.2.2.-Nevus Pálido.	42
1.5.2.3.-Mancha color Café con Leche.	42
1.5.2.4.-Factores ambientales	42
1.5.3. Hipomelanosis.	43
1.5.3.1-Factores exógenos	43
1.6. Epidemiología.	45
1.6.1. Concepto.	46
1.6.2. Fases del estudio epidemiológico retrospectivo.	48
1.6.3. Incidencia y prevalencia.	53
1.6.4. Revisión de la literatura acerca de la casuística de las DCL.	54
1.6.4.1. -Frecuencias.	54
1.6.4.2. -Sexo.	58
1.6.4.3. -Tamaño.	59
1.6.4.4. -Localización.	62
1.6.4.5. -Edad Gestacional.	64
1.6.4.6.-Otras variables.	64
1.6.4.7. -Aspectos metodológicos de los diferentes trabajos consultados	65
2. OBJETIVOS.	70
3. MATERIAL Y METODOS.	72
3.1 Matrerial.	73
3.1.1. Diseño del programa y estructura organizativa.	73
3.1.2. Cobertura.	75

3.1.2. Cobertura.	75
3.1.3. Recogida de la información.	78
3.1.4. Análisis clínico.	79
3.1.5. Material seleccionado para nuestro estudio.	80
3.2. Métodos.	81
3.2.1. Distribución del material según su clasificación de base sintomatológica	81
3.2.2. Estudio de las variables incluidas en nuestra información	84
3.2.3. Análisis estadístico aplicado.	88
4. RESULTADOS.	91
4.1. Estudio de la frecuencia de las DCL.	92
4.1.1. Clases de D.C.L.	92
4.1.2. Frecuencia global y de los distintos grupos y tipos de DCL.	94
4.2. Distribución de las DCL por el tipo de presentación clínica.	98
4.2.1. Formas de presentación clínica	98
4.2.2. Síndromes con DCL.	101
4.3. Vigilancia epidemiológica. Análisis temporo-espacial.	104
4.3.1. Distribución temporal.	104
4.3.2. Distribución espacial.	116
4.4. Características generales de las DCL.	125
4.4.1. Distribución por tamaños.	125
4.4.2. Distribución por localización.	130
4.4.3. Relación entre el tamaño y la localización.	139

4.5. Características del recién nacido.	146
4.5.1. Supervivencia.	146
4.5.2. Sexo.	148
4.5.3. Grupo sanguíneo.	148
4.5.4. Factor Rh.	1482
4.5.5. Peso al nacimiento.	152
4.5.6. Edad gestacional.	158
4.5.7. Peso por edad gestacional	162
4.6. Características de los progenitores.	170
4.6.1. Edad materna.	170
4.6.2. Edad paterna.	175
4.6.3. Consanguinidad.	181
4.6.4. Prerrecurrencia.	183
4.7. Análisis de los factores de riesgo.	190
4.7.1. Metrorragia.	190
4.7.2. Utilización de hormonas sexuales durante la gestación.	190
4.7.3. Exposición a anovulatorios durante el embarazo.	195
4.7.4. Enfermedades crónicas maternas.	197
- Diabetes.	197
- Epilepsia.	197
- Cardiopatía.	198
- Asma.	198
- Otras enfermedades crónicas maternas.	198
4.7.5. Enfermedades agudas durante la gestación.	201
- Gripe.	201
- Varicela.	201
- Otras enfermedades agudas durante la gestación.	201
4.7.6. Fármacos.	205
- Antigripales.	205
- Antiepilépticos.	210
- Antieméticos.	212

4.7.7 Tóxicos.	212
- Alcohol.	212
- Tabaco.	212
4.7.8. Factores físicos.	212
- Hipertermia.	212
- Radiaciones ionizantes.	216
5. DISCUSION.	221
6. CONCLUSIONES.	239
7. BIBLIOGRAFIA.	243
8. INDICES	252
8.1. Indice de esquemas	253
8.2. Indice de gráficos.	255
8.3. Indice de tablas	258

I N T R O D U C I O N

1. INTRODUCCION

La palabra naevus deriva del término latino *nativus* y significa literalmente congénito, y en sentido figurado marca o señal (De Dulanto, F. y Armijo, M., 1981), y fue empleada con frecuencia en la antigüedad como signo de distinción personal, como marca de identificación desde la cuna, como prueba en ocasiones de paternidad o familiaridad ("marca materna") y no pocas veces como signo mágico que confería poderes telúricos a quienes venían al mundo dotados de algún tipo determinado de mancha cutánea, según la época, el país, o la cultura de que se tratase. Otras veces se interpretaba como la consecuencia de una influencia extraña en el desarrollo de la gestación ("antojos") generalmente de carácter emocional, o deprivativo ("deseos").

Curiosamente, estas interpretaciones de índole mítico-social y popular sobre el origen de las marcas cutáneas congénitas, abarcan por un lado la herencia (la familiaridad) y por otro los factores ambientales y son expresión de la preocupación que al ser humano le han ocasionado desde siempre los defectos congénitos y sus orígenes.

1.1. CONCEPTOS GENERALES Y TERMINOLOGIA

La definición de cada uno de los diferentes tipos de manchas así como la terminología aplicada a los mismos ha tenido desde antiguo proposiciones muy diversas por parte de los diferentes autores que se han ocupado de este capítulo de la patología.

Para Darier (1909). los nevus son "*malformaciones circunscritas de la piel, de carácter embrionario y evolutivo que aparecen a cualquier edad y evolucionan con lentitud*". Degos (1953) las define como "*displasias cutáneas circunscritas de origen embrionario*". Ambas definiciones son muy similares aunque la

primera implica el carácter evolutivo y la segunda es más precisa en cuanto a la naturaleza (displásica) de las lesiones.

Posteriormente se quiso extender el concepto circunscrito de las lesiones a otro difuso de *"enfermedad névica"* que además implicaba un hipotético origen hereditario, en el que névico sería sinónimo de genodermatosis. Estos conceptos han sido superados por los trabajos de Siemens (citado por De Dulanto, F y Armijo, M, 1981) en gemelos univitelinos y posteriormente por Becker, Montgomery y Civatte entre otros (todos ellos citados por De Dulanto y Armijo, 1981).

La situación conceptual llegó a ser tan confusa que Kaiserling (1932) definía como nevus a *"un embrollado conjunto de alteraciones cutáneas mal definidas, cuya única peculiaridad común es que alguien, o alguna vez, les haya llamado así"*.

Para Darier (1909) los nevus comprenderían 6 tipos diferentes de lesiones: 1) Nevi edematosos y quísticos. 2) Nevi vasculares. 3) Nevi Molluscum y Enfermedad de von Recklinghausen. 4) Nevi pigmentarios y celulares. 5) Nevi pilosos. 6) Nevi hipertróficos.

De Dulanto (1981), afirma que deben separarse de los nevus aquellas lesiones que tienen estructura propia de afecciones bien establecidas. De esta manera limita el concepto a las lesiones pigmentocelulares, que para el autor poseen un *"carácter distintivo de máxima importancia: histología propia definida por estar constituidos por células névicas, en el límite dermoepidérmico o en la dermis, procedentes de los melanocitos"*. Consecuentemente, para este autor, la palabra nevus significa *"tumor melanocítico benigno"*, término que ha sido consagrado por el uso para denominar ese tipo de defectos.

Delimitado el concepto de nevus a las lesiones melanocíticas congénitas benignas, la generalidad de lo que antiguamente se englobaba con ese nombre debe ser enmarcado de nuevo en un único concepto lesional y denominado de la forma más apropiada posible.

Puesto que la palabra "nevus" ha quedado constreñida a un tipo concreto de ellos, debemos dar un nombre común a todas aquellas manchas presentes al nacimiento que van a ser objeto de nuestro estudio.

Una de las características más llamativas de estos defectos es el cambio en la coloración de la piel sobre la que asientan. El color cutáneo es el resultado de la combinación de una serie de pigmentos, entre los que se encuentra la hemoglobina que circula por el lecho vascular de la dermis (roja cuando lo hace en forma de oxihemoglobina y azulada cuando se halla reducida), el caroteno de la grasa subcutánea y de la capa córnea (amarillo) y la melanina de la epidermis (parda). Otros pigmentos endógenos pueden dar color característico a la piel en determinadas ocasiones, tal como lo hace la bilirrubina que, cuando se acumula a niveles patológicos en el suero sanguíneo, produce un tinte ictérico (amarillo-verdoso) en todos los órganos, que se hace muy ostensible en la piel y las mucosas.

Las alteraciones del color de la piel reciben el nombre de discromias y se producen unas veces como consecuencia de alteraciones en los tejidos de origen embrionario (displasias), y en este caso son congénitas, o bien como consecuencia de procesos patológicos primarios que las definirían como secundarias o adquiridas. Pueden presentarse de forma generalizada en la totalidad de la piel, o circunscrita a zonas limitadas de la misma en cuyo caso se trata de lesiones localizadas.

Así pues entendemos por Discromias Congénitas Localizadas (DCL) aquellos defectos de los tejidos de naturaleza embrionaria y de tamaño variable, que afectan de forma limitada y circunscrita a una o varias zonas de la piel de los recién nacidos.

A partir de ahora denominaremos DCL a los defectos que van a ser objeto de nuestro estudio, reservando el término nevus para los procesos ocasionados por un excesivo acúmulo de melanina circunscrito a un área cutánea de tamaño y localización variables.

1.2. ASPECTOS ANATOMICOS, HISTOLOGICOS Y EMBRIOLOGICOS

Dado que nuestro trabajo es de índole epidemiológica, haremos una breve exposición de aquellos aspectos anatómicos, embriológicos, histológicos y fisiológicos de la piel que puedan sernos de utilidad para comprender mejor algunos de los resultados de nuestro estudio y de los que han sido previamente descritos, abandonando toda intención de ser exhaustivos en el desarrollo de estos temas.

1.2.1. Aspectos anatómicos

La piel es un órgano laminar que envuelve por completo al organismo y sin la cual el mantenimiento de la vida más allá de la época embrionaria temprana sería un objetivo de todo punto inalcanzable.

Como cualquier órgano, la piel se compone de un parénquima y de un estroma situados en capas superpuestas. La más superficial de ellas es la epidermis, que representa el parénquima cutáneo, unida, a través de la membrana basal, a la lámina estrómic compuesta a su vez por dos capas relativamente bien diferenciadas: la dermis y la hipodermis.

La localización de cualquier lesión congénita de la piel en uno o varios de estos planos no solo diferirá en características histopatológicas o etiopatogénicas, sino que afectará a su apariencia externa en lo referente a tonalidad cromática y diferencias morfológico-táctiles que van a ser de importancia capital para el diagnóstico clínico por observación directa.

Desde el punto de vista anatómico se acostumbra a dividir la superficie cutánea en 4 partes: cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores. Cada una de ellas participa en una proporción de la superficie corporal que difiere con la edad. La *Tabla 1* muestra el porcentaje en el que participa cada una de esas áreas del total de la superficie cutánea en el recién nacido.

TABLA 1.

PORCENTAJE DE LAS DIVERSAS ZONAS DE LA PIEL EN EL RECIEN NACIDO

Cabeza	19 %
Tronco (+ cuello + genitales externos)	28 %
Extremidades superiores	19 %
Extremidades inferiores	34 %

Mir (1969) / Lund y Browder (1990).

En esta tabla se puede observar que la piel de la cabeza del recién nacido participa en un amplio porcentaje de la superficie global del organismo (en el adulto esta proporción se reduce al 7 %), y que ese porcentaje es igual al que corresponde a la suma de la superficie de las dos extremidades superiores. Por otra parte la piel del tronco (incluyendo el cuello y los genitales externos) es también similar a la de las extremidades inferiores juntas, aunque no con tanta exactitud como ocurre entre la cabeza y las extremidades superiores. No hay datos sobre diferencias entre sexos.

Estas proporciones nos permitirán establecer una relación entre la frecuencia con la que cualquier tipo de lesión se localiza en una zona determinada y la superficie relativa de esa misma zona.

1.2.2. Aspectos embriológicos e histofisiológicos

La epidermis procede del ectodermo, mientras la dermis y la hipodermis lo hacen del mesodermo.

1.2.2.1. Epidermis:

En la 3ª semana de gestación el embrión está revestido por una sola capa de células que se disponen sobre el mesénquima primitivo. Se trata del estrato germinativo constituido por

células cuboides al principio y luego cilíndricas, que hacia la 5ª-6ª semanas da lugar a una capa envolvente llamada peridermo compuesto de células redondas con finas prolongaciones a modo de microvilli que contribuyen al intercambio de sustancias con el epitelio amniótico (De Dulanto y Armijo, 1981), esas sustancias podrían ser fundamentalmente los hidratos de carbono necesarios para la formación de glucógeno, sustancia de la que es muy rica esta protolámina protectora del embrión, que es característica de los primates. Hacia la 10ª semana aparece un estrato intermedio como consecuencia de la multiplicación celular en el estrato germinativo. Entre el 3º y 4º mes se diferencian las células basales (futuros queratinocitos) a expensas de aquél y hacia el 4ª y 5ª mes estas dan lugar a los estratos espinoso, granuloso, lúcido y córneo que terminan por substituir al peridermo.

Pertenecientes anatómicamente a la epidermis, pero de origen neuroectodérmico, los melanocitos emigran por vía mesenquimal desde la cresta neural, pudiéndose observar entre el 4º y el 6º mes en la epidermis y en la matriz de los folículos pilosos, situados entre los queratinoblastos de la capa basal (Armijo y Camacho, 1988, Sanchez Yus y col., 1986 y Moreno ,1988). Para otros autores se detectarían en la epidermis ya en el 3º mes (Suarez y Ledo, 1991). También se localizan los melanocitos en la coroides, la retina, el tracto uveal, la aracnoides, el oído interno, la cavidad orbitaria y ocasionalmente las mucosas, pero en estas localizaciones forman melanosomas y los retienen, en vez de segregarlos (melanocitos "*continentes*").

Los melanocitos epidérmicos ("*secretores*") son auténticas glándulas unicelulares ("*citocrinas*") bien dotadas para un trabajo metabólico muy activo, con prolongaciones dendríticas que se introducen entre los queratinocitos y de unas formaciones características denominadas melanosomas. Estos son estructuras subcelulares esféricas u ovales, de 0,2 a 1 micra de diámetro, en las que se elabora y almacena la melanina. Los melanosomas son segregados a través de las prolongaciones dendríticas hacia los queratinocitos mientras la melanina evoluciona en su interior. Al final son fagocitados por aquellos en el estrato basal y a veces también en el estrato espinoso, incorporándose así el pigmento al

proceso de emigración y transformación de las células de la epidermis hacia el estrato córneo, desde el que terminan descamándose. La pigmentación de la piel se establece así de forma variable según la estación del año o la etnia de cada individuo.

El color de la piel no depende del número de melanocitos que se encuentran en ella, ya que su concentración en la epidermis es muy similar en todas las razas, sino de su actividad secretora y del número y tamaño de los melanosomas presentes en los queratinocitos vecinos, además de la capacidad de la melanina para mantenerse oxidada sin decolorarse. Esta característica es la que permite a las razas de piel hiperpigmentada contener melanosomas oscuros no solo en los queratinocitos de la capa basal sino en todas las células de los diferentes estratos de la epidermis. Los melanocitos constituyen el 10 al 25% de las células de la capa basal epidérmica. Se estima que un melanocito proporciona gránulos de melanina a unos 36 queratinocitos vecinos, en lo que se ha dado en llamar la unidad melanoepidérmica (Suarez y Ledo, 1991). Para Sanchez Yus y col. (1986), esa proporción varía entre 4 y 25 melanocitos por cada 100 queratinocitos. Bravo Piris y col. (1988) cifran la proporción de la unidad melanoepidérmica entre 1/30 y 1/40.

El número total de melanocitos situados en la unión dermoepidérmica se calcula en alrededor de 2 billones, con un promedio de 1.560/mm³ (De Dulanto y Armijo, 1981). Sin embargo no existe la misma concentración de melanocitos en las distintas zonas anatómicas de la piel. Los individuos de raza caucasiana poseen un mayor número de células melánicas en la cabeza, el cuello y los genitales externos, en comparación con otras zonas de la piel. Según Pons Gimier (1991), se observan entre 1.900 a 2.300 melanocitos por mm³ en esas zonas, mientras en el tronco y las extremidades se hallan 890 a 1.200/mm³. Otros autores dan cifras similares, así Sanchez Yus y col.(1986), afirman que en la cara y genitales masculinos de los individuos de raza blanca hay unos 2.000 melanocitos/mm³, mientras en el tronco solo se observan unos 800/mm³. De Dulanto y Armijo (1981), aseguran que en aquellos sitios donde la unión dermoepidérmica es muy poco ondulada, como en la cara, la proporción de células basales por melanocito es de

3-4/1. La cantidad de melanocitos se incrementa con la edad desde la vida fetal a la del adulto, para disminuir en la vejez.

La melanogénesis es un proceso complejo en cuyo mecanismo no vamos a entrar pues se sale de nuestro objetivo. Sin embargo haremos una enumeración de los factores que influyen en la misma, ya que sí pueden tener conexión con los factores de riesgo que vamos a analizar más adelante.

Los mecanismos de regulación de la melanogénesis son de dos ordenes según Armijo y Camacho, (1988): locales y generales.

Los mecanismos de regulación locales, intrínsecos, se verán influidos por los siguientes factores:

-Transtornos del metabolismo de la tirosina, precursor de la melanina:

-Disminución o ausencia de tirosina.

-*Congénita*, como en el Albinismo y la Fenilcetonuria.

-*Adquirida*, como en los estados carenciales.

-Lentitud en la síntesis de tirosinasa.

-Presencia de inhibidores de la reacción tirosina-melanina:

-*Intoxicación por metales pesados*, que pueden suplantar al cobre de la tirosinasa.

-*Intoxicación por grupos sulfhidrilo*, tales como las thioureas el thiouracilo y el fenilthiocarbamato, que crean enlaces con el cobre e inhiben la tirosinasa.

-*Acción de agentes quelantes*, como el BAL y las hidroquinonas-éter monobencílico

-Presencia de sustancias capaces de lisar los melanocitos.

-Mercaptoetilaminas.

Los mecanismos de regulación generales, o extrínsecos, son:

-Factores físicos:

-Radiaciones ultravioleta, que oxidan la melanina contenida en el melanocito, en los minutos iniciales de la exposición solar (reacción pigmentaria precoz).

-Temperatura, que incrementa la actividad de la tirosinasa.

-Factores hormonales:

-Hormonas melanoestimulantes (MSH alfa, beta y gamma).

-ACTH y Lipotrofinas (LPH alfa, beta y gamma) que estimulan a los melanocitos y ennegrecen a los queratinocitos, favoreciendo la dispersión de los melanosomas.

-Melatonina, que inhibe la secreción de MSH.

-Factor liberador de secreción de la melanina (MIF).

-Estrógenos y Progesterona, los primeros como inductores de la melanogénesis y la segunda como factor de dispersión de los melanosomas aunque ambos funcionan de forma secuencial, lo que explica la pigmentación que se produce durante el embarazo y la producida por los anovulatorios.

-Otros factores:

-Las prostaglandinas E2 y D2 podrían acelerar la producción de pigmento, estimulando la división de los melanocitos (Bravo y Piris (1988)).

En cuanto al espectro ultravioleta (UV), sería la banda UVB la responsable de la pigmentación solar tardía y duradera pero también de las quemaduras y de la carcinogénesis producidas por los rayos solares, mientras que los rayos UVA influirían en una

acción más inmediata y efímera de la pigmentación sin eritema ni otros efectos adversos (Pons Gimier, 1991).

1.2.2.2. Dermis:

La dermis reticular y la hipodermis derivan del mesodermo, en el que ya al segundo mes se observan numerosas células mesenquimales primitivas y en el tercer mes fibroblastos, fibras colágenas y reticulares, surgiendo las fibras elásticas hacia el 5º mes. Algunos melanoblastos, células precursoras de los melanocitos, permanecen en la dermis, (sobre todo en la región lumbosacra) en la que darán lugar a melanocitos maduros. En esas zonas pueden encontrarse células derivadas de los melanoblastos denominadas nevomelanocitos o nevocitos, que en ocasiones han perdido sus prolongaciones dendríticas apareciendo como células ovales, y que se disponen en nidos o tecas. Estas células pueden conservar sus dendritas, por lo que la propiedad de concentrarse en tecas puede constituir el único hecho diferencial entre los nevocitos y los melanocitos. Hay dos tipos de nevocitos: el tipo A o "*linfoide*" que tiende a situarse en la dermis papilar y la epidermis, y el tipo B o "*fibrocítico*", que es más típico de la dermis profunda (Suarez Ledo, 1991).

Tiene también interés para nuestro estudio el conocimiento de la red vascular situada en la región dermohipodérmica, ya que los angiomas cutáneos no son otra cosa que displasias de la red vascular de la piel que comienza a formarse a partir del tercer mes de la gestación. Desde el punto de vista topográfico hay tres plexos vasculares en la piel: subpapilar, dermoepidérmico y subcutáneo. Entre ellos hay numerosas interconexiones. El más superficial es el plexo subpapilar desde el que se irrigan las papilas subepidérmicas mediante asas capilares. El componente arterial procede de las arterias perforantes musculares que irrigan a la vez la musculatura y la piel. Ellas forman el plexo subcutáneo en el que se encuentran unos corpúsculos especiales denominados glomus. Estos son estructuras vasculares especiales de la dermis reticular que se localizan en mayor número en las zonas acras como en las orejas, los lechos ungueales (sobre todo de los dedos de los pies), las mejillas y la nariz. Cada glomus consiste

en un segmento arterial al que se denomina canal de Senequet-Hoyer que nace de las arteriolas glómicas como una rama de luz muy angosta (20-40 micras de sección) y paredes delgadas compuestas de una capa endotelial única rodeada de una membrana basal y una capa intermedia densamente empaquetada por 4 a 6 estratos de unas células que han sido reconocidas como procedentes de músculo liso (células glómicas). Esta zona se halla densamente inervada. A los glomus les concierne intervenir en la termorregulación mediante la interconexión de arteriolas y vénulas al dilatarse los canales de Senequet-Hoyer, lo que acarrea un incremento muy intenso de flujo en una zona determinada. La parte venosa del glomus consiste en vasos de paredes finas y lumen amplio. Pueden hallarse hasta 4 canales de Senequet-Hoyer en un solo cuerpo glómico encapsulado.

Los capilares se componen esencialmente de una capa de células endoteliales cubierta de forma incompleta de otra capa de pericitos, rodeados a su vez por una membrana basal compuesta de fibras reticulares. Los pericitos son células de estirpe mesenquimal, muy poco diferenciadas, capaces de formar materiales similares a los de la membrana basal que desarrollan propiedades fagocitarias, son capaces de formar fibroblastos y células endoteliales y aglomerarse en varias capas en los grandes capilares. Por último se han podido observar formas transicionales entre los pericitos y las células del músculo liso.

El flujo sanguíneo varía entre 0,1 y 150 ml/dl de tejido por minuto (Behrman, 1983). La irrigación de la piel es muy variable. El valor mínimo de irrigación de la piel, en situación de vasoconstricción es de 1 ml/minuto para cada 100 ml de tejido (Pons Gimier, 1991). El valor promedio es 20 a 30 veces mayor y en situación de vasodilatación llega a los 100 ml/min./100 ml de tejido cutáneo. No existen fibras nerviosas vasodilatadoras para las arteriolas, sino que esta se produce a través de reflejos axónicos locales en los que los nervios sensitivos liberan acetilcolina en vez de adrenalina. La hemodinámica del lecho vascular de la piel es de capital importancia para comprender el origen de un grupo de angiomas tal y como veremos en el apartado correspondiente a la etiología de las DCL.

1.3. CLASIFICACION DE LAS DISCROMIAS CONGENITAS LOCALIZADAS

Existen tres clases generales de DCL.:

1. Nevus Vasculares, o **Angiomas**.
2. Nevus Pigmentocelulares, o simplemente **Nevus**.
3. Nevus Acrómicos, o **Acromias**.

Cada una de ellas se caracteriza por presentar una coloración característica dependiente de la presencia o ausencia de un pigmento determinado en un área circunscrita de la piel.

El acúmulo anormal de flujo sanguíneo circunscrito a una zona concreta de un órgano, determina una mancha de color rojo que destacará con mayor o menor intensidad del resto del órgano afectado. Cuando ese incremento del flujo hemático se produce momentaneamente sobre un lecho vascular inalterado y es de carácter efímero, el fenómeno recibe el nombre de hiperemia. Pero si ese acúmulo es debido a un número de vasos sanguíneos inusualmente incrementado o producido por alteraciones hemodinámicas permanentes de esa zona, determinando allí una mancha rojiza estable, este tipo de discromia recibe el nombre de **Angioma**.

La melanina es un pigmento pardo que se manifiesta a lo largo de una escala muy amplia entre el siena claro ("café con leche") y el negro. Este pigmento es característico de la piel aunque, como hemos comentado, puede encontrarse en otras zonas del organismo. En mayor o menor intensidad todas las etnias humanas tienen la piel entonada en marrón por la presencia de un número variable de gránulos de melanina en la epidermis. El acúmulo anormal de gránulos de melanina o de sus células secretoras, los melanocitos y los nevomelanocitos, en áreas orgánicas circunscritas de tamaño y localización variables, determina un tipo de discromia que se denomina **nevus melanocítico**, o simplemente **nevus**.

Cuando falta melanina en una zona determinada de la piel se produce una mancha hipomelánica que se denomina **acromia** y es la

única discromia característica de la superficie cutánea ya que, al no poseer normalmente melanina los órganos internos ni las mucosas (salvo las excepciones comentadas más arriba) estos son normalmente "acrómicos".

Hay otros pigmentos endógenos capaces de cambiar la coloración de los órganos, incluida la piel. Ya hemos mencionado dos: el caroteno y la bilirrubina. Pero ninguno de los dos es capaz de crear áreas discrómicas circunscritas y permanentes en la piel, siendo el primero más aparente en estados de anemia o de hipoperfusión, y el segundo en la ictericia sea cual sea su causa. Se trata de alteraciones funcionales y efímeras, y por tanto no serán objeto de estudio en el presente trabajo.

Vamos a partir de estos tres grandes grupos para adoptar una clasificación en la que incluiremos los diferentes tipos de DCL que hemos hallado en el material objeto de nuestro estudio.

1.3.1. Clasificación de los Angiomas

Literalmente, en el aspecto etimológico del término, angioma significa tumor vascular. Para Mulliken y Glowacki (1982), la terminación "oma" solo se debería emplear para definir lesiones que tengan un potencial de crecimiento celular aumentado, y no todos los angiomas lo tienen.

Se han barajado otros términos para designar este tipo de displasias (hamartoma, nevus vascular, telangiectasia, aneurisma, fístula arteriovenosa etc.) y algunos de ellos han persistido para denominar tipos particulares de angiomas. Nosotros, siguiendo a la mayoría de los autores, aplicaremos el término angioma para designar, en sentido amplio, cualquier tipo de malformación, displasia, tumoración o neoformación que afecte al tejido vascular de manera orgánica y/o funcional.

Tras consultar una serie de proposiciones de clasificación de los angiomas (Cohen 1988, Lever 1983, Merlan y col. 1980, Mulliken y Glowacki 1982, Ruíz Maldonado 1989), hemos adoptado como punto de partida la que propone Enjorlas, 1985, porque incluye aspectos

funcionales y evolutivos (y por tanto pronósticos), a la vez que no abandona los aspectos descriptivos, clínicos y morfológicos y relaciona las formas aisladas con aquellas en las que estas se presentan como defecto característico en síndromes.

En el Esquema 1 mostramos la clasificación modificada, de la propuesta por Enjorlas, que creemos más útil para distribuir nuestro material.

ESQUEMA 1.

CLASIFICACION DE LOS ANGIOMAS CUTANEOS PRESENTES AL NACIMIENTO

TIPO	AISLADOS	FORMAS COMPLEJAS
INMADUROS	Tuberoso Subcutáneo Mixto "	Gigante regional " " " " S. de Klippel-Trenaunay
MADUROS	Fístulas a.-v. Capilaro-venosos (Flebectasias) Capilares (de línea media) (laterales)	E. de Parkes-Weber S. de Cobb E. de Bonnet-Duchamp E. de Rendu-Osler S. de Klippel-Trenaunay Blue Rubber Bleb Nevus S. de Maffucci Glomangiomatosis E. de Parkes-Weber E. de Klippel-Trenaunay E. de Sturge-Weber S. de Cobb
TELANGIECTASICOS	Telangiectasias Angioqueratoma	E. de Rendu-Osler Cutis Marmorata Cong.
S.: Síndrome/E.: Enfermedad/a.-v.: arterio-venosas.		

1.3.2. Clasificación de los nevus

Los nevus congénitos tienen características morfoclínicas que permiten diferenciarlos con relativa facilidad, salvo algunas excepciones que mencionaremos más adelante en el capítulo referente a la clínica. A continuación vamos a enumerar aquellas que tendremos en cuenta para la clasificación de los nevus.

Una de esas características es la variabilidad en la tonalidad cromática de los diferentes tipos de nevus, que se halla ligada en la mayoría de los casos a la profundidad del estrato cutáneo en el que asientan (Quiñones, 1988). Con arreglo a esta característica podemos observar **nevus azulados** cuando los acúmulos de melanocitos se localizan en profundidad, a nivel de la dermis, por debajo de la unión dermoepidérmica, tamizando todo el espesor de la epidermis el color pardo de la melanina que nos llega con esa coloración azul de tonalidad variable según la concentración de los nevocitos y la profundidad a la que se encuentran. Cuando los acúmulos de melanocitos o de nevocitos se localizan más cerca de la superficie, el color que se aprecia es más intenso, variando el tono cromático de pardo claro a negro: en este caso se trata de los nevus **pardos** o **melanocíticos**, de los que los más pequeños son los más comunes. Cuando el nevus es tan solo el reflejo de una alteración funcional y lo que observamos no es sino el reflejo de una gran cantidad de melanosomas epidérmicos se trata de **manchas hepáticas**. Por último existen nevus que tienen varios tonos, por tratarse de lesiones mixtas: son los **nevus multicromáticos**.

Otra característica que hemos tenido en cuenta para clasificar a los nevus es su tamaño, considerando como nevus gigantes a los que sobrepasan los 10 cm. de diámetro mayor. Cuando el tipo clínico que muestra este tamaño es un nevus pardo se trata de una entidad diferenciada, con características histopatológicas, evolutivas y pronósticas propias.

Siguiendo estas características, cuyos principios se basan en el concepto de discromia desarrollado en una publicación reciente

(Quiñones, 1988), en el Esquema 2 pasamos a ofrecer la clasificación de los nevus elegida para nuestro estudio.

En el capítulo dedicado a la descripción clínica completaremos la explicación sobre las características expuestas aquí.

ESQUEMA 2.

CLASIFICACION DE LOS NEVUS CUTANEOS PRESENTES AL NACIMIENTO

TIPO	NIVEL CUTANEO	TIPO DE NEVUS	SUBTIPOS
NEVUS AZULADOS	Dermis	N. Pálido N.de Ota N. de Ito N. Azul	M. Mongólica M.M. Aberrante
NEVUS PARDOS	Dermis/Epidermis	N.M.C.Gigante N.M.C.Menor.	N.en Calzón N.en Esclavina
MANCHAS HEPATICAS	Epidermis	M. Hepáticas	M.Café con Leche " " festoneada
NEVUS MULTICROMATICOS	Todos	N. Spilus	
N.:Nevus/M.:Mancha/M.M.:Mancha Mongólica/N.M.C.:Nevus Melanocítico Congénito.			

1.3.3. Clasificación de las manchas acrómicas

Las hipomelanosis congénitas circunscritas constituyen un grupo muy pequeño de entidades, en muchos casos indistinguibles entre sí por simple observación clínica sin ayuda de la anatomía patológica. No hay diferencia en el aspecto cromático entre ellas ya que, al tratarse de ausencia de pigmento, todas ofrecen un aspecto blanco rosado de la piel afectada, sin diferencias en la

textura de su superficie, que no se halla elevada ni deprimida en relación con la piel circundante no afectada.

La localización tampoco ayuda en la clasificación, ya que aunque hay algunos casos en los que la localización de la mancha acrómica es típica de un lugar determinado, tal como ocurre con el Piebaldismo que se localiza preferentemente en la frente, también pueden presentarse en otros lugares.

Otra característica que podría servir para diferenciarlas desde el punto de vista morfoclínico, tomando como referencia la historia familiar, es el tipo de herencia, pero todas estas entidades se transmiten por igual con carácter autosómico dominante.

Por todo ello hemos renunciado a clasificar las acromias congénitas circunscritas presentes al nacimiento, a las que trataremos como un solo grupo, tal como exponemos en el capítulo referente a Métodos.

1.4. CLINICA DE LAS DISCROMIAS CONGENITAS LOCALIZADAS

Vamos a hacer una somera descripción clínica de cada una de las entidades mencionadas en el apartado de clasificación, con el único objeto de disponer de elementos útiles para el diagnóstico de las DCL en el momento del nacimiento.

1.4.1. Clínica de los Angiomas

Los Angiomas Maduros no obedecen a proliferación celular alguna, sino que son la expresión del resultado de cambios en el diámetro de la luz vascular en áreas limitadas de la piel como consecuencia de trastornos en la hemodinámica local.

Estas alteraciones en la presión y flujo de la sangre que atraviesa esas zonas son secundarias a una serie de factores que van desde malformaciones vasculares (fístulas arterio-venosas,

presencia de múltiples vasos colaterales) a la influencia de sustancias hormonales. Se trata pues de un exceso de constituyentes normales de los vasos, o de simples cambios permanentes en el flujo sanguíneo de una zona y no de incrementos en el coeficiente de crecimiento de las células endoteliales. Para Quetglas y Marimon (1988), se trataría de nevus, o facomas, vasculares más que de verdaderos angiomas. Las características de los diferentes tipos se resumen en los Esquemas 3, 4, 5 y 6.

Los Angiomas Telangiectásicos son angiodisplasias capilares y por tanto tampoco obedecen a fenómenos de proliferación celular sino a trastornos hemodinámicos locales (Enjorlas, 1985), tales como anastomosis arteriovenosas, mínimos aneurismas arteriales, que forman conglomerados de capilares dilatados en la parte superior de la dermis y con menor extensión en la dermis profunda (Lever, 1983). La descripción clínica de cada uno de los tipos de Angiomas Telangiectásicos congénitos se ofrece en los Esquemas 7, 8 y 9.

ESQUEMA 3

ANGIOMAS MADUROS

Fístulas y malformaciones arteriovenosas congénitas (1, 2):

Color: varia del rojo oscuro a rosado.

Número: únicos.

Palpación: pápulas o nódulos a veces pulsátiles.

Localización: más frecuente en la cara.

Tamaño: es raro que tengan más de 1 cm de diámetro.

Otras características: El contorno no es neto (imagen "flou"). La temperatura cutánea está netamente elevada en relación con la de la piel circundante.

Evolución: no cambian con la edad.

(1) Enjorlas (1985)/ (2) Ruíz Maldonado (1989).

ESQUEMA 4

ANGIOMAS MADUROS

Angiomas capilarovenosos (1, 2):

Color: azulado.

Número: generalmente únicos.

Palpación: masa elevada y elástica sobre la piel que la circunda, a veces rodeada de flebectasias finas.

Localización: no se ha observado preferencia alguna.

Tamaño: pequeño.

Otras características: cambian de tamaño en relación con la posición, ingurgitándose en planos declives.

Angiomas capilarovenosos en bandas:

Se trata de una variedad de los anteriores que tiende a seguir los dermatomos.

(1) Enjorlas (1985)/ (2) Ruíz Maldonado (1989).

ESQUEMA 5

ANGIOMAS MADUROS (1, 2, 3, 4 y 5):

Angiomas capilares de línea media (Nevus de Unna, Manchas Salmón)

Color: rojo vivo a rojo muy tenue, según estado emocional y edad.

Número: únicos o múltiples.

Palpación: planos, al mismo nivel de la piel circundante.

Localización: típica en la nuca ("picotazo de la cigüeña" o en el entrecejo y/o los párpados superiores ("beso del ángel")). Menos frecuentemente en el dorso de la nariz o en el filtrum.

Tamaño: pequeños. Raramente pasan de los 3 cm.

Otras características: son tan frecuentes que la mayoría de los registros no los detectan.

Evolución: no desaparecen.

(1) Cohen (1988)/ (2) Alper (1983)/ (3) Jacobs (1976)/ (4) Leung y Telmesani (1989)/ (5) Zumfiller (1987).

ESQUEMA 6

ANGIOMAS MADUROS

Angiomas capilares laterales (1, 2):

Color: al nacimiento presentan un intenso color rojo brillante, que se oscurece con los años.

Número: Únicos.

Palpación: lisos y a ras de piel.

Localización: siguen el trayecto de los tractos nerviosos. En la rama oftálmica de N. Trigémino puede constituir el signo externo del S. de Sturge-Weber.

Tamaño: variable, desde puntiformes a gigantes.

Otras características: el incremento del flujo sanguíneo a la región de un angioma de gran tamaño, ocasiona mayor crecimiento de los tejidos de la zona y puede dar lugar a un S. de Klippel-Trenaunay.

Evolución: no desaparecen, tomando tinte oscuro con los años ("manchas color "vino de Oporto") y haciéndose rugosos y descamativos.

(1) Enjorlas (1985)/ (2) Cohen (1988).

ESQUEMA 7

ANGIOMAS TELANGIECTASICOS:

Telangiectasias Nevoides Unilaterales (1, 2):

Color: rojo.

Número: variable, pero siempre aparecen agrupados.

Palpación: tacto rugoso, vitropresión positiva.

Localización: siguen los dermatomos, y se agrupan en franjas.

Tamaño: pequeños.

Otras características: los receptores cutáneos para los estrógenos y la progesterona de las personas afectadas están aumentados. En ocasiones se asocian a hiperqueratosis disponiéndose de forma lineal: tipo II de Fabry.

(1) Ruíz Maldonado (1989)/ (2) Lever (1983).

ESQUEMA 8

ANGIOMAS TELANGIECTASICOS

Telangiectasias estelares (1, 2):

Color: rojo oscuro.

Número: únicas o múltiples.

Palpación: lisas.

Localización: más frecuentes en cara y tronco que en miembros.

Otras características: a veces se asocian a trastornos hepáticos y degenerativos.

Evolución: pueden crecer en tamaño y número con el paso del tiempo, y en determinadas circunstancias, como la cirrosis hepática.

(1) Enjorlas (1985)/ (2) Lever (1983).

ESQUEMA 9

ANGIOMAS TELANGIECTASICOS

Angioqueratoma circunscriptum (1, 2):

Color: púrpura.

Número: únicos o múltiples.

Palpación: pápulas y nódulos quísticos, verrucosos, coalescentes en una o varias placas, con tendencia a la disposición lineal.

Localización: con más frecuencia en extremidades inferiores.

Otras características: es el único tipo de angioqueratoma presente al nacimiento.

Evolución: pueden crecer.

(1) Ruíz Maldonado (1989)/ (2) Lever (1983).

Los Angiomas Inmaduros son el resultado de la hiperplasia de las células constitutivas del mesénquima angioformador, proceso

que tiene la característica de ser evolutivo y transitorio (Bowers y col., 1960). Las características señaladas de evolutividad y transitoriedad le prestan a estos angiomas la denominación de "inmaduros", desarrollándose en tres estadios: el primero consiste en un fenómeno de proliferación de las células del endotelio vascular de duración variable. El segundo es un periodo de estabilización durante el cual el angioma no sufre cambios. El periodo final consiste en un fenómeno de regresión del tejido hiperplasiado, hasta llegar a la atrofia y eventual desaparición del angioma. Para Merlan (1980) y Mulliken (1982), esta es la única forma clínica de angioma que merece tal denominación, ya que es la única que resulta de un fenómeno proliferativo celular (Esquemas 10, 11 y 12).

ESQUEMA 10

ANGIOMAS INMADUROS

Angioma Tuberoso (1, 2, 3, 4, 5 y 6):

Color: rojo brillante.

Número: único en el 85 % y el 94 % de los casos.

Palpación: elevado sobre la piel circundante, textura granulosa, aterciopelada.

Localización: raramente son mediales. Manifiestan cierta tendencia a seguir los dermatomos. el 61 % se observan en la cara y el 4 % en el cuero cabelludo.

Tamaño: Muy variable, desde puntiforme a gigante.

Otras características: Se asocian a linfangiomas y presentan formas mixtas difíciles de diferenciar.

Evolución: En más del 50% de los casos la etapa de crecimiento sucede entre los 3 y los 6 meses de edad y el 70 % de ellos ha terminado de involucionar a los 7 años. El periodo proliferativo termina hacia el año de vida para otros.

(1) Cohen (1987)/ (2) Ruíz Maldonado (1989)/ (3) Enjorlas(1985)/ (4) Lever (1983)/ (5) Bowers (1960)/ (6) Torrey y col.(1978).

Estos angiomas se presentan bajo formas diferentes tanto al nacimiento como en la época postnatal, siendo todas ellas variantes clínicas de un mismo proceso etiopatogénico e

histopatológico. A continuación hacemos un esquema clínico de cada uno de ellos.

ESQUEMA 11

ANGIOMAS INMADUROS

Angioma subcutáneo (1, 2):

Todo lo más presenta una leve coloración azulada sobre la piel que lo recubre, observándose la mayoría de los casos como tumefacciones blandas y elásticas, similares en todo a los linfangiomas, de los que se distinguen por transluminación (-).

(1) Lever (1983)/ (2) Enjorlas (1985).

ESQUEMA 12

ANGIOMAS INMADUROS

Angioma mixto: (1, 2, y 3)

Son en realidad angiomas subcutaneos, que exhiben en su parte más superficial un angioma tuberoso, como un "huevo al plato", según una imaginativa descripción de los autores franceses (3).

(1) Ruíz Maldonado (1989)/ (2) Enjorlas (1985)/ (3) Bowers (1960)

La forma en que se presenta a veces inicialmente el Angioma Tuberoso en recién nacidos vivos puede confundir al observador con una mancha acrómica, se trata del **nevus anémicus** (Cohen, 1988, Fleisher y Zeligman, 1969, Greaves y col, 1970 y Mouncastle y colp. 1986).

1.4.2. Clínica de los Nevus

Los nevus de coloración azulada están constituidos por melanocitos situados por debajo del límite dermo-epidérmico en el espesor del tejido conjuntivo de la dermis media y profunda (Quiñones, 1988). La intensidad cromática de estas manchas depende de la cantidad de melanosomas presentes en la zona. La tendencia a localizarse con preferencia en zonas determinadas es debido a su coincidencia con los tractos nerviosos (Gay Prieto, 1976). En algunos casos las lesiones son de carácter evolutivo gracias a un lento proceso de fagocitosis a cargo de los macrófagos, lo que hace que algunas de estas manchas tiendan a atenuarse, si no a

desaparecer, con el tiempo. Se trata de lesiones muy frecuentes en razas de piel hiperpigmentada, sobre todo en los orientales (razón por la que han recibido la denominación de "mancha mongólica"). En estas razas llegan a observarse en el 60% de los individuos, mientras en razas caucásicas la frecuencia de aparición es del 3% (Gay Prieto, 1976, Contreras y col., 1988). Sus características se resumen en los Esquemas 13 y 14

ESQUEMA 13

NEVUS DE COLOR AZULADO

Nevus pálido (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8):

Color: azul muy tenue a gris-pizarra.

Número: desde única en algunas localizaciones (Mancha Mongólica, N. de Ota, N. de Ito), hasta más de 10 elementos dispersos (N. Pálido Aberrante).

Palpación: superficie lisa, contornos sinuosos, no elevada sobre el plano cutáneo.

Localización: variable, pero típica para una serie de formas clínicas que mencionamos a continuación:

Mancha Mongólica: región lumbosacra, glúteos y caderas

Nevus de Ota: ramas I y II del Nervio Trigémino.

Nevus de Ito: espacio supraclavicular, cara lateral del cuello del mismo lado y zona escapulo-deltaoidea.

Nevus pálido de localización aberrante: en cualquier lugar de la superficie cutánea, preferentemente el tronco.

Tamaño: muy variable, pero casi nunca pequeños.

Otras características: la Mancha Mongólica suele desaparecer entre los 3 y 4 años en la mayoría de los casos y es raro que se malignice. El Nevus de Ota es más frecuente en el sexo femenino, se presenta en la mayoría de los casos hacia los 5 años de edad, aunque puede observarse al nacimiento. En ocasiones solo se localiza en la esclerótica y a veces también lo hace en la córnea y la retina.

(1) Hidano (1971)/ (2) Lever (1983)/ (3) Alegre y Aliaga (1989)/ (4) Gay Prieto (1976)/ (5) Navarra y Ferrando (1988)/ (6) Jimbow y Jimbow (1989)/ (7) Nanda y col. (1989)/ (8) Pascual Castroviejo (1985).

ESQUEMA 14

NEVUS DE COLOR AZULADO

Nevus Azul ["Nevus azul celular"] (1, 2, 3, 4):

Color: azul oscuro.

Número: siempre se presenta aislado.

Palpación: ligeramente sobreelevado sobre la piel circundante, alguna vez aspecto lentiginoso, aunque la superficie es lisa .

Localización: la forma presente al nacimiento se localiza preferentemente en el tronco y en la cara .

Tamaño: muy pequeños, entre 0,5 y 2 cm de diámetro mayor

Otras características: debe distinguirse esta forma del Nevus Azul Adquirido del adulto por su localización en el dorso de los pies y de las manos. Su histopatología es distinta. Es más frecuente en individuos de tez morena.

(1) Alegre y Aliaga (1989)/ (2) Lever (1983)/ (3) Navarra y Ferrando (1988)/ (4) Walton (1976).

Los Nevus de color pardo (*Esquemas 15 y 16*), son hiperplasias melanocíticas epidérmicas y displasias nevocíticas dispersas en la substancia colágena de la dermis reticular o constituyendo una densa banda entre la dermis reticular y adventicial (biclonicidad), lo que los diferencia de los nevus adquiridos (Contreras y col., 1988).

Las características diferenciales de hiperplasia melanocítica o displasia nevomelanocítica son de tipo anatomopatológico, y por lo tanto no son detectables mediante la observación directa, por lo que cuando hablamos de Nevus Melanocítico Congénito Menor englobamos irremediabilmente ambos tipos. En los casos en que se detectan malignizaciones en varios miembros de la familia debe sospecharse que se trate del S. del Nevus Displásico Familiar.

ESQUEMA 15

NEVUS DE COLOR PARDO

Nevus Melanocítico Congénito Gigante (1, 2, 3,4,5,6,7) :

Color: pardo con tonalidades variables en el mismo nevus desde el marrón claro al negro.

Número: único, aunque a veces se acompaña de satélites se considera que se trata del mismo nevus.

Palpación: variable. Tienen zonas lisas, verrucosas y velludas al lado de zonas lampiñas.

Localización: siguen una dirección dermatómica pudiendo localizarse en cualquier parte de la superficie corporal. Son bilaterales y tienen cierto grado de simetría

Tamaño: mayores de 10 cm de diámetro máximo.

Otras características: algunas localizaciones tienen interés por la implicación visceral que presentan a veces (Melanosis Leptomeníngea y Neurocutánea, Mielomeningocele).

(1) Lever (1983)/ (2) Contreras y col. (1988)/ (3) Gay Prieto (1976)/ (4) Alegre y Aliaga (1989)/ (5) Hori (1989) / (6) Kopf (1985)/ (7) Kroon (1987).

ESQUEMA 16

NEVUS DE COLOR PARDO

Nevus Melanocítico Congénito Menor (1, 2, 3 4, 5, 6 y 7):

Color: marrón claro a pardo oscuro casi negro.

Número: únicos o múltiples.

Palpación: planos o elevados sobre la superficie cutánea, lisos o verrugosos, lampiños o pilosos, son extremadamente variables en su forma de presentarse. La forma más común es liso, lampiño y bien delimitado de la piel sana.

Localización: no se ha descrito preferencia por zonas.

Tamaño: entre menos de 1 cm a 10 cm de diámetro mayor.

Otras características: entre el 2,6 % y el 4,9 %, se malignizan a edades variables, aunque esta cifra aparentemente tan pequeña no carece de interés, dada la gran frecuencia con que se presenta este tipo de nevus que, sí se compara con la escasa prevalencia del gigante, tiene más interés epidemiológico.

(1) Lever (1983)/ (2) Alegre y Aliaga (1989)/ (3) Kopff (1985)/ (4) Rhodes (1985)/ (5) Quaba y Wallace (1986)/ (6) Kroon (1987)/ Peyri (1986).

Las Manchas Hepáticas (Esquema 17), tienen una coloración marrón clara característica que les ha dado el nombre de "manchas color café con leche". Desde el punto de vista histopatológico se trata de una acumulación anormal de melanosomas en la epidermis reflejo de una actividad exagerada de los melanocitos subepidérmicos, que están hiperplásicos e hiperreactivos (Navarra y Ferrando, 1988).

Su verdadero interés radica en la conexión que estas manchas tienen con síndromes de gran transcendencia para la salud de los que los padecen, tales como la Neurofibromatosis, la Enfermedad de McCune Albright, el Síndrome de Werner, el S. de Watson y el Enanismo de Russell-Silver. Todas estas entidades y sobre todo la Neurofibromatosis de von Recklinghausen, pueden ser sospechadas con fundamento al nacimiento basándonos en la presencia de este tipo de manchas.

ESQUEMA 17

MANCHAS HEPATICAS

Mancha color Café con Leche (1, 2, 3):

Color: tal como indica su nombre genérico, tienen un color marrón muy claro que imita el del café con leche o el del hígado crudo.

Número: pueden presentarse únicas o múltiples. Cuando se presentan más de 6, de cualquier tamaño, al nacer se debe sospechar la E. de von Recklinghausen.

Palpación: completamente lisas, al nivel de la piel aneja.

Tamaño: se han observado desde menos de 1 cm hasta más de 10. Al presentarse 5 manchas o más, con un diámetro mayor superior a 1,5, debe sospecharse Neurofibromatosis.

Localización: en cualquier parte de la superficie cutánea. Una localización típica para sospechar Neurofibromatosis es la axila. Cuando se localizan de forma exclusiva a un lado u otro del eje mayor del cuerpo puede sospecharse que se trate del S. de McCune-Albright.

Otras características: el contorno de las manchas puede ser liso o festoneado ("geográfico").

(1) Hurwitz (1983)/ (2) Lever (1983)/ (3) Alegre y Aliaga (1989).

Los Nevus Multicromáticos, cuyo cuadro clínico mencionamos de forma abreviada en el Esquema 18, son manchas melanodérmicas que tienen varios componentes cromáticos de los descritos, sin que tengan entre ellos nada en común desde el punto de vista clínico, histopatológico o pronóstico.

ESQUEMA 18

NEVUS MULTICROMATICOS

Nevus Spilus (1, 2, 3,):

Color: se compone como una serie de pápulas lentiginosas de color pardo de intensidad variable sobre la base de una mancha hepática ("nevus sobre nevus")

Número: suele ser solitario.

Palpación: rugosa o elevada sobre la piel en las zonas que ocupa el nevus lentiginoso, plana en las que asienta la mancha hepática.

Localización: sin preferencias.

Tamaño: desde menos de 1 cm hasta 10 cm

Otras características: raramente se maligniza. Se asocia con frecuencia a las facomatosis relacionadas con las manchas hepáticas.

(1) Alegre y Aliaga (1989)/ (2) Lever (1983)/ (3) Navarra y Ferrando (1988).

1.4.3. Clínica de las acromias

Solo tres entidades se presentan al nacimiento como defectos circunscritos de la melanosis: la Hipomelanosis de Ito, el Piebaldismo y los Nevus Acrómicos.

La Hipomelanosis de Ito no suele distinguirse al nacimiento de otras acromias localizadas (Castroviejo y col., 1988).

El Piebaldismo es una acromia circunscrita caracterizada por presentarse fundamentalmente en la frente, se transmite con carácter autosómico dominante y consiste en la falta de melanina por ausencia de melanocitos o disociación de estos con los queratinocitos, y déficit o pigmentación incompleta de los melanosomas. Afecta por igual a la epidermis y a los folículos pilosos, razón por la que manifiestan el típico mechón blanco frontal. Sin embargo la localización en la frente no es la única, habiéndose observado también en la piel ventral del tronco (Hayashibe y Mishima, 1988) y las extremidades, donde es muy difícil de distinguir de otras acromias en el momento del nacimiento (De Dulanto y Armijo, 1981).

Los Nevus Acrómicos son placas de despigmentación congénitas de contornos irregulares, redondeadas, ovales o metaméricas. Existen los melanocitos en la epidermis, pero no hay melanosomas.

En definitiva es muy difícil diferenciar al nacimiento la naturaleza de las manchas acrómicas circunscritas por simple observación directa. Puede sospecharse un Piebaldismo cuando se presenta en la frente acompañado de un mechón de cabello cano, sobre todo si hay otros casos en la familia, y puede distinguirse del Síndrome de Waardenburg si el iris se encuentra normalmente pigmentado y no hay hipertelorismo ni sinofridia y la historia familiar está libre de casos de retraso mental o sordera.

También pueden observarse al nacimiento acromias congénitas generalizadas o manchas acrómicas circunscritas que aparecen formando parte de otros cuadros clínicos más complejos. Ese tipo de entidades clínicas, como el Albinismo, la Enfermedad de Chediak-Higashi, el Vitíligo, la Fenilcetonuria, el Síndrome de Waardenburg y la Esclerosis Tuberosa, entre otras, consisten en su mayor parte en trastornos generalizados de la pigmentación, y en otros casos, en los que se presentan al nacimiento como manchas

circunscritas, no lo hacen aisladas como único síntoma, sino acompañando a un conjunto sintomático más amplio.

Por tanto podemos concluir que la mayor parte de lo que se observa al nacimiento como nevus acrómico aislado y sin historia familiar positiva no es realmente más que lo que representa, con un mínimo margen de error: **acromias localizadas**. Sus características se resumen en el *Esquema 19*.

ESQUEMA 19

ACROMIA (1, 2, 3, 4):

Color: blanco, blanco-rosado. El margen lesional no está hiperpigmentado.

Número: únicas o múltiples.

Palpación: lisas, no elevadas sobre la piel circundante. Contorno liso o irregular ("geográfico"), redondeado, lanceolado, metamérico.

Localización: en cualquier zona.

Tamaño: muy variable, desde puntiforme a gigante.

Otras características: a veces cabello cano emergente de la lesión. Ningún otro síntoma asociado ni otros tipos de DCL coexistentes (en cuyo caso debe sospecharse que no se trate de un defecto aislado).

(1) De Dulanto y Armijo (1981)/ (2) Armijo y Camacho (1987)/
Castroviejo y col. (1988)/ (4) Esterley y Solomon (1983)/ (5)
Weston y Lane (1992)/ (6) Cohen (1993).

1.5. ETIOPATOGENIA.

Como ocurre en cualquier capítulo de la patología, las causas de las DCL pueden ser congénitas o adquiridas. Es obvio que en los recién nacidos menores de 3 días, que constituyen el material objeto de nuestro estudio, la causa de la mayor parte de las discromias va a ser congénita, sea aquella de origen genético o ambiental.

A continuación vamos a hacer un breve resumen de la etiopatogenia de cada uno de los tipos de DCL que se consideran en el presente trabajo.

1.5.1. Angiomas:

Como ya mencionamos en capítulos anteriores, los Angiomas se producen en virtud de dos tipos de mecanismos: Problemas inherentes a la hemodinámica local, y crecimiento exacerbado de las células endoteliales que los constituyen. En relación con el primero de estos dos tipos de mecanismos se desarrollan los Angiomas Maduros y Telangiectásicos. El segundo de ellos es el responsable de los Angiomas Inmaduros.

1.5.1.1. Angiomas Maduros:

Representan un proceso fundamentado en la ectásis vascular. Las paredes de los vasos son normales desde el punto de vista histológico y en ellas no se observan fenómenos de proliferación celular incrementada o incontrolada (Enjorlas y col. 1985).

Lever y Schaumburg (1983), aseveran que las ectasias vasculares que constituyen los Angiomas Maduros se deben a una debilidad congénita de las paredes vasculares. Smoller y Rosen (1986), estudian la presencia de terminaciones nerviosas de la pared vascular en áreas cutáneas afectadas y no afectadas por Angiomas Maduros (Mancha Vino de Oporto), mediante la demostración de la existencia de la proteína S-100 (presente en el citoplasma de las células de Schwann) con anticuerpos específicos. Solo el 17% de los vasos pertenecientes a los Angiomas Maduros tenía terminaciones nerviosas, mientras estas se pusieron de manifiesto en el 58% de los controles sanos. La relación nervios/mm²/vaso, fue también significativamente anormal en individuos afectados por estos angiomas. Los autores sugieren que las ectasias determinantes de este tipo de angiomas, son una consecuencia de la incapacidad de regular el flujo de los vasos que carecen de

terminaciones simpáticas adrenérgicas o las han perdido. Según los mismos autores (Rosen y Smoller, 1987), en la patogénia de las Manchas Vino de Oporto, falta un factor de regulación funcional moduladora del tono vascular, por defectos en la inervación simpática adrenérgica de la pared del vaso afecto

Los mecanismos involucrados en la patogenia de los Angiomas Maduros pueden estar determinados por causas genéticas o, más raramente, ambientales, estando estas últimas relacionadas con la pérdida de las terminaciones nerviosas simpáticas de la pared de los vasos, como resultado de un traumatismo (Rosen y Smoller, 1987). Se han aportado a la literatura casos familiares para el Nevus Flammeus con herencia autosómica dominante (Shelley y Livingood, 1949 y Shelmanowitz, 1968), corroborados más recientemente por Shuper y col (1984) que describen una expresividad marcadamente variable y ocurrencia en gemelos desiguales, con Nevus Maduros múltiples.

1.5.1.2. Angiomas telangiectásicos:

Lever y Schaunburg (1983), ponen de manifiesto que las paredes de los vasos afectados se componen únicamente de endotelio con falta de actividad de la fosfatasa alcalina. Es sabido que la actividad de la fosfatasa alcalina tiene lugar en las terminaciones arteriales de las asas capilares (McGrae y Winkelmann, 1963), por lo que es la parte venosa de dicha asa la que está afectada en esta clase de angiomas, en los que la ectasia sanguínea es la responsable última de su desarrollo. En las Telangiectasias Nevoides Unilaterales se produce un defecto del desarrollo dermatosomal en el que los receptores cutáneos están aumentados, asociado a un exceso de estrógenos circulantes (Ruíz Maldonado (1989), lo que explica su presencia característica en prepúberes, madres gestantes y enfermos hepáticos crónicos (alcohólicos). En las Telangiectasias Generalizadas, también la serotonina y los esteroides adrenocorticales tienen influencia en

la aparición de Angiomas Telangiectásicos, así como la presión venosa, lo que justificaría su mayor presencia en extremidades inferiores (McGrae y Winkelmann, 1963). Las Telangiectasias Hereditarias Benignas se transmiten mediante herencia autosómica dominante (Rayan y Welles, 1971).

1.5.1.3. Angiomas Inmaduros:

Estos deben su existencia a fenómenos de proliferación incontrolada de las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Los términos "inhibidor" o "estimulador" de la angiogénesis tan solo se utilizan desde hace unos 15 años y en el proceso intervienen las células cebadas y la heparina, según afirma Folkman (1984) en un trabajo que estudia un factor de crecimiento de los capilares en tumores primarios y sus metástasis. Para este autor el fenómeno angiogénico es el resultado de un proceso multifactorial en el que las etapas que conducen a la angiogénesis deben seguir una secuencia correcta. Uno de los hallazgos de su estudio es que las células cebadas (y la heparina hallada en su protoplasma) potencian la angiogénesis, aunque no la inician. Como factor inhibidor de la angiogénesis menciona al 11-alfa epicortisol, en presencia de fragmentos de heparina.

Shing y col. (1984), continuando el trabajo mencionado, ponen de manifiesto que la acción angiogénica de la heparina se debe a su fracción no anticoagulante: un polipéptido de un peso molecular aproximado de 18.888 y un punto isoeléctrico de 9,8 que estimula la proliferación de las células endoteliales de los capilares tanto in vivo como in vitro. Rooks (1990) afirma que los Angiomas Inmaduros se originan cuando los islotes de tejido angioblástico embrionario no consiguen establecer un contacto normal con el resto del sistema vascular en formación.

En cuanto a la etiología, para Ruíz Maldonado (1989) los Angiomas Inmaduros no están genéticamente determinados.

1.5.2 Nevus

En el desarrollo de los nevus hay implicados mecanismos proliferativos y trastornos de la migración de los melanocitos.

El mecanismo general del desarrollo de los nevus se basa también en un trastorno en la emigración de los melanocitos desde la cresta neural del embrión a un punto dado de la superficie cutánea. Al mismo tiempo hay otro mecanismo implicado en el desarrollo de las lesiones névicas: el trastorno en la emigración de los melanocitos desde la dermis al estrato basal de la epidermis (entre la 11ª y la 14ª semanas de la vida embrionaria), debiendo desaparecer de la dermis por completo hacia la 20ª semana (Lever y Schaunburg 1983).

Todos los nevus, excepto los azules, presentan una proliferación de los melanocitos en los primeros estadios de su desarrollo (Rook y col., 1990).

Blaschko (1901) publicó detalles de 83 casos de nevus lineales, que se localizaban en la piel con arreglo a una serie de patrones consistentes en bandas que describían líneas transversales en el tronco, sigmoideas en el abdomen y longitudinales en los miembros, que se unían a ambos lados de la línea media de la espalda en forma de "v".

Posteriormente Jackson (1976) publicó comentarios sobre otros sistemas lineales de distribución de lesiones congénitas (dermatomas, líneas de Voigh y líneas de Langer) y observó que se diferenciaban de las líneas descritas por Blaschko. El autor sugirió que el patrón de estas líneas podría ser debido a mosaicismo en los melanocitos. Recientemente Thomas y col. (1989) afirman que cada línea de Blaschko representa un único clon descendiente de un melanoblasto que se encuentra relacionado con varios clones de folículos pilosos. Los patrones de cada lado son independientes de los correspondientes del otro. Estos patrones se establecen en un estadio posterior al cierre del tubo neural: alrededor del día 22 en el embrión humano. Las células clonales

iniciadoras de diferentes tipos parentales se distribuyen con arreglo a un modo alternante a lo largo de la cresta neural y alcanzan la misma proliferación y emigración celular. Sí hay una distribución homogénea de las células en la mórula, entonces puede desarrollarse una distribución alternante de los melanocitos precursores a lo largo de la cresta neural, produciendo la distribución de estas células el patrón de las líneas de Blaschko. Los autores ponen de manifiesto que existe una asociación entre el mosaicismo y el quimerismo y los trastornos de la pigmentación.

La implicación genética en la etiología de los nevus tiene cada día mayor reconocimiento en la literatura. A continuación pasamos a comentar la etiología relacionada con cada uno de los distintos tipos de nevus de los que nos ocupamos en este trabajo.

1.5.2.1. Nevus Melanocíticos Congénitos:

Se ha descrito una translocación 10q24 en las células de un nevus compuesto (Parmitier 1988). Meschia (1992) describe una familia con 3 miembros afectados por un Síndrome de Nevus Familiar Sistematizado, no observando mosaicismo en sangre ni en fibroblastos. El autor afirma que este tipo de nevus, típicamente congénito, es raramente familiar.

Un tipo particular de Nevus Melanocítico congénito es el Nevus Displásico, que se presenta típicamente en forma familiar, para el que se han propuesto dos tipos de herencia: autosómica dominante con penetrancia incompleta, y multifactorial (Rhodes, 1985). Otros autores han descrito regiones cromosómicas, como la región terminal de 10q, que podrían albergar uno o más genes involucrados en estadios tempranos de la displasia melanocítica (Parmitier, 1988).

En el caso del Nevus Melanocítico Congénito Gigante también se han hallado anomalías cromosómicas. El análisis del cariotipo de algunas células de transición a Melanoma en un paciente afectado por aquél ha revelado alteraciones cromosómicas (monosomías,

trisomías). Cinco marcadores estaban presentes incluyendo un cromosoma en anillo (Cowan y col., 1986).

1.5.2.2. Nevus Pálido:

Se trata de un defecto en la emigración de los melanocitos desde la dermis al estrato basal de la epidermis (Lever y Schaunburg, 1983).

1.5.2.3. Manchas color Café con Leche:

Se trata de una hiperfunción melanocitaria que se transmite con carácter autosómico dominante (De Dulanto 1981).

No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que haga alusión a la etiología del Nevus Spilus ni del Nevus Azul.

1.5.2.4. Factores ambientales:

La hipermelanosis, tanto generalizada como circunscrita a un área limitada se ve influenciada por una serie de factores exógenos, a los que no se ve sometido de forma directa el embrión o el feto, pero sí pueden llegar a él a través de la madre expuesta. A continuación detallamos una lista de sustancias que se han relacionado con la hipermelanosis (Piñol Aguadé, 1961; Armijo y Camacho, 1988):

a/ MEDICAMENTOS:

- Fenotiazinas
- Hidantoinas
- Antipalúdicos de síntesis
- Arsenicales
- Antimitóticos
 - Bleomicina
 - 5-fluouracilo
 - Busulfán
 - Ciclofosfamida
 - Doxorubicina
 - Melfalan

- Tetraciclinas
- Atebrina
- Riminofenacina

b/ SUBSTANCIAS QUIMICAS

Perfumes: (dermatitis berloque por 5-metilpsoraleno)

Aceite de cedro

Sándalo

Fucumarinas

Aquilea

Alternaria

Hierba de carpintero

Higuera

Metales

Plata (Argiria)

Mercurio

Bismuto

1.5.3. Hipomelanosis

Los mecanismos para producir hipomelanosis obedecen a tres tipos fundamentales: destrucción de los melanocitos, alteración de la función melánica de estos o desaparición de los gránulos de melanina (De Dulanto y Armijo, 1981 y Armijo y Camacho, 1988).

En relación con la etiología de las Manchas Acrómicas no es demasiado rica la literatura (al margen de los grandes síndromes, como el Albinismo, el Vitíligo, el Síndrome de Waardenburg o la Fenilcetinuria, por citar algunos). Se han descrito casos familiares para los nevus acrómicos con un tipo de herencia autosómico dominante (Armijo y Camacho, 1988). Para el Piebaldismo también se preconiza un tipo de herencia autosómico dominante (De Dulanto y Armijo, 1981). Armijo y Camacho (1988) describen el mismo modelo de herencia para el Mechón Blanco Frontal.

1.5.3.1. Factores exógenos:

En este apartado mencionamos una serie de factores ambientales que influyen en la despigmentación cutánea (Armijo y Camacho, 1988):

a/ SUBSTANCIAS QUIMICAS INDUSTRIALES:

Fenoles:

Hidroquinona

Eter monobencílico de la hidroquinona.

Butil y amil-fenol p-terciario.

4-isopropil catecol.
p-cresol
Dihidroxifenilmetano
Dihidroxitolueno

Compuestos azufrados:

Mercurio
Peróxidos
Mefenesina
Triparanol
Dinitroclorobenceno
Antimitóticos
5-FU
Mostazas nitrogenadas
Butirofenona
Eserina
Norepinefrina.

b/ MEDICAMENTOS:

Thiouracilo
Mercuriales
Triparanol
Clorotiazida
Antipalúdicos de síntesis
Corticoides
Tetraciclinas

c/ FACTORES FISICOS:

Radiaciones ionizantes
Traumatismos

D/ FACTORES ENDOCRINO-METABOLICOS:

Hipoproteïnemia crónica
Hipopituitarismo
Insuficiencia adrenal secundaria
Hipogonadismo

El éter monobencílico de la hidroquinona inhibe la melanogénesis y produce un efecto tóxico letal sobre los melanocitos ocasionando hipocromias lenticulares en las zonas de contacto y elementos satélites a distancia. En la industria del caucho se emplea como antioxidante. Se encuentran en prendas como ligas, guantes de goma, preservativos, diafragmas, esparadrapo

El butil y amil-fenol p-terciario forma parte de algunos germicidas.

El 4-isopropil catecol es un antioxidante utilizado en la fabricación de ciertos papeles.

1.6 EPIDEMIOLOGIA.

La epidemia de peste bubónica que se abatió sobre Florencia en 1348 fue descrita por Bocaccio en estos términos: *"tal fue la crueldad del Cielo, posiblemente a causa de los hombres, que 10.000 almas perecieron en la ciudad"* (mencionado por Armijo, 1974). Desde épocas pretéritas la Humanidad ha atribuido las desgracias naturales a una peculiar manera que tenía la divinidad de castigar las faltas de los seres humanos. Viviente López (1985) describe tres etapas en la interpretación de las causas de las enfermedades: mágica, empírica y científica. Solo nos ocuparemos de la última y lo haremos someramente, ya que de lo contrario nos saldríamos del objetivo de nuestro trabajo.

Hipócrates (460-377 a.C.) es el primero en relacionar las enfermedades con factores del medio ambiente, como precursor de la etapa científica, afirmando que *"toda enfermedad tiene su propia naturaleza y se origina por causas externas, como el frío, el sol o los vientos cambiantes"* y llega a decir, aludiendo probablemente a la Epilepsia: *"no es, en mi opinión, ninguna enfermedad más divina o más sagrada que las otras enfermedades, sino que tiene, como aquellas, causa natural y el supuesto origen divino es debido a la inexperiencia del hombre"*.

La concepción biológica de la enfermedad y sus causas ha continuado por un tortuoso camino, a grandes saltos, de los que son hitos Galeno, Avicena y la Escuela de Salerno, hasta que Gaunt (1662), apoyándose en los registros de mortalidad de la población de Londres, puso de manifiesto la predictibilidad de los fenómenos biológicos cuando se considera una población numerosa, señalando que la acumulación de datos sobre la salud de un colectivo ilumina la etiología de sus enfermedades. Farr (1683) determinó la relación entre la mortalidad y diversos grupos de edad con otras variables como el estado de salud, el nacimiento y el matrimonio. Aplicando las enseñanzas derivadas de las observaciones de Farr, Snow, en 1849 (mencionado por Snow, 1965), contribuyó decisivamente al descubrimiento del foco originario de la epidemia de Cólera de 1854 en Londres, y posibilitó la toma de medidas que

llevó a conseguir su extinción. Para Dominguez Rojas (1985) Snow "*no solo cuenta, sino que describe, compara, analiza e interviene sobre la fuente*", legándonos las tres grandes ramas de la Epidemiología: la Descriptiva, la Analítica y la Experimental.

El descubrimiento del papel etiológico de los gérmenes microbianos en un numeroso grupo de enfermedades llevó a los investigadores a identificar, durante un cierto periodo de tiempo, el hecho epidemiológico con las enfermedades infecciosas, hasta que Goldberger (1915), en su trabajo sobre la etiología de la Pelagra, aplica por primera vez el método epidemiológico al estudio de una enfermedad no infecciosa.

1.6.1 Concepto

La definición de la Epidemiología ha sufrido numerosos cambios desde épocas relativamente recientes. A continuación mostramos (*Esquema 20*) una serie de definiciones siguiendo la evolución que ha tenido el concepto de la Epidemiología.

Para Dominguez Rojas (1985), el método epidemiológico no es otra cosa que la aplicación del método científico, sobre todo en su aspecto inductivo/deductivo, al estudio de las enfermedades en el seno de las poblaciones, y sigue las siguientes etapas: observación, formulación de hipótesis, comprobación de hipótesis y formulación de ley (tesis) o rechazo de la hipótesis propuesta.

La Epidemiología se clasifica en tres tipos: **descriptiva**, que formulará la hipótesis con los datos obtenidos de la observación, sistematizados y referidos a las variables de persona, lugar y tiempo; **analítica**, que empleando el estudio retrospectivo (estudios tipo caso-control), o prospectivo (cohortes), y basándose en el método estadístico, nos llevará a conclusiones operativas; **experimental** en la que el investigador interviene a nivel animal o humano, cuando la ética y la legislación lo permiten.

ESQUEMA 20

ALGUNAS DEFINICIONES SOBRE LA EPIDEMIOLOGIA

Erost (1927)*

"ciencia que estudia los fenómenos de masas de las enfermedades infecciosas"

Greenwood (1934)*

"estudio de la enfermedad como fenómeno de masas"

Lilienfeld (1958)

"la Epidemiología consiste en el estudio de la distribución de la enfermedad en una población y de los factores que influyen en dicha distribución"

Terris (1980)

"el estudio de las enfermedades en el seno de las poblaciones".

Tuyns (1981)"

"el estudio cuantitativo de los estados y procesos fisiológicos, prepatológicos y patológicos impuestos o provocados en las poblaciones humanas, en relación con los factores del medio que los condicionan, favoreciendo su aparición, desarrollo y desaparición".

(*) citados por Lilienfeld, (1978).

En esencia, la Epidemiología va a consistir en estructurar mediciones para cuantificar el problema en estudio y la evaluación de hipótesis sobre la causalidad, relacionando su ocurrencia con las características de los individuos y su entorno. En síntesis, por un lado conceptuamos la Epidemiología Descriptiva como un "estudio del comportamiento de la patología en la población" y la Epidemiología Analítica como "la comprobación de hipótesis de causalidad" (Martínez-Frías, comunicación personal).

Vamos a desarrollar brevemente las fases del estudio epidemiológico retrospectivo ya que nuestro trabajo se basa precisamente en este tipo de estudio.

1.6.2. Fases del estudio epidemiológico retrospectivo

En el *Esquema 21* resumimos las diferentes etapas del método epidemiológico descriptivo y analítico que caracterizan a los estudios epidemiológicos no experimentales.

ESQUEMA 21

ETAPAS DEL METODO EPIDEMIOLOGICO

1

OBSERVACION

Consiste en estudios descriptivos:

Series de casos clínicos, estudios descriptivos de mortalidad y morbilidad, estudios de prevalencia.

2

FORMULACION DE HIPOTESIS

Se efectúa mediante estudios exploratorios:

Correlaciones temporales, espaciales, ecológicas, estudios de mortalidad proporcional y también estudios descriptivos.

3

VERIFICACION DE HIPOTESIS

Estudios analíticos observacionales: Caso-control y Cohortes

4

RESOLUCION SOBRE LA HIPOTESIS

Valoración de los posibles sesgos
Aplicación de criterios de relación causal.

5

FORMULACION DE LA LEY (TESIS O CONCLUSION)

La etapa de observación se efectúa mediante estudios descriptivos puros o simples (McMahon, 1970). Se trata de aportar series de casos clínicos, estudios descriptivos de mortalidad y morbilidad y estudios de prevalencia, mediante la estimación de la frecuencia y la distribución por causas y según características de persona, lugar y tiempo.

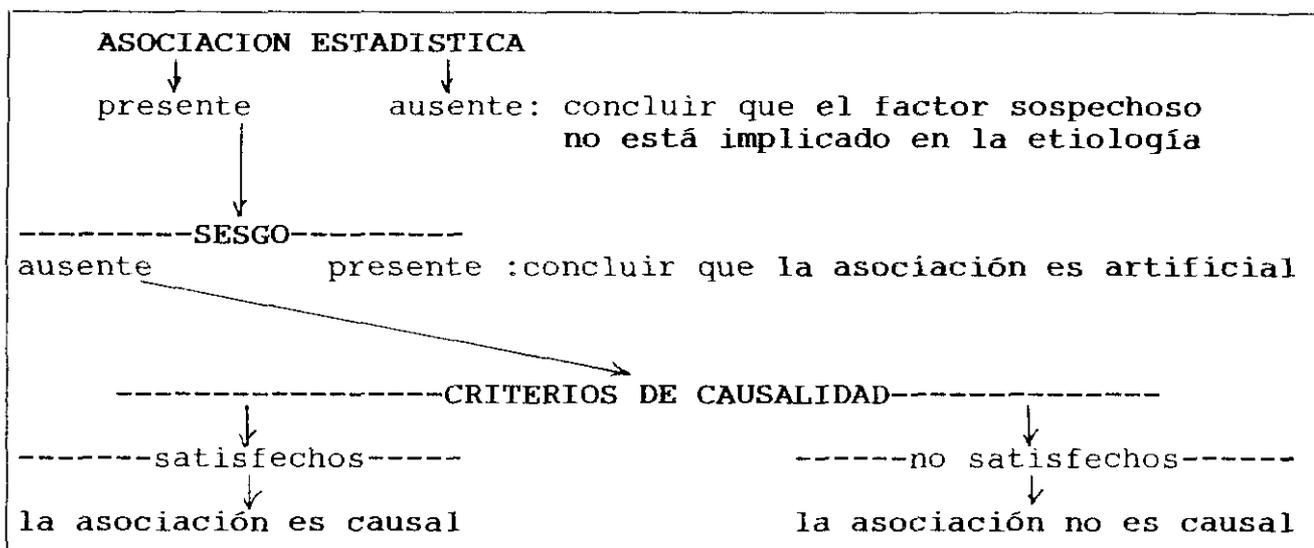
Durante la segunda etapa, de formulación de hipótesis, basándose en las observaciones efectuadas y mediante estudios exploratorios, el epidemiólogo puede observar alguna asociación entre un factor y la ocurrencia de una enfermedad, generando hipótesis etiológicas.

La tercera etapa consiste en la verificación de hipótesis, que en los estudios analíticos observacionales supone el hallazgo de una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y la enfermedad.

Las pruebas de significación estadística se emplean para determinar la probabilidad de que la asociación se haya producido por azar (hipótesis nula). En general se aceptan de forma convencional las asociaciones en las que la probabilidad de que sean debidas al azar sea inferior al 5% ($p < 0,05$). Este límite del 5% no corresponde a una formulación matemática, sino a un consenso o buen sentido (Feinstein, 1985), pero realmente se trata de un límite puramente convencional sujeto a interpretación, por lo que hemos de insistir en que la significación no es un hecho fijo, incuestionable, definitorio ni definitivo para establecer la relación causal (Martínez-Frías, comunicación personal).

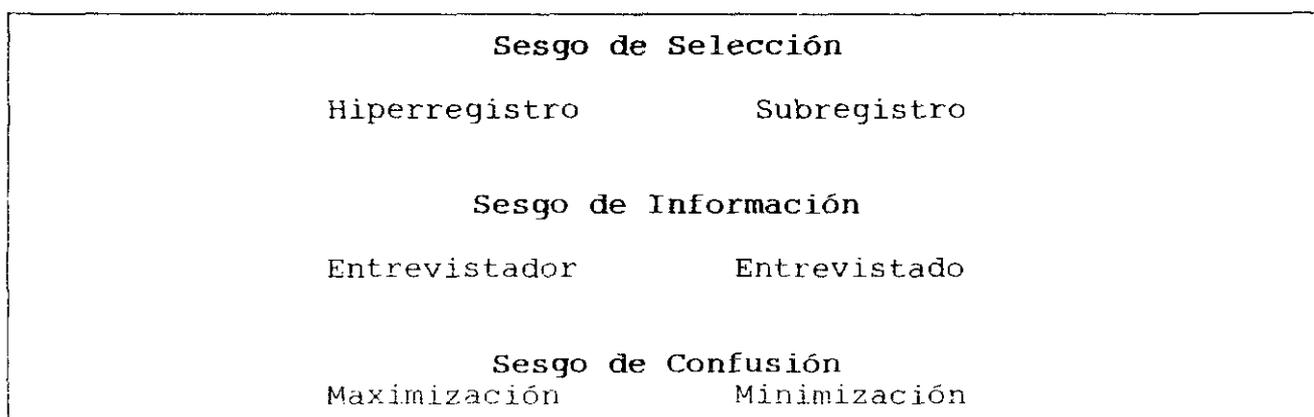
En los estudios del tipo caso-control, el resultado positivo se expresa en términos de mayor proporción de exposición en los casos clínicos que en los controles, siempre que sea estadísticamente significativa. La última etapa consiste en la formulación de la ley, según una sistemática que sigue a grandes rasgos el algoritmo de Austin y Benson (1978), modificado por nosotros (Esquema 22).

ESQUEMA 22
ALGORITMO DE AUSTIN Y BENSON (modificado).



Quando se produce un incremento significativo en la frecuencia de un defecto congénito o algún cambio en el patrón de distribución temporal o espacial lo primero que debemos hacer es indagar si pudo haberse producido como consecuencia de algún aspecto metodológico, y por tanto no relacionado con los factores causales (Martinez-Frías, 1991). Una asociación no es real (espúrea o falsa) cuando en el estudio ha existido un sesgo que ha dado lugar a una falsa estimación del efecto de la exposición. Los sesgos pueden ocurrir tanto por defectos del diseño del estudio como por fallos en el registro y análisis de datos. Greenberg e Ibrahim (1985) clasifican los sesgos en tres grandes grupos (Esquema 23):

ESQUEMA 23
CLASIFICACION DE LOS SESGOS (modificado de Greenberg e Ibrahim)



Los sesgos de selección ocurren por la forma en que fueron seleccionados los casos y/o los controles, de tal manera que los grupos en estudio no son comparables, por ejemplo cuando se pretende establecer la prevalencia sobre la población general de un defecto determinado seleccionando ese defecto a partir de los enfermos de una consulta especializada en esa patología (sesgos de diseño). También ocurren cuando la metodología empleada para el registro da lugar a errores en el diagnóstico (sesgos de definición), o de clasificación de grupos de enfermedades (sesgo de clasificación), o la fuente para un mismo caso puede ser múltiple (sesgos de muestreo: hiperregistro), infravaloración clínica de defectos (subregistro). En general los sesgos se producen cuando la selección no se realiza teniendo en cuenta los factores de persona, lugar y tiempo (Dominguez Rojas, 1985; Salleras, 1988).

Los sesgos de información aparecen cuando el entrevistador es diferente para un caso y su control o cuando la persona entrevistada está muy impactada emocionalmente por la enfermedad, propia o de su descendencia, o bien cuando no lo está en absoluto, dando lugar a una valoración diferente del mismo fenómeno según la persona entrevistada. Se evitan con un buen control de calidad sobre la metodología (Martínez-Frías, 1993).

La aparición de factores de confusión tiene lugar cuando el riesgo que estamos observando no ha sido producido por el factor en estudio sino por otro con el que este se encuentra íntimamente relacionado. El ejemplo más clásico se presenta cuando analizamos una determinada enfermedad en relación con un defecto congénito, y no tenemos en cuenta, ni controlamos, los fármacos empleados para tratar esa enfermedad, puesto que el efecto observado puede ser debido a aquellos y no a ésta. Para soslayar la confusión deben emplearse técnicas especiales, como el apareamiento. El efecto de los sesgos potenciales derivados de las variables que se comportan como factores de confusión puede ser controlado en la etapa de

ESQUEMA 24

CRITERIOS PARA ESTABLECER UNA RELACION CAUSAL

Consistencia

La replicación de la asociación en diferentes estudios es esencial para la inferencia causal (Hill, 1965).

Fuerza

Se mide por la magnitud del riesgo relativo hallado: a mayor riesgo relativo mayor convicción en que la asociación es causal.

MAGNITUD DEL RIESGO RELATIVO

VALORES	BENEFICIO
0,0-0,3	fuerte
0,4-0,5	moderado
0,6-0,8	débil
0,9-1,1	NINGUN EFECTO
	RIESGO
1,2-1,6	débil
1,7-2,5	moderado
2,6 o +	fuerte

(Daniels y otros, 1983)

El gradiente dosis-respuesta incrementa la confirmación de causalidad.

<Especificidad

Si la respuesta biológica a la exposición es variable, es menos probable que sea causal (aunque no siempre es así) la especificidad refuerza el concepto de causalidad.

Relación temporal

La exposición al factor de riesgo debe preceder siempre al efecto.

Coherencia

La asociación no debe carecer de sentido a la luz de los conocimientos biológicos actuales.

Dominguez Rojas, (1985)/ Salleras, (1988).

análisis de datos mediante la estratificación que consiste básicamente en medir la asociación entre la patología en estudio (el defecto congénito en nuestro caso) y el factor de riesgo, en diferentes estratos organizados para cada valor del factor de confusión (Prieto Valiente, 1987).

Aún cuando hayamos conseguido demostrar que la asociación es estadísticamente significativa y está libre de sesgos, debemos establecer una serie de criterios para asumir que la asociación es causal, tal como se exponen en el Esquema 24.

1.6.3. Incidencia y prevalencia

Vamos a hacer algunas consideraciones acerca de los conceptos de incidencia y prevalencia. Es relativamente habitual encontrar el término incidencia para indicar la frecuencia de una determinada anomalía, pero cuando estudiamos defectos congénitos nunca conoceremos esta cifra ya que representaría el cociente de la totalidad de embriones afectados sobre el total de embriones susceptibles de serlo. Solo en caso de que el total de las concepciones llegasen a producir un nacimiento sería posible conocer la incidencia (Martínez-Frías, comunicación personal).

Lo que generalmente conocemos es el número de los que nacen afectados sobre el total de nacimientos durante un periodo dado y eso es la medida de la prevalencia en recién nacidos. La cifra de prevalencia al nacimiento dependerá de dos factores: la incidencia real del defecto y la proporción de pérdidas embriofetales tanto de los afectados por el defecto en cuestión como de los no afectados. Por tanto la prevalencia al nacimiento va a estar en relación directa no sólo a la viabilidad de los afectados sino con la frecuencia de los agentes responsables del defecto, de tal forma que el análisis de las cifras de prevalencia y su comportamiento nos pueden dar información sobre los posibles factores causales.

1.6.4. Revisión de la literatura en relación a la casuística de las DCL

A continuación vamos a exponer las cifras observadas en la literatura sobre aspectos epidemiológicos relacionados con las DCL, que nos servirán más adelante para situar y discutir las obtenidas en este trabajo.

1.6.4.1. Frecuencias

En la *Tabla 2* mostramos la frecuencia observada por diversos autores para los angiomas en general y diversos tipos de estos.

Lo más destacable de esta tabla es la falta de coincidencia de los autores en cuanto a las frecuencias que aportan de presentación de los angiomas en los recién nacidos.

En lo referente a los angiomas en general observamos que mientras para Plantin y col. (1989) la prevalencia es de 217/10.000, para Karvonen y col. (1992) es de 553, mientras que Osburn y col. (1987) y Hurwitz (1993) la sitúan en 4.400 y 4.000 respectivamente, muy lejos de los dos anteriores.

Estas diferencias se deben muy posiblemente a diferencias metodológicas en la recogida del material entre los tres trabajos y diferencias substanciales en la magnitud muestral de cada uno de ellos. Lo mismo ocurre en relación con las cifras de frecuencia de cada uno de los diferentes tipos de angiomas.

Llaman la atención las cifras ofrecidas por las series de Jacobs (1983), Cohen (1988), Moroz (1987), Pratt (1953), Ruíz Maldonado (1989) y Spraker (1986) y Hurwitz (1993) para el Angioma Maduro y las de Shuper (1984) para el Inmaduro en frecuencias inferiores a 100 por 10.000 recién nacidos vivos. En un nivel intermedio (frecuencias entre 100 y 1.000/10.000 recién nacidos vivos se en-

TABLA 2

FRECUENCIA AL NACIMIENTO DE LOS ANGIOMAS EN GENERAL Y DE DIVERSOS TIPOS, SEGUN DIFERENTES AUTORES.

ANGIOMAS FRECUENCIA	EN GENERAL 0/000	MADURO 0/000	INMADURO 0/000	TELANG. 0/000
Amir y col.(1986)	-	127	-	-
Cohen (1988)	-	10-30	80-100	-
Hidano y col.(1986)	-	210	170	-
Hurwitz (1993)	4.000	30-50	260	-
Jacobs (1983)	-	30	100	-
Karvonen y col.(1992)	553	-	-	-
Maleville y col.(1985)	-	3.038	6.117	-
Moroz (1987)	-	30-100	1.050	-
Osburn y col.(1987)	4.400	-	-	-
Plantin y col.(1990)	217	-	-	-
Powell y col.(1987)	-	1.110	-	-
Pratt (1953)	-	11,37	113,76	-
Ruiz Maldonado (1989)	-	50	1.000	-
Shuper y col. (1984)	-	30-50	-	-
Spraker (1986)	-	30	-	-

cuentran las cifras aportadas por Amir y col. (1986), Hidano y col. (1986) y Hurwitz (1993) para el Angioma Maduro y las de Hidano y col. (1986), Jacobs (1983) y Pratt (1953) para el Inmaduro. Las frecuencias más altas son las aportadas por Maleville y col. (1985) para el Angioma Maduro y las de este mismo autor, Moroz (1987), Powell y col. (1987) y Ruiz Maldonado (1989) para el Inmaduro. No hemos encontrado trabajos sobre la prevalencia al nacimiento de las Angiomas Telangiectásicos. Para Jacobs (1983), se trata de lesiones que se presentan entre los 4 y los 15 años en niños y más adelante en enfermos cirróticos y embarazadas.

En la *Tabla 3* se muestran las frecuencias observadas a partir de los trabajos de diferentes autores sobre nevus, tanto en general como de los distintos tipos observados al nacimiento. En ella se aprecia que las diferencias entre los distintos estudios son muy similares a las observadas para los angiomas en la tabla anterior.

TABLA 3
FRECUENCIA AL NACIMIENTO DE LOS NEVUS EN GENERAL Y DE DIVERSOS TIPOS, SEGUN DIFERENTES AUTORES.

NEVUS FRECUENCIA	TODOS 0/000	NMCM 0/000	NMCG 0/000	NP 0/000	MCCL 0/000	NS 0/000	NA 0/000
Alper y col.(1983)	107	-	-	-	-	-	-
Armijo y Camacho (1987)	0,5-0,04	-	-	-	-	-	-
Castilla y col. I (1980)	100	-	-	-	-	-	-
Hidano y col. (1986)	270	-	-	-	1.170	-	-
Karvonen y col.(1992)	210	150	2	-	-	-	-
Kopf y col.(1985)	-	-	-	-	1.380	250	-
Kroon y col.(1987)	100	60	-	-	-	-	-
Lever y Schaunburg(1983)	-	100	-	-	-	-	100
Lookingbill(1988)	280	-	-	-	-	-	-
Osburn y col. (1987)	16	-	-	-	-	-	-
Pratt(1953)	273,03	-	-	-	-	-	-
Prigent y col. (1991)	-	350	-	-	-	-	-
Rivers y col.(1990)	-	210	-	-	-	-	-
Sigg y col.(1990)	590	-	-	-	3.270	210	-

NMCM: Nevus Melanocítico Congénito Menor/ **NMCG:** Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ **NP:** Nevus Pálido/ **MCCL:** Mancha Color Café con Leche/ **NS:** Nevus Spilus/ **NA:** Nevus Azul.

Para los nevos en general, por debajo de 100/10.000 recién nacidos vivos, se encuentran las cifras aportadas por Osburn y col. (1987), entre 100 y 500/10.000 las de Alper y Holmes (1979), Castilla y col (1980) Hidano y col. (1986), Karvonen y col. (1992), Kroon y col. (1987), Lookingbill (1988) y Pratt (1953). Tan solo Sigg y col. (1990) muestran cifras de frecuencias que sobrepasan la de 500/10.000 recién nacidos vivos.

Para el Nevus Melanocítico Congénito Menor las diferencias en las cifras de frecuencia observadas en los trabajos de los diferentes autores oscilan entre 60/10.000 recién nacidos vivos (Kroon y col., 1987) y 350/10.000 (Prigent y col., 1991). Para el Nevus Melanocítico Congénito Gigante tan solo hemos encontrado un trabajo que aporta una frecuencia de 2/10.000 (Armijo; 1987). Para el Nevus Pálido no hemos incluido ninguna cita ya que los estudios incluyen Mancha Mongólica, que nosotros hemos excluido de nuestro trabajo, como se afirma más adelante, en el capítulo referente a Material. Las diferencias en la frecuencia al nacer de la Mancha Color Café con Leche son amplísimas, pues oscilan entre 170/10.000 (Hidano y col., 1986), 1.380/10.000 (Kopf y col., 1985) y 3.270/10.000 (Sigg y col., 1990). Las frecuencias facilitadas por Kopf y col., (1985) y Sigg y col., (1990) para el Nevus Spilus, Kopf y col (1985) nos muestran una frecuencia de 250/10.000 y Sigg y col. (1990) de 210/10.000, cifras que son concordantes entre si. Por último aportamos la única frecuencia de Nevus Azul que hemos hallado en la literatura: 100/10.000 (Lever y Schaunburg, 1983).

En la Tabla 4 pueden observarse las frecuencias al nacimiento de la Mancha Acrómica.

Tabla 4
FRECUENCIA AL NACIMIENTO DE LAS MANCHAS ACROMICAS EN GENERAL,
SEGUN DIVERSOS AUTORES

MANCHA ACROMICA	TODAS (0/000)
Cohen (1993)	10
Weston y Lane (1992)	80

1.6.4.2. Sexo

Las tablas siguientes muestran algunas cifras del cociente varones/hembras ofrecidas por diferentes autores en relación con la presencia de DCL al nacimiento.

En la *Tabla 5* podemos observar las cifras aportadas por distintos trabajos relativas a la razón de sexos en niños con angiomas. Para Moroz (1987), los angiomas en general se observan tres veces más en hembras que en varones. Una cifra similar es la ofrecida por Cohen (1988) para el Angioma Maduro. Para el Inmaduro hay diversidad de observaciones, así Amir y Col. (1986) observan que 3 de cada 4 recién nacidos afectados por este tipo de angioma son hembras, cociente muy parecido al del estudio de Ruíz Maldonado (1989) y al de Hurwitz (1993). Sin embargo Maleville y col. (1985) no observan un claro predominio de uno sobre otro sexo. No hemos encontrado referencias al cociente varón/hembra en relación con los Angiomas Telangiectásicos.

TABLA 5

COCIENTE SEXUAL EN RECIEN NACIDOS CON ANGIOMAS, SEGUN DIFERENTES AUTORES.

ANGIOMAS	TODOS	MADURO	INMADURO	TELANGI.
SEX RATIO	v/h	v/h	v/h	v/h
Amir y col.(1986)	-	-	0,71	-
Cohen (1988)	-	0,33	-	-
Hurwitz (1993)	-	-	v<h	-
Maleville y col.(1985)	-	-	0,45	-
Moroz (1987)	0,33	-	-	-
Ruíz Maldonado (1989)	-	-	0,75	-

En la *Tabla 6* mostramos los datos que sobre el cociente varones/hembras en los niños afectados por nevus en general ofrecen los diferentes trabajos consultados de la literatura. Para Silver (1992), los nevus se observan con mayor frecuencia en varones que en hembras en lo que coincide con Alper y Holmes (1979) que lo cifran en 0,61. Estas cifras no son coincidentes con las que aportan Castilla y col. (1980), que igualan prácticamente a ambos sexos. Sigg y col. (1990) afirman que la Mancha Color Café con Leche predomina en varones, mientras que no observan diferencias para el Nevus Melanocítico Congénito Menor, para el Gigante y para el Spilus. Navarra y Ferrando (1988), aportan un cociente sexual favorable a los varones para el Nevus Azul. No hemos hallado en la literatura cifras relativas al cociente sexual en relación con niños nacidos con Manchas Acrómicas, aunque Armijo y Camacho (1987) aseguran que son más frecuentes en mujeres.

TABLA 6

COCIENTE SEXUAL EN RECIEN NACIDOS CON NEVUS, SEGUN DIFERENTES AUTORES.

NEVUS	TODOS	NMCM	NMCG	NP	MCCL	NS	NA
SEX RATIO	v/h	v/h	v/h	v/h	v/h	v/h	v/h
Alper y Holmes (1983)	0,61	-	-	-	-	-	-
Castilla y col.I (1980)	0,99	-	-	-	-	-	-
Navarra y Ferrando (1988)	-	-	-	-	-	-	v>h
Sigg y col. (1990)	-	(=)	(=)	-	v>h	(=)	-
Silver (1992)	v>h	-	-	-	-	-	-

1.6.4.3. Tamaño

En la *Tabla 7* podemos observar las proporciones en porcentajes de los diferentes tamaños de los angiomas según los trabajos de diferentes autores. Para Pratt (1953), la mayor parte de los

angiomas maduros están entre 0,5 y 2 cm de diámetro mayor. El angioma inmaduro tiene tamaño gigante en el 25% de los casos según Enjorlas (1985). Para Jacobs (1983), el tamaño del angioma inmaduro oscila, en la mayoría de los casos, entre menos de 1cm y 5cm de diámetro mayor y para Hurwitz (1993) entre 2mm y 20 cm. Maleville y col. (1985), distribuyen los angiomas inmaduros en diferentes tramos de diámetro máximo: el 36% tiene menos de 1 cm, el 43% entre 1 y 3cm y el 21% más de 3cm. Cifras parecidas ofrece Ruíz Maldonado (1989): menos de 5cm el 77% de los angiomas inmaduros, entre 6 y 10cm el 19% y gigantes el 4%. Por último la mayor parte de los angiomas telangiectásicos se observan entre menos de 0,5cm y 2cm (Jacobs (1983)).

TABLA 7
TAMAÑO DE LOS ANGIOMAS, SEGUN DIFERENTES AUTORES.

TAMAÑO	A.MADURO	A.INMADURO	A.TELANG.
Enjorlas (1985)	-	gigantes=2%	-
Hurwitz (1993)	-	2-3mm a 20cm	-
Jacobs (1983)	-	<1cm-5 cm	<0,5mm-2cm
Maleville y col. (1985)	-	<1cm=36% 3 cm=43% >3cm=21%	-
Pratt (1953)	0,5-2 cm	-	-
Ruíz Maldonado (1989)	-	<5 cm=77% 6- 10 cm=19% >10 cm= 4%	-

En la *Tabla 8* podemos observar los porcentajes con que se presentan en distintos niveles de tamaño de su diámetro mayor los diferentes tipos de nevus, según las cifras halladas en los trabajos de diversos autores. Para Castilla y col.(1980), la mayor parte de los nevus presentan un tamaño inferior a 4 cm al nacimiento, y tan solo el 7,48% de ellos supera ese diámetro. Para Alper y Holmes (1979), los nevus melanocíticos congénitos se presentan en el 96% de los casos en un tamaño igual o inferior a los 3cm de diámetro mayor, el 1,9% se encuentran entre 3 y 10cm y el 1% son gigantes. El diámetro mayor de estos nevus, para Kopf y col. (1985), se encuentra entre 1,5 y 1,9cm en la mayoría de los casos. No hemos encontrado trabajos en los que se distribuya la proporción por tamaños del Nevus Pálido, del Spilus ni de la Mancha Color Café con Leche. En la literatura consultada los diferentes autores tan sólo aluden a la magnitud ("grandes" o "pequeños") sin concretar cifras. La media del tamaño del Nevus Azul se encuentra entre 1 y 3cm para Lever y Schaunburg (1983), sin embargo para Navarra y Ferrando (1988), ese tamaño medio es de 0,5cm.

TABLA 8
TAMAÑO DE LOS NEVUS, SEGUN DIFERENTES AUTORES.

TAMAÑO	TODOS	NMC	NA
Alegre y Aliaga (1989)	-	-	1-2 cm
Alper y Holmes (1979)	-	<3 cm=96% 5cm=1% >10cm=1%	-
Castilla y col.I (1980)	<4CM=86,7% >4CM=7,48%	-	-
Kopf y col. (1985)	-	1,5-1,9 cm	-
Lever y Schaunburg (1983)	-	-	1-3 cm
Navarra y Ferrando (1988)	-	-	0,5 cm

NMC: Nevus Melanocíticos Congénitos/ NP: Nevus Pálido/ MCCL: Mancha Color Café Con Leche/ NS: Nevus Spilus/ NA: Nevus Azul / NMCM: Nevus Melanocítico Congénito Menor.

1.6.4.4. Localización

En la *Tabla 9* resumimos la proporción con que se localizan los angiomas en diversas zonas de la superficie cutánea, según la revisión de la literatura.

Furst y col. (1987) mencionan una mayor tendencia de los angiomas en general a localizarse en la cabeza (47%) que en el tronco (30%), localizándose el resto en las extremidades. Enjorlas (1985), asegura que el Angioma Maduro se localiza con más frecuencia en las partes más distales de los miembros y zonas acras de cabeza y cara, mientras que Ruíz Maldonado (1989), por el contrario muestra una localización más frecuente en la cabeza (65%), que en el tronco (22%) y en este mayor que en las cuatro extremidades (12%). Para el Angioma Inmaduro localizado en la cabeza, Cohen (1988) observa entre el 40% y el 60%, mientras que en el tronco dice literalmente que "se observa la tercera parte" y el resto en las extremidades. Maleville y col. (1985) aportan una proporción de localización de estos angiomas en la cabeza del 49%, el 24,5% en el tronco, y el 14% por igual en extremidades superiores e inferiores.

El Angioma Telangiectásico, según Jacobs (1983), se localiza más en la cara, seguida de los brazos, la parte superior del tronco y por último en las manos.

Sobre la localización de los nevus (*Tabla 10*), para Castilla y col I (1980) la mayor parte de los nevus en general se encuentra en el tronco, seguido de las extremidades inferiores, la cabeza y las extremidades superiores. Kopf (1985), observa al Nevus melanocítico Congénito Gigante con más frecuencia en el tronco que en las extremidades inferiores. Para Sigg (1990) también se localiza este tipo de nevus con prioridad en el tronco sobre las extremidades superiores y en estas más que en la cabeza. No hemos hallado citas sobre la localización del resto de los tipos de nevus que estudiamos.

TABLA 9
LOCALIZACION DE LOS ANGIOMAS, SEGUN DIFERENTES AUTORES.

LOCALIZACION	GLOBAL	A.MADURO	A.INMADURO	A.TELAN.
Cohen (1988)	-	-	cabeza=40-60%	-
	-	-	tronco= 33%	-
	-	-	extrems.=7-23%	-
Enjorlas (1985)	-	> en partes distales de los miembros y partes acras cabeza y cara.	-	-
Furst y col.(1987)	cabeza=47% tronco=30%	-	-	-
Jacobs (1983)	-	-	-	cara brazos tronco <u>manos</u>
Maleville y col.(1985)	cabeza=49% tronco=24,5%* ext.sup.=14,5% ext. inf.=14%	-	-	
Ruiz Maldonado (1989)	-	cabeza=65%* tronco=22%** extrems.=12%	-	-

TABLA 10
LOCALIZACION DE LOS NEVUS, SEGUN DIFERENTES AUTORES.

LOCALIZACION	GLOBAL	NMCG
Castilla y col.I (1980)	craneo=13,8% tronco=46,21% ext.sup.=11,0% ext.inf.=29,1	-
Kopf (1985)	-	>tronco >extr.inf.
Sigg(1990)	-	tronco>ext.sup>cabeza

1.6.4.5. Edad gestacional

En la *Tabla 11* exponemos algunas cifras sobre la proporción con la que se dan los angiomas en general en relación con la edad gestacional. Para Castilla y col. (1980), los nevus en general se observan en recién nacidos con mayor edad gestacional que sus controles de forma significativa. Para Maleville y col. (1985) el 19% de los angiomas en general se observan en recién nacidos pretérmino, cifra concordante con la que ofrece Moroz (1987). No incluidos en la tabla, Powell y col. (1987), asegura que el Angioma Inmaduro se observa con mayor frecuencia cuanto más alta es la edad gestacional, mientras que Hurwitz (1993) afirma que el Angioma Inmaduro es más frecuente en prematuros.

TABLA 11

EDAD GESTACIONAL Y DCL, SEGUN DIFERENTES AUTORES.

EDAD GESTACIONAL	ANGIOMAS	NEVUS
Castilla y col. II (1980)	-	mayor E.G.
Maleville y col.(1985)	prem.=19%	-
Moroz (1987)	prem.=20%	-

E.G.: Edad Gestacional / prem.: prematuros.

1.6.4.6. Otras variables

Tan solo hemos encontrado un trabajo (Castilla y col., II; 1980) que relacione las DCL con un número de factores de riesgo similar al analizado por nosotros. Entre las variables analizadas por Castilla y col. es significativa la asociación de nevus en

general en los recién nacidos vivos con la exposición de sus madres a enfermedades agudas, una edad gestacional más larga y mayor peso al nacimiento de los propósitos, mientras que no hallaron diferencias significativas para el riesgo de nacer con nevus en general analizando las variables de exposición a enfermedades crónicas maternas, radiaciones ionizantes, tóxicos, metrorragia, fallecimiento del recién nacido en los tres primeros días de vida, edad materna y edad paterna.

1.6.4.6. Aspectos metodológicos de los diferentes trabajos consultados

Las diferencias observadas en las cifras que aportan los diferentes trabajos que hemos mostrado en las *Tablas 2 a 11* se deben, al menos en parte, a distintos aspectos metodológicos que vamos a comentar a continuación.

En la *Tabla 12* mostramos las diferentes magnitudes de las poblaciones investigadas en los distintos trabajos, así como sobre las características de la población incluida cada estudio.

Aunque nuestro trabajo se basa exclusivamente en una población de recién nacidos vivos, hemos consultado también trabajos en los que la edad de los individuos era diferente de la neonatal. En ellos se aportan datos sobre recién nacidos vivos dentro de un conjunto de edades más amplio, lo que da un aspecto dinámico del proceso de aparición de las manchas, del que la etapa neonatal tan sólo supone un instante en el curso evolutivo de las DCL. Dicho instante es inseparable en la realidad de etapas anteriores y posteriores del desarrollo. Además, algunos datos referentes a ciertos tipos de mancha, infrecuentes en la edad neonatal, tan sólo hemos podido encontrarlos en este tipo de trabajos. Para distinguir cuales de estos trabajos se refieren a poblaciones de recién nacidos vivos y cuales a personas de otras edades diferentes, hemos colocado asteriscos que señalan las distintas edades incluidas a tres niveles: edad infantil, cualquier otra edad y pretérminos. Hemos dividido el volumen muestral en tres niveles: menos de 1.000 individuos, de 1.000 a 2.000 y más de 2.000.

Observamos en la *Tabla 12* que la mayoría de los autores han trabajado con poblaciones pequeñas que se encontraban por debajo de los 1.000 individuos. De los 10 trabajos consultados, 3 de ellos mostraban individuos de edades diferentes a la neonatal (Amir y col., 1986, Maleville y col., 1985, Sigg y col., 1990) y uno pretérminos (Powell y col., 1987). Con volúmenes muestrales de 1.000 a 2.000 individuos hemos revisado 4 trabajos, uno de los cuales (Lookingbill y col., 1988) incluye cualquier edad y otro (Moroz, 1987) diversas edades infantiles. Por último hemos revisado tres trabajos con mayor casuística en los que la muestra se encontraba entre los 4.346 individuos (Karvonen, 1992) y los 5.387 (Hidano y col., 1986), refiriéndose los tres a recién nacidos vivos. Destaca el trabajo de Castilla y col. (1980) por tener una población controlada del orden de la nuestra y muy superior a las mencionadas (531.831 recién nacidos menores de tres días de vida). En suma: las poblaciones estudiadas en los diferentes trabajos consultados se encuentran entre un mínimo de 306 recién nacidos (Prigent y col., 1991) y un máximo de 531.831 aportado por Castilla y col. (1980). Las edades comprendidas en esas muestras van desde pretérminos a edad adulta. Todos estos aspectos contribuyen a explicar las diferencias observadas en los resultados de los diversos trabajos consultados.

En la *Tabla 13* hemos separado los trabajos consultados según la índole del estudio efectuado por los autores, y podemos observar que también varían en este aspecto ya que incluyen estudios de cohortes, series y revisiones de la literatura. Como se puede constatar, sólo hemos encontrado un estudio del tipo caso-control, como el nuestro (Castilla y col., 1980).

La *Tabla 14* nos muestra una serie de trabajos en los que se incluyen algunos tipos de DCL, como las Manchas Salmón y la Mancha Mongólica, que nosotros hemos descartado de nuestro estudio por una serie de razones que vamos a explicar en el capítulo referente al Material. En esta tabla podemos observar que 10 trabajos incluyen Manchas Salmón y, de ellos, 4 también lo hacen con la Mancha Mongólica. Por último dos trabajos (Osburn y col., 1987 y Sigg y col. 1984) mencionan el Nevus Displásico.

TABLA 12

CLASIFICACION DE LOS TRABAJOS CONSULTADOS: VOLUMEN MUESTRAL

	<1.000	POBLACION 1.000-2.000	>2.000
Alper y col(1979)	-	-	4.641
Amir y col.(1986)	973**	-	-
Castilla y col. I (1980)	-	-	531.831
Castilla y col. II (1980)	-	-	531.831
Hidano y col.(1986)	-	-	5.387
Jacobs(1983)	-	1.058	-
Karvonen (1992)	-	-	4.346
Kroon y col.(1987)	340	-	-
Lookingbill(1988)	-	1.157*	-
Maleville y col.(1985)	362**	-	-
Moroz(1987)	-	1.600**	-
Nanda(1989)	900	-	-
Osburn y col.(1987)	830	-	-
Plantin y col.(1987)	874	-	-
Powell y col.(1987)	615***	-	-
Pratt(1953)	-	1.096	-
Prigent y col.(1991)	306	-	-
Rivers y col.(1990)	420	-	-
Sigg y col.(1990)	939**	-	-

Todos los trabajos mencionados se basan en una población de recién nacidos vivos en general salvo los señalados con asterisco:

* Cualquier edad incluidos adultos / ** Niños de distintas edades

*** Recién nacidos pretérmino.

TABLA 13
TIPO DE LOS DIFERENTES TRABAJOS CONSULTADOS

	COHORTE	SERIE	OTROS
Alegre y col.(1989)	-	-	revisión
Alper y col.(1979)	+	-	-
Amir y col(1986)	-	serie	-
Castilla y col I yII (1980)	-	-	caso-control
Cohen(1988)	-	-	revisión
Furst(1987)	+	-	-
Hidano y col.(1986)	-	-	revisión
Jacobs(1983)	-	serie	-
Karvonen(1992)	-	serie	-
Kopf y col.(1985)	-	serie	-
Kroon y col.(1987)	-	serie	-
Lookingbill(1988)	-	serie	-
Maleville y col.(1985)	-	serie	-
Moroz(1987)	+	-	-
Nanda(1989)	-	serie	-
Osburn y col(1987)	-	serie	-
Peyrí(1986)	+	-	-
Plantin y col.(1990)	-	serie	-
Powell y col.(1987)	+	-	-
Pratt(1953)	-	serie	-
Prigent y col.(1991)	-	serie	-
Rivers y col.(1990)	-	serie	-
Rhodes(1985)	+	-	-
Ruiz Maldonado(1989)	-	serie	-
Shupper y col.(1984)	-	serie	-
Sigg y col.(1984)	-	serie	-
Spraker(1986)	-	serie	-

TABLA 14

CLASIFICACION DE LOS TRABAJOS CONSULTADOS: SERIES QUE INCLUYEN DCL NO EXCLUIDAS DE NUESTRO TRABAJO

INCLUYE	MANCHAS SALMON	MANCHA MONGOLICA	OTROS
Cohen(1988)	+	-	-
Hidano y col.(1986)	+	+	-
Jacobs(1983)	+	-	-
Nanda(1989)	+	+	-
Osburn y col.(1987)*	-	-	+
Plantin y col.(1990)	+	-	-
Pratt(1953)	+	-	-
Prigent y col.(1991)	+	+	-
Rivers y col.(1990)	+	+	-
Sigg y col.(1984)**	-	-	+
Spraker(1986)	+	-	-

* Excluye Nevus Pálido. ** Sólo incluye Nevus Melanocíticos Con génitos, Nevus Spilus y Mancha color Café con Leche.

En resumen hemos puesto de manifiesto en estas tres tablas el hecho de que los trabajos consultados muestran diferencias en la magnitud muestral, la metodología aplicada y la patología estudiada, no sólo con nuestro trabajo sino entre sí. Estos aspectos debemos tenerlos en cuenta a la hora de establecer comparaciones con los resultados de nuestro trabajo.

2

O B J E T I V O S

2. OBJETIVOS

Los objetivos propuestos para la realización del presente trabajo han sido los siguientes:

1º. Realizar el análisis clínico de los recién nacidos con DCL, para identificar cuadros clínicos de etiología conocida y delimitar los casos aislados que serán objeto del presente estudio.

2º. Estimar la prevalencia al nacimiento de las Discromias Congénitas Localizadas (DCL) en general y de cada uno de sus tipos y formas de presentación clínica.

3º. Analizar la distribución de la prevalencia anual de las DCL aisladas en España y en cada una de las 17 comunidades autónomas.

4º. Analizar el comportamiento epidemiológico de las DCL aisladas en relación con una serie de variables previamente determinadas. De este análisis podríamos obtener pautas sobre posibles agentes causales.

5º. Intentar identificar factores de riesgo para las DCL aisladas.

3

M A T E R I A L Y M E T O D O S

M A T E R I A L Y M E T O D O S

3.1. MATERIAL.

Para la realización de este trabajo hemos utilizado el material contenido en la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

El ECEMC es un sistema permanente y dinámico de registro y análisis de datos sobre defectos congénitos en el hombre, y consecuentemente se deriva de él un programa de investigación clínica y epidemiológica con aplicación directa de los aspectos preventivos que se extraen del conocimiento, cada vez más asequible, de los diferentes factores de riesgo.

Este programa fue por ello estructurado desde un principio sobre la detección de defectos congénitos en los niños recién nacidos, como se describe más adelante.

Dado que el diseño del programa, como su estructura organizativa, han sido descritos con detalle (Martínez-Frías y col., 1991), nos vamos a limitar a describir tan solo aquellos aspectos que puedan ser imprescindibles para comprender el trabajo realizado y sus resultados.

3.1.1. Diseño del programa y estructura organizativa

El programa del ECEMC es de base hospitalaria con recogida retrospectiva de la información en un diseño clásico del tipo caso-control (*Esquema 25*). Esto quiere decir que todo el material procede de las maternidades colaboradoras, y en ningún caso de fuentes extrahospitalarias.

Según este diseño se define como caso a todo recién nacido que presente algún defecto congénito mayor o menor, según la definición establecida en el Manual Operacional, siempre que sea detectado dentro de los 3 primeros días de vida (Martinez-Frías y col., 1987).

La selección de los controles se hace en función de uno por cada caso, que será el neonato que nazca en la misma maternidad, inmediatamente después del malformado (caso), que tenga el mismo sexo y que no presente ninguna malformación. Estas tres condiciones se denominan variables de "apareamiento", y son las que deben tenerse en cuenta en el análisis.

El ECEMC esta constituido por dos grupos, el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador.

El Grupo Periférico se halla constituido por equipos en los que se integran neonatólogos, pediatras y tocoginecólogos de las maternidades colaboradoras.

Estos equipos se organizan en torno a un responsable por cada hospital. Su cometido consiste en detectar los casos y efectuar la recogida de toda la información a través de un protocolo, específicamente diseñado para este programa, que es el mismo para todos los equipos del Grupo Periférico. El responsable es el encargado de relacionar al equipo con el Grupo Coordinador.

El Grupo Coordinador es un equipo multidisciplinario compuesto por médicos, biólogos, matemáticos y especialistas en informática, que cubren los aspectos de la genética básica, la citogenética, la epidemiología, la dismorfología clínica y el asesoramiento genético sobre aspectos teratológicos. El Grupo Coordinador se encarga del control de calidad, la homologación de la información recibida y su análisis sistemático.

Existe una constante comunicación entre el Grupo Periférico y el Coordinador mediante el correo, teléfono y fax cuyo fin consiste en asegurar una buena recogida de la información y la

solución inmediata de cualquier problema que pueda surgir en relación con esto, así como de los distintos aspectos científicos del programa.

ESQUEMA 25

ECEMC : DISEÑO DEL PROGRAMA

Tipo de estudio : Caso - Control : Retrospectivo

BASE

Hospitalaria

Es decir que el denominador está constituido por los nacimientos que se producen en cada uno de los hospitales.

DEFINICION DE CASO

Todo recién nacido que presente al menos un defecto congénito detectable durante los tres primeros días de vida.

DEFINICION DE CONTROL

Por cada caso se selecciona un control, que será el neonato que nazca en la misma maternidad, inmediatamente después que el malformado, y del mismo sexo, siempre que no presente ninguna malformación.

RECOGIDA DE LA INFORMACION

Los médicos colaboradores de cada hospital (Grupo Periférico) detectan los casos, recogen la información, entrevistan directamente a la madre, eligen al control y proceden de igual manera. La información, recogida en sendos protocolos (idénticos para todo el ECEMC), unida a la documentación existente relativa a medios auxiliares del diagnóstico, es enviada mensualmente por el médico responsable de este equipo al Grupo Coordinador.

3.1.2. Cobertura

En lo que concierne a la cobertura espacial, el material proviene de las maternidades de 81 hospitales (*Esquemas 26 y 27*) distribuidos por 42 provincias pertenecientes a las 17 Comunidades Autónomas.

ESQUEMA 26

COBERTURA

MATERNIDADES PARTICIPANTES: 81

AMBITO GEOGRAFICO

COM. AUTONOMA PROVINCIA		COM. AUTONOMA PROVINCIA	
Andalucía	Cádiz Córdoba Granada Huelva Málaga Sevilla	Cataluña	Barcelona Gerona Lérida Tarragona
Aragón	Huesca	C. Valenciana	Alicante Valencia
Asturias	Asturias	Extremadura	Badajoz Cáceres
Baleares	Baleares	Galicia	La Coruña Lugo Orense Pontevedra
Canarias	Las Palmas Tenerife	La Rioja	Logroño
Cantabria	Cantabria	Madrid	Madrid
C. la Mancha	Albacete Ciudad Real Cuenca Guadalajara Toledo	Murcia	Murcia
Castilla León	Burgos León Palencia Segovia Valladolid Zamora	Navarra	Navarra
		País Vasco	Alava Guipúzcoa Vizcaya

RESUMEN : 42 PROVINCIAS DE LAS 17 COMUNIDADES AUTONOMAS

ESQUEMA 27
HOSPITALES QUE APORTAN DATOS AL PRESENTE TRABAJO

NOMBRE DEL HOSPITAL	CIUDAD	PROVINCIA
Virgen de la Luz	Cuenca	Cuenca
H. General del INSALUD	Guadalajara	Guadalajara
Dr. Trueta	Gerona	Gerona
Arnau de Vilanova	Lérida	
Manuel Lois Garcia	Huelva	Huelva
Nta. Sra. de Aranzazu	S. Sebastián	Guipúzcoa
Maternidad de Sta. Cristina	Madrid	Madrid
Complejo Hospitalario	Segovia	Segovia
H. Univ. Virgen del Rocío	Sevilla	Sevilla
Virgen del Prado	Talavera	Toledo
Virgen de la Cinta	Tortosa	Tarragona
Virgen de la Salud	Toledo	Toledo
Virgen de la Concha	Zamora	Zamora
Virgen del Camino	Pamplona	Navarra
Virgen de Monte Toro	Mahón	Baleares
H. Comarcal de Jarrio	Coaña	Asturias
H. Comarcal	Valdepeñas	Ciudad Real
Ntra. Sra. de Alarcos	Ciudad Real	Ciudad Real
Santa Bárbara	Puertollano	Ciudad Real
Virgen de Altagracia	Manzanares	Ciudad Real
Fundación Jimenez Díaz	Madrid	Madrid
S. Pedro de Alcántara	Cáceres	Cáceres
Infanta Elena	Orense	Orense
Arquitecto Marcide	El Ferrol	La Coruña
Hermanos Pedrosa Posada	Lugo	Lugo
Ntra. Sra. de la Candelaria	Tenerife	Tenerife
Marques de Valdecilla	Santander	Santander
H. General	Vigo	Pontevedra
Rafael Méndez	Lorca	Murcia
Virgen de los volcanes	Lanzarote	Tenerife
12 de Octubre	Madrid	Madrid
Marina Alta	Denia	Alicante
Gómez Ulla	Madrid	Madrid
Ntra. Sra. del Rosell	Cartagena	Murcia
H. General Básico	Antequera	Málaga
Casa de Maternidad de la D.P.	Barcelona	Barcelona
General Yagüe	Burgos	Burgos
San Millan	Logroño	Logroño
Virgen Blanca	León	León
Ortiz de Zarate	Vitoria	Alava
Fernando Zamacola	Cádiz	Cádiz
Virgen de las Nieves	Granada	Granada
H. de INSALUD	Elche	Alicante
H. de INSALUD	Jerez	Cádiz
Ntra. Sra. de la Esperanza	Vitoria	Alava
Dr. Pesset	Valencia	Valencia
Rio Hortega	Valladolid	Valladolid
H. General	Asturias	Asturias
San Agustín	Avilés	Asturias
I. de Maternologia y Puericultura	Bilbao	Vizcaya
Valle del Nalón	Riaño-Langreo	Asturias
Gregorio Marañón	Madrid	Madrid

Enrique Sotomayor	Cruces	Vizcaya
H. Civil de Basurto	Bilbao	Vizcaya
Virgen del Castillo	Yecla	Murcia
H. Materno - Infantil	Las Palmas	Las Palmas
Punta de Europa	Algeciras	Cádiz
Jose M ^a . Guerra Zunzunegui	La Linea	Cádiz
Instituto Dexeus	Barcelona	Barcelona
Rio Carrión	Palencia	Palencia
Virgen Blanca	Bilbao	Vizcaya
Ntra. Sra. de la Antigua	Zumárraga	Guipúzcoa
Infanta Margarita	Cabra	Córdoba
Ntra. Sra. de los Reyes	Hierro	Tenerife
Valle de los Pedroches	Pozo Blanco	Córdoba
La Fe	Valencia	
H. Comarcal	Medina del C.	Valladolid
San Jorge	Huesca	Huesca
H. Comarcal	Figueras	Gerona
San Carlos	San Fernando	Cádiz
Mutua de Tarrasa	Tarrasa	Barcelona
Teresa Herrera	La Coruña	La Coruña
H. General Básico	Motril	Granada
Francisco de Borja	Gandía	Valencia
San Jaume	Olot	Gerona
Sant Joan	Reus	Tarragona
Fundació Sant Hospital	Seo de Urgell	Lérida
H. Universitario	Valladolid	Valladolid
H. General	Albacete	Albacete
Carmen y Severo Ochoa	Cangas de N.	Asturias
H. Materno - Infantil	Badajoz	Badajoz

3.1.3 Recogida de la información

Tanto para los casos como para los controles se recoge la misma información, diferenciándose esta solamente en la descripción clínica de los defectos congénitos, lo que se hace obviamente solo en los casos.

Toda esta información abarca un total de 94 variables directas de las que 35 pueden dar lugar a nueva información en caso de que la respuesta sea afirmativa. Esto da lugar a una recogida de datos sobre más de 225 variables. Estas variables se encuentran distribuidas en 8 campos diferentes (*Esquema 28*).

Todos estos datos se envían al Grupo Coordinador junto con los generales del computo mensual de nacimientos de cada maternidad,

en el que se incluyen los recién nacidos vivos, los mortinatos y los gemelares de distintos tipos, todos separados por sexo.

**ESQUEMA 28
INFORMACION**

VARIABLES DIRECTAS : 94

de ellas 35 pueden dar lugar a nueva información

Numero aproximado de variables posibles .: 225

CAMPOS EN QUE SE REPARTEN LAS VARIABLES

Procedencia	Historia ocupacional
Descripción del R.N.*	Historia reproductiva
Datos obstétricos	Historia familiar
Datos demográficos	Exposiciones maternas

* R.N.: Recién Nacido.

Se envia asimismo todo tipo de material relacionado con el diagnostico de que se disponga (fotografias, exploraciones radiológicas, diagnostico anatomopatológico, etc.), y muestras para citogenética en aquellos casos en los que se define la necesidad de aplicar este medio de diagnóstico, que se practica siempre que se detecten dos malformaciones mayores, o menores, en el mismo caso, según la norma establecida.

3.1.4. Análisis Clínico

Las malformaciones son clasificadas en un primer nivel en mayores y menores y se codifican con arreglo a una modificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la O.M.S., 8ª revisión (1968), a la que se le ha asignado un 5º dígito, y en ocasiones un 6º, para ganar especificidad. A continuación se asigna un código que hace referencia al conjunto de defectos que

presenta el neonato mediante un sistema propio (Martinez-Frías y col., 1991; Rodriguez Pinilla y col. 1991; Martyinez-Frías y col. 1994), que permite diferentes niveles de clasificación de los niños con defectos congénitos.

En términos generales, los casos pueden ser agrupados clasificándose en aislados y polimalformados y síndromes. En un segundo nivel de clasificación se establecen diferentes subgrupos en base a sus patrones clínicos (Martinez-Frías y Urioste 1994).

3.1.5 Material seleccionado para nuestro estudio

En su dimensión temporal, nuestro material, constituido exclusivamente por recién nacidos vivos, incluye la parte de la casuística del ECEMC comprendida en un periodo que va desde la fecha de inicio del mismo, en Abril de 1976, hasta Junio de 1990, lo que totaliza 15 años de recogida ininterrumpida y homogénea de datos. En ese periodo el ECEMC controló 810.825 recién nacidos vivos, entre los que 16.409 (2.06%) presentaron malformaciones congénitas detectadas durante los tres primeros días de vida. Se dispuso también de 16.245 controles útiles, el resto se excluyeron por no ajustarse a la metodología operacional. Del total de malformados, 1.594 casos presentaban diferentes clases de manchas cutáneas, y son los que constituyen el material que hemos utilizado para este estudio (Tabla 15)

**TABLA 15
MATERIAL UTILIZADO**

PERIODO	
1 de Mayo de 1976 - 30 de Septiembre de 1990 (15 Años).	
MATERIAL	
Recién nacidos vivos	
Nº de nacimientos controlados durante el periodo	810.825
Nº de casos	16.409
Nº de controles	16.245
Nº de casos con discromias congénitas localizadas	1.594

Este trabajo se va a centrar en el estudio de los recién nacidos que presentan ese tipo de discromias, las cuales se manifiestan clínicamente de manera característica por cambios localmente circunscritos de la coloración de la piel, razón por la que las llamaremos Discromias Congénitas Localizadas (DCL). Entre ellas distinguiremos tres tipos principales: Angiomas, Nevus y Manchas Acrómicas.

Aunque mostraremos la distribución de los distintos tipos de manchas según se presenten como único defecto que presenta el niño (aisladas) y formando parte de cuadros polimalformativos, tales como asociaciones y síndromes conocidos, las características de nuestro estudio no hacen aconsejable extender el análisis más allá de los casos aislados tanto por motivos de extensión, como porque durante los tres primeros días de vida en una buena parte de los síndromes ligados a las DCL, estas aún no son patentes, lo que constituye un sesgo en su identificación.

3.2. M E T O D O S

3.2.1. Distribución del material según su clasificación de base sintomatológica

Para la descripción de los diferentes casos clínicos, hemos utilizado un sistema ordenado de características semiológicas que, aplicado a los diversos tipos de descripción presentes en los protocolos de los casos, nos permitiese llegar con facilidad a un diagnóstico dotado de un alto nivel de fiabilidad.

A cada diagnóstico se le dio un código, según la metodología seguida en el ECEMC, que ya hemos comentado. A ese código le hemos unido una letra que expresa el diámetro mayor de la lesión medido en cm. Con este sistema hemos diferenciado tres niveles de tamaño de las Discromias Congénitas Localizadas:

- Lesiones gigantes (> 10 cm.).
- Lesiones de tamaño intermedio (<10 cm y > 3 cm).
- Lesiones pequeñas (<3 cm y > 1 cm).

Estas medidas son las que emplean la mayoría de los autores consultados para agrupar las lesiones por tamaños. Con respecto al tamaño mínimo, debemos aclarar que el Manual Operacional del ECEMC tan solo incluye las manchas cuyo diámetro mayor sea igual o superior a 1 cm.

Al código así obtenido le añadimos una segunda letra que expresa las diferentes localizaciones anatómicas de la piel consideradas en nuestro trabajo :

- Cabeza (área craneo-facial)
- Tronco (incluye cuello)
- Extremidad superior (hombros-manos)
- Extremidad inferior (glúteos-pies)

Hemos elegido estas zonas porque se trata de áreas cutáneas bien diferenciadas desde el punto de vista anatómico y además por la distribución proporcional de la superficie cutánea, que es característica de los recién nacidos, en los que la superficie de la cabeza es igual a la de las dos extremidades superiores juntas y la del tronco poco mayor que la de ambas extremidades inferiores. Esto permite establecer comparaciones en el caso de que se observen diferencias significativas en la frecuencia de presentación de las diferentes manchas en cada una de esas áreas de la superficie corporal.

El segundo nivel de codificación utilizado en el ECEMC permite identificar si se trata de un defecto único en el recién nacido (aislado) o forma parte de un conjunto determinado de malformaciones característico de un síndrome, o bien se presenta en un niño polimalformado.

Este sistema nos permite establecer un análisis computerizado, ágil y sencillo para el estudio de las prevalencias así como el análisis de variables y posibles factores de riesgo por grupos clínicos.

Hemos agrupado los diferentes tipos de manchas que hemos observado en tres grandes grupos que a su vez se dividen en 10 tipos clínicos distintos. Junto a cada tipo de manchas exponemos el número de casos que hemos observado de cada una de ellas.

En el grupo de los **angiomas** hemos considerado tres tipos clínicos diferenciados por las características semiológicas y evolutivas que ya describimos en la Introducción de este trabajo. Estos tipos clínicos son:

- Angiomas Maduros.
- Angiomas Inmaduros.
- Angiomas Telangiectasicos.

En el grupo de los **nevus** hemos incluido 6 tipos clínicos distintos:

- Nevus Melanocítico Congénito Gigante.
- Nevus Melanocítico Congénito Menor.
- Nevus Pálido.
- Mancha Color Café con Leche.
- Nevus Spilus.
- Nevus Azul.

Hemos hecho una excepción en el sistema de codificación, estableciendo dos grupos diferentes para los Nevus Melanocíticos Congénitos: el Nevus Melanocítico Congénito Gigante (con 10 cm o más de diámetro mayor) y el resto (superior a 1cm e inferior a 10 de diámetro máximo), que llamaremos Nevus Melanocítico Congénito Menor, con un código distinto para cada uno de ellos. Lo hemos hecho así porque el Nevus Melanocítico Congénito Gigante tiene

características evolutivas y pronósticas diferenciales con el resto de los Nevus Melanocíticos Congénitos de tamaño menor, como hemos visto en la Introducción de este trabajo (*Esquemas 15 y 16*). En el grupo de las acromias, hemos encontrado una sola variedad que es el Vitíligo Congénito o Mancha Acrómica, a la que nos referiremos con el nombre general de Acromia. Los casos en los que no existían elementos suficientes para asignarles un código diagnóstico con suficiente nivel de fiabilidad constituyen el grupo de tipo No Especificado (N.E.).

3.2.2. Estudio de las variables incluidas en nuestra información

Hemos seleccionado las variables que consideramos más apropiadas para cubrir los objetivos propuestos, unas para confirmar los hallazgos de la literatura, otras para generar hipótesis y otras para controlar los posibles efectos de confusión. Esas variables, que se resumen en el *Esquema 29*, han sido las siguientes :

- **Espacio** : A partir del lugar de nacimiento se realiza la distribución de la prevalencia de los recién nacidos afectados de DCL, por Comunidades Autónomas.

- **Tiempo** : Partiendo de la fecha de nacimiento se hace la distribución de la prevalencia por años de los recién nacidos afectados con DCL.

- **Sexo** : Varón o hembra.

- **Supervivencia al alta** : Definida a los tres días de vida.

- **Peso** : El obtenido en el momento del nacimiento, medido en gramos.

- **Intervalos de peso**: A partir del peso al nacimiento se realiza la distribución de los recién nacidos en 10 grupos: peso igual o menor de 999 g / 1.000 - 1.499 / 1.500 - 1.999 / 2.000 -

2.499 / 2.500 - 2.599 / 3.000 - 3.499 / 4.000 - 4.499 / 5.000 .-
5.499 / 6.000 g o más.

- Grupo sanguíneo : A, B, O y AB

- Factor Rh: + / - .

- Edad materna: En años.

- Intervalos de edad materna: Con la edad de las madres hemos hecho una distribución en 6 grupos : 19 años o menos / 20 - 24 / 25 - 29 / 30 - 34 / 35 - 39 / 40 - 44 / 45 años o más.

- Edad paterna: En años.

- Intervalos de edad paterna: Igual que para la edad materna.

- Edad gestacional: A partir de dos fechas bien definidas, como son la fecha de la última menstruación y la del nacimiento, se crea esta variable, que medimos en días (Edad Gestacional: E.G.).

- Intervalos de edad gestacional: A partir de la E.G., medida en días, hemos establecido 10 grupos de recién nacidos de 14 días cada uno: con 188 días de gestación o menos / 189 - 202 / 203 - 216 / 217 - 230 / 231 - 244 / 245 - 258 / 259 - 272 / 273 - 286 / 287 - 300 / 301 días de E.G. o más.

- Peso para la E.G.: Hemos relacionado ambas variables con los mismos intervalos, tanto de peso como de E.G. ya descritos, pues el peso al nacimiento es una variable relacionada con la edad gestacional.

- Consanguinidad: Si/No.

- Metrorragia: Si/No.

- Utilización de hormonas sexuales en la gestación: Si /No.

- Prerrecurrencia: Existencia de parientes afectados de la misma condición que el propósito.

- Diabetes materna: Si/No.

- Hipertensión arterial: Si/No.

- Epilepsia materna: Si/No.

- Cardiopatía materna: Si/No.

- Asma materno: Si/No.

- Otras enfermedades crónicas maternas: Si/No.

- Gripe materna en cualquier momento de la gestación: Si/No.

- Gripe materna durante el primer trimestre de la gestación:
Si/No.

- Hepatitis B materna: Si/No.

- Rubéola materna: Si/No.

- Sarampión materna: Si/No.

- Varicela materna: Si/No.

- Otras enfermedades agudas maternas: Si/No.

- Fármacos antigripales: Si/No.

- Fármacos antieméticos: Si/No.

- Fármacos antiepilépticos: Si/No.

- Exposición al alcohol: Si/No.

ESQUEMA 29

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

VARIABLES	UNIDADES	TIPO	CLASES
Espacio	Autonomías	Cualitativa	Autonomía
Tiempo	Añadas	Cualitativa	años
Sexo	V / H	Binaria	V / H
Supervivencia	si/no	Binaria	si/no
Peso al nacimiento	g	Numérica	
Grupo Sanguíneo	A,B,AB,O	Cualitativa	A,.B,AB,0
Factor Rh	+ / -	Binaria	+ / -
Edad materna	años	Numérica	<19/20-24/ /25-29/...45>
Edad paterna	años	Numérica	<19/20-24/ /25-29/...45>
Edad gestacional	días	Numérica	<27/28-29/ /30-31/...44>
Consanguinidad	si / no	Binaria	Si / no
Uso de anovulatorios	si / no	Binaria	si / no
Metrorragia	si / no	Binaria	si / no
Uso de horm. sex. gest.	si / no	Binaria	si / no
Preocurrencia	si / no	Binaria	si / no
Diabetes materna	si / no	Binaria	si / no
Hipertensión arterial	si / no	Binaria	si / no
Epilepsia	si / no	Binaria	si / no
Cardiopatía	si / no	Binaria	si / no
Asma	si / no	Binaria	si / no
Otras enf. cron. mat.	si / no	Binaria	si / no
Gripe (C.M.)	si / no	Binaria	si / no
Gripe (1 T)	si / no	Binaria	si / no
Hepatitis B	si / no	Binaria	si / no
Rubéola	si / no	Binaria	si / no
Sarampión	si / no	Binaria	si / no
Varicela	si / no	Binaria	si / no
Otras enf. agudas	si / no	Binaria	si / no
Fármacos antigripales	si / no	Binaria	si / no
Fármacos antieméticos	si / no	Binaria	si / no
Fármacos antiepilépticos	si / no	Binaria	si / no
Tabaco	si / no	Binaria	si / no
Alcohol	si / no	Binaria	si / no
Fiebre en la gestación (CM)	si / no	Binaria	si / no
Fiebre en la gestación (1T)	si / no	Binaria	si / no
Radiaciones ionizantes	si / no	Binaria	si / no

cord. umb.: cordón umbilical/ horm. sex.: hormonas sexuales durante la gestación. / enf. cron. mat.: enfermedades crónicas maternas.

- Exposición al tabaco: Si/No.
- Hipertermia en cualquier momento de la gestación: Si/No.
- Hipertermia durante el primer trimestre de la gestación: Si/No.
- Exposición a radiaciones: Si/No.

Algunas de estas variables están relacionadas entre si, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de hacer el análisis, para controlar los posibles sesgos de confusión que se producen cuando una variable se asocia a otra en relación con una misma patología,

3.2.3. Análisis estadístico aplicado

Se han empleado técnicas descriptivas y técnicas inferenciales básicas, tales como distribución de frecuencias, análisis de la varianza y riesgo relativo aproximado (Odds Ratio).

Para la mayoría de las variables el análisis incluye también técnicas inferenciales aplicadas a la comparación de las distribuciones de frecuencias entre casos y controles. Con el objeto de incrementar el poder de la muestra incluimos en el análisis aquellos controles que nacieron 45 días antes y después de los casos, ya que en ese periodo tan corto de tiempo prácticamente no deben haber variado los factores ambientales a los que se ven expuestos casos y controles. Estas distribuciones conjuntas constituyen tablas de contingencia $2 \times C$, en las que se comparan los dos grupos (casos y controles) con el número de clases en las que se ha dividido la variable en cada ocasión. Los test aplicados son: χ^2 de homogeneidad (χ^2_{k-1}), cuya hipótesis nula establece que la distribución de casos entre las distintas clases de la variable no es diferente a la distribución de los controles.

Siempre que una variable presente algún tipo de gradiente aplicaremos un test de tendencia lineal (χ^2_1 , con un grado de libertad), cuya hipótesis nula establece que la proporción de casos no va aumentando ni disminuyendo de forma lineal en relación con la de los controles a medida que se incrementa el valor de la variable que estudiamos.

Por último utilizaremos la χ^2 de desviación de la regresión (o χ^2_{k-2}), para cuantificar la desviación por estratos en las variables continuas.

Los diseños caso-control son especialmente apropiados para investigar la asociación de factores de riesgo y patologías de baja frecuencia, tal como ocurre con los defectos congénitos considerados individualmente.

El análisis más general para identificar la relación existente entre un defecto congénito y un determinado factor, o agente, dicotómicamente clasificados se efectúa realizando una tabla de contingencia de 2x2.

La OR ("Odds Ratio"), muestral es la razón de los productos cruzados de los valores representados en la tabla de contingencia. El test para la hipótesis nula de no asociación poblacional ($OR=1$) se realiza utilizando la aproximación normal para la distribución de los casos expuestos cuando los valores esperados bajo esa hipótesis nula son superiores a 5. En caso de que la tabla estudiada contenga valores esperados inferiores a 5, se emplea el Test exacto de Fisher.

A partir de la OR muestral calculamos el intervalo de confianza para el valor poblacional.

Cuando sospechamos que dos variables relacionadas entre sí pueden producir efectos de confusión, procedemos al análisis estratificado por dichos factores de confusión, para lo cual se forman grupos (estratos), en los que casos y controles tienen valores suficientemente próximos a los de los factores de

confusión. Cuando los valores de OR en cada estrato presentan diferencias que pueden atribuirse a oscilaciones muestrales, compatibles con un mismo valor de OR poblacional en los distintos estratos, se procede a calcular la OR promedio según el procedimiento de Mantel-Hazel (OR_{M-H}). La hipótesis nula establece que no existe relación a nivel poblacional entre el factor en estudio y el defecto congénito considerado.

R E S U L T A D O S

4.1. ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE LAS DCL

El total de 1.594 recién nacidos con DCL separados en los diversos tipos que se explicaron en el capítulo de Métodos se presenta en la *Tabla 16*.

TABLA 16
PRESENTACION CLINICA

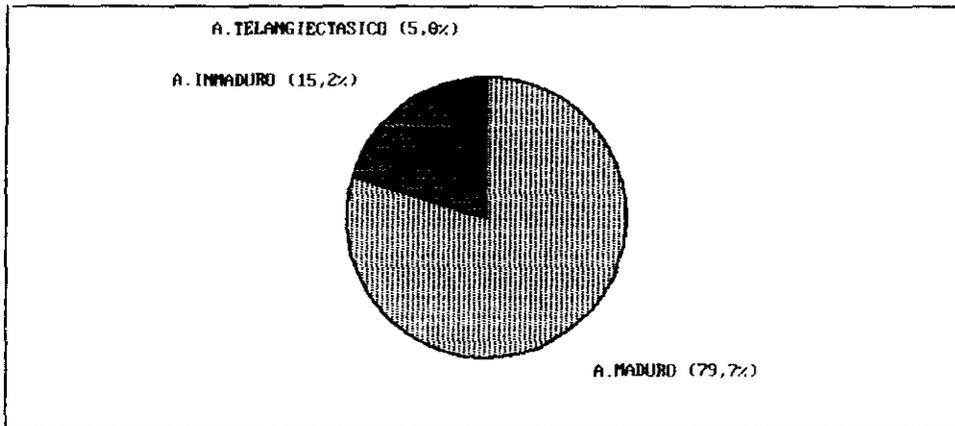
TIPO CLINICO	PRESENTACION EN NIÑOS			TOTAL
	AISLADOS	POLIMAL.	SINDROMES	
A. Maduros	554	92	18	664
A. Inmaduros	104	16	7	127
A. Telangiectásicos	36	6	0	42
TOTAL ANGIOMAS	694	114	25	833
N.M.C. Menor	490	52	2	544
N. Pálido	46	15	1	62
M.C. Café con Leche	30	8	1	39
N.M.C. Gigante	25	3	0	28
N. Spilus	14	0	0	14
N. Azul	10	1	0	11
TOTAL NEVUS	615	79	4	698
MANCHAS ACROMICAS	44	12	7	63
TOTAL DCL	1.353	205	36	1.594

POLIMAL.: Polimalformados/ A.: Angioma/ N.: Nevus/ N.M.C.: Nevus Melanocítico Congénito.

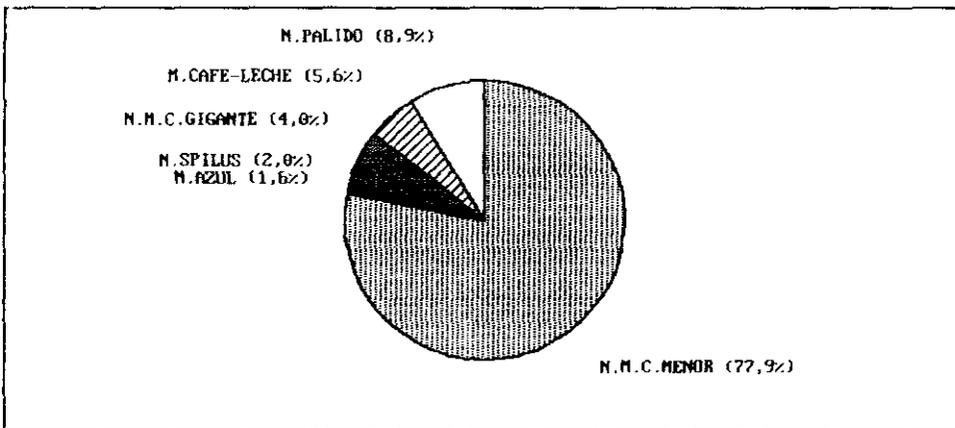
4.1.1. Clases de DCL

En el *Gráfico 1* puede observarse el porcentaje con que se presentan los distintos tipos de DCL en relación con el grupo al que pertenece cada uno de ellos.

TIPOS DE ANGIOMAS
TOTALES



TIPOS DE NEVUS
TOTALES



MANCHA ACROMICA
TOTALES

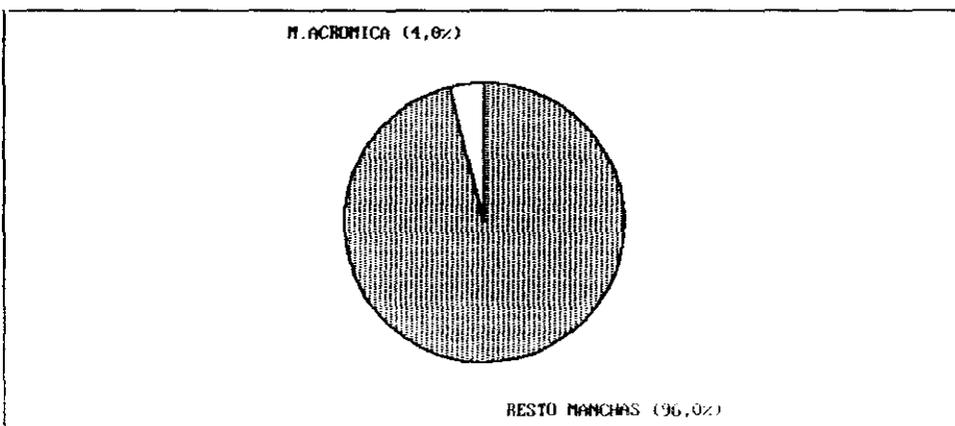


Gráfico 1: Porcentaje de los recién nacidos vivos con diferentes tipos de angiomas, nevus y mancha acrómica sobre el total de DCL.

Entre los **angiomas**, el **Maduro** es el que se presenta en mayor proporción (79,7%), seguido del **Inmaduro** (15,2%) y del **Telangiectásico** que es el menos frecuente (5%). La mayoría de los nevus está constituida por el **Melanocítico Congénito Menor**, que constituye el 77,9% de aquellos, seguido muy de lejos por los 5 tipos restantes: **Nevus Pálido** (8,9%), **Mancha color Café con Leche** (5,6%), **Nevus Melanocítico Congénito Gigante** (4%), **Nevus Spilus** (2%) y **Nevus Azul** (1,6%). En cuanto a la **Mancha Acrómica**, el único tipo observado se presenta en el 4% de todos los casos de DCL.

4.1.2. Frecuencia global y de los distintos grupos y tipos de las DCL.

En la *Tabla 17* podemos observar la prevalencia de las DCL al nacimiento, para el total de casos y para cada una de las clases y tipos estudiados, tanto si se presentan aisladas como cuando lo hacen formando parte de cuadros polimalformativos y síndromes.

La prevalencia global de las DCL en nuestro medio es 19,66 por 10.000 recién nacidos vivos. En el 16,69 por 10.000 recién nacidos vivos las DCL se presentan aisladas, mientras que en el 2,53 lo hacen asociadas a polimalformados y tan solo en el 0,45 se asocian a síndromes.

De las tres clases de DCL estudiadas en la *Tabla 15*, los **angiomas** son los más frecuentes, con una prevalencia general de 10,28 por 10.000 recién nacidos vivos, presentándose la mayor parte aislados (8,56 por 10.000 recién nacidos vivos), seguidos de los que se asocian a cuadros polimalformativos (1,41 por 10.000 recién nacidos vivos) y finalmente de los que forman parte de síndromes (0,31 por 10.000 recién nacidos vivos). De este tipo de manchas el **Angioma Maduro** es el más frecuente (8,19 por 10.000 recién nacidos vivos), presentándose aislado igualmente en la mayoría de los casos (6,84 por 10.000 recién nacidos vivos), seguido de los asociados a cuadros polimalformativos (1,14 por 10.000 recién nacidos vivos) y a síndromes (0,23 por 10.000 recién

nacidos vivos). El **Angioma Inmaduro** es menos frecuente (1,57 por 10.000 recién nacidos vivos) y se presenta también con mayor frecuencia aislado (1,29 por 10.000 recién nacidos vivos) que en polimalformados (0,19 por 10.000 recién nacidos vivos), y más raramente en síndromes (0,09 por 10.000 recién nacidos vivos). El **Telangiectásico** es el menos frecuente del grupo de los angiomas (0,52 por 10.000 recién nacidos vivos, en general, 0,45 aislado y 0,07 en polimalformados, no habiéndose hallado en ningún caso en síndromes).

TABLA 17

DCL. PREVALENCIA GLOBAL Y DE CADA UNO DE LOS TIPOS ESTUDIADOS

D.C. L.	AISLADOS 0/000	POLIMALF. 0/000	SINDROMES 0/000	TOTAL 0/000
Maduros	6,84	1,14	0,23	8,19
Inmaduros	1,29	0,19	0,09	1,57
Telangiec.	0,45	0,07	0,00	0,52
TOTAL ANGIOMAS	8,56	1,41	0,31	10,28
N.M.C. Menor	6,05	0,65	0,03	6,71
N. Pálido	0,55	0,19	0,02	0,77
M. Café-Leche	0,37	0,09	0,02	0,49
N.M.C. Gigante	0,31	0,04	0,00	0,35
Nevus Spilus	0,18	0,00	0,00	0,18
Nevus Azul	0,13	0,02	0,00	0,14
TOTAL NEVUS	7,59	0,98	0,05	8,61
M. ACROMICAS	0,55	0,15	0,08	0,78
TOTAL	16,69	2,53	0,45	19,66
POLIMALF. : Polimalformados / Telangiec. : Telangiectásico / N.M.C. Menor. : Nevus Melanocítico Congénito Menor / M. Café-Leche. : Mancha color Café con Leche				

Los **nevus** se presentan al nacimiento con una frecuencia algo menor a la de los angiomas, ya que se observan en 8,61 por 10.000 recién nacidos vivos en general, de los que en el 7,59 por 10.000 recién nacidos vivos presentan aislados, en el 0,98 por 10.000 recién nacidos vivos lo hacen en polimalformados y en 0,05 por 10.000 recién nacidos vivos en síndromes. El **Nevus Melanocítico Congénito Menor** es el más frecuente (6,71/10.000 recién nacidos vivos en general), y se presenta con mayor frecuencia aislado (6,05) que asociado a polimalformados (0,65) y a síndromes (0,03, siempre por 10.000 recién nacidos vivos). El resto de los diferentes tipos de nevus ha sido observado con mucha menor frecuencia: el **Nevus Pálido** (0,77/10.000 recién nacidos vivos en general, de los que en 0,55 se presentó aislado, en 0,19 en polimalformados y en 0,02 en síndromes), la **Mancha color Café con Leche** (0,49/10.000 recién nacidos en general, 0,37 aislada, 0,09 unida a polimalformados y 0,02 a síndromes), el **Nevus Melanocítico Congénito Gigante** (0,35/10.000 recién nacidos vivos en general, 0,31 aislado y 0,04 en polimalformados, no habiéndose observado ningún caso unido a síndromes), el **Nevus Spilus** (0,18 por 10.000 recién nacidos vivos, únicamente en forma de aislado) y el **Nevus Azul** fue el menos frecuente: 0,14 por 10.000 recién nacidos vivos en general, de los que en el 0,13 por 10.000 recién nacidos vivos se presentó aislado y 0,02 en polimalformados, no habiéndose observado en síndromes.

Por último las **acromias** constituyen un tipo poco frecuente de DCL, ya que solo las hemos observado en 0,78 por 10.000 recién nacidos vivos en general, de los que aisladas se observaron en 0,55 por 10.000, en 0,15 se presentaron en polimalformados y en 0,08 lo hicieron formando parte de síndromes.

En resumen, los **angiomas** son las DCL más frecuentes al nacimiento. De ellos es el **Angioma Maduro** el de mayor prevalencia y el **Telangiectásico** el que menor frecuencia presenta en esta etapa de la vida.

La mayor parte de los **nevus** se presenta en la forma de **Nevus Melanocítico Congénito Menor**, siendo la DCL de mayor frecuencia

tras el Angioma Maduro, por contra en **Nevus Melanocítico Congénito Gigante** solo presenta una frecuencia de 0,35 por 10.000 recién nacidos vivos. El **Nevus Azul** es la mancha que se presenta con menor frecuencia en los recién nacidos.

Las **manchas acrómicas** son la tercera DCL en frecuencia al nacimiento, pero muy por debajo de las dos primeras, el Angioma Maduro y el **Nevus Melanocítico Congénito Menor**.

La mayoría de las DCL se presentan **aisladas**, ostentando la menor prevalencia al nacer cuando se presentan formando parte de los **síndromes**, con las excepciones de la **Mancha color Café con Leche** que se presenta con mayor frecuencia formando parte de polimalformados que aislada. No hemos observado ningún caso con **Angioma Telangiectásico**, **Nevus Melanocítico Congénito Gigante** y **Nevus Azul** unidos a síndromes. El **Nevus Spilus** se presentó en forma exclusivamente aislada.

4.2. DISTRIBUCION DE LAS DCL POR TIPO DE PRESENTACION CLINICA

4.2.1. Formas de presentación clínica

En el *Gráfico 2* hemos representado la proporción con la que las DCL, consideradas en conjunto, se presentan en las distintas formas clínicas. En él podemos apreciar que, de todas las DCL, las **aisladas** constituyen el 84,9% de los casos, las **asociadas** a otras malformaciones el 12,9% y tan solo el 2,3% en **síndromes**.

DISCROMIAS CONGENITAS LOCALIZADAS

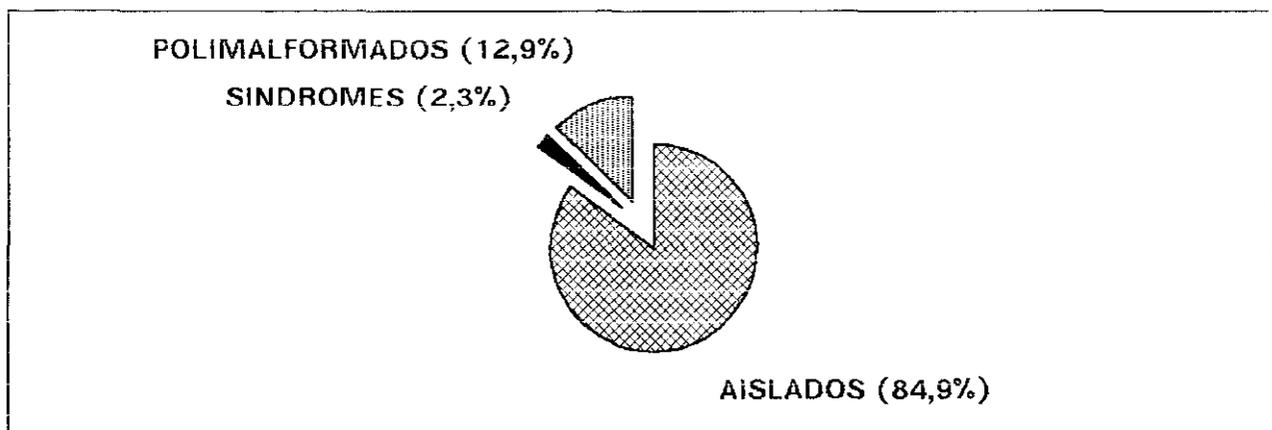


Gráfico 2: *Proporción con que se observan las diversas formas de presentación clínica sobre el número total de casos.*

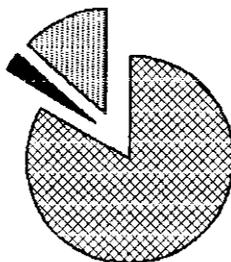
En el *Gráfico 3* analizamos cada una de las tres clases de manchas por tipo de presentación. En general los tres tipos de DCL se presentan con más frecuencia como defectos **aislados**, siendo más

parecidos los porcentajes de aparición en **polimalformados**, y difiriendo en la proporción con la que se observaron en **síndromes**.

ANGIOMAS

POLIMALFORMADOS (13,7%)

SINDROMES (3,0%)

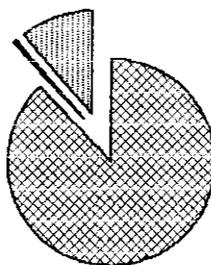


AISLADOS (83,3%)

NEVUS

POLIMALFORMADOS (11,3%)

SINDROMES (,6%)

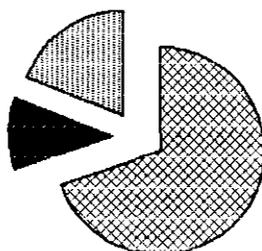


AISLADOS (88,1%)

MANCHAS ACROMICAS

POLIMALFORMADOS (19,0%)

SINDROMES (11,1%)



AISLADOS (69,8%)

Gráfico 3: Proporción de los tipos de presentación clínica de los recién nacidos vivos con diversos tipos de DCL.

Los **angiomas** se presentan en el 83,3% como **aislados**, en el 13,7% formando parte de **polimalformados** y en el 3% en **síndromes**.

Llama la atención la escasa proporción con que hemos observado los **nevus** en los **síndromes** (0,6%), siendo también escasa la proporción de los que se presentan formando parte de **polimalformados** (11,3%), casi todos ellos (88,6%) lo hacen en forma aislada.

Al contrario de lo que ocurre con los nevus, las **manchas acrómicas** forman parte de **síndromes** en mayor proporción (11,1%) que los angiomas y nevus. También se presentan en mayor proporción que aquellos asociadas a otras malformaciones (19%), observándose en una proporción menor que los otros dos grupos de forma **aislada** (69,8%), aunque esto podría ser simplemente producido por un subregistro de las formas aisladas.

Los porcentajes expuestos en los gráficos anteriores no nos ofrecen una visión global sobre el grado de participación que tiene cada uno de los grupos, sobre el total de las DCL, cuando se presenta en las diferentes formas clínicas descritas. En la *Tabla 18* mostramos los porcentajes con los que cada uno de los tres grupos de manchas se presentan aislados, en polimalformados o en **síndromes**, sobre el total de los 1.594 recién nacidos vivos con DCL. En esta *Tabla 18* se observa, igual que vimos en el Gráfico 1, que la mayoría de las DCL se presentan **aisladas** en todos los tipos de manchas y de ellas el 43,53% corresponde a los **angiomas**, el 38,58% a los **nevus** y solo el 2,76% a las **manchas acrómicas**. Los **angiomas** se observan en el 7,15% de los casos asociados a otras malformaciones, los **nevus** lo hacen en el 4,95% y las **acromias** en el 0,75%. En cuanto a los **síndromes**, los **angiomas** fueron los que se presentaron en mayor proporción en ellos (1,56%), seguidos de las **acromias** (0,43%) y de los **nevus**, que solamente se observaron en el 0,25% de los casos.

El hecho de que los **angiomas** se presenten aquí unidos a los **síndromes** en mayor proporción que las **manchas acrómicas** no contradice lo observado en el *Gráfico 3*, ya que en él lo que

estudiamos es la proporción en la que las DCL se presentan formando parte de las diferentes formas clínicas dentro de su mismo grupo de manchas, mientras que en la Tabla 17 lo que se ha obtenido son porcentajes sobre el total de las manchas y, como hemos visto, los **angiomas** son mucho más frecuentes que las **manchas acrómicas**.

TABLA 18

TIPOS DE PRESENTACION CLINICA DE LAS DCL. NUMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE CADA UNO DE LOS GRUPOS

	AISLADOS		POLIMALFORMADOS		SINDROMES		TOTAL	
	N	O/O	N	O/O	N	O/O	N	O/O
ANGIOMAS	694	43,53	114	7,15	25	1,56	833	52,25
NEVUS	615	38,58	79	4,95	4	0,25	698	43,78
ACROMIAS	44	2,76	12	0,75	7	0,43	63	3,95
TOTAL	1.353	84,88	205	12,86	36	2,25	1.594	100,00

4.2.2. Síndromes con DCL

La *Tabla 19* muestra la presencia de DCL en los **síndromes reconocidos**. Hemos observado un total de 36 niños que presentan 15 tipos diferentes de síndromes en los se detectaron DCL. De ellos el 69,44% se asoció a **angiomas**, el 11,11% lo hizo con **nevus** y el 19,44% a **manchas acrómicas**.

TABLA 19

SINDROMES CON DISCROMIAS CONGENITAS LOCALIZADAS

DEFECTOS ASOCIADOS	ANGIOMAS		NEVUS		ACROMIAS		TOTAL	
	N	0/0	N	0/0	N	0/0	N	0/0
FACOMATOSIS								
ESCLEROSIS TUBEROSA	0	0,00	0	0,00	1	2,77	1	2,77
S. DE KLIPPEL-TRENAUNAY	9	25,00	0	0,00	0	0,00	9	25,00
S. DE STURGE-WEBER	1	2,77	0	0,00	0	0,00	1	2,77
S. DE WAARDENBURG	0	0,00	0	0,00	5	13,88	5	13,88
TOTAL DEL GRUPO	10	27,77	0	0,00	6	16,66	16	44,44
SINDROMES NO RELACIONADOS CLASICAMENTE CON DCL:								
AMC CON PTERIGIUM	1	2,77	0	0,00	0	0,00	1	2,77
AMC POR AMILOPLASIA	1	2,77	0	0,00	0	0,00	1	2,77
ANEMIA DE FANCONI	0	0,00	1	2,77	0	0,00	1	2,77
CONDRODISPLASIAS	2	5,55	0	0,00	0	0,00	2	5,55
CROMOSOMOPATIAS*	6	16,66	2	5,55	0	0,00	8	22,22
OSTEOGENESIS IMP.	0	0,00	1	2,77	0	0,00	1	2,77
S. DE COFFIN SIRIS	0	0,00	0	0,00	1	2,77	1	2,77
S. EMG	2	5,55	0	0,00	0	0,00	2	5,55
S. DE JEUNE	1	2,77	0	0,00	0	0,00	1	2,77
S. DE MECKEL	1	2,77	0	0,00	0	0,00	1	2,77
TIPUS AMSTELODAMENSIS	1	2,77	0	0,00	0	0,00	1	2,77
TOTAL DEL GRUPO	15	41,66	4	11,11	1	2,77	20	55,55
TOTAL SINDROMES	25	69,44	4	11,11	7	19,44	36	100,00

*ESPECIFICACION DE LAS CROMOSOMOPATIAS:

TIPO DE DCL	ANGIOMAS		NEVUS		ACROMIAS		TOTAL	
	N	0/0	N	0/0	N	0/0	N	0/0
DELECCION TERMINAL 18p	1	2,77	0	0,00	0	0,00	1	2,77
OTRAS ALTER. ESTRUCTUR.	2	5,55	0	0,00	0	0,00	2	5,55
SINDROME DE DOWN	3	8,33	1	2,77	0	0,00	4	11,11
TRISOMIA 13 HOMOGenea	0	0,00	1	2,77	0	0,00	1	2,77

De la totalidad de los 36 síndromes, el 44,44% eran Facomatosis, entre las que observamos el 27,77% con angiomas, (de los que el S. de Klippel-Trenaunay supone el 25% y el S. de Sturge-Weber el 2,77% restante) y el 16,66% con acromias (de ellas

el **S. de Waardenburg** supone el 13,88% de los casos y la **Esclerosis Tuberosa** el 2,77%). En ningún caso se observaron **nevus** asociados a **facomatosis**.

Es interesante destacar que el 55,55% de los casos con **síndromes**, en los que se observaron diferentes tipos de DCL, lo constituyeron **aquellos que no se relacionan clásicamente con ellas**. De este grupo en el 41,66% de los casos se asociaron con **angiomas**, en el 11,11% lo hicieron a los **nevus** y tan solo en el 2,77% con **acromias**. Destacan de este grupo las **Cromosomopatias**, que suponen el 22,22% del grupo, de las que el 16,66% presentaban **angiomas**, el 5,55% **nevus** y no se observó ninguna **acromia** entre ellas.

La **cromosomopatía** más frecuentemente asociada con DCL es el **S. de Down**, que representa el 50% de los casos afectados por cromosomopatias con DCL. Para poder determinar si esta proporción es estadísticamente significativa determinamos el valor de la Z para ver si el número de recién nacidos vivos con **S. de Down** afectados por DCL observados es significativamente mayor que el esperado para la población general, y el valor hallado de la Z es superior a dos veces y media la unidad, lo que nos confirma que la asociación de recién nacidos vivos con **S. de Down** y DCL es estadísticamente significativa ($Z > 2,5$; $p < 0,01$)

En resumen, la forma de presentación clínica más frecuente de todas es la forma **aislada** y la menos frecuente cuando forman parte de **síndromes**. La **Mancha Acrómica** se observa en una mayor proporción formando parte de **síndromes** que los **angiomas** y **nevus**. En lo referente a la proporción con la que se presentan las DCL formando parte de **síndromes confirmados**, las **manchas acrómicas** se asocian preferentemente a **facomatosis**, mientras los **angiomas** lo hacen con preferencia en el grupo de los **síndromes no facomatosos**. No hemos detectado **nevus** asociados a **facomatosis** en una época tan temprana de la vida como son los tres primeros días, siendo también muy escasa la proporción en la que estos entran a formar parte de otra clase de **síndromes**. Dentro de las **cromosomopatias**, el **S. de Down** ha sido el que más frecuentemente se ha asociado a DCL.

4.3. VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE LAS DCL AISLADAS

Los capítulos siguientes tratarán de las características descriptivas de los niños afectos con diferentes tipos de DCL y de sus familias, así como del análisis de diferentes factores de riesgo. A partir de ahora tan sólo nos referiremos a las DCL cuando se presentan aisladas.

En las tablas y gráficos siguientes vamos a mostrar la distribución temporal de las DCL a lo largo de los 15 años que abarca nuestro periodo de estudio, así como su distribución espacial en cada una de las 17 comunidades autónomas

4.3.1. Distribución temporal

En la *Tabla 20* mostramos el número de casos con **angiomas en general**, correspondiente a cada año del periodo, y la prevalencia por 10.000 recién nacidos vivos. Podemos apreciar que durante los 15 años que abarca el estudio la frecuencia de niños con este tipo de mancha ha oscilado entre 0,81 por 10.000 en 1976 y 12,71 por 10.000, en 1983. Puede observarse que la prevalencia del total de casos no es homogénea a lo largo de los años ($\chi^2_{14} = 102,27$; $p < 0,0001$), es decir: la prevalencia de este defecto ha variado de forma significativa entre los años, y aunque mostrando una tendencia creciente a lo largo del periodo ($\chi^2_1 = 4,84$; $p < 0,05$) existe una desviación de la linealidad ($\chi^2_{13} = 97,43$; $p < 0,0001$).

En el *Gráfico 4* mostramos la representación de la prevalencia de los **angiomas en general** por años. En este gráfico podemos observar la tendencia creciente con el tiempo de la prevalencia de los angiomas en general (*Tabla 20*).

TABLA 20

NUMERO Y PREVALENCIA DE LOS RECIEN NACIDOS VIVOS CON ANGIOMAS, POR AÑOS.

AÑO	T.R.N.V.	N	0/000
1976	12.234	1	0,81
1977	27.426	17	6,19
1978	35.533	20	5,63
1979	68.786	37	5,38
1980	60.289	57	9,46
1981	58.684	50	8,53
1982	69.080	62	8,98
1983	77.939	99	12,71
1984	72.642	66	9,08
1985	67.643	67	9,91
1986	57.769	39	6,75
1987	50.664	45	8,89
1988	52.278	45	8,62
1989	58.635	63	10,75
1990	41.223	26	6,31

X^2_1 (de tendencia)	$X^2_1 = 4,84$	$p < 0,05$ *
X^2_{K-1} (de homogeneidad)	$X^2_{14} = 102,27$	$p < 0,0001$ *
X^2_{K-2} (de desviación de la regresión)	$X^2_{13} = 97,43$	$p < 0,0001$ *
b(0/000) = 0,1828		

ANGIOMAS POR AÑOS

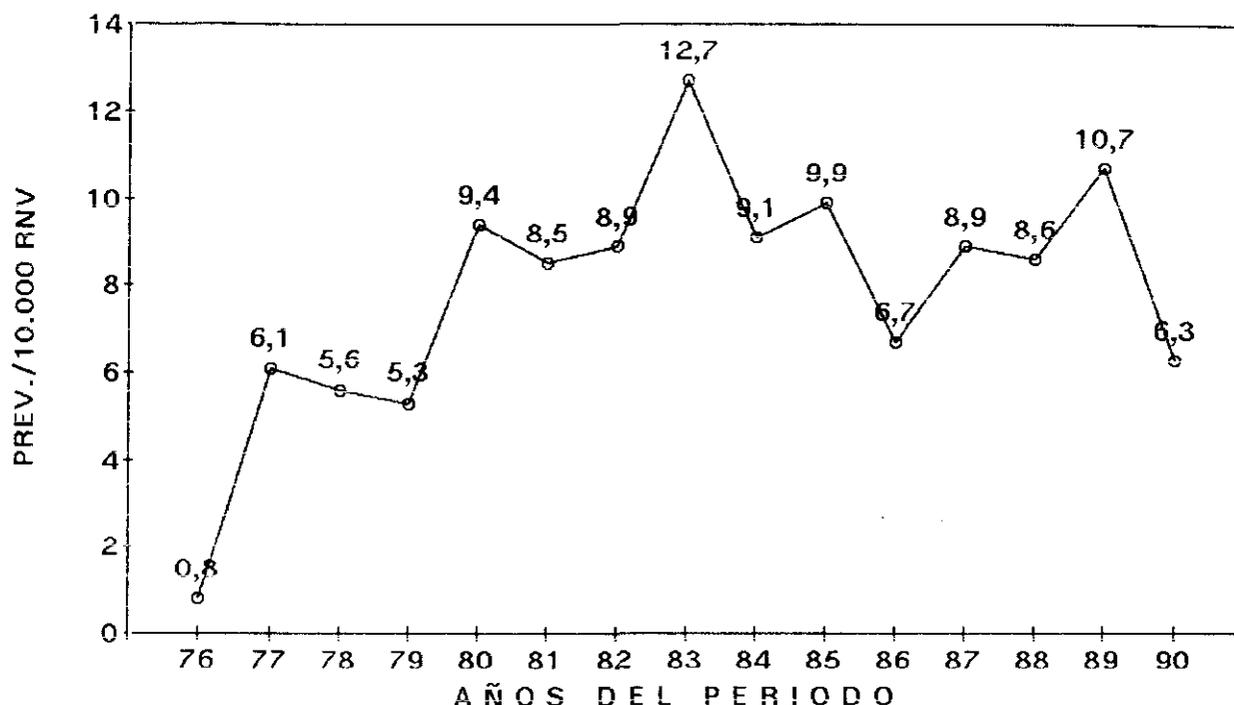


Gráfico 4: Angiomas en general. Prevalencia de los recién nacidos vivos por años.

En la *Tabla 21* observamos para cada uno de los diferentes tipos de angiomas, su prevalencia por 10.000 recién nacidos vivos y el número total de estos correspondiente a cada uno de los años del periodo. El **Angioma Maduro** muestra oscilaciones anuales de la prevalencia similares a las que vimos para los angiomas en general ($\chi^2_{14} = 44,68$; $p < 0,0005$ / $\chi^2_1 = 6,53$; $p < 0,01$ y $\chi^2_{13} = 38,15$, $p < 0,0005$). Las oscilaciones observadas en la prevalencia anual para el **Inmaduro** y el **Telangiectásico**, no son significativas.

TABLA 21

NUMERO Y PREVALENCIA DE LOS RECIEN NACIDOS VIVOS AFECTOS DE DIVERSOS TIPOS DE ANGIOMAS, POR AÑOS.

AÑO	A.MADURO.		A.INMADURO.		A.TELANG.		T.R.N.V.
	N	0/000	N	0/000	N	0/000	
1976	1	0,81	0	0,00	0	0,00	12.234
1977	16	5,83	1	0,36	0	0,00	27.426
1978	16	4,05	3	0,84	1	0,28	35.533
1979	25	3,69	9	1,31	3	0,43	68.786
1980	44	7,30	11	1,82	2	0,33	60.289
1981	42	7,16	7	1,19	1	0,17	58.684
1982	45	6,52	12	1,73	5	0,72	69.080
1983	78	10,03	17	2,18	4	0,51	77.939
1984	52	6,78	12	1,56	2	0,26	72.642
1985	57	8,43	6	0,88	4	0,59	67.643
1986	31	5,37	4	0,69	4	0,69	57.769
1987	35	6,91	7	1,38	3	0,59	50.664
1988	39	7,47	4	0,76	2	0,38	52.278
1989	54	9,21	7	1,19	2	0,34	58.275
1990	19	4,61	4	0,97	3	0,72	41.223

$\chi^2_1 = 6,53$ $p < 0,01 *$	NS	NS
$\chi^2_{13} = 38,15$ $p < 0,0005 *$	NS	NS
$\chi^2_{14} = 44,68$ $p < 0,0005 *$	NS	NS
$b(0/000) = 0,199$		

El *Gráfico 5* nos muestra la representación de la distribución de la frecuencia anual de los diferentes tipos de **angiomas** por 10.000 recién nacidos vivos. Como es lógico, debido a su mayor frecuencia, la distribución de la prevalencia del **Angioma Maduro** es semejante a la de los angiomas en general a lo largo del periodo.

Tanto la distribución de la frecuencia del **Angioma Inmaduro**, como la del **Telangiectásico**, parece incrementarse a lo largo del periodo de estudio, sin embargo, como hemos dicho antes, ni las oscilaciones ni la tendencia son estadísticamente significativas.

La *Tabla 22* muestra el número anual de casos con **nevus** en general y su frecuencia al nacimiento por 10.000 recién nacidos vivos por años. En esta tabla se aprecia una tendencia al incremento anual de la frecuencia ($X^2_1 = 13,28$; $p < 0,0001$) aunque con desviación de la linealidad ($p < 0,0001$). El *Gráfico 6* nos muestra esa tendencia.

La *Tabla 23* nos muestra el número de casos y la prevalencia de los distintos tipos de nevus por 10.000 recién nacidos vivos referida a cada año del periodo.

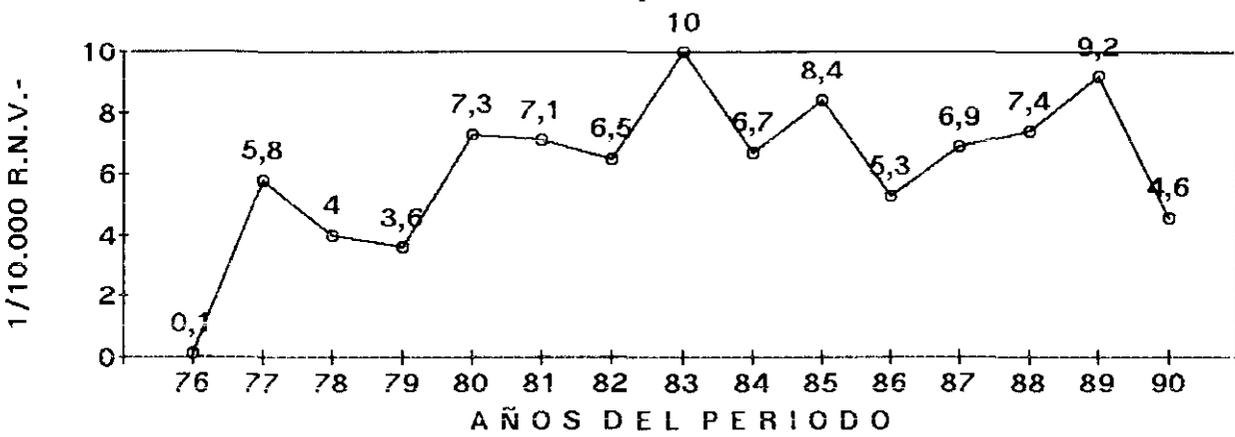
El **Nevus Melanocítico Congénito Menor** muestra oscilaciones anuales en su frecuencia al nacimiento entre 0 en el año 1976 y 9,75 en 1985, que son significativas ($X^2_{13} = 48,17$; $p < 0,0001$).

La **Mancha color Café con Leche** muestra importantes oscilaciones en la frecuencia, desde 0 en los años 1976, 1977, 1978, 1982, 1984 y 1989, a 1,3 en 1985. Esas desviaciones de la linealidad son significativas ($X^2_{13} = 36,38$; $p < 0,001$).

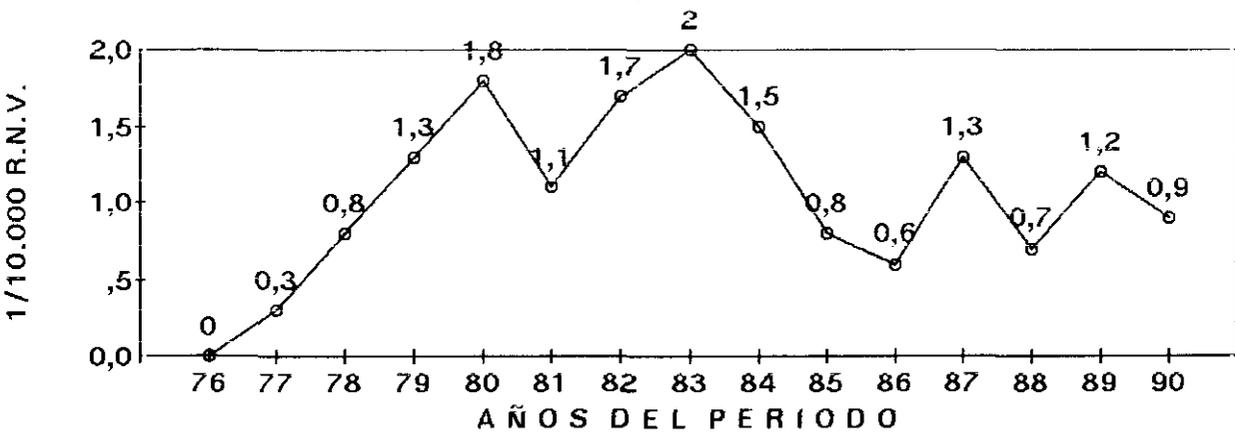
El **Nevus Pálido** muestra una tendencia de crecimiento lineal ($X^2_1 = 4,52$; $p < 0,05$) y continuo a lo largo de todo el periodo.

Lo mismo podemos decir del **Nevus Azul** que registra oscilaciones en la frecuencia anual que van desde 0 en los años 1976, 1977, 1978, 1979, 1980 y 1981, a 8,6 en 1986. Estas diferencias también

ANGIOMA MADURO



ANGIOMA INMADURO



ANGIOMA TELANGIECTASICO

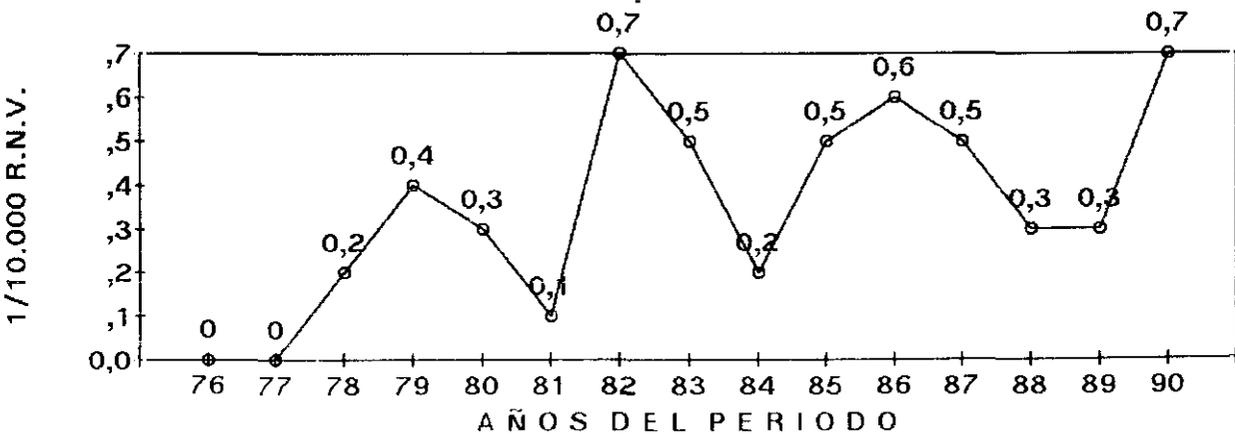


Gráfico 5: Prevalencia de los recién nacidos vivos con distintos tipos de angiomas, por años. 1984, y 1989, a 1,3 en 1985.

TABLA 22

NUMERO Y PREVALENCIA DE LOS RECIEN NACIDOS VIVOS CON NEVUS, POR AÑOS.

AÑO	T.R.N.V.	N	por 10.000
1976	12.234	1	0,81
1977	27.426	14	5,10
1978	35.533	13	3,65
1979	68.786	23	3,34
1980	60.289	44	7,29
1981	58.684	47	8,00
1982	69.080	48	6,94
1983	77.939	66	8,46
1984	76.642	74	9,65
1985	67.643	84	12,41
1986	57.769	61	10,55
1987	50.664	36	5,10
1988	52.278	43	8,14
1989	58.635	35	5,96
1990	41.223	26	6,31

$\chi^2_{11} = 13,28/$	$p < 0,0001 *$	$b(0/000) = 0,2975$
$\chi^2_{13} = 56,88/$	$p < 0,0001 *$	
$\chi^2_{14} = 70,15/$	$p < 0,0001 *$	

son significativas ($\chi^2_{13} = 23,77$; $p < 0,05$). Los demás tipos de nevus no muestran diferencias significativas en las oscilaciones observadas en su frecuencia anual a lo largo del periodo.

NEVUS EN GENERAL POR AÑOS

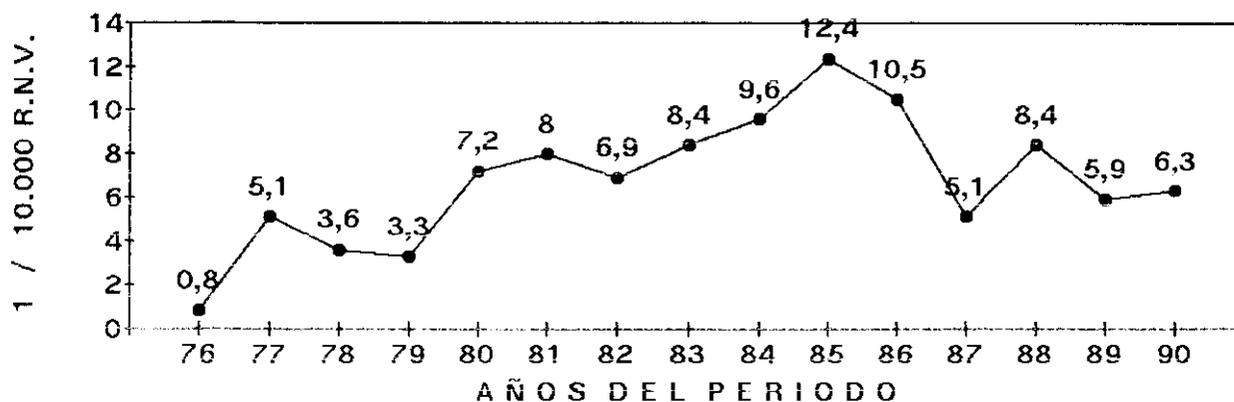


Gráfico 6: Prevalencia de los recién nacidos vivos afectados de nevus, por años.

Los Gráficos 7 y 8 muestran visualmente las diferencias descritas en la Tabla 23.

En la Tabla 24 podemos observar el número de niños con **Mancha Acrómica** por años y su prevalencia por 10.000 recién nacidos vivos. En ella se observa un incremento de la frecuencia que alcanza un pico máximo de 1,55 en 1986 (siempre por 10.000 recién nacidos) lo que hace que la desviación lineal sea significativa ($\chi^2_{14} = 30,66$; $p < 0,005$).

En el Gráfico 9 podemos observar la distribución temporal de la **Mancha Acrómica** en cada uno de los 15 años, que constituye el periodo de nuestro trabajo, y que ha sido comentada en la Tabla 24.

TABLA 23

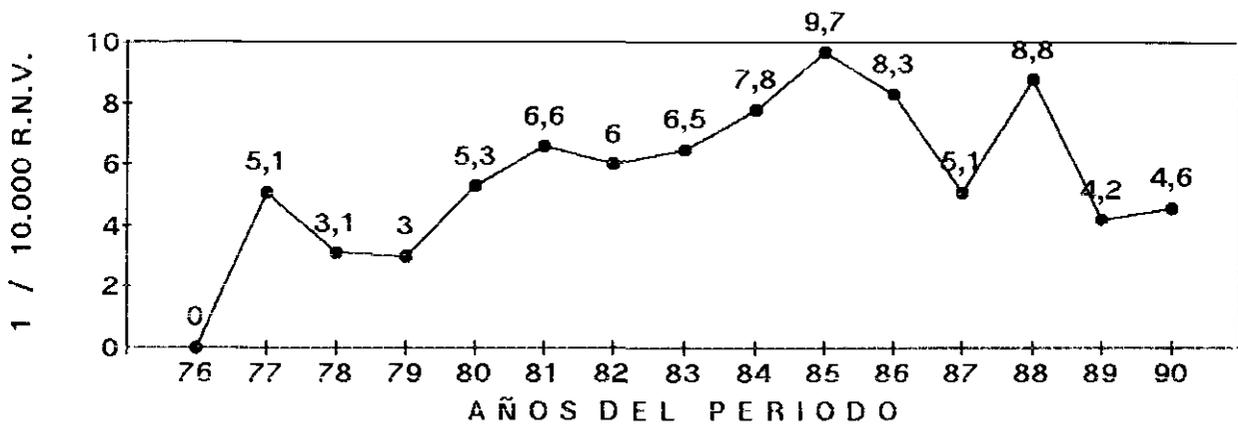
NUMERO Y PREVALENCIA DE LOS RECIEN NACIDOS VIVOS CON DIVERSOS TIPOS DE NEVUS, POR AÑOS

TIPO AÑO	N.M.C.M. N 0/000	N.M.C.G. N 0/000	N. PAL. N 0/000	M.C.-L. N 0/000	N. SPL. N 0/000	N.AZUL. N 0/000
----------	---------------------	---------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

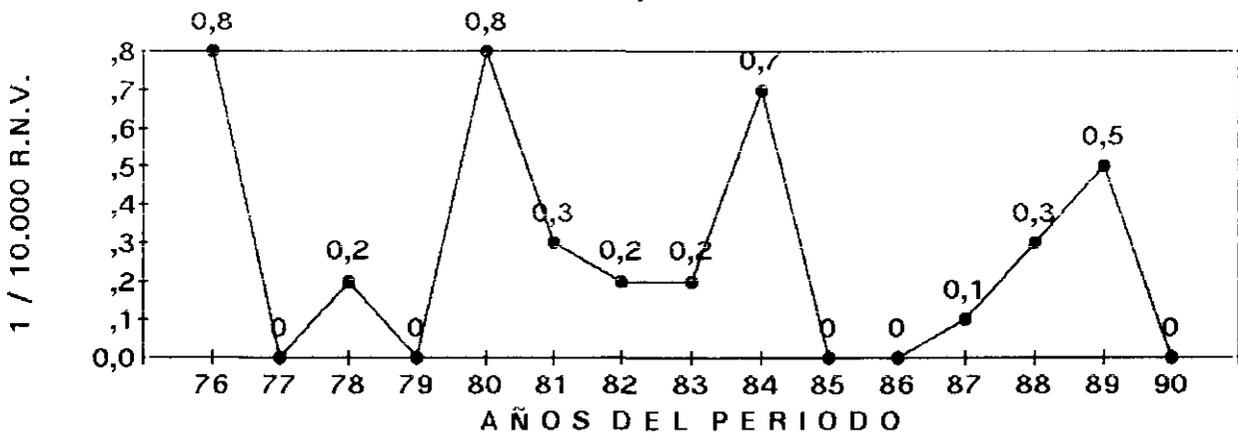
76	0 0,00	1 0,81	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
77	14 5,10	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
78	11 3,09	1 0,28	1 0,28	0 0,00	0 0,00	0 0,00
79	21 3,05	0 0,00	1 0,14	0 0,00	1 0,14	0 0,00
80	32 5,30	5 0,82	4 0,66	2 0,33	1 0,16	0 0,00
81	39 6,64	2 0,34	2 0,34	4 0,68	0 0,00	0 0,00
82	42 6,07	2 0,28	2 0,28	0 0,00	2 0,28	0 0,00
83	51 6,54	2 0,25	6 0,76	5 0,64	0 0,00	2 0,25
84	60 7,82	6 0,78	3 0,39	0 0,00	3 0,39	2 0,26
85	66 9,75	0 0,00	7 1,03	9 1,33	1 0,14	1 0,14
86	48 8,30	0 0,00	3 0,51	5 0,86	1 0,17	4 0,69
87	26 5,13	1 0,19	3 0,59	3 0,59	3 0,59	0 0,00
88	36 6,82	2 0,38	2 0,38	1 0,19	1 0,19	1 0,19
89	25 4,26	3 0,51	6 1,02	0 0,00	1 0,17	0 0,00
90	19 4,60	0 0,00	6 1,45	1 0,24	0 0,00	0 0,00

$X^2_1=6,59$ $p<0,025$ *	NS	$X^2_1=4,52$ $p<0,05$ *	NS	NS	NS
$X^2_{13}=48,17$ $p<0,0001$ *	NS	NS	$X^2_{13}=36,38$ $p<0,001$ *	NS	$X^2_{13}=23,77$ $p<0,05$ *
$X^2_{14}=54,76$ $p<0,0001$ *	NS	NS	$X^2_{14}=38,20$ $p<0,005$ *	NS	$X^2_{14}=21,96$ $p<0,05$ *

NEVUS MELANOCITICO CONGENITO MENOR.



NEVUS MELANOCITICO CONGENITO GIGANTE.



NEVUS PALIDO.

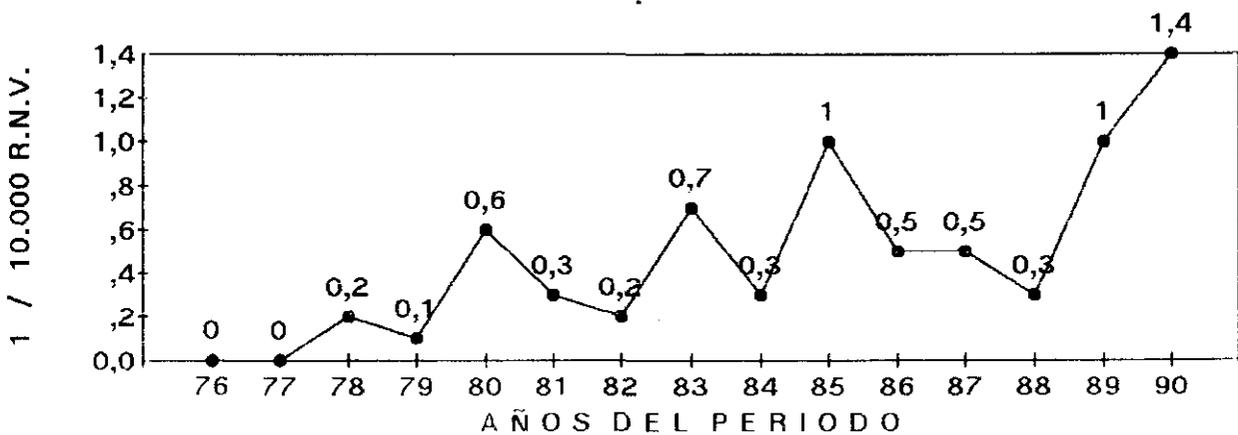
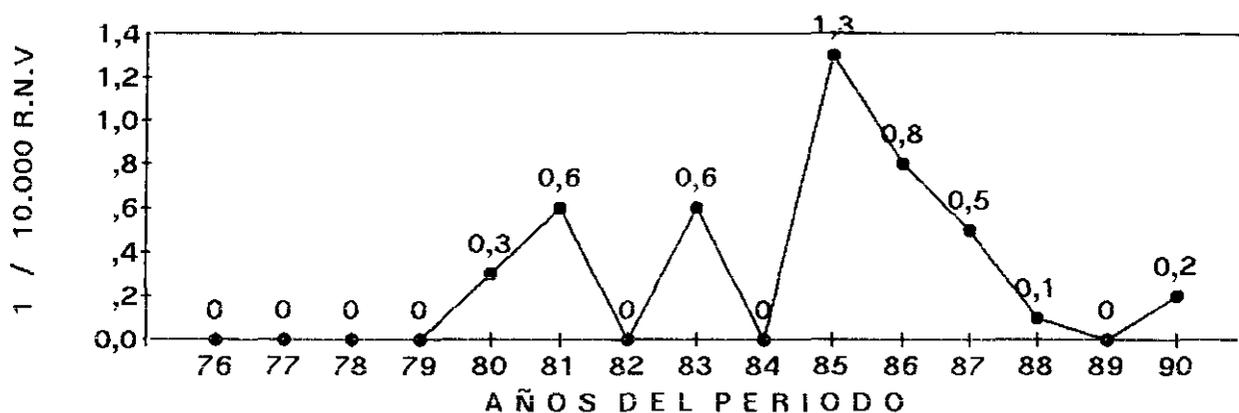
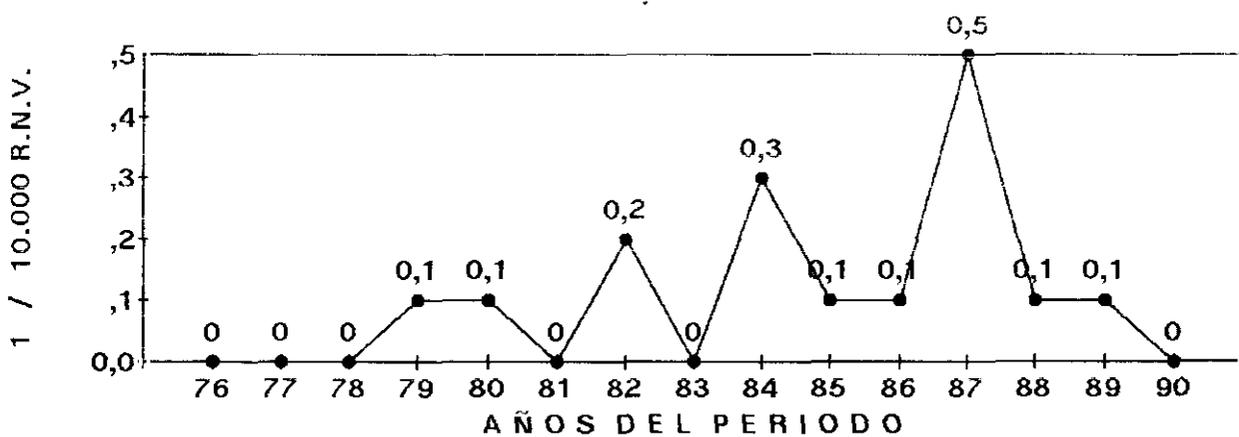


Gráfico 7: Prevalencia de los recién nacidos vivos con diferentes tipos de nevus por años.

MANCHA COLOR CAFE CON LECHE



NEVUS SPILUS.



NEVUS AZUL.

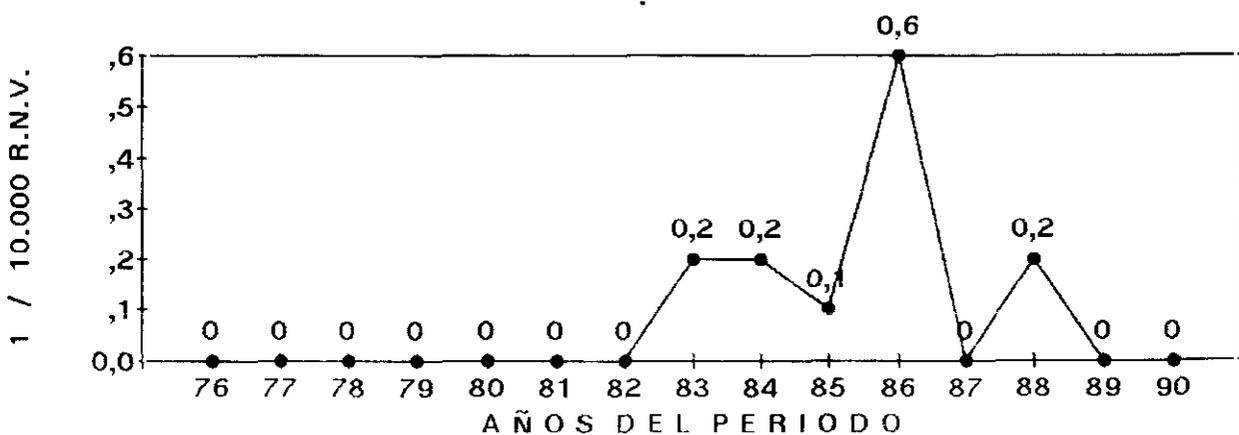


Gráfico 8: Prevalencia de los recién nacidos vivos con diferentes tipos de nevus por año.

TABLA 24

NUMERO Y PREVALENCIA DE LOS RECIEN NACIDOS VIVOS CON ACROMIAS, POR AÑOS.

AÑO	T.R.N.V.	N	/ 10.000
76	12.234	0	0,00
77	27.426	2	0,72
78	35.533	0	0,00
79	68.786	0	0,00
80	60.289	0	0,00
81	58.684	2	0,34
82	69.080	1	0,14
83	77.939	3	0,38
84	76.642	6	0,78
85	67.643	5	0,73
86	57.769	9	1,55
87	50.664	5	0,98
88	52.278	2	0,38
89	58.635	6	1,02
90	41.223	3	0,72

$\chi^2_{1} = 13,88$	$p < 0,0001 *$
$\chi^2_{13} = 16,79$	$p > 0,3$
$\chi^2_{14} = 30,66$	$p < 0,005 *$
$b(0/000) = 0,0805$	Límites de tendencia 0,038 - 0,12

MANCHA ACROMICA POR AÑOS

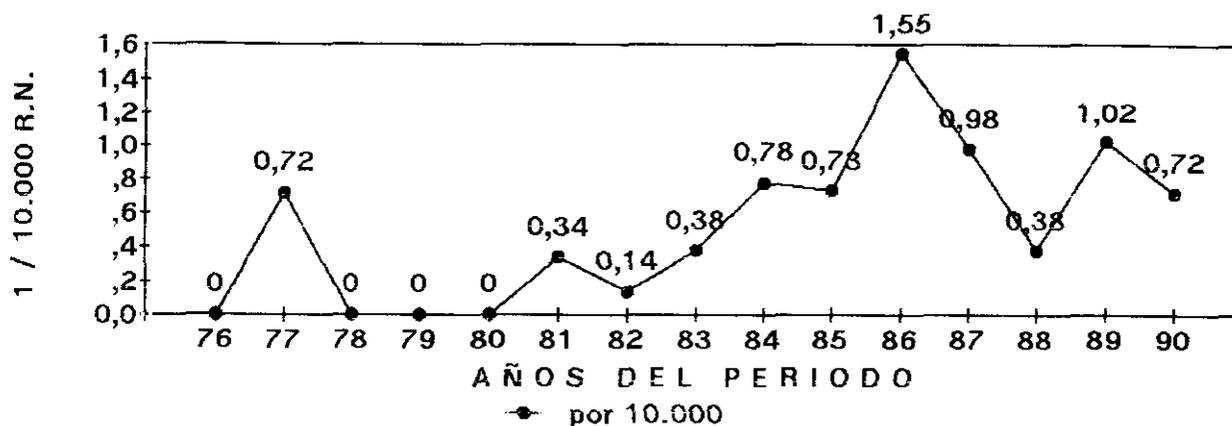


Gráfico 9: Prevalencia de los recién nacidos vivos afectados de manchas acrómicas, por años.

4.3.2. Distribución espacial

La *Tabla 25* muestra el número de casos registrado en cada comunidad autónoma y su prevalencia por 10.000 recién nacidos vivos junto con los intervalos de confianza al 95%. Observamos que algunas comunidades tienen intervalos de confianza muy amplios derivados de pequeñas dimensiones muestrales, como es el caso de Aragón con límites de confianza entre 9,17 y 65,89. También se observa una gran amplitud en los límites de confianza de Baleares (1,28-18,08) y Cantabria (0-23,95) por tener también un pequeño número de nacimientos controlados. El resto de las regiones presenta intervalos de confianza más estrechos. No obstante las diferencias son estadísticamente significativas, indicando una distribución geográfica no homogénea de la frecuencia de DCL.

TABLA 25

NUMERO DE CASOS Y PREVALENCIA DE LOS RECIEN NACIDOS VIVOS CON ANGIOMAS EN GENERAL POR COMUNIDADES AUTONOMAS.

C. AUTONOMA	T.R.N.V.	N	por 10.000	L.C. al 95 %
ANDALUCIA	111.108	50	4,50	3,40 - 5,94
ARAGON	1.771	5	28,23	9,17 -65,89
ASTURIAS	11.346	5	4,40	1,43 -10,29
BALEARES	4.849	3	6,18	1,28 -18,08
CANARIAS	12.532	10	7,97	3,83 -14,68
CANTABRIA	1.540	0	0,00	0,00 -23,95
C.LA MANCHA	130.467	174	13,33	11,43 -15,47
C.LEON	105.225	45	4,27	3,12 - 5,73
CATALUÑA	88.392	85	9,61	7,68 -11,89
COM. VALENCIANA	31.611	20	6,32	3,87 - 9,77
EXTREMADURA	23.819	4	1,68	0,46 - 4,30
GALICIA	79.919	42	5,26	3,79 - 7,11
RIOJA	18.827	31	16,48	11,18 -23,40
MADRID	43.985	18	4,09	2,43 - 6,47
MURCIA	24.236	19	7,85	4,72 -12,24
NAVARRA	37.709	12	3,18	1,64 - 5,56
PAIS VASCO	84.329	171	20,27	11,35 -23,56

$$\chi^2_{16} = 252,14$$

$$p < 0,0001 *$$

T.R.N.V.: Total Recién Nacidos Vivos, por cada comunidad autónoma.
L.C.: Límites de confianza al 95%.

La frecuencia al nacimiento de los niños con **angiomas**, considerados globalmente, en cada una de las comunidades autónomas varía considerablemente ($p < 0,0001$). Así se encuentra por encima de 20 por 10.000 recién nacidos vivos en 2 comunidades autónomas: Aragón (28,23) y el País Vasco (20,27). Otras 2 comunidades tienen una prevalencia entre 10 y 20 por 10.000 recién nacidos vivos: La Rioja (16,48) y Castilla-La Mancha (13,33). Entre 5 y 10 por 10.000 recién nacidos hay 6 regiones: Cataluña (9,61), Canarias (7,97), Murcia (7,85), Comunidad Valenciana (6,32), Baleares (6,18) y Galicia (5,26). En las restantes comunidades la prevalencia está por debajo de 5 por 10.000 recién nacidos vivos. En Cantabria no se había detectado ningún caso al final del periodo. Como ya hemos dicho, las diferencias observadas son significativas, como se sugiere por la no imbricación de los límites de confianza.

La *Tabla 26* muestra el número de casos de cada uno de los diferentes tipos de angiomas por comunidades autónomas, y su prevalencia por 10.000 recién nacidos vivos.

El **Angioma Maduro** muestra una distribución espacial muy similar a la observada para los angiomas en general probablemente debido a la mayor proporción de este tipo de angioma en relación con los otros dos, como hemos expuesto antes. La distribución vuelve a registrar una mayor frecuencia por 10.000 recién nacidos vivos en las comunidades de Aragón (23,52), País Vasco (16,95), La Rioja (13,29) y Castilla-La Mancha (11,03). La prevalencia más pequeña corresponde a Extremadura (1,26), Navarra (2,65) y Castilla-León (2,66). Estas diferencias son significativas ($\chi^2_{16} = 342,22$ $p < 0,00001$). El **Angioma Inmaduro** muestra las máximas frecuencias en Aragón con una prevalencia de 5,82 por 10.000 recién nacidos y Canarias con 3,19. Navarra (0,53), Cataluña (0,67), Madrid (0,68) y Asturias (0,88) sobresalen por sus mínimas frecuencias. No se han observado casos en Extremadura (al margen de Cantabria, que ya mencionamos antes). Las diferencias observadas para este tipo de angiomas no son significativas.

TABLA 26

NUMERO Y PREVALENCIA DE LOS RECIEN NACIDOS VIVOS AFECTOS DE DIVERSOS TIPOS DE ANGIOMAS, POR COMUNIDADES AUTONOMAS.

TIPO CLINICO	A.MADURO		A.INMADURO		A.TELANG.		T.R.N.V.
	N	0/000	N	0/000	N	0/000	
ANDALUCIA	14	3,06	15	1,35	1	0,09	111.108
ARAGON	4	23,52	1	5,82	0	0,00	1.771
ASTURIAS	4	3,53	1	0,88	0	0,00	11.346
BALEARES	2	4,16	1	2,08	0	0,00	4.849
CANARIAS	5	3,98	1	3,19	1	0,79	12.532
CANTABRIA	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1.540
C.-LA MANCHA	44	11,03	20	1,53	10	0,76	130.467
C.-LEON	28	2,66	13	1,23	4	0,38	105.225
CATALUÑA	76	8,59	6	0,67	3	0,33	88.392
C. VALENCIANA	14	4,40	6	1,89	0	0,00	31.611
EXTREMADURA	3	1,26	0	0,00	1	0,42	23.819
GALICIA	33	4,13	9	1,12	0	0,00	79.919
RIOJA	25	13,29	2	1,06	4	2,12	18.827
MADRID	14	3,18	3	0,68	1	0,21	43.985
MURCIA	15	6,19	3	1,23	1	0,41	24.236
NAVARRA	10	2,65	2	0,53	0	0,00	37.709
P. VASCO	143	16,95	18	2,13	10	1,18	84.329

$$\chi^2_{16}=342,22$$

$$p < 0,00001 *$$

$$\chi^2_{16}=19,00$$

NS

$$\chi^2_{16}=17,30$$

NS

El **Angioma Telangiectásico** se observa con máxima frecuencia en La Rioja (2,12 por 10.000 recién nacidos) y el País Vasco (1,18). No se han observado casos en Aragón, Asturias, Baleares, Comunidad Valenciana, Galicia y Navarra. No podemos descartar que estas diferencias sean producidas por la gran dispersión de una muestra tan pequeña y no tiene significación estadística.

La *Tabla 27* nos muestra el número de casos con **nevus** registrados en cada comunidad y el número de nacimientos correspondiente al periodo de estudio en cada una de ellas, la prevalencia por 10.000 recién nacidos vivos y los intervalos de confianza al 95%. Los límites de confianza son muy amplios en 6 comunidades: Aragón (0,14-31,46), Baleares (5,80-29,74), Canarias (6,70-19,54), Cantabria (0-23,95) y La Rioja (8,16-18,99) sin embargo no se imbrican en algunas de las autonomías. El análisis global muestra que las diferencias son estadísticamente significativas.

La *Tabla 28* nos muestra el número de casos de cada uno de los tipos de nevus observado en las comunidades autónomas y su prevalencia. Sólo la distribución del **Nevus Melanocítico Congénito Menor** es estadísticamente significativa ($\chi^2_{16}=243,32$; $p<0,0001$).

La *Tabla 29* nos muestra el número de casos de **Mancha Acrómica** observado en cada comunidad autónoma, el número de recién nacidos vivos en el periodo en cada comunidad y la prevalencia por 10.000 recién nacidos vivos con límites de confianza al 95%. Aunque las diferencias observadas podrían ser estadísticamente significativas por la no imbricación de algunos límites de confianza, la dispersión provocada por el pequeño número de casos impide sacar conclusiones.

En resumen, del estudio realizado podemos asumir que para algunas de las DCL se observan variaciones significativas de la frecuencia al nacimiento a lo largo del periodo que abarca nuestro trabajo.

TABLA 27

NUMERO DE CASOS Y PREVALENCIA DE LOS RECIEN NACIDOS AFECTOS DE NEVUS EN GENERAL POR COMUNIDADES AUTONOMAS.

C. AUTONOMA	T.R.N.V.	N	por 10.000	L.C. al 95%
ANDALUCIA	111.108	61	5,49	4,20 - 7,06
ARAGON	1.771	1	5,64	0,14 -31,46
ASTURIAS	11.346	9	7,93	13,63 -15,06
BALEARES	4.849	7	14,43	5,80 -29,74
CANARIAS	12.532	15	11,96	6,70 -19,54
CANTABRIA	1.540	0	0,00	0,00 -23,95
C.LA MANCHA	130.467	167	12,80	10,93 -14,90
C.LEON	105.225	36	3,42	2,40 - 4,74
CATALUÑA	88.392	120	13,57	11,26 -16,24
COM.VALENCIANA	31.611	11	3,47	1,74 - 6,29
EXTREMADURA	23.819	1	0,41	0,01 - 2,34
GALICIA	79.919	17	2,12	1,24 - 3,41
RIOJA	18.827	24	12,74	8,16 -18,99
MADRID	43.985	11	2,50	1,25 - 4,48
MURCIA	24.236	14	5,77	3,16 - 9,69
NAVARRA	37.709	2	0,53	0,06 - 1,92
PAIS VASCO	84.329	119	14,11	11,69 -16,89

$\chi^2_{16} = 276,27$

$p < 0,0001$ *

TABLA 28

NUMERO Y PREVALENCIA DE LOS RECIEN NACIDOS VIVOS AFECTOS DE DISTINTOS TIPOS DE NEVUS, POR COMUNIDADES AUTONOMAS.

	NMCM. N 0/000		NMG. N 0/000		N.PAL. N 0/000		MCC-L. N 0/000		N.SPL. N 0/000		N.AZUL. N 0/000	
AND	52	4,68	6	0,54	2	0,18	0	0,00	0	0,00	1	0,09
ARA	1	5,64	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
AST	7	6,16	1	0,88	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
BAL	5	10,31	1	2,06	0	0,00	0	0,00	1	2,06	0	0,00
CAN	13	10,37	1	0,79	0	0,00	0	0,00	1	0,79	1	0,79
CTB	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
CLM	121	9,27	6	0,45	20	1,53	15	1,14	2	0,15	3	0,22
CL	20	1,90	4	0,38	0	0,00	9	0,85	3	0,28	0	0,00
CAT	106	11,99	0	0,00	1	1,24	1	0,11	2	0,22	0	0,00
CV	11	3,47	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
EXT	1	0,41	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
GAL	10	1,25	1	0,53	4	0,50	1	0,12	1	0,12	0	0,00
RIO	18	9,56	1	0,53	2	1,06	1	0,53	2	1,06	0	0,00
MAD	6	1,36	2	0,45	1	0,22	0	0,00	2	0,45	0	0,00
MUR	13	5,36	0	0,00	0	0,00	1	0,41	0	0,00	0	0,00
NAV	1	0,26	1	0,11	0	0,00	1	0,26	0	0,00	0	0,00
PV	105	12,45	1	0,11	6	0,71	2	0,23	0	0,00	5	0,59

$\chi^2_{16} =$	253,32	17,89	53,64	39,34	30,27	26,87
	p<0,0001	NS	NS	NS	NS	NS

NMCM.: Nevus Melanocítico Congénito Menor/
 Melanocítico Congénito Gigante/ N.Pal.: Nevus Pálido/
 Mancha color Café con Leche/ N.SPL.: Nevus Spilus.

TABLA 29

ACROMIAS. PREVALENCIA DE LOS RECIEN NACIDOS POR AUTONOMIAS

COMUNIDAD AUTONOMA	T.R.N.V.	N	por 10.000	L.C. al 95 %
ANDALUCIA	111.108	0	0,00	0,00 - 0,33
ARAGON	1.771	0	0,00	0,00 -23,83
ASTURIAS	11.346	0	0,00	0,00 - 3,25
BALEARES	4.849	0	0,00	0,00 - 7,61
CANARIAS	12.532	0	0,00	0,00 - 2,94
CANTABRIA	1.540	0	0,00	0,00 -23,95
C. LA MANCHA	130.467	18	1,37	0,82 - 2,18
C. LEON	105.225	9	0,85	0,39 - 1,62
CATALUÑA	88.392	2	0,25	0,03 - 0,82
COMUNIDAD VALENCIANA	31.611	0	0,00	0,00 - 1,17
EXTREMADURA	23.819	4	1,67	0,46 - 4,30
GALICIA	79.919	2	0,25	0,03 - 0,40
RIOJA	18.827	1	0,53	0,01 - 2,96
MADRID	43.985	0	0,00	0,00 - 0,84
MURCIA	24.236	0	0,00	0,00 - 1,52
NAVARRA	37.709	0	0,00	0,00 - 0,98
PAIS VASCO	84.329	8	0,94	0,41 - 1,87

También se han detectado variaciones significativas en la frecuencia con que se presentan algunas DCL en las diversas comunidades autónomas. Sin embargo, tanto en el ámbito temporal como en el espacial, no nos es posible descartar totalmente que algunos de los resultados puedan estar influidos por sesgos de identificación de los casos, sobre todo en la formas de tamaño menor y especialmente si se presentan junto a otras malformaciones más importantes. No obstante sí podemos descartar ese sesgo en el registro para las formas gigantes dado su llamativo aspecto.

4.4. CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS DCL AISLADAS

En este capítulo vamos a estudiar dos características de las DCL cuando se presentan aisladas: su tamaño y localización.

4.4.1. Distribución por tamaños

En las tablas y gráficos siguientes vamos a estudiar la proporción con que se presentan las DCL en los tres diferentes tamaños: gigante, intermedio y pequeño, que ya definimos en el capítulo referente a Material y Métodos.

La *Tabla 30* nos muestra el número y la proporción de los diferentes tamaños con los que se presenta cada uno de los distintos tipos de manchas estudiadas. La relación entre estas proporciones se muestra de forma patente en los *Gráficos 10, 11 y 12*.

Podemos observar que el 11,9% del total de DCL en general se presentaron en tamaño gigante, el 31,9% en tamaño intermedio y el 56,3% lo hicieron en pequeño tamaño.

Los angiomas en general presentan tamaño gigante en el 19,3% de los casos con **angiomas en general**, intermedio en el 37,9% y pequeño en el 43,8%. En el 23,7% de los casos, el **Angioma Maduro** se presenta en tamaño gigante, en el 35,5% en tamaño intermedio y en el 40,8% en tamaño pequeño. El **Angioma Inmaduro** gigante se presenta en menor proporción que el anterior (2,3%), apareciendo en una proporción ligeramente inferior el intermedio (46,6%) que el pequeño (51,2%). No hemos observado ningún caso de **Angioma Telangiectásico** gigante, mostrando también en estos un ligero predominio del tamaño pequeño (59,4%) sobre el intermedio (40,7%)

TABLA 30

NUMERO DE CASOS Y PROPORCION DE LOS DISTINTOS TAMAÑOS CON QUE SE PRESENTAN LOS DIFERENTES TIPOS DE DCL.

	GIGANTE		MEDIO		PEQUEÑO		TOTAL	N.E.	TOTAL
	N	0/0	N	0/0	N	0/0	ESPEC. N		

ANGIOMAS:									
MADURO	106	23,7	159	35,5	182	40,8	447	107	554
INMADURO	2	2,3	42	46,6	46	51,2	90	14	104
TELANGIEC.	0	0,0	13	40,7	19	59,4	32	4	36
TOT. ANGIOMAS	108	19,3	214	37,9	247	43,8	565	125	694

NEVUS:									
MELANO. CONG.	25	5,1	126	25,6	342	69,4	493	22	515
PALIDO	7	15,9	23	52,3	14	31,8	44	2	46
M C.-LECHE	0	0,0	0	0,0	28	100,0	28	2	30
SPIIUS	0	0,0	5	38,5	8	61,5	13	1	14
AZUL	0	0,0	0	0,0	7	100,0	7	3	10
TOT. NEVUS	32	5,5	154	26,4	399	68,3	585	30	615

MANCHA ACROMICA:									
TOT. ACROMIA	0	0,0	9	31,1	20	68,9	29	15	44

TOT. D C L	140	11,9	377	31,9	666	56,3	1.183	170	1.353
------------	-----	------	-----	------	-----	------	-------	-----	-------

TOTAL ESPEC.: Total Especificados. TOT.: Total. TELANGIEC.: Telangiectásico. MELANO CONG.: Melanocítico Congénito. M.C.-LECHE: Mancha color Café con Leche.

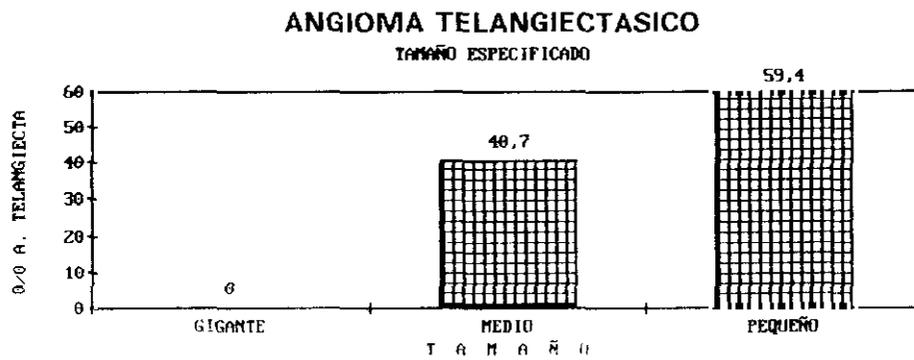
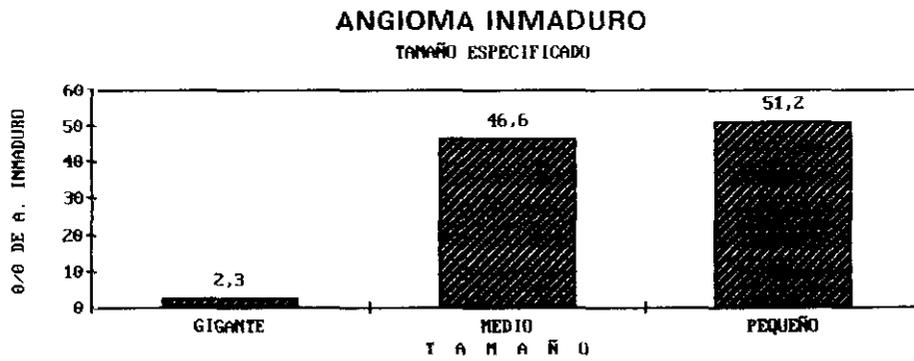
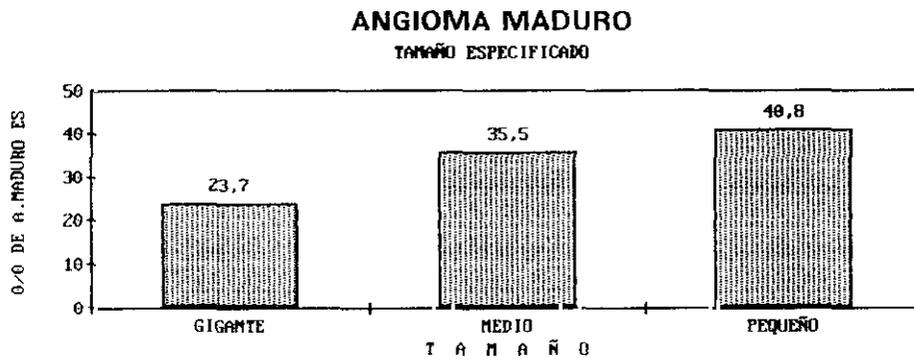
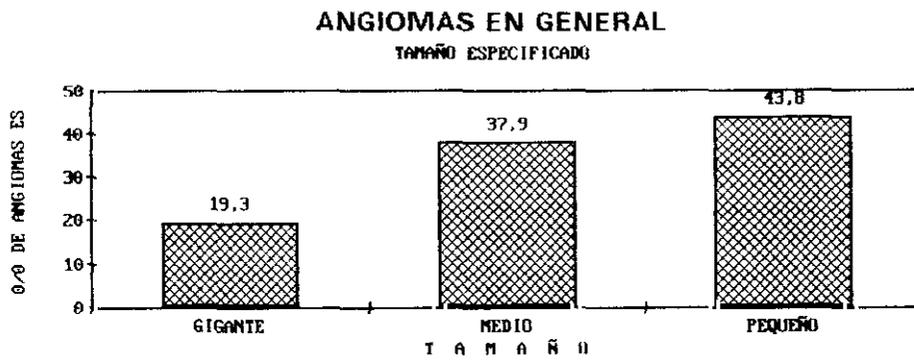


Gráfico 10: Porcentaje de los recién nacidos vivos con angiomas en general y sus diversos tipos según su tamaño.

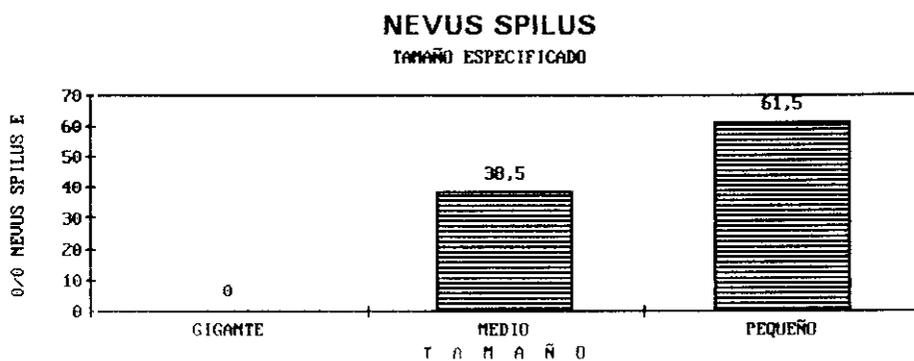
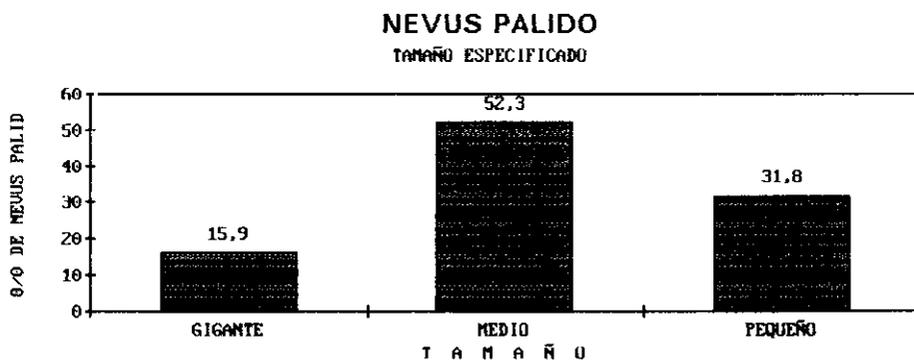
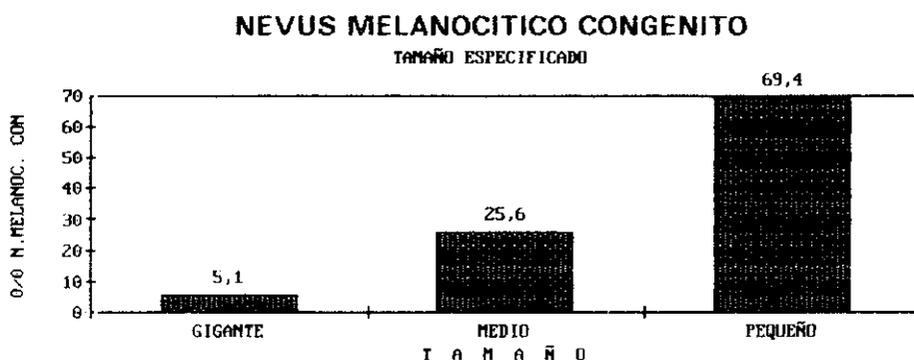
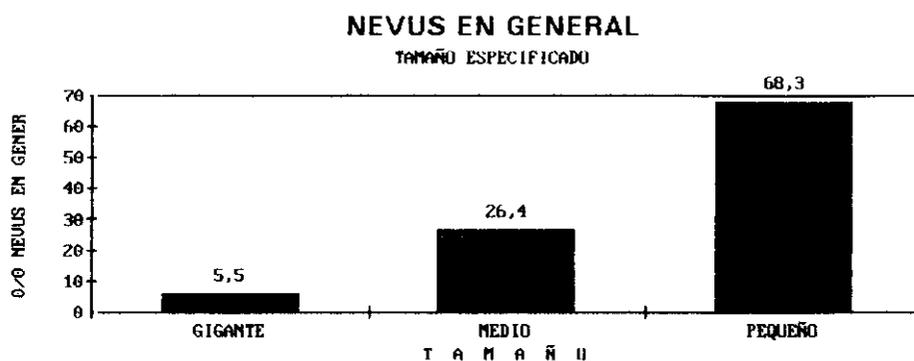


Gráfico 11: Porcentaje de recién nacidos vivos con nevus en general y sus diversos tipos según su tamaño.

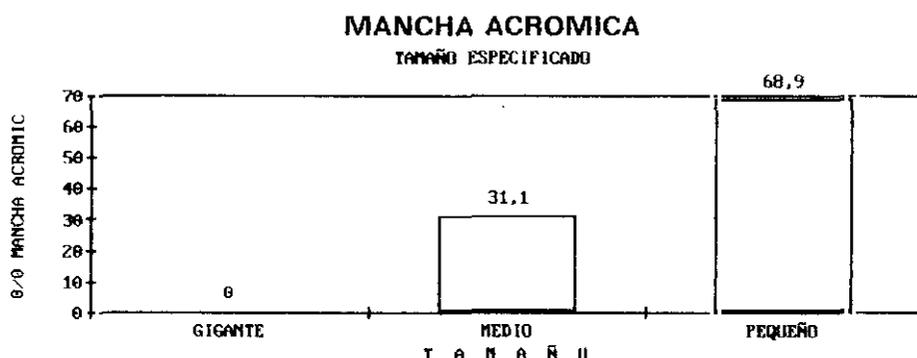


Gráfico 12: *Porcentaje de recién nacidos vivos con diversos tipos de mancha acrómica, según su tamaño.*

Los **nevus** en general, se presentan en tamaño gigante en el 5,5%, en tamaño intermedio lo hace el 26,4% y en tamaño pequeño el 68,3%. Hemos observado una proporción de **Nevus Melanocítico Congénito Gigante** del 5,1% de los nevus melanocíticos, el 25,6% han sido de tamaño intermedio y el 69,4% de **pequeño** tamaño. El 15,9% del **Nevus Pálido** se presenta en tamaño gigante, el 52,3% en tamaño intermedio y el 31,8% en tamaño pequeño, lo que no se ajusta a lo observado hasta ahora: cuanto mayor es el tamaño, menor es la proporción de casos dentro de cada tipo de mancha. Solo se han observado casos con **Mancha color Café con Leche** y **Nevus Azul** en tamaño pequeño. El **Nevus Spilus** se presenta en mayor proporción en tamaño pequeño (61,5%) que intermedio (38,5%). Tampoco hemos observado ningún caso de **Nevus Spilus** gigante.

En cuanto a la **Mancha Acrómica**, el 31,1% fue de tamaño intermedio y el 68,9% fueron de pequeño tamaño, no habiéndose observado tampoco ninguna gigante.

4.4.2. Distribución por localización

En las tablas y gráficos siguientes exponemos la proporción con que se localizan las DCL en diferentes áreas de la superficie corporal.

Algunas de las manchas, por causa de su tamaño o por el hecho de ser múltiples, se ubican a caballo entre dos zonas, o en más de una zona a la vez, lo cual hace que no puedan ser incluidas en concreto en una u otra de aquellas.

La *Tabla 31* muestra la proporción con que se localizan las manchas en una zona concreta o en varias a la vez. En la última parte de la tabla se puede observar que las DCL en general se ubican en una zona determinada en el 91,6% de los casos y en varias simultáneamente en el 8,4%.

Los **angiomas** lo hacen en una zona en el 86,3%, y en varias en el 13,7%. De ellos el **Angioma Maduro** se presenta en una zona en menor proporción que el **Inmaduro** y el **Telangiectásico**, debido a que el **A. Maduro** se presenta con más frecuencia en tamaño gigante, como vimos en el apartado anterior, y las manchas gigantes son las que tienen mayor posibilidad de ocupar más de un área en razón de su gran tamaño.

Los **nevus** se presentan en mayor proporción en una sola zona (97,1%) que los **angiomas** (86,3%), haciéndolo en varias de manera simultánea sólo en el 2,9% de los casos. De ellos el **Melanocítico Congénito Menor** y la **Mancha color Café con Leche** han sido observados concretándose a una sola zona en el 98,7% y el 96,7% de los casos respectivamente, mientras el **Gigante** sólo lo hace en el 73,9%, por las mismas razones a las expuestas en el párrafo anterior al referirnos a los Angiomas.

No se ha observado ninguna **Mancha Acrómica** ubicada en más de una zona simultáneamente.

TABLA 31

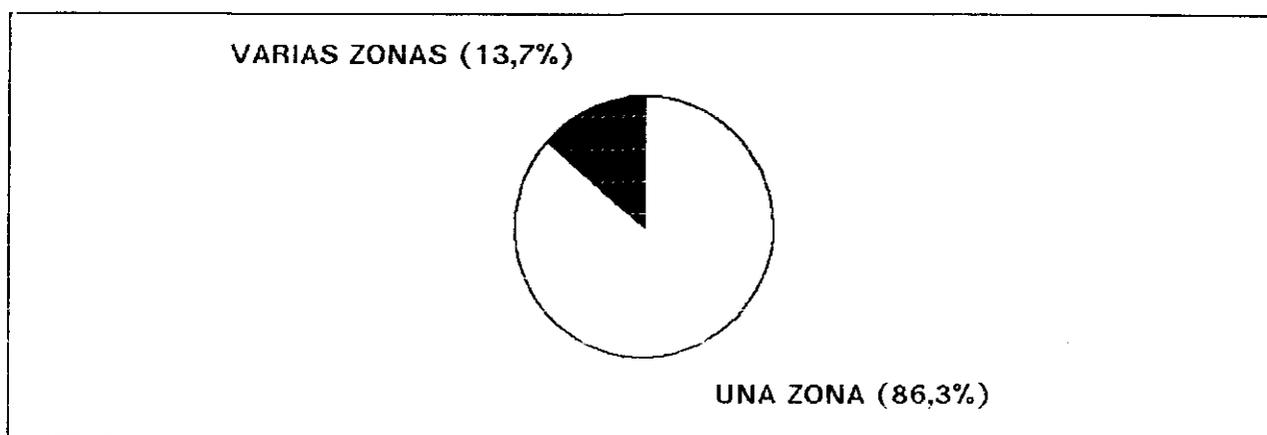
UBICACION DE LAS D C L. NUMERO DE CASOS Y PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL CUANDO SE PRESENTAN EN UNA SOLA ZONA Y CUANDO LO HACEN EN VARIAS

	E S P E C I F I C A D O				TOTAL.	N.E.	TOTAL
	UNA ZONA		VARIAS ZONAS				
	N	0/0	N	0/0	N		
ANGIOMAS							
MADURO	461	83,9	89	16,1	550	4	554
INMADURO	98	95,2	5	4,8	103	1	104
TELANGIECTASICO	35	97,3	1	2,7	36	0	36
TOTAL	594	86,3	95	13,7	689	5	694
NEVUS:							
MEL. CONG. MENOR	473	98,7	6	1,3	479	11	490
MEL. CONG. GIGANTE.	17	73,9	6	26,1	23	2	25
PALIDO	41	89,1	5	10,9	46	0	46
M. CAFE CON LECHE	29	96,7	1	3,3	30	0	30
SPIIUS	14	100,0	0	0,0	14	0	14
AZUL	10	100,0	0	0,0	10	0	10
TOTAL	584	97,1	18	2,9	602	13	615
M. ACROMICA: TOTAL	44	100,0	0	0,0	44	0	44
TOTAL: D.C.L.	1.222	91,6	113	8,4	1.335	18	1.353

N.E.: No Especificados / MEL. CONG. MENOR.: Melanocítico Congénito Menor / MEL. CONG. GIGANTE.: Melanocítico Congénito Gigante / M. CAFE CON LECHE.: Mancha Color Café con Leche

En el *Gráfico 13* podemos observar la relación en la localización entre nevus y angiomas (*Tabla 31*).

ANGIOMAS. UBICACION



NEVUS : UBICACION

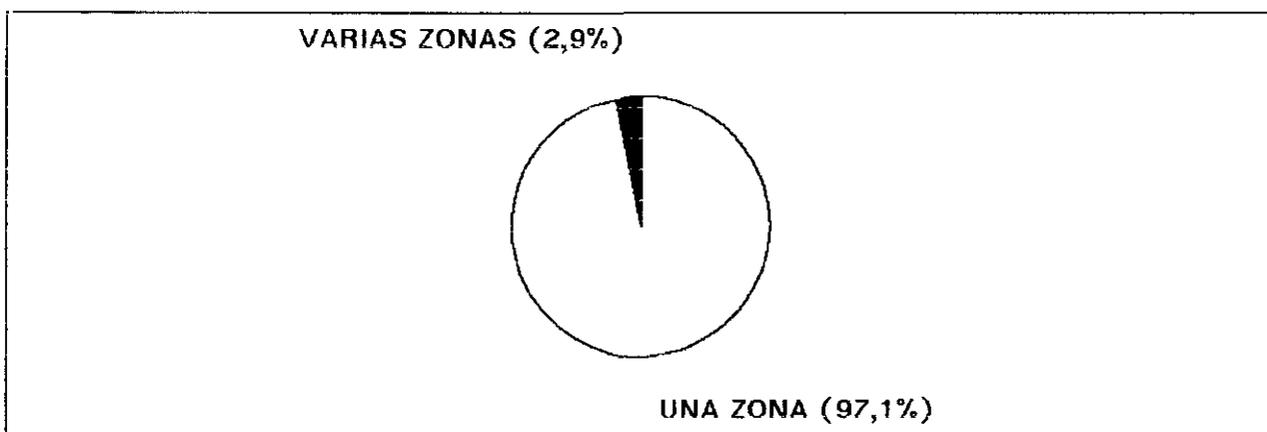


Gráfico 13: *Ubicación de angiomas y nevus en recién nacidos vivos, en una sola o en varias zonas a la vez.*

En la *Tabla 32*, así como en los *Gráficos 14 a 19* mostramos la distribución en las diferentes zonas corporales de los distintos tipos de DCL que se localizaron en una sola zona.

TABLA 32

LOCALIZACION DE LAS D C L. CUANDO SE PRESENTAN EN UNA SOLA ZONA.
NUMERO DE CASOS Y PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL

	CABEZA		TRONCO		EX.SUP.		EX.INF.		TOTAL
	N	0/0	N	0/0	N	0/0	N	0/0	
ANGIOMAS:									
MADURO	110	23,9	129	27,9	36	7,9	186	40,4	461
INMADURO	21	21,5	28	28,6	21	21,5	28	28,6	98
TELANGI.	3	8,6	8	22,9	3	8,6	21	60,0	35
TOTAL	134	22,6	165	27,8	60	10,2	235	39,6	594
NEVUS:									
M.C.MENOR	73	15,5	189	39,9	50	10,6	161	34,1	473
M.C.GIGANTE	0	0,0	11	64,8	1	5,9	5	29,5	17
PALIDO	1	2,5	19	46,4	0	0,0	21	51,3	41
M.C.-LECHE	5	17,3	14	48,3	4	13,8	6	20,7	29
SPIIUS	0	0,0	6	42,9	4	28,6	4	28,6	14
AZUL	0	0,0	1	10,0	1	10,0	8	80,0	10
TOTAL	79	13,6	240	41,1	60	10,3	205	35,2	584
MANCHA ACROMICA:									
TOTAL	23	52,3	15	34,1	1	2,3	5	11,3	44
TOTAL	236	19,4	420	34,4	121	9,9	445	36,5	1.222
EXT. SUP.: Extremidades Superiores/ EXT.INF.: Extremidades Inferiores/ TELANGI.: Telangiectásico/ M. C. Menor: Melanocítico Congénito Menor/ M. C.Gigante: Melanocítico Congénito Gigante/ P: Pálido/ M. C. Leche: Mancha Café con Leche.									

En general la mayoría de las DCL se localiza en las extremidades inferiores con una proporción del 36,5% de los casos, seguida del tronco (34,4%), la cabeza (19,4%) y por último por las extremidades superiores (9,9%). Los **angiomas** en general se

extremidades superiores (9,9%). Los **angiomas en general** se localizan también en su mayor parte en las extremidades inferiores (39,6%), seguidas del tronco (27,8%), de la cabeza (22,6%) y por último en las extremidades superiores (10,2%). Los **nevus en general** se localizan en el tronco en mayor proporción (41,1%) que en las extremidades inferiores (35,2%), seguidos de la cabeza (13,6%) y finalmente las extremidades superiores (10,3%). Más de la mitad de las manchas acrómicas se localizan en la cabeza (52,3%) seguida del tronco (34,1%), después las extremidades inferiores (11,3%) y finalmente las superiores (2,3%).

ANGIOMAS EN GENERAL
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA

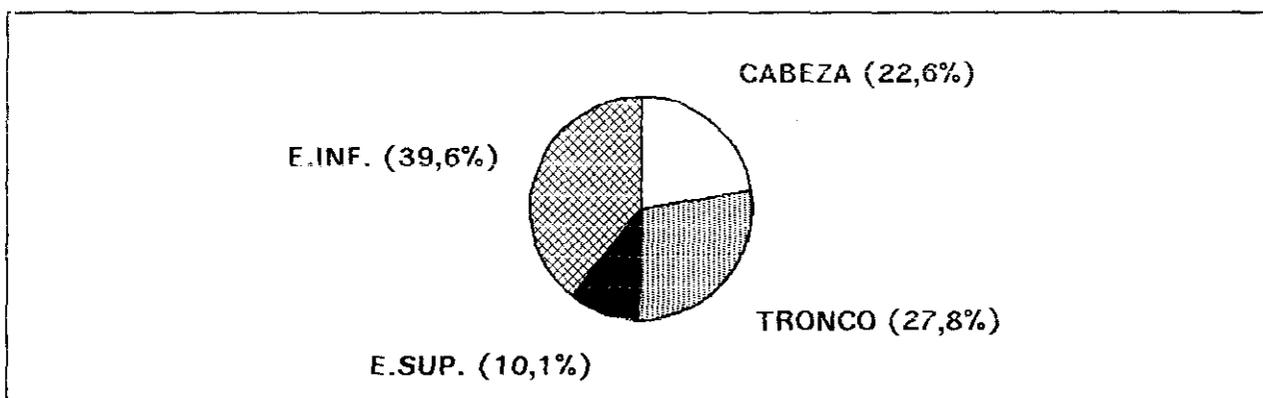
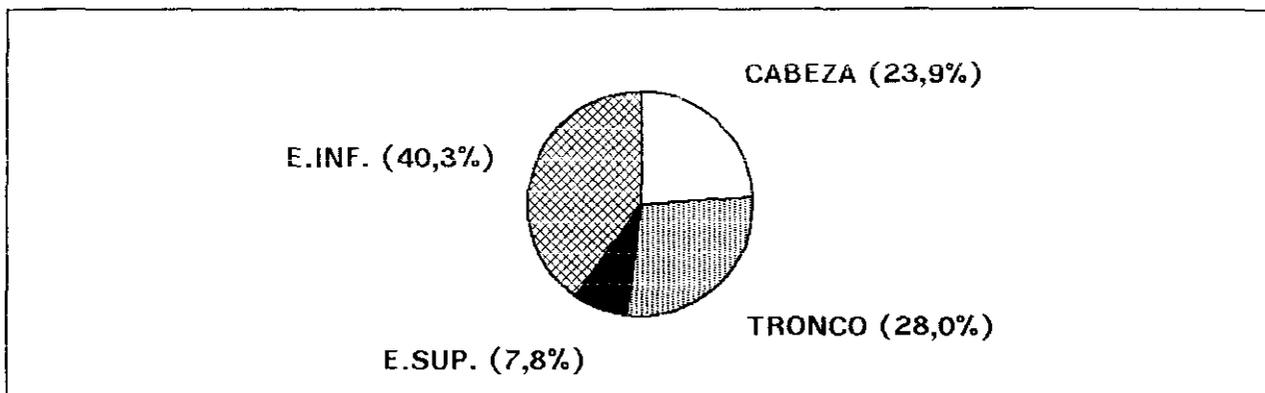


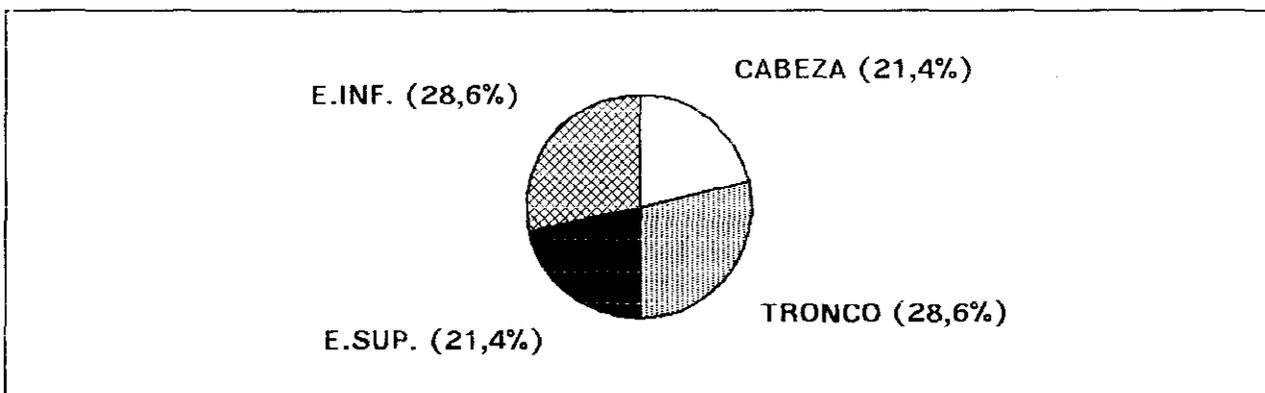
Gráfico 14: Porcentaje de recién nacidos vivos con angiomas en general según su localización.

En cuanto a los diferentes tipos de cada grupo de DCL (así mismo representadas en la *Tabla 32*), también se ha observado una mayor proporción de localización en las extremidades inferiores, seguidas del tronco, la cabeza y finalmente de las extremidades superiores, con las siguientes excepciones: el **Nevus Melanocítico Congénito Gigante**, que se observa en mayor proporción localizado en el tronco (64,8%), y del que no hemos identificado ningún caso en la cabeza. Esto es debido a que tan sólo contabilizamos en esta

ANGIOMA MADURO
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA



ANGIOMA INMADURO
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA



ANGIOMA TELANGIECTASICO
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA

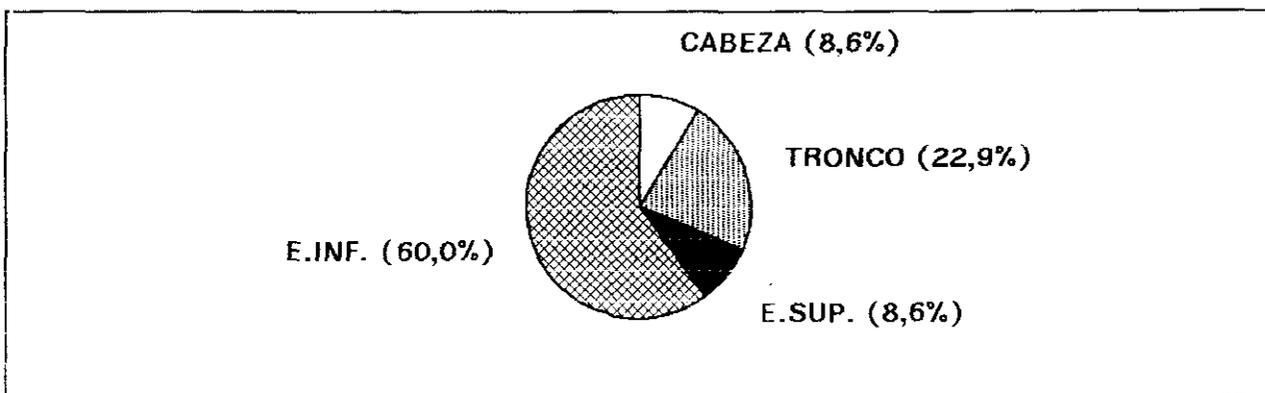


Gráfico 15: Porcentaje de recién nacidos vivos con diferentes tipos de angiomas según su localización.

tabla aquellas manchas que se ubican en una sola zona a la vez, y este tipo de nevus nunca se ha observado localizado exclusivamente en la cabeza sino que, rebasando sus límites, se extiende simultáneamente por el tronco y a veces también por la extremidad superior.

Lo mismo hemos observado para la **Mancha color Café con Leche** (48,3% en el tronco, y 20,7% en las extremidades inferiores) y para el **Nevus Spilus** (42,9% en el tronco y 28,6% en las extremidades inferiores). Sin embargo en estos casos no nos es posible esgrimir los mismos argumentos que hemos expuesto para el Nevus Melanocítico Congénito Gigante, ya que ni la Mancha color Café con Leche ni el Nevus Spilus se han presentado en tamaño gigante en nuestros casos, como vimos en la *Tabla 30*.

NEVUS EN GENERAL
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA

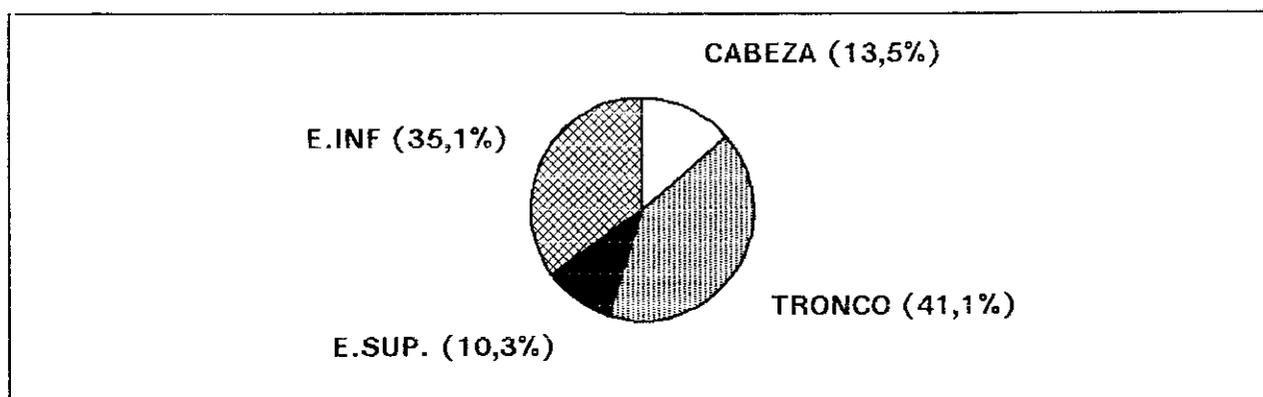
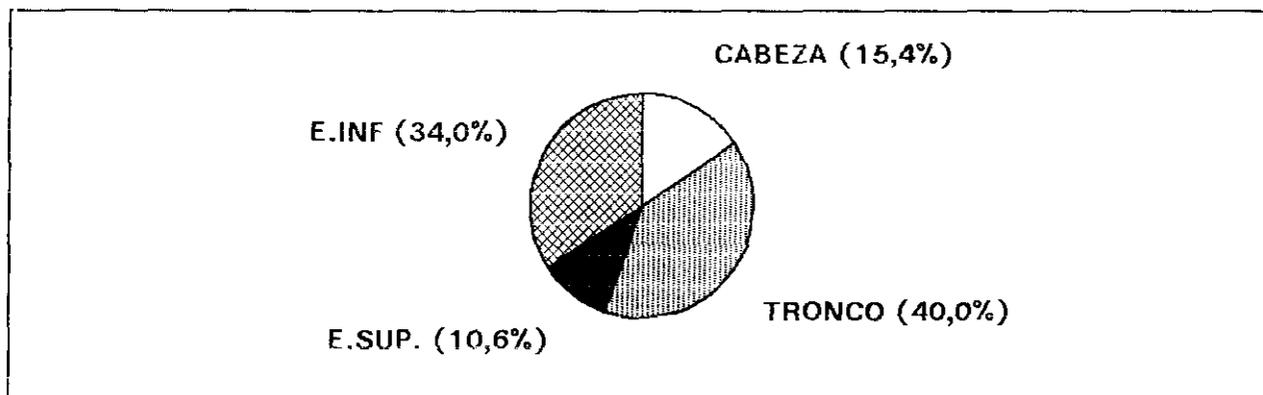
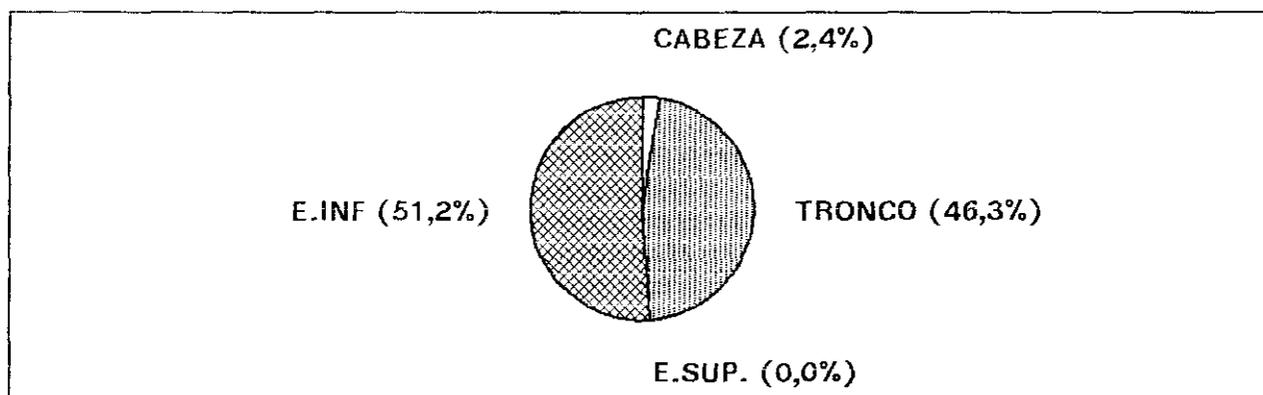


Gráfico 16: *Porcentaje de recién nacidos vivos con nevus en general según su localización.*

N.M.C.MENOR
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA



NEVUS PALIDO
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA



MNCHA COLOR CAFE CON LECHE
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA

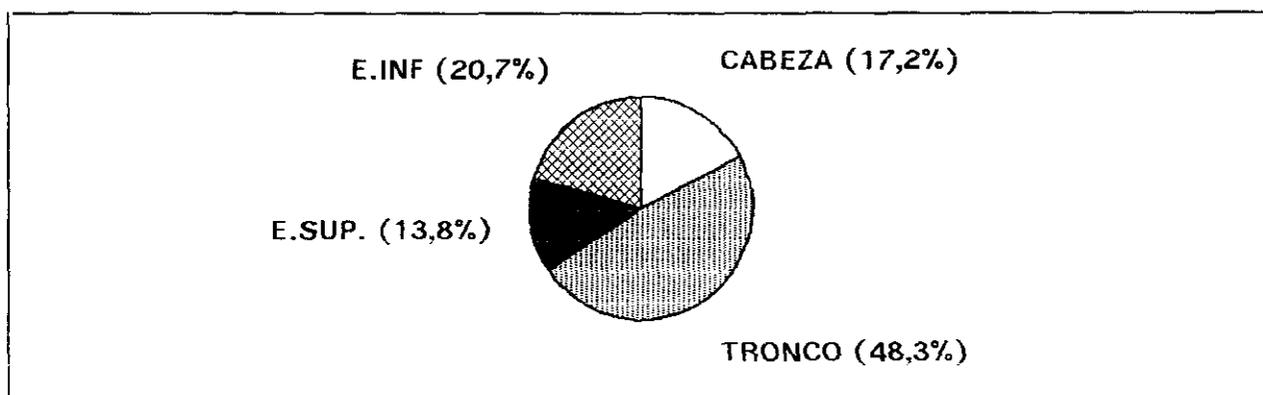
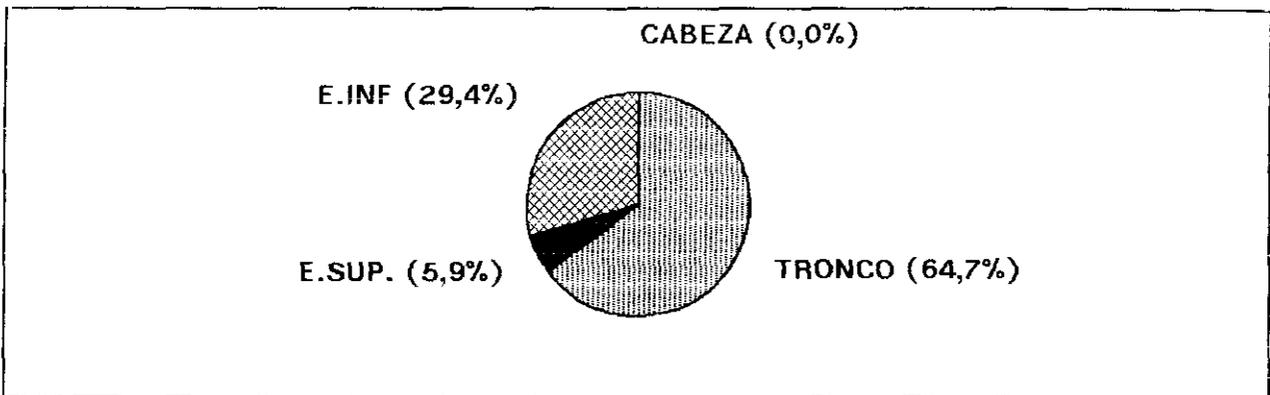
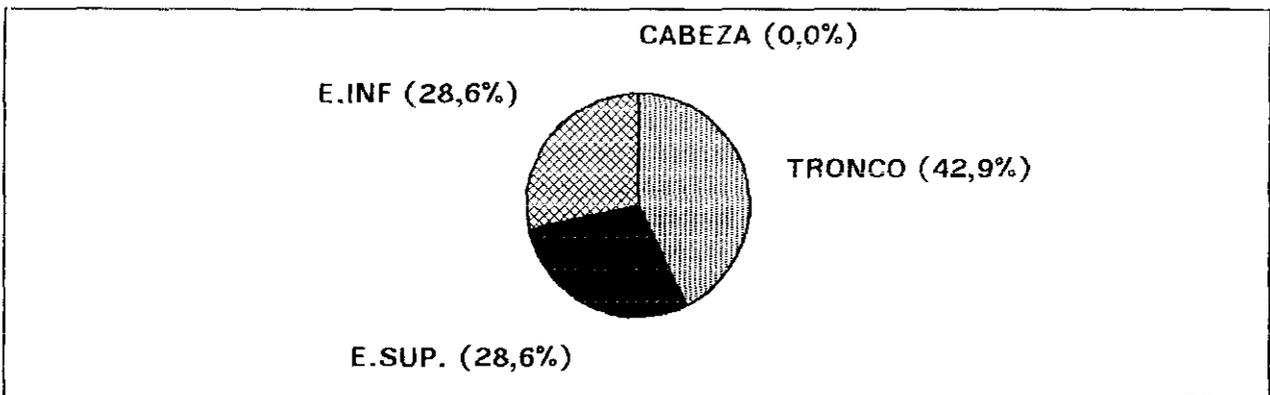


Gráfico 17: Porcentaje de recién nacidos vivos con diferentes tipos de nevus según su localización.

N.M.C.GIGANTE
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA



NEVUS SPILUS
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA



NAVUS AZUL
LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA

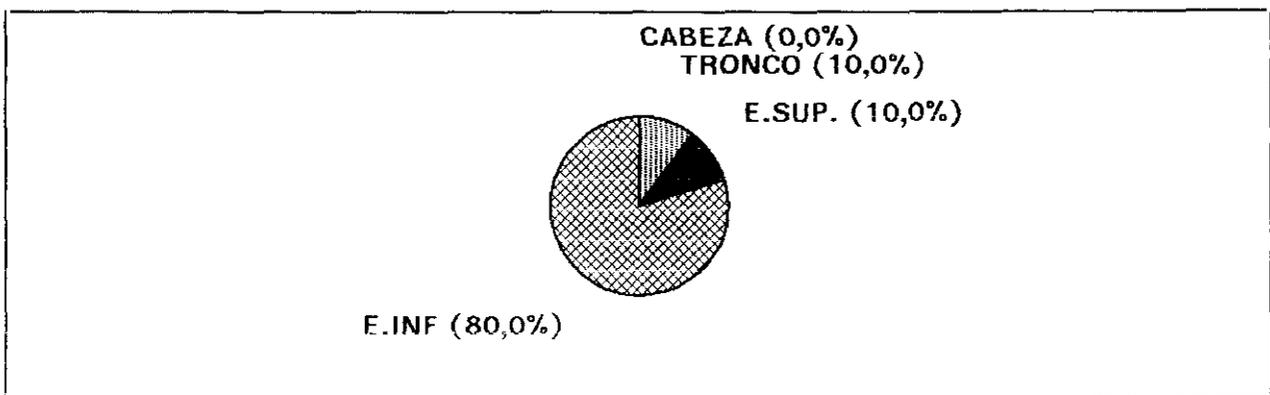


Gráfico 18: Porcentaje de recién nacidos vivos con diferentes tipos de nevus según su localización.

No hemos detectado ningún caso con **Nevus Azul** en la cabeza, localizándose la inmensa mayoría de ellos en las extremidades inferiores (80%).

MANCHA ACROMICA LOCALIZACION EN ZONA ESPECIFICADA

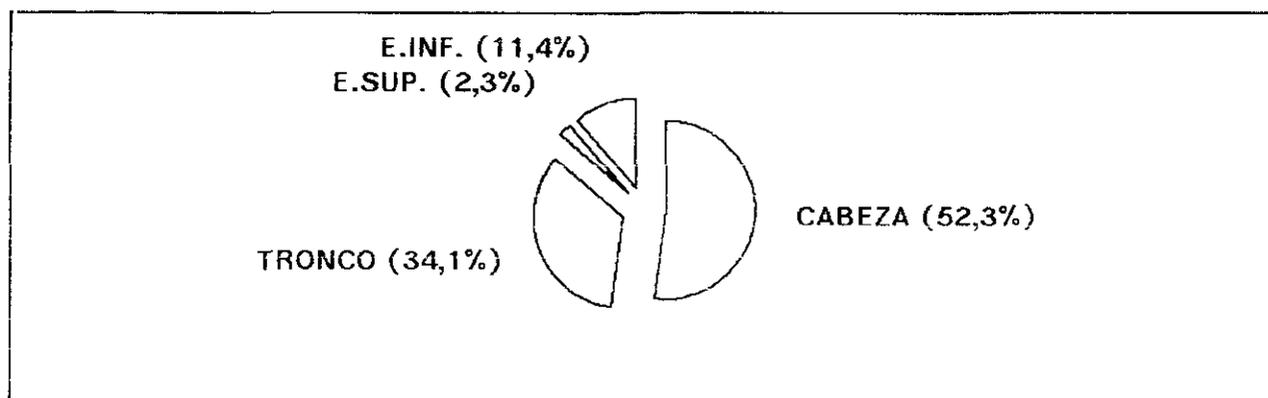


Gráfico 19: Porcentaje de recién nacidos con Mancha Acrómica, según la localización de esta.

4.4.3. Relación entre el tamaño y la localización

En las tablas siguientes se analiza la distribución de las diferentes DCL por su localización en las distintas zonas corporales y por su tamaño.

La *Tabla 33* nos muestra esta relación para los **angiomas**. En ella podemos observar que cerca del 50% de los **angiomas maduros gigantes** se localizan en las extremidades inferiores (47,76%) mientras que en las restantes zonas lo hacen en menor proporción (cabeza: 22,38%; tronco: 16,41% y extremidad superior: 13,43%). Los de tamaño **intermedio** se observan en proporción muy similar en las extremidades inferiores (35,60%), en el tronco

TABLA 33

RELACION ENTRE EL TAMAÑO Y LA LOCALIZACION DE LOS ANGIOMAS. NUMERO DE CASOS Y PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE AQUELLOS.

	GIGANTE		INTERMEDIO		PEQUEÑO	
	N	O/O	N	O/O	N	O/O
ANGIOMA MADURO:						
CABEZA	15	22,38	33	25,00	34	20,01
TRONCO	11	16,41	40	30,30	58	34,31
EX. SUP.	9	13,43	12	0,09	8	4,73
EX. INF.	32	47,76	47	35,60	69	40,82
ANGIOMA INMADURO:						
CABEZA	0	0,00	6	14,63	13	28,88
TRONCO	1	50,00	15	36,58	9	20,00
EX. SUP.	0	0,00	9	21,95	9	20,00
EX. INF.	1	50,00	11	26,82	14	31,11
ANGIOMA TELANGIECTASICO:						
CABEZA	0	0,00	2	16,66	0	0,00
TRONCO	0	0,00	1	8,33	0	0,00
EX. SUP.	0	0,00	1	8,33	2	14,28
EX. INF.	0	0,00	8	66,66	12	85,71
EX. SUP.: Extremidades Superiores/ EX. INF.: Extremidades Inferiores						

(30,30%) y la cabeza (25%), y llama la atención su escasa presencia en las extremidades superiores, en las que tan solo se observó en el 0,09%. Algo similar ocurre con el **Angioma Maduro de pequeño** tamaño (40,82% en las extremidades inferiores, 34,31% en el tronco, 20,01% en la cabeza y tan solo 4,73% en las extremidades superiores).

Sólo se identificaron dos casos con **Angioma Inmaduro gigante**, uno de ellos en el tronco y el otro en las extremidades inferiores. El **Angioma Inmaduro** de tamaño intermedio se localiza en mayor proporción en el tronco (36,58%) seguido de cerca por las extremidades inferiores (26,82%) y por las superiores (21,95%), detectándose tan solo un 14,63 % de este en la cabeza. En lo referente al **Angioma Inmaduro** de pequeño tamaño, ha mostrado una proporción muy similar en las distintas localizaciones (extremidades inferiores: 31,11%; cabeza: 28,88%; tronco y extremidad superior: 20 %por igual).

Por último el **Angioma Telangiectásico** de tamaño intermedio se localizó en más de la mitad de los casos en las extremidades inferiores (66,66%), haciéndolo en mucha menor proporción en el resto de las localizaciones (cabeza: 16,66%; tronco y extremidades superiores: 8,33% por igual). El de **pequeño** tamaño también se observó en su mayor parte en las extremidades inferiores (85,71%) y el resto en las superiores (14,28%), no habiéndose detectado en el tronco ni en la cabeza. No se identificó ningún caso de **Angioma Telangiectásico** en tamaño gigante, como ya vimos en el *Gráfico 10*.

La *Tabla 34* muestra la relación del tamaño de los diferentes tipos de **nevus** con su localización. La mayoría de los **nevus melanocíticos congénitos gigantes** se localizan en el tronco (64,7%), seguido de las extremidades inferiores (29,41%) y de las superiores, donde tan solo se detectó en el 5,88% de los casos. No se observó ninguno limitado al área de la cabeza. La mitad de los **nevus melanocíticos congénitos** de tamaño intermedio se localizó en el tronco (50,38%), la cuarta parte en las extremidades inferiores

TABLA 34

RELACION ENTRE EL TAMAÑO Y LA LOCALIZACION DE LOS NEVUS. NUMERO DE CASOS Y PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE AQUELLOS.

	GIGANTE		INTERMEDIO		PEQUEÑO	
	N	0/0	N	0/0	N	0/0
MELANOCITICOS CONGENITOS:						
CABEZA	0	0,00	19	14,72	47	14,32
TRONCO	11	64,70	65	50,38	130	39,63
EX. SUP.	1	5,88	12	9,30	34	10,36
EX. INF.	5	29,41	33	25,58	117	35,67
PALIDO:						
CABEZA	0	0,00	0	0,00	1	7,14
TRONCO	2	40,00	9	45,00	6	42,85
EX. SUP.	0	0,00	0	0,00	0	0,00
EX. INF.	3	60,00	11	55,00	7	50,00
MANCHA COLOR CAFE CON LECHE:						
CABEZA	0	0,00	0	0,00	4	14,81
TRONCO	0	0,00	0	0,00	13	48,14
EX. SUP.	0	0,00	0	0,00	4	14,81
EX. INF.	0	0,00	0	0,00	6	22,22
SPILUS:						
CABEZA	0	0,00	0	0,00	0	0,00
TRONCO	0	0,00	2	40,00	4	50,00
EX. SUP.	0	0,00	1	20,00	2	25,00
EX. INF.	0	0,00	2	40,00	2	25,00
AZUL:						
CABEZA	0	0,00	0	0,00	0	0,00
TRONCO	0	0,00	0	0,00	1	14,28
EX. SUP.	0	0,00	0	0,00	1	14,28
EX. INF.	0	0,00	0	0,00	5	71,42

(25,58%), y el resto se repartió entre la cabeza (14,72%) y las extremidades superiores (9,30%). Los de **pequeño** tamaño se distribuyeron así: tronco 39,63%; extremidades inferiores 35,67%; cabeza 14,32% y extremidades superiores 10,36%.

El **Nevus Pálido gigante** tan solo se presentó en las extremidades inferiores (60%) y el tronco (40%), no detectamos ninguno de este tamaño en el resto de las áreas. Los de tamaño **intermedio** se localizaron de manera similar a los anteriores (en las extremidades inferiores el 55% y en el tronco el 45%, no habiéndose localizado ninguno de estas dimensiones en las restantes áreas. En cuanto a los de **pequeño** tamaño también se distribuyeron de una manera similar (en las extremidades inferiores el 50%; en el tronco el 42,85% y en la cabeza el 7,14%; ninguno en las extremidades superiores).

La **Mancha color café con Leche** tan solo se observó en tamaño **pequeño**: casi la mitad de ellas en el tronco (48,14%) y el resto de la siguiente forma: 22,22% en las extremidades inferiores, y por igual (14,81%) en la cabeza y las extremidades superiores.

El **Nevus Spilus** tampoco se presentó en tamaño **gigante**, pero sí en tamaño **intermedio**, que se localizó de la forma siguiente: tronco y extremidades inferiores en idéntica proporción (40%), extremidades superiores en el 20% y ninguno en la cabeza. La mitad de los de tamaño **pequeño** se observó en el tronco, y el resto en la misma proporción (25%) en extremidades superiores e inferiores. Tampoco hemos detectado ninguno localizado en la cabeza.

El **Nevus Azul** solamente fue observado en tamaño **pequeño**, de la siguiente forma: el 71,42% se localizó en las extremidades inferiores, y en la misma proporción (14,28%) lo hizo en las extremidades superiores y en el tronco, pero no en la cabeza, donde, como en el Spilus, no tuvimos ninguno.

En la *Tabla 35* mostramos lo mismo para la **Mancha Acrómica**, de la que no se ha presentado ninguna en tamaño **gigante**. Las de tamaño **intermedio** se observaron en su mayor parte en la cabeza

(55,55%), y en menor proporción en tronco y extremidades inferiores (22,22% por igual en ambos casos), mientras que en las extremidades superiores no detectamos ningún caso, lo cual también ocurrió con las de tamaño **pequeño**. Estas se presentaron en su mayor parte en el tronco (57,14%) seguido de la cabeza (28,57%) y finalmente de las extremidades inferiores donde tan solo se observaron en el 14,28%.

TABLA 35

RELACION ENTRE LA LOCALIZACION Y EL TAMAÑO DE LAS MANCHAS ACROMICAS. NUMERO DE CASOS Y PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE AQUELLAS

	GIGANTE		INTERMEDIO		PEQUEÑO	
	N	0/0	N	0/0	N	0/0
CABEZA	0	0,00	5	55,55	6	28,57
TRONCO	0	0,00	2	22,22	12	57,14
EX. SUP.	0	0,00	0	0,00	0	0,00
EX. INF.	0	0,00	2	22,22	3	14,28

En resumen: hemos observado que la proporción con la que se presentan las DCL en general y sus diversos tipos en particular es mayor cuanto menor es su tamaño, exceptuando al **Nevus Pálido** que lo hace en un porcentaje más alto en el tamaño intermedio.

Las zonas más afectadas por DCL de la superficie cutánea son las extremidades inferiores para los **angiomas**, el tronco para los **nevus** y la cabeza para las **manchas acrómicas**.

La localización de los distintos tipos de DCL aislados en diferentes zonas de la piel va en razón directa a la magnitud de

la superficie cutánea ocupada por esas zonas, con algunas excepciones, como la **Mancha color Café con Leche** y el **Nevus Spilus**. Ambos tipos de DCL, que tienen características anatomopatológicas comunes, se presentan en mayor proporción en el tronco que en las demás áreas. El **Nevus Azul** se localiza en la mayor parte de los casos en los miembros inferiores mientras que la **Mancha Acrómica** lo hace en mayor proporción en la cabeza.

Cuando relacionamos el tamaño y la localización de las DCL, se observa que las **manchas gigantes** tienen diferencias apreciables en la proporción con que se localizan en distintas áreas cutáneas: el **Angioma Maduro** se observa preferentemente localizado en las extremidades inferiores, mientras que el **Nevus Melanocítico Congénito Gigante** lo hace de forma destacada en el tronco. Por último hemos observado que casi todos los casos de **Angioma Telangiectásico** de **pequeño** tamaño se presentaron localizados en las extremidades inferiores.

4.5. CARACTERISTICAS DEL RECIEN NACIDO

En este apartado vamos a estudiar una serie de variables relacionadas directamente con el recién nacido, en el que identificamos algún tipo de DCL *como único defecto congénito* (aislados). Las variables seleccionadas han sido: sexo, grupo sanguíneo, factor Rh, peso al nacimiento y edad gestacional. En definitiva se trata de observar cuales son las características de los niños que presentan al nacer un único defecto congénito consistente en una de las distintas formas de DCL.

4.5.1. Supervivencia

En este apartado vamos a considerar una variable directamente relacionada con el estado de salud fetal como es su capacidad para sobrevivir en la época neonatal temprana y su posible relación con algunas de las DCL que hemos observado, a través de la comparación con la supervivencia de sus correspondientes controles, seleccionando (como se comentó en el capítulo de Métodos) los nacidos en el mismo hospital que el caso y en un periodo de 45 días antes o después de aquel, con el objeto de aumentar el poder estadístico, razón por la cual el número de controles supera al de casos.

En la *Tabla 36* se muestra el número y el porcentaje de recién nacidos afectados de DCL que fallecieron por cualquier causa en las primeras 72 horas de vida y el de sus controles. Como podemos observar claramente en la tabla, sólo mostraron una mortalidad significativamente mayor que los controles los niños afectados con **Nevus Melanocítico Congénito Gigante** ($p < 0,01$).

TABLA 36

DISCROMIAS CONGENITAS LOCALIZADAS AISLADAS. SUPERVIVENCIA DURANTE LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA.

		MORTALIDAD EN LAS 72 HORAS			
		NO	(0/0)	SI	p
ANGIOMAS					
A.MADURO	casos	50	(99,8)	1	0,85
	controles	5.876	(99,8)	13	
A. TELANG.	casos	35	(100,0)	0	0,84
	controles	856	(99,9)	1	
NEVUS					
N.M.C.M.	casos	488	(100,0)	0	0,26
	controles	5.176	(99,7)	13	
N.M.C.G.	casos	24	(96,0)	1	0,01*
	controles	346	(99,7)	1	
N.PALIDO	casos	46	(100,0)	0	0,66
	controles	701	(99,6)	3	
M.C.C.-L.	casos	30	(100,0)	0	0,63
	controles	621	(99,2)	5	
N. SPILUS	casos	14	(100,0)	0	0,85
	controles	353	(99,7)	1	
M. ACROMICA					
ACROMIA	casos	43	(100,0)	0	0,70
	controles	865	(99,7)	3	
<p>A.TELANG.: A Telangiectásico./ N.M.C.M.: Nevus Melanocítico Congénito Menor de 10 cm de diámetro mayor./ N.M.C.G.: Nevus Melanocítico Congénito Gigante./ M.C.C.-L.: Mancha color Café con Leche./ CONTR.: Controles./ M.A.: Mancha Acrómica.</p>					

4.5.2. Sexo

Para estudiar el papel del sexo en los niños nacidos con DCL hemos comparado el cociente varones/hembras con el de la población de recién nacidos vivos controlados por el ECEMC. No podemos utilizar aquí los controles debido a que estos se seleccionan por sexo. En la *Tabla 37* podemos observar que solo se dieron diferencias significativas para el **Angioma Maduro** entre todos los tipos de DCL, con una razón varones/hembras de 0,78, es decir que es más frecuente en hembras, aunque con unos niveles de significación ($P < 0,03$) que, dada la cantidad de test que estamos realizando, no nos permite rechazar totalmente la hipótesis nula.

4.5.3. Grupo Sanguíneo

La *Tabla 38* nos muestra el número y el porcentaje de casos con diferentes tipos de DCL y sus controles en función de los diversos grupos sanguíneos del sistema ABO. En ningún caso las diferencias fueron estadísticamente significativas.

4.5.4. Factor Rh

En la *Tabla 39* se muestra el mismo tipo de análisis en relación con el factor Rhesus. Se han observado diferencias significativas entre casos y controles en dos tipos de DCL. Uno de ellos es el **Nevus Pálido** en el que el 96,6% de los niños afectados era Rh+ y el 3,4% Rh-, mientras los controles eran Rh+ en el 81,1% y Rh- en el 18,9% ($p = 0,03$). El otro tipo en el que encontramos diferencias significativas fue en la **Mancha Acrómica**, en la que el 100% de los casos eran Rh+, mientras que los controles solamente lo eran en el 84,8% ($p = 0,026$). No obstante, debido al nivel de significación y sobre todo a que podría estar influyendo el número de casos identificado en las diferentes comunidades autónomas, no podemos descartar que estas diferencias se deban a factores metodológicos.

TABLA 37

DISCROMIAS CONGENITAS LOCALIZADAS AISLADAS. RAZON VARONES/HEMBRAS DE LOS CASOS COMPARADO CON EL DE LA POBLACION GENERAL.

DISCROMIA	SEXO	C A S O S		SIGNIFICACION P
		N	VARONES HEMBRAS	
ANGIOMAS				
A. MADURO	varones	243	0,78	0,03
	hembras	311		
A. INMADURO	varones	53	1,03	0,98
	hembras	50		
A. TELANGIEC.	varones	11	0,44	0,36
	varones	25		
NEVUS				
N.M.C.MENOR.	varones	253	1,12	0,35
	hembras	231		
N.M.C.GIGANTE	varones	14	1,27	0,79
	hembras	11		
N. PALIDO	varones	27	1,42	0,17
	hembras	19		
M.C.C.-L.	varones	14	0,87	0,88
	hembras	16		
N. SPILUS	varones	6	0,75	0,71
	varones	8		
N. AZUL	hembras	6	1,50	0,69
	varones	4		
ACROMIAS				
	varones	18	0,69	0,31
	hembras	26		
POBLACION GENERAL				
	varones	408.586	1,05	
	hembras	385.827		

TABLA 38

DISCROMIAS CONGENITAS LOCALIZADAS AISLADAS. GRUPO SANGUINEO DE LOS CASOS COMPARADO CON EL DE LOS CONTROLES.

DISCROMIA	GRUPO	O		A		B		AB	
		N	0/0	N	0/0	N	0/0	N	0/0
ANGIOMAS.									
A.MADURO	casos	167	44,2	172	45,5	15	4,0	24	6,3
	contr.	1.809	44,0	1.838	44,7	125	3,0	342	8,3
A.INMAD.	casos	30	41,7	31	43,1	3	4,2	8	11,1
	contr.	526	45,5	518	44,8	32	2,8	81	7,0
A.TELANG.	casos	15	51,7	12	41,4	0	0,0	2	6,9
	contr.	308	45,4	287	42,3	26	3,8	57	8,4
NEVUS									
N.M.C.M.	casos	164	42,5	173	44,8	21	5,4	28	7,3
	contr.	1.731	44,2	1.715	43,8	138	3,5	330	8,4
N.M.C.G.	casos	8	44,4	5	27,8	1	5,6	4	22,2
	contr.	95	46,6	83	40,7	3	1,5	23	11,3
N.PALIDO	casos	10	34,5	17	58,6	0	0,0	2	6,9
	contr.	183	42,5	206	47,8	13	3,0	29	6,7
M.C.C.-L-	casos	7	36,8	19	47,4	0	0,0	3	15,8
	contr.	120	43,3	195	43,3	19	4,2	41	9,1
N.SPILUS	casos	5	38,0	7	53,8	1	7,7	0	0,0
	contr.	120	38,0	152	48,1	12	3,8	32	10,1
N.AZUL	casos	5	71,4	0	0,0	0	0,0	2	28,6
	contr.	48	38,7	61	49,2	3	2,4	12	9,7
ACROMIA									
M.ACROM.	casos	16	57,1	8	28,6	0	0,0	4	14,3
	contr.	257	46,2	222	39,9	18	3,2	59	10,6
TODOS NO SIGNIFICATIVOS									
<p>A.INMAD.: A. Inmaduro./A.TELANG.: Angioma telangiectásico./N.M.C.M.: Nevus melanocítico Congénito Menor./N.M.C.G.: Nevus Melanocítico Congénito Gigante./M.C.C.-L.: Mancha color Café con Leche./M.ACROM.: Mancha Acrómica./</p>									

TABLA 39

FACTOR RH DE LOS CASOS COMPARADO CON EL DE LOS CONTROLES

DISCROMIA		RH +		RH -		SIGNIFICACION
		N	0/000	N	0/000	p
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	314	83,3	63	16,7	0,97
	controles	3.427	83,2	692	16,8	
A.INMADURO	casos	56	77,8	16	22,2	0,16
	controles	974	84,1	184	15,9	
A.TELANGI.	casos	25	86,2	4	13,8	0,94
	controles	590	86,9	90	13,2	
NEVUS						
N.M.C.M.	casos	322	83,2	65	16,8	0,66
	controles	3.297	84,1	624	15,9	
N.M.C.G.	casos	12	66,7	6	33,3	0,07
	controles	182	88,9	23	11,2	
N.PALIDO	casos	28	96,6	1	3,4	0,03
	controles	351	81,1	82	18,9	
M.C.C.-L-	casos	15	78,9	4	21,1	0,62
	controles	375	83,3	75	16,7	
N.SPILUS	casos	11	84,6	2	15,4	0,98
	controles	267	84,2	50	15,8	
N. AZUL	casos	6	85,7	1	14,3	0,86
	controles	103	83,1	21	16,9	
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	28	100,0	0	0,00	0,02
	controles	473	84,8	85	15,2	

4.5.5. Peso al nacimiento

La *Tabla 40* nos muestra el peso medio al nacimiento de los recién nacidos con angiomas y el de sus controles. Los niños afectados de **Angioma Maduro** tenían significativamente mayor peso al nacimiento ($p < 0,005$) que sus controles. En los casos del **Angioma Inmaduro** y **Telangiectásico**, aunque presentan un peso medio mayor que sus controles, no se alcanzaron valores significativos.

TABLA 40

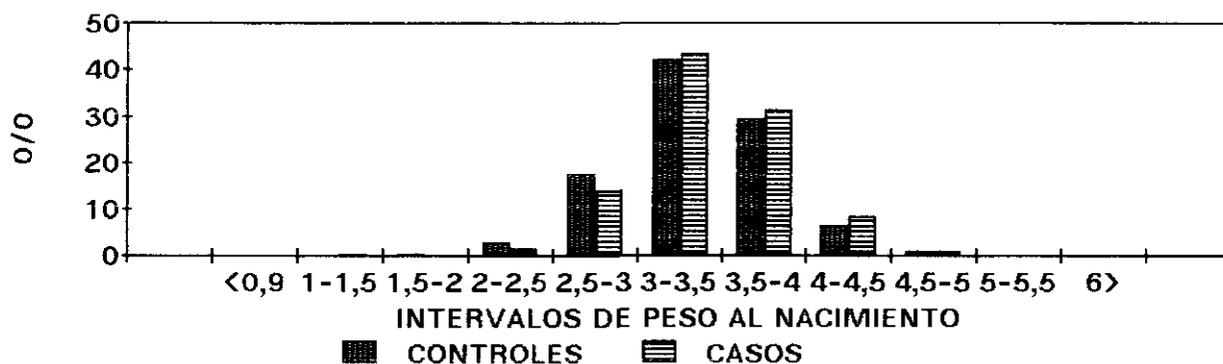
PESO MEDIO AL NACIMIENTO DE RECIEN NACIDOS VIVOS AFECTOS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE ANGIOMAS.

PESO		N	MEDIA	D.S.	p
A. MADURO	casos	554	3.390,5	433,2	0,0048 *
	controles	5.921	3.331,2	475,2	
A. INMADURO	casos	103	3.384,6	433,2	0,94
	controles	1.174	3.328,6	498,3	
A. TELANG.	casos	36	3.401,1	410,4	0,98
	controles	867	3.320,9	472,6	

En el *Gráfico 20* se comparan intervalos de peso al nacimiento de casos y controles para los diferentes tipos de angiomas. Podemos observar que los niños afectados por el **Angioma Maduro** pesan más que sus controles a partir del intervalo entre 3.000 y 3.500 g y este dato es significativo ($p < 0,05$), lo que concuerda con la observación hecha en la *Tabla 40* para el peso medio de los niños afectados de este tipo de angiomas. En lo que concierne al **Angioma Inmaduro** y al **Telangiectásico**, no se han observado para los intervalos de peso al nacimiento diferencias significativas, dato que también es concordante con lo observado en la mencionada

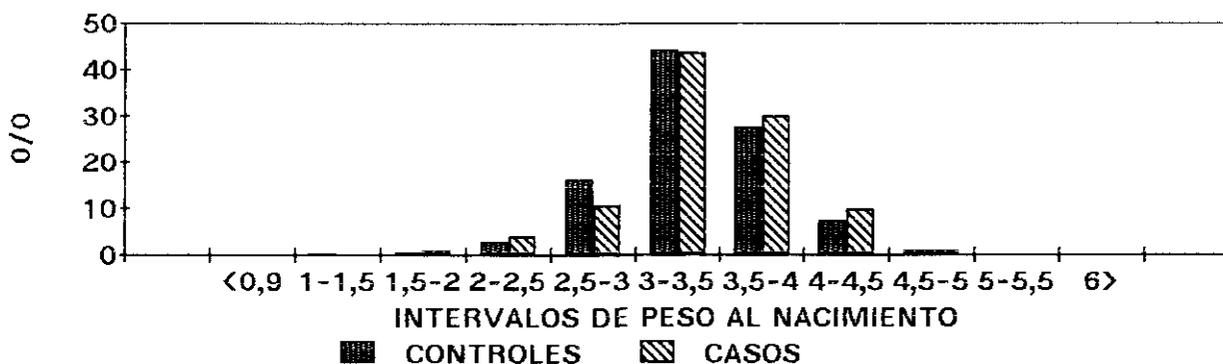
ANGIOMA MADURO

$\bar{\chi}^2=18,12 / p<0,05$



ANGIOMA INMADURO

$\bar{\chi}^2=4,84 / p>0,9$



A. TELANGIECTASICO

$\bar{\chi}^2=2,48 / p>0,9$

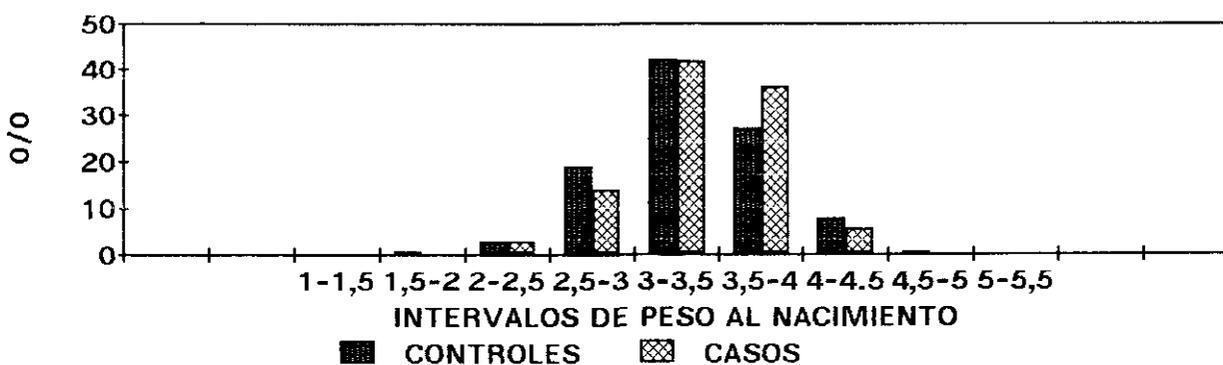


Gráfico 20: Comparación del peso al nacimiento, en intervalos de 0,5 Kg, de los recién nacidos vivos con diferentes tipos de angiomias y de sus controles

tabla, si bien es interesante que en ambos tipos los pesos de los casos en los estratos superiores son mayores que los de los controles. Como luego comentaremos, este es un hecho constante en las observaciones de la literatura.

La *Tabla 41* nos muestra la comparación del peso medio al nacimiento de los niños con distintos tipos de nevus y el de sus controles. Los niños con **Nevus Melanocítico Congénito Menor** tuvieron, al nacer, un peso medio significativamente mayor ($p < 0,014$) que los controles. Esta es la tónica que se observa para el resto de los tipos de nevus, aunque las diferencias no alcanzaron niveles de significación estadística, que en algunos casos podría deberse al tamaño muestral.

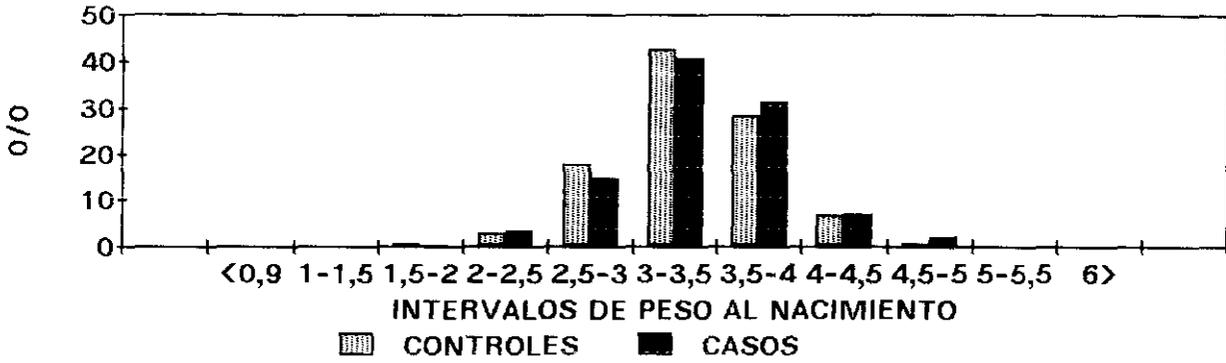
TABLA 41
PESO MEDIO AL NACIMIENTO DE LOS CASOS AFECTADOS POR LOS DISTINTOS TIPOS DE NEVUS.

PESO		N	MEDIA	D.S.	p
N.M.C.M.	casos	490	3.372,7	479,2	0,014 *
	controles	5.202	3.316,7	479,3	
N.M.C.G.	casos	25	3.446,8	489,6	0,43
	controles	348	3.298,7	474,3	
PALIDO	casos	46	3.391,5	378,2	0,74
	controles	705	3.347,6	466,3	
M.C.C.-L.	casos	30	3.570,0	450,4	0,07
	controles	623	3.302,8	473,8	
N.SPILUS	casos	14	3.298,9	414,3	0,94
	controles	353	3.297,2	478,4	
N.AZUL	casos	10	3.243,0	308,0	0,92
	controles	178	3.287,6	455,1	

Los *Gráficos 21 y 22* nos muestran la comparación del peso al nacimiento de casos y controles en intervalos ponderales. Los recién nacidos afectados de **Nevus Melanocítico Congénito Menor** pesaron significativamente ($p < 0,05$) más que los controles a partir

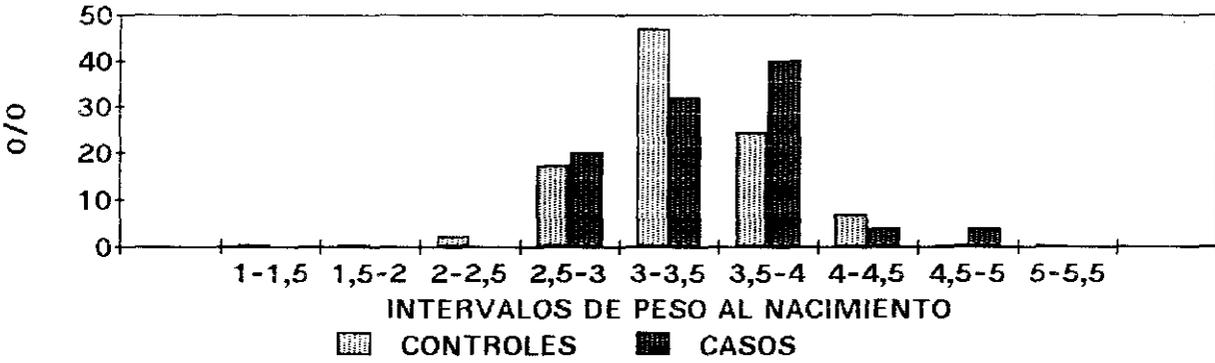
N.MELANOCITICO CONGENITO MENOR

$\bar{X}^2=31,72 / p<0,001$



N.MELANOCITICO CONGENITO GIGANTE

$\bar{X}^2=10,93 / p>0,2$



N.PALIDO

$\bar{X}^2=4,87 / p>0,8$

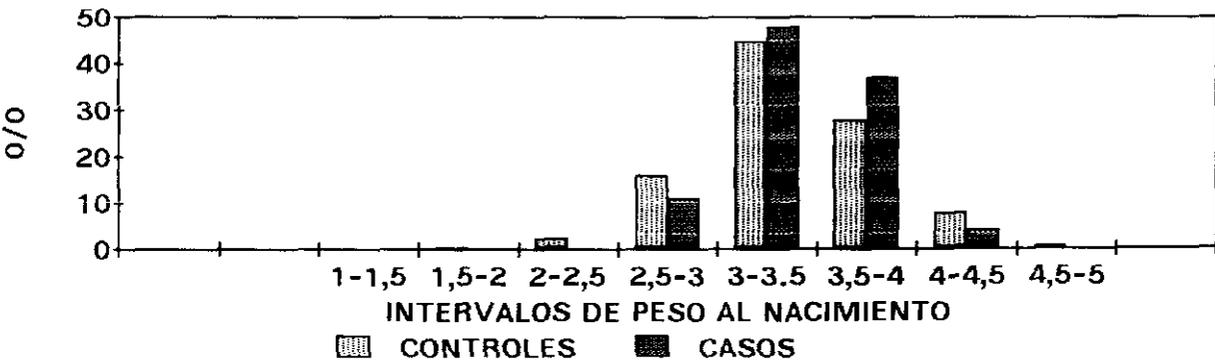
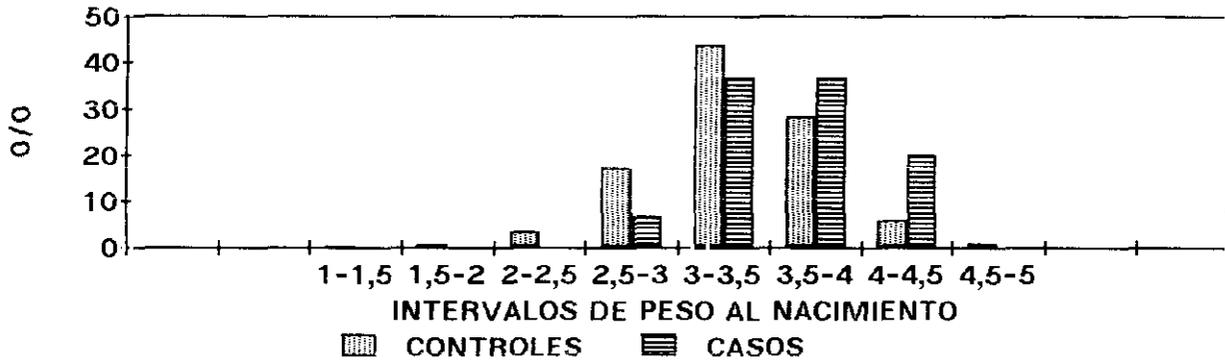


Gráfico 21: Comparación del peso al nacimiento, en intervalos de 0,5 Kg., de los recién nacidos con diferentes tipos de nevus y sus controles.

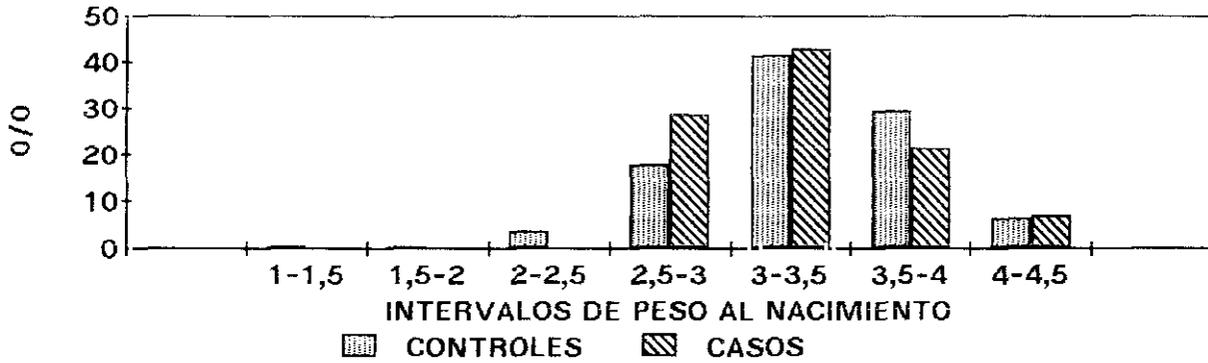
M.C.CAFE CON LECHE

$\bar{X}^2=15,22 / p>0,05$



N.SPILUS

$\bar{X}^2=1,93 / p>0,9$



N.AZUL

$\bar{X}^2=1,63 / p>0,9$

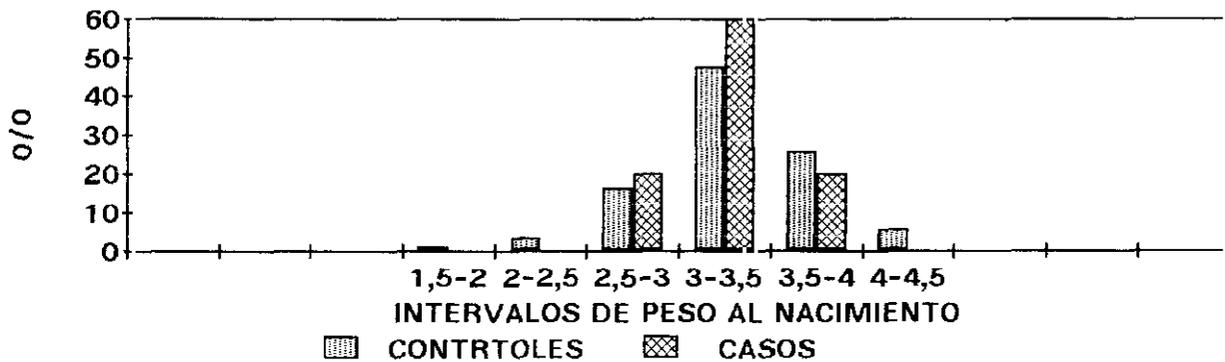


Gráfico 22: Comparación del peso al nacimiento, en intervalos de 0,5 Kg., de los recién nacidos con diferentes tipos de nevus y sus controles.

del intervalo 3.500 a 4.000 g, ya que la gráfica está desplazada hacia la derecha (pesos mayores) en relación con la de sus controles. El resto de los tipos de **nevus** estudiados también muestra diferencias en el peso, pero esas diferencias no son significativas

La *Tabla 42* y el *Gráfico 23* comparan asimismo el peso medio al nacimiento de los casos afectos de **Mancha Acrómica** y el de sus controles, no siendo las diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 42

PESO MEDIO AL NACIMIENTO DE LOS RECIEN NACIDOS VIVOS AFECTOS DE MANCHAS ACROMICAS.

PESO		N	MEDIA	D.S.	p
ACROMIA	casos	44	3.299,0	429,5	0,99
	controles	871	3.308,8	468,5	

MANCHA ACROMICA

$\bar{\chi}^2=1,41 / p>0,9$

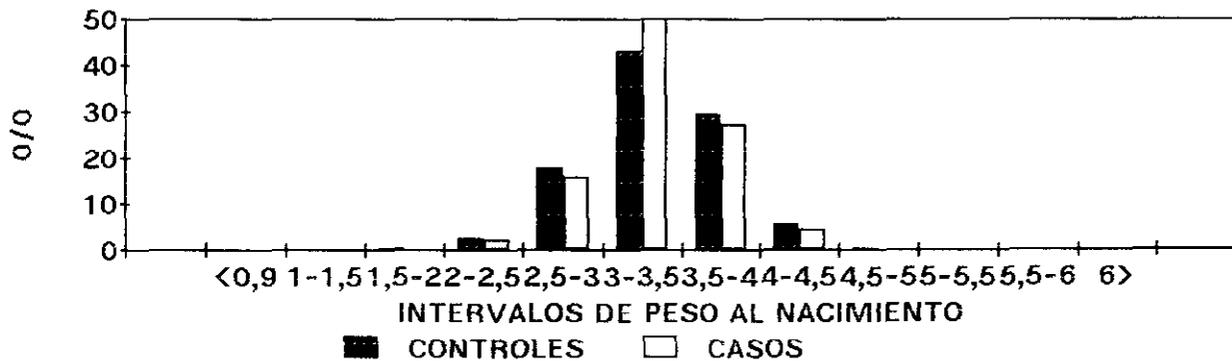


Gráfico 23: Comparación del peso al nacimiento, en intervalos de 0,5 Kg, de los recién nacidos con Mancha Acrómica y de sus controles.

4.5.6. Edad gestacional

La *Tabla 43* muestra la comparación de la media de la edad gestacional, en días, de los niños afectados de los distintos tipos de angiomas y la de sus controles. No hay diferencias significativas para ninguno de los tres tipos de angiomas. Sin embargo en el *Gráfico 24*, al comparar la edad gestacional en intervalos de 2 semanas, para los casos con los diferentes tipos de angiomas y sus controles, el **Angioma Inmaduro** presenta un desplazamiento significativo hacia las edades gestacionales más avanzadas (con más de 41 semanas) que es estadísticamente significativa comparada con sus controles ($p < 0,005$). Esto no se observa en los otros dos tipos de angiomas.

TABLA 43
EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS AFECTOS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE ANGIOMAS.

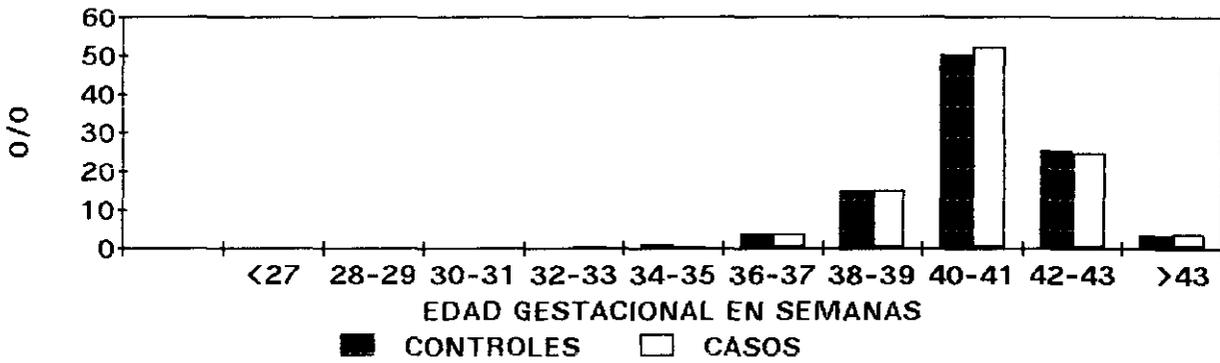
EDAD GESTACIONAL		N	MEDIA	D.S.	p
A.MADURO	casos	537	280,58	12,25	0,91
	controles	5.789	280,19	12,95	
A.INMADURO	casos	98	282,15	13,82	0,11
	controles	1.674	280,05	12,38	
A.TELANG.	casos	36	279,27	11,54	0,96
	controles	835	280,80	11,84	

La *Tabla 44* contiene los resultados de la media de edad gestacional, en días, de los niños afectados de diferentes tipos de nevus y de sus controles. No se han hallado diferencias significativas. En los *Gráficos 25* y *26* se compara la edad gestacional de los casos afectados de diferentes tipos de nevus y de sus controles en intervalos de 2 semanas. En ninguno de ellos se hallaron diferencias significativas.

En la *Tabla 45* y el *Gráfico 27* podemos observar la comparación de la media de la edad gestacional de los recién nacidos vivos afectados de Manchas Acrómicas y la de sus controles, no observándose diferencias significativas. Los niños afectados por

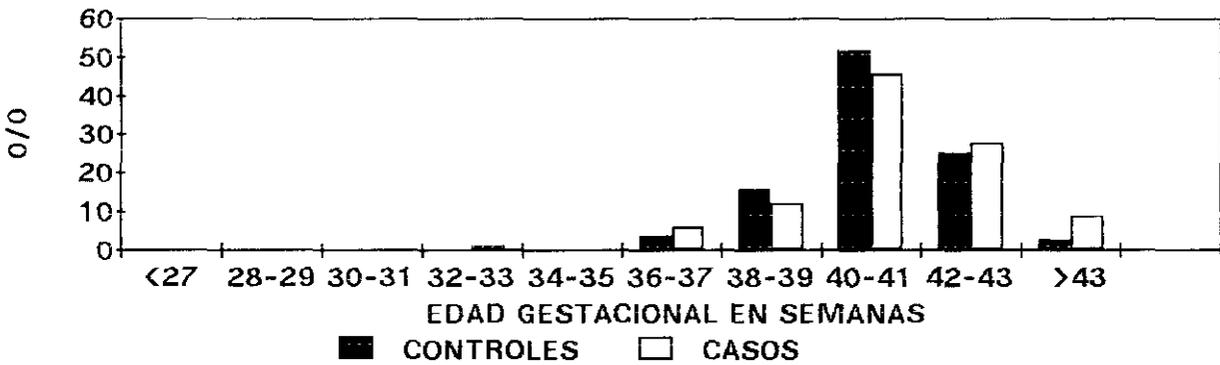
ANGIOMA MADURO. INTERVALOS DE E.G.

$\bar{\chi}^2=4,74 / p>0,9$



ANGIOMA INMADURO. INTERVALOS DE E.G.

$\bar{\chi}^2=26,92 / p<0,005$



A. TELANGIECTASICO. INTERV. E.G.

$\bar{\chi}^2=1,80 / p>0,95$

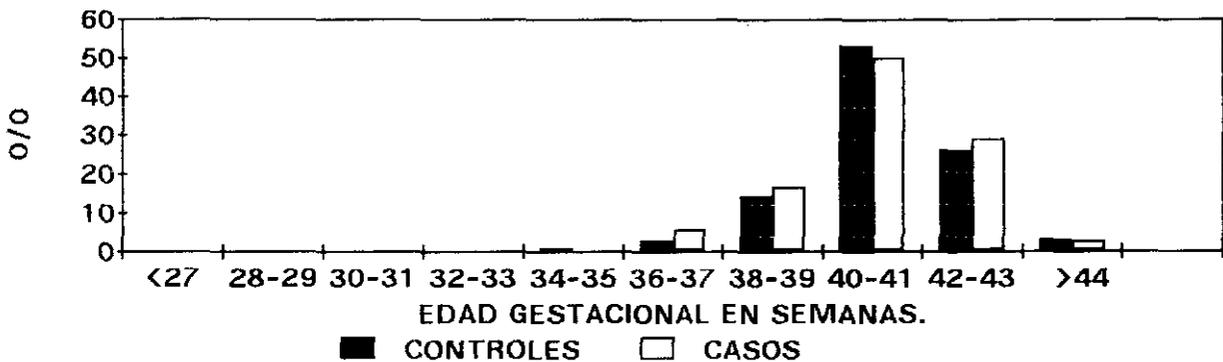


Gráfico 24: Comparación de la edad gestacional, en intervalos de 2 semanas, de los recién nacidos vivos con diferentes tipos de angiomas y de sus controles.

TABLA 44

EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON NEVUS.

EDAD GESTACIONAL		N	MEDIA	D.S.	p
N.M.C.MENOR	casos	476	280,42	12,13	0,45
	controles	5.701	279,83	13,11	
M.C.GIGANTE	casos	25	283,12	13,25	0,46
	controles	340	279,18	12,98	
N.PALIDO	casos	46	281,78	10,59	0,95
	controles	688	279,23	12,77	
M.C.C.-L.	casos	30	283,16	6,37	0,44
	controles	614	280,61	12,32	
N.SPILUS	casos	13	282,69	12,73	0,49
	controles	346	280,00	12,62	
N.AZUL	casos	10	278,80	12,05	0,39
	controles	172	281,11	10,50	

Manchas Acrómicas muestran edades gestacionales menores en relación con las de sus controles, aunque las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas.

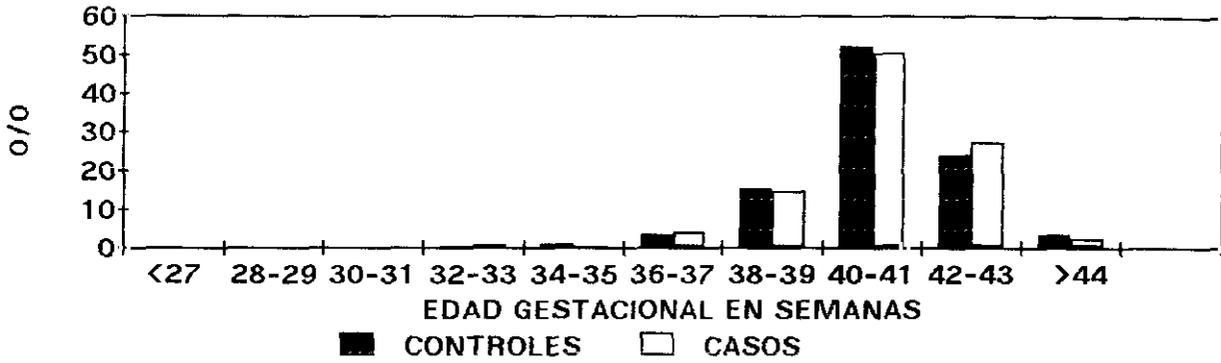
4.5.7. Peso por edad gestacional

Las variables de peso al nacimiento y edad gestacional están tan relacionadas entre si, que se hace necesario completar el estudio de la asociación de algunos tipos de DCL con ambos parámetros de forma simultánea. Las tablas y gráficos siguientes comparan 3 intervalos de peso (por debajo de 2,5kg., los definidos como intermedios, entre 2,5 y 4kg., y los de peso superior a 4kg.) con los dos intervalos de edad gestacional en los que se acumula mayor número de casos afectados por los distintos tipos de DCL (30-40 semanas y más de 40).

La Tabla 46, nos muestra la relación peso/edad gestacional de los recién nacidos con Angioma Maduro. En ella podemos observar que

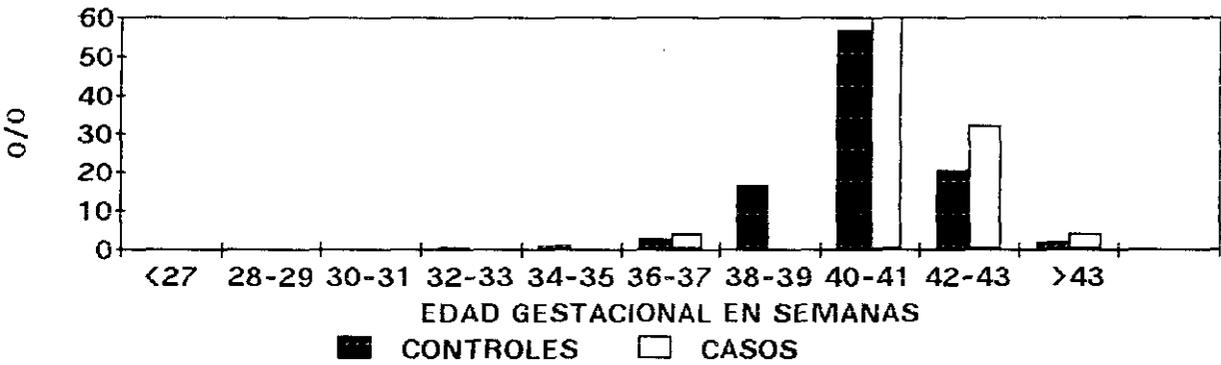
N.M.C.MENOR. INTERVALOS DE E.G.

$\bar{\chi}^2=10,50 / p>0,3$



N.M.C.GIGANTE. INTERVALOS DE E.G.

$\bar{\chi}^2=7,47 / p>0,4$



NEVUS PALIDO. INTERVALOS DE E.G.

$\bar{\chi}^2=3,12 / p>0,9$

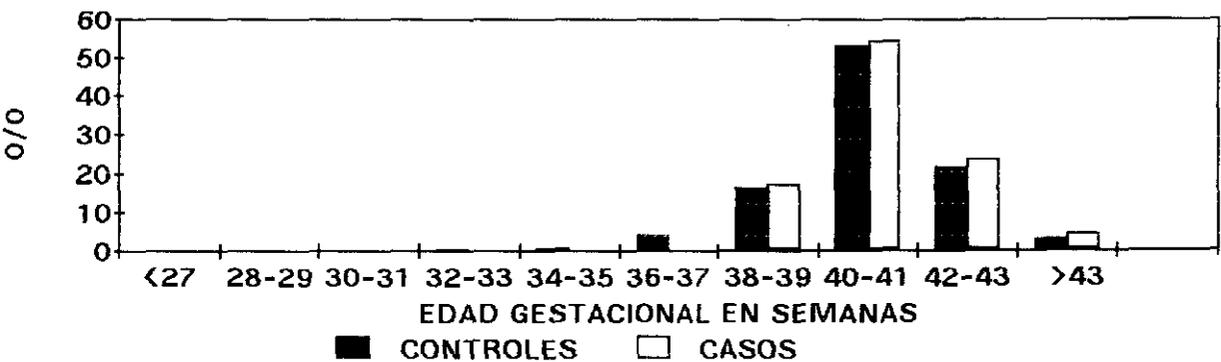
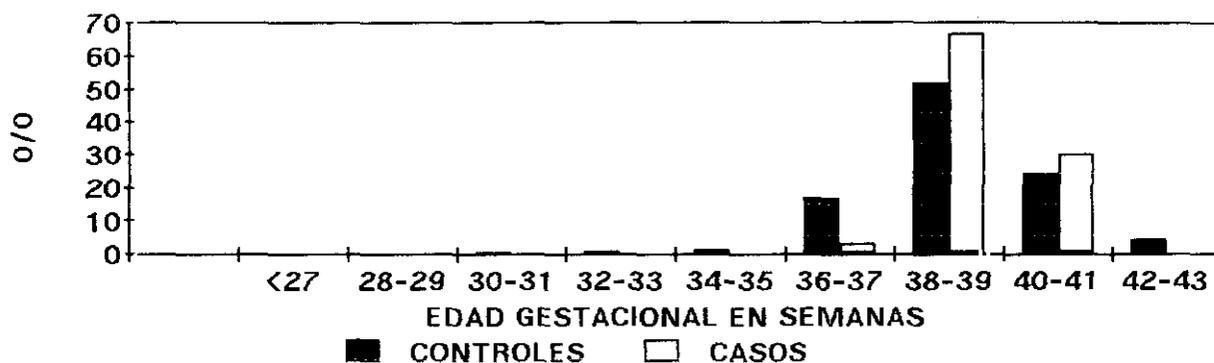


Gráfico 25: Comparación de la edad gestacional, en intervalos de 2 semanas, de los recién nacidos con diferentes tipos de nevus y de sus controles.

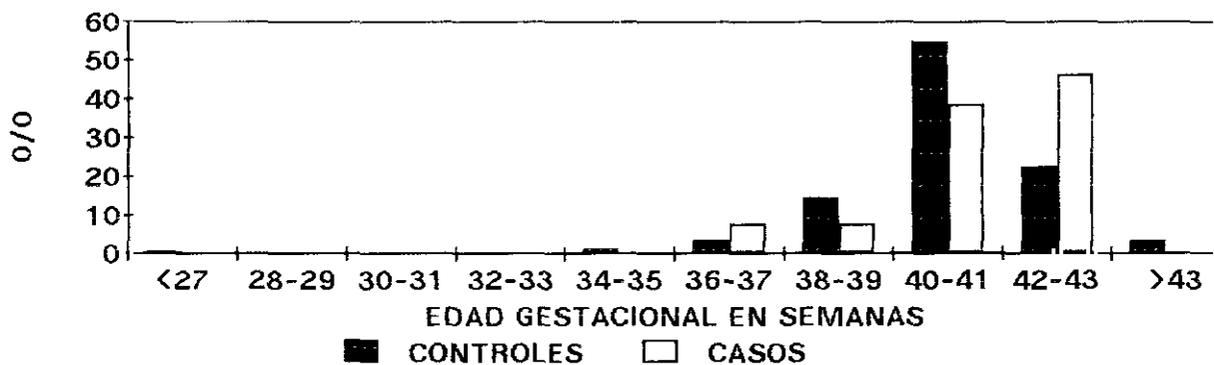
M.C.C.-L. INTERVALOS DE E.G.

$\bar{\chi}^2=7,42 / p>0,4$



N. SPILUS. INTERVALO DE E.G.

$\bar{\chi}^2=5,96 / p>0,4$



N. AZUL. INTERVALO DE E.G.

$\bar{\chi}^2=6,20 / p>0,3$

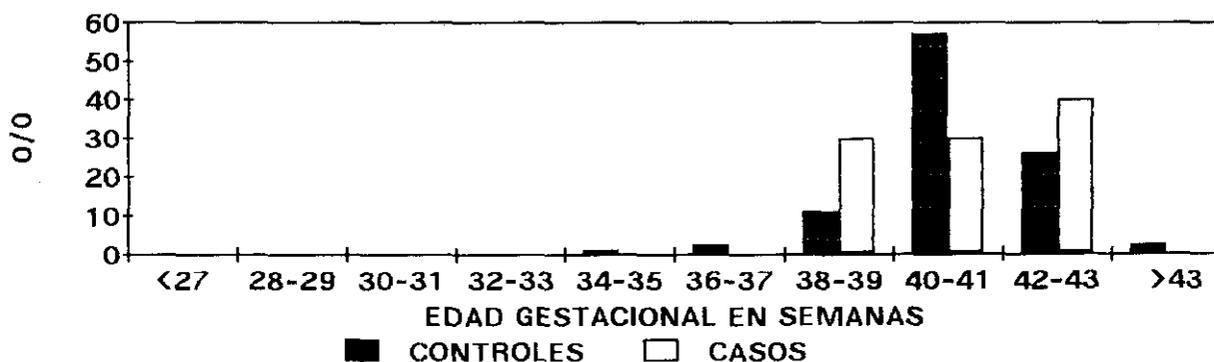


Gráfico 26: Comparación de la edad gestacional, en intervalos de 2 semanas, de los recién nacidos con diferentes tipos de nevus y de sus controles.

TABLA 45

EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON ACROMIAS.

EDAD GESTACIONAL		N	MEDIA	D.S.	p
ACROMIAS	casos	44	278,20	13,45	0,36
	controles	859	280,00	12,65	

MANCHA ACROMICA. INTERVALO DE E.G.

$\bar{\chi}^2=3,23 / p>0,95$

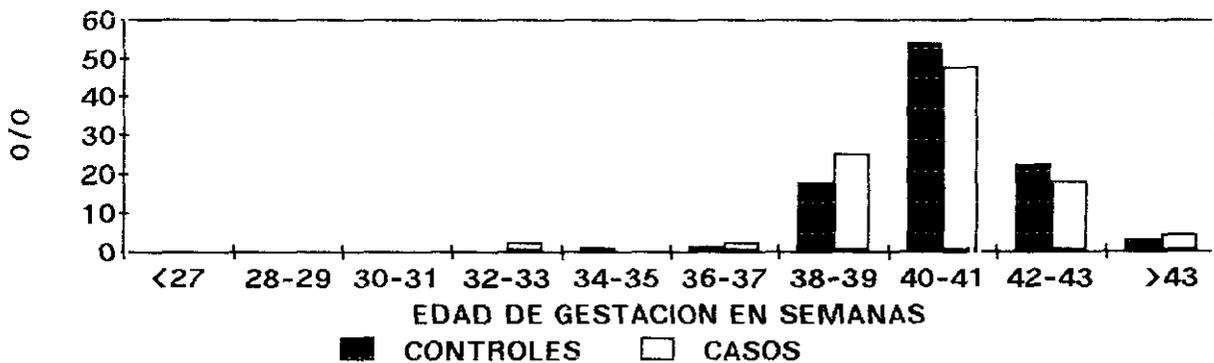


Gráfico 27: Comparación de la edad gestacional, en intervalos de 2 semanas, de los casos con Acromia y de sus controles.

este tipo de angioma afecta de manera significativa a recién nacidos vivos en el intervalo intermedio de peso/edad gestacional ($\chi^2_1= 9,36; p<0,01$). Por otro lado, hemos visto que los niños con este tipo de angioma tienen significativamente más peso que sus controles (Tabla 40) y que esa diferencia tan sólo es significativa en intervalos de peso entre 3.000 y 3.500g (Gráfico

20), que es precisamente el peso más frecuente con el que nacen los niños en el intervalo que va desde 30 a 40 semanas de gestación, por lo que podemos concluir que el **Angioma Maduro** se asocia a significativamente a niños con peso elevado para la edad gestacional.

TABLA 46
PESO POR EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON
ANGIOMA MADURO

	30-40 SEMANAS				>40 SEMANAS			
	CASOS		CONTR.		CASOS		CONTR.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<2,5 Kg	6	75,00	170	89,47	2	25,00	20	10,53
2,5-4 Kg	350	73,22	3.704	71,76	128	26,77	1.457	28,23
>4 Kg	28	54,90	225	53,95	23	45,09	192	46,04

$$x^2_2=9,36 / p<0,01 *$$

$$x^2_2=2,10 / p<0,3$$

Lo mismo hemos observado en la *Tabla 47*, para el **Angioma Inmaduro**. Aquí no se observan diferencias significativas en ninguno de los intervalos de peso/edad gestacional, lo que se corresponde con lo mostrado en la *Tabla 40* y el *Gráfico 20* para los intervalos de peso. Sin embargo no se corresponde con los re-

TABLA 47
PESO POR EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON
ANGIOMA INMADURO

	30-40 SEMANAS				>40 SEMANAS			
	CASOS		CONTR.		CASOS		CONTR.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<2,5 Kg	3	75,00	41	91,12	1	25,00	4	8,88
2,5-4 Kg	51	68,00	1.076	78,48	24	32,00	295	21,52
>4 Kg	7	77,78	74	56,93	2	22,22	56	43,08

$$x^2_2=3,59 / p<0,2$$

$$x^2_2=3,14 / p<0,3$$

sultados que hemos mostrado en la *Tabla 43* y el *Gráfico 24* en los que vimos que este tipo de angioma se asocia con edades gestacionales más avanzadas, por lo que podemos concluir que el **Angioma Maduro** se asocia a edad gestacional avanzada independientemente del peso de los niños.

En las *Tablas 48, 49, 50 y 51*, en las que estudiamos la relación entre el **Angioma Telangiectásico**, el **Nevus Melanocítico Congénito Menor**, el **Nevus Melanocítico Congénito Gigante** y el **Nevus Pálido** con los mismos intervalos de peso/edad gestacional de los recién nacidos afectados y sus controles estudiados en las dos tablas anteriores, no hemos observado diferencias significativas. En el caso del **Nevus Melanocítico Congénito Menor**, observamos con mayor frecuencia su presencia en recién nacidos vivos con mayor peso al nacimiento (*Tabla 41 y Gráfico 21*), pero no se asocia a la edad gestacional (*Tabla 44*) en ningún intervalo de esta (*Gráfico 25*), tal como sucedía con el **Angioma Maduro**, por lo que podemos asumir que este tipo de nevus se presenta con mayor frecuencia en recién nacidos vivos cuanto mayor es el peso de estos, independientemente de la edad gestacional en la que se presente el nacimiento.

TABLA 48
PESO POR EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON ANGIOMA TELANGIECTASICO

	<u>30-40 SEMANAS</u>				<u>>40 SEMANAS</u>			
	<u>CASOS</u>		<u>CONTR.</u>		<u>CASOS</u>		<u>CONTR.</u>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<2,5 Kg	1	100,00	26	92,86	0	0,00	2	7,14
2,5-4 Kg	25	75,75	528	71,73	8	24,25	208	28,27
>4 Kg	0	0,00	37	54,42	2	100,00	31	45,58
$\chi^2_2=1,86 / p<0,4$				$\chi^2_2=0,55 / p<0,4$				

TABLA 49
PESO POR EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON
NEVUS MELANOCITICO CONGENITO MENOR

	<u>30-40 SEMANAS</u>				<u>>40 SEMANAS</u>			
	<u>CASOS</u>		<u>CONTR.</u>		<u>CASOS</u>		<u>CONTR.</u>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<2,5 Kg	17	94,45	163	93,14	1	5,55	12	6,86
2,5-4 Kg	290	70,38	3.312	73,43	122	29,62	1.198	26,57
>4 Kg	25	58,14	194	52,87	18	41,86	173	47,13
$\chi^2_2=4,19 / p<0,2$					$\chi^2_2=0,05 / p<0,4$			

TABLA 50
PESO POR EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON
NEVUS MELANOCITICO CONGENITO GIGANTE

	<u>30-40 SEMANAS</u>				<u>>40 SEMANAS</u>			
	<u>CASOS</u>		<u>CONTR.</u>		<u>CASOS</u>		<u>CONTR.</u>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<2,5 Kg	0	0,00	5	100,00	0	0,00	0	0,00
2,5-4 Kg	14	60,87	237	78,48	9	39,13	65	21,52
>4 Kg	2	100,00	15	57,69	0	0,00	11	42,31
$\chi^2_2=4,90 / p<0,1$					$\chi^2_2=1,73 / p<0,5$			

TABLA 51
PESO POR EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON
NEVUS PALIDO

	<u>30-40 SEMANAS</u>				<u>>40 SEMANAS</u>			
	<u>CASOS</u>		<u>CONTR.</u>		<u>CASOS</u>		<u>CONTR.</u>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<2,5 Kg	0	0,00	16	94,12	0	0,00	1	5,88
2,5-4 Kg	32	72,73	460	75,29	12	27,27	151	24,71
>4 Kg	1	50,00	37	64,91	1	50,00	20	35,09
$\chi^2_2=2,16 / p<0,4$					$\chi^2_2=0,30 / p<0,9$			

La *Tabla 52* podemos observar que la **Mancha color Café con Leche** se presenta más frecuentemente en intervalos avanzados de peso/edad gestacional de forma significativa ($\chi^2_1=7,42$; $p<0,02$), lo que no fue observado en el estudio de estas variables por separado (*Tablas 41 y 44 y Gráficos 22 y 26*). Ello puede significar que la **Mancha color Café con Leche** se presenta con mayor frecuencia en recién nacidos con edad gestacional avanzada y peso adecuado para aquella, pero no está ligado a trastornos de la maduración fetal ni a alteraciones nutricionales de los propósitos.

TABLA 52
PESO POR EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON
MANCHA COLOR CAFE CON LECHE

	30-40 SEMANAS				>40 SEMANAS			
	CASOS		CONTR.		CASOS		CONTR.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<2,5 Kg	0	0,00	3	100,00	0	0,00	0	0,00
2,5-4 Kg	18	75,00	408	71,84	6	25,00	160	28,16
>4 Kg	3	50,00	24	61,53	3	50,00	15	38,47
$\chi^2_2=3,38 / 0,2$				$\chi^2_2=7,42 / p<0,02 *$				

No observamos diferencias significativas para el **Nevus Spilus**, el **Nevus Azul** y la **Mancha Acrómica** en relación con los intervalos estudiados de peso/edad gestacional (*Tablas 53, 54 y 55*), como tampoco lo habíamos hecho al estudiar estos parámetros por separado.

En **resumen**: del estudio de distintas características propias de los recién nacidos, como son la mortalidad, el sexo, el grupo sanguíneo y el factor Rh, el peso al nacimiento y la edad gestacional, se desprende que la mayor parte de las DCL no comportan diferencias en estos aspectos entre los recién nacidos afectados por ellas y la población general, con las siguientes excepciones:

TABLA 53
PESO POR EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON
NEVUS SPILUS

	30-40 SEMANAS				>40 SEMANAS			
	CASOS		CONTR.		CASOS		CONTR.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<2,5 Kg	0	0,00	14	100,00	0	0,00	0	0,00
2,5-4 Kg	7	58,33	161	66,81	5	41,67	80	33,19
>4 Kg	0	0,00	80	88,88	1	100,00	10	11,12
$\chi^2_2=4,20 / p<0,2$				$\chi^2_2=0,20 / p<0,4$				

TABLA 54
PESO POR EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON
NEVUS AZUL

	30-40 SEMANAS				>40 SEMANAS			
	CASOS		CONTR.		CASOS		CONTR.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<2,5 Kg	0	0,00	8	100,00	0	0,00	0	0,00
2,5-4 Kg	6	60,00	110	72,84	4	40,00	41	27,16
>4 Kg	0	0,00	5	55,55	0	0,00	4	44,45
$\chi^2_2=0,75 / p<0,7$				$\chi^2_2=0,43 / p<0,9$				

TABLA 55
PESO POR EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS CON
MANCHA ACROMICA

	30-40 SEMANAS				>40 SEMANAS			
	CASOS		CONTR.		CASOS		CONTR.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<2,5 Kg	1	100,00	26	96,29	0	0,00	1	3,71
2,5-4 Kg	30	78,94	577	75,53	8	21,06	187	24,48
>4 Kg	2	100,00	30	60,00	0	0,00	20	40,00
$\chi^2_2=0,23 / p<0,9$				$\chi^2_2=0,93 / p<0,7$				

El **Nevus Melanocítico Congénito Gigante** se asocia a una mortalidad, en las primeras 72 horas, significativamente mayor que en controles sanos y muestran mayor peso que aquellos esencialmente en función de una mayor frecuencia de casos en los intervalos de gestación superiores a la semana 38.

Los niños con **Angioma Maduro, Telangiectásico, Nevus Melanocítico Congénito Menor y Gigante**, nacen con mayor peso que los controles en edades gestacionales alrededor de término.

El **Angioma Inmaduro** y la **Mancha color Café con Leche** se presentan con mayor frecuencia en recién nacidos vivos con edades gestacionales avanzadas independientemente del peso alcanzado en el momento del nacimiento.

El **Angioma Maduro** se observa en mayor proporción en niñas que en niños (aunque a un nivel de significación que, para la cantidad de test que realizamos, no nos permite rechazar totalmente que pueda deberse al azar) y se observa en recién nacidos con un peso al nacimiento significativamente mayor que los controles.

4.6. CARACTERISTICAS DE LOS PROGENITORES

4.6.1. Edad materna

La *Tabla 56* muestra las medias de las edades maternas de los casos y controles en los diferentes tipos de angiomas. Como podemos apreciar las edades maternas no muestran diferencias importantes, si bien la del **Angioma Maduro** es ligeramente superior.

En el *Gráfico 28* podemos observar la distribución de la edad materna representada aquí en intervalos de 5 años. En el caso del **Angioma Maduro** la edad de las madres de los niños afectos muestra un ligero desplazamiento de la gráfica a la derecha, lo que podría explicar los resultados de la *Tabla 46*. En los casos de **Angioma Inmaduro** y **Telangiectásico** las diferencias registradas no son significativas.

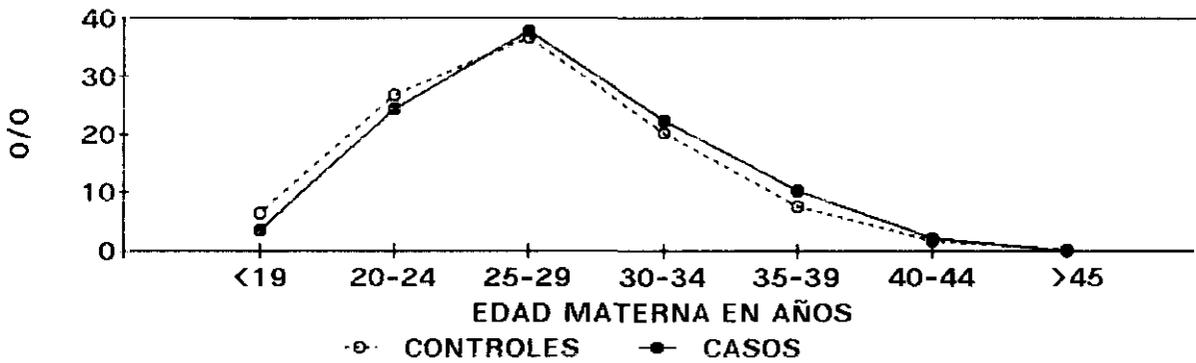
TABLA 56

EDAD MATERNA DE LOS RECIEN NACIDOS CON ANGIOMAS

EDAD MATERNA		N	MEDIA	D.S.	t	p=
A.MADURO	casos	551	27,85	5,25	0,97	0,002
	controles	5.917	27,11	5,35		
A.INMADURO	casos	104	27,45	6,11	0,03	0,98
	controles	1.702	27,43	5,58		
A.TELANG.	casos	36	27,86	6,92	0,36	0,72
	controles	863	27,54	5,04		

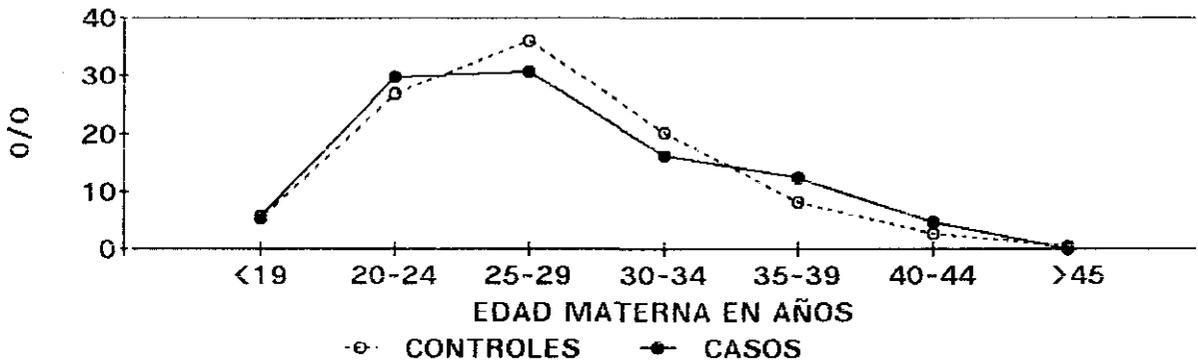
A. MADURO. INTERVALOS DE EDAD MATERNA

$\bar{\chi}^2=17,03 / p<0,01$



A.INMADURO. INTERVALOS DE EDAD MATERNA

$\bar{\chi}^2=6,83 / p>0,3$



A.TELANGIECTASICO:INTERVALOS DE E.MAT.

$\bar{\chi}^2=13,74 / p<0,05$

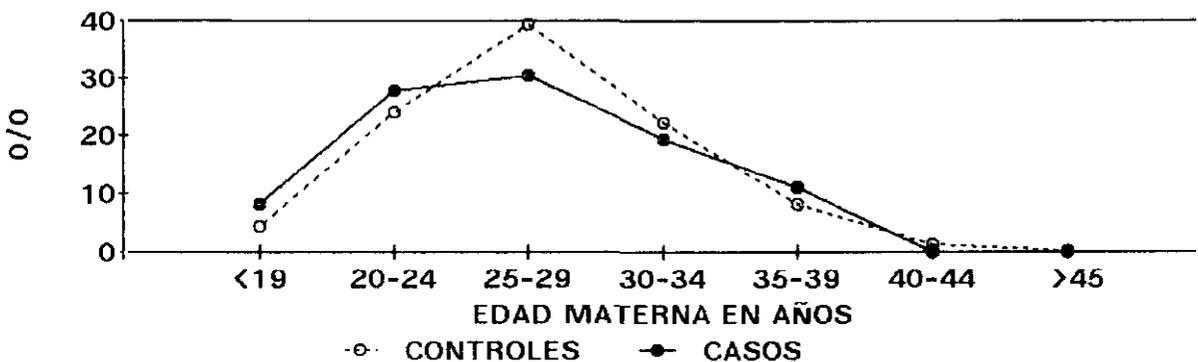


Gráfico 28 : Distribución de la media de edad de las madres de los casos con distintos tipos de angiomias y la de sus controles, en intervalos de 5 años.

La *Tabla 57* muestra las medias de las edades maternas de los casos y los controles para los diferentes tipos de nevus. El **Nevus Melanocítico Congénito Menor**, se observó en niños cuyas madres

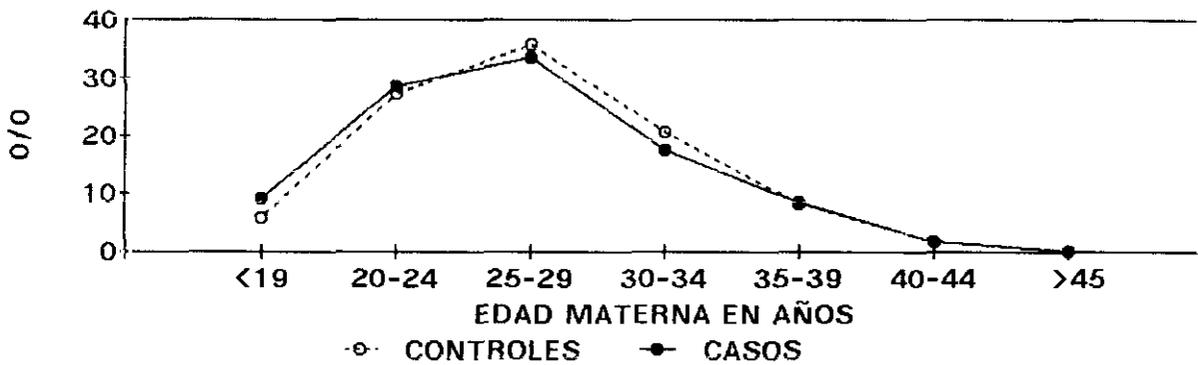
TABLA 57
EDAD MATERNA DE LOS RECIEN NACIDOS CON NEVUS

EDAD MATERNA		N	MEDIA	D.S.	t	p=
N.M.C.MENOR	casos	489	26,67	5,58	2,22	0,05
	controles	5.190	27,24	5,40		
N.M.C.GIGANTE	casos	25	27,76	6,51	0,35	0,73
	controles	348	27,33	5,75		
N.PALIDO	casos	46	27,86	5,07	0,06	0,95
	controles	705	27,81	5,11		
M.C.C.-L.	casos	30	27,90	5,72	0,35	0,73
	controles	626	27,55	5,26		
N.SPILUS	casos	14	25,92	4,41	0,83	0,41
	controles	354	27,12	5,30		
N.AZUL	casos	10	26,70	4,11	0,55	0,58
	controles	178	27,64	5,24		

eran significativamente más jóvenes que las de los controles, aunque con un nivel de significación del 5%. Los restantes tipos de nevus no mostraron diferencias significativas. Los *Gráficos 29* y *30* muestran las distribuciones por intervalos de edad materna para los distintos tipos de nevus. El **Nevus Melanocítico Congénito Menor** muestra un desplazamiento de la curva de las madres de los casos hacia la izquierda. En el resto de los tipos de nevus los desplazamientos de las curvas no fueron significativamente diferentes.

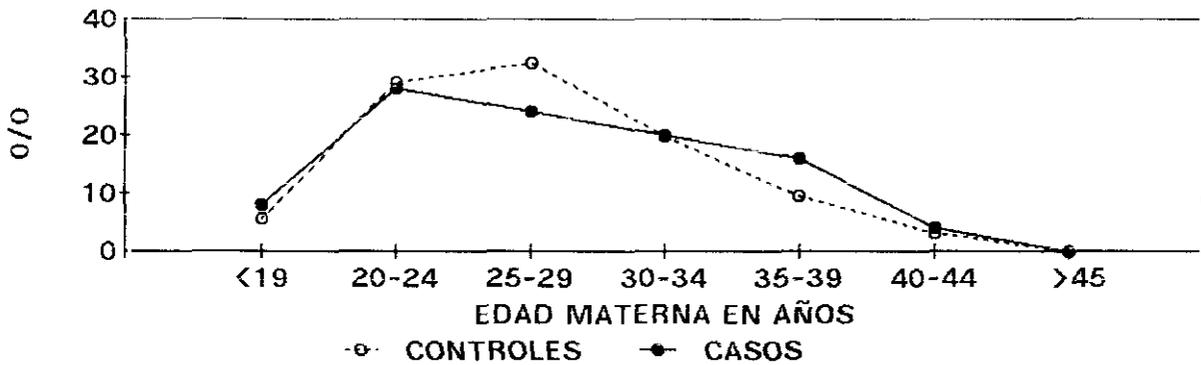
N.M.C.MENOR. INTERVALOS EDAD MATERNA

$\bar{\chi}^2=13,73 / p<0,05$



N.M.C.GIGANTE. INTERVALOS EDAD MATERNA

$\bar{\chi}^2=2,12 / p>0,4$



NEVUS PALIDO. INTERVALOS EDAD MATERNA

$\bar{\chi}^2=9,78 / p>0,1$

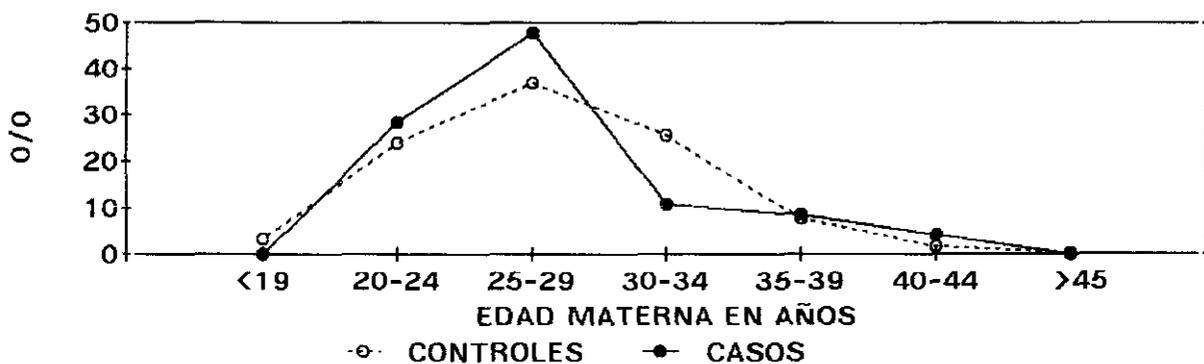
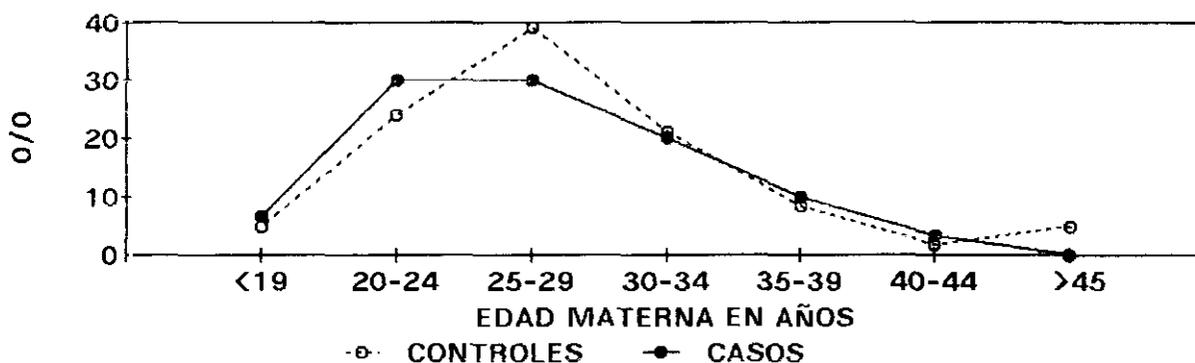


Gráfico 29: Distribución de la media de edad de las madres de los casos con distintos tipos de nevus y de las de sus controles, en intervalos de 5 años.

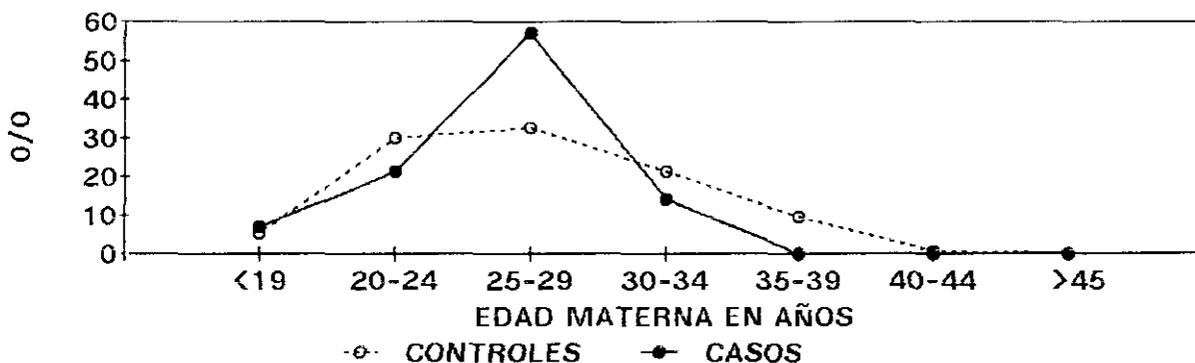
M.C.C.-L. INTERVALOS EDAD MATERNA

$\bar{\chi}^2=1,92 / p>0,9$



NEVUS SPILUS. INTERVALOS EDAD MATERNA

$\bar{\chi}^2=4,93 / p>0,6$



NEVUS AZUL. INTERVALOS EDAD MATERNA

$\bar{\chi}^2=2,04 / p>0,95$

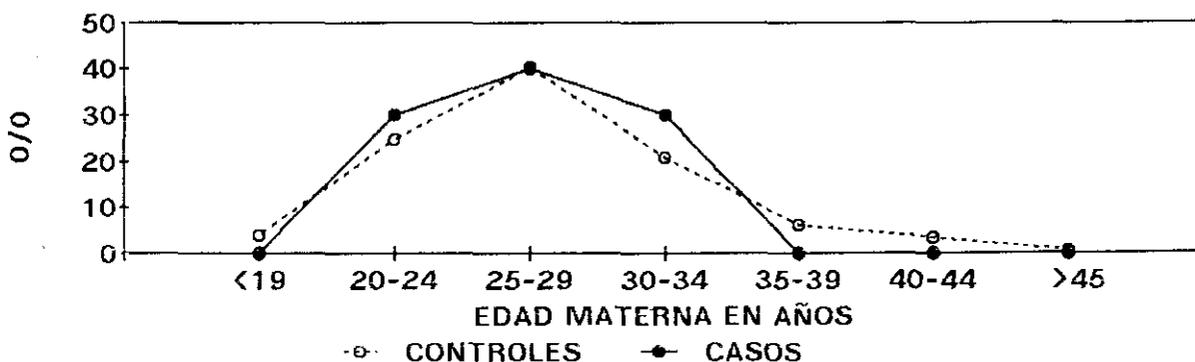


Gráfico 30: Distribución de la media de edad de las madres de los casos con distintos tipos de nevus de las de sus controles, en intervalos de 5 años.

media de edad de las madres de los controles, siendo algo más altas las de aquellos que las de estos, sin embargo las diferencias no son significativas, y tampoco lo son en el estudio de los intervalos del *Gráfico 31* .

TABLA 58

EDAD MATERNA DE LOS CASOS CON MANCHAS ACROMICAS

EDAD MATERNA		N	MEDIA	D.S.	t	p=
ACROMIA	casos	44	28,09	6,27	0,81	0,5
	controles	872	27,43	5,19		

ACROMIAS. INTERVALOS DE EDAD MATERNA

$\bar{\chi}^2=7,39 / p>0,3$

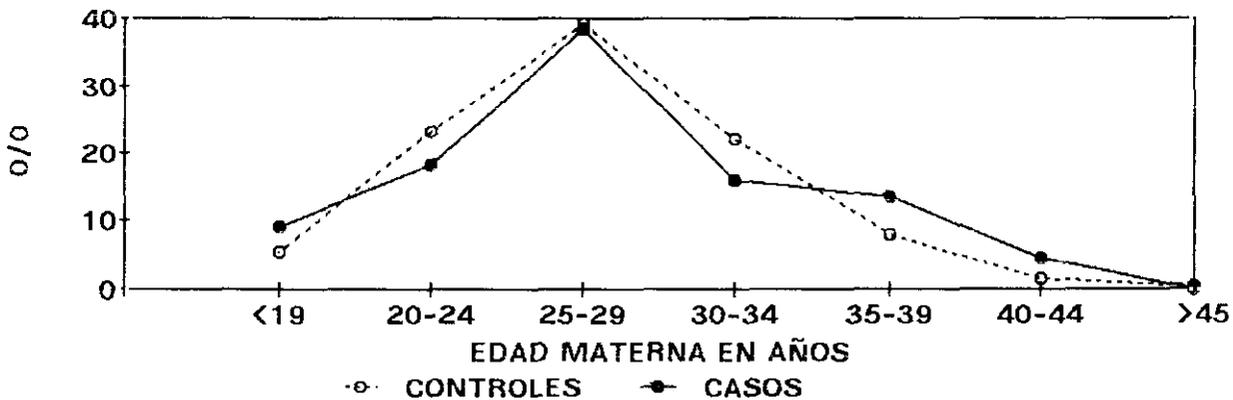


Gráfico 31: Distribución de la media de edad de las madres de los casos con Acromias y de las de sus controles, en intervalos de 5 años.

4.6.2. Edad paterna

En la *Tabla 59* podemos observar las medias de las edades paternas de los niños afectados de diferentes tipos de angiomas y las de sus controles. Los recién nacidos con **Angioma Maduro** tienen padres con una media de edad un poco superior a la de los

las de sus controles. Los recién nacidos con **Angioma Maduro** tienen padres con una media de edad un poco superior a la de los controles ($p < 0,001$). Para el resto las diferencias en la media de edad paterna de casos y controles, no son significativas.

TABLA 59
EDAD PATERNA DE LOS CASOS CON ANGIOMAS

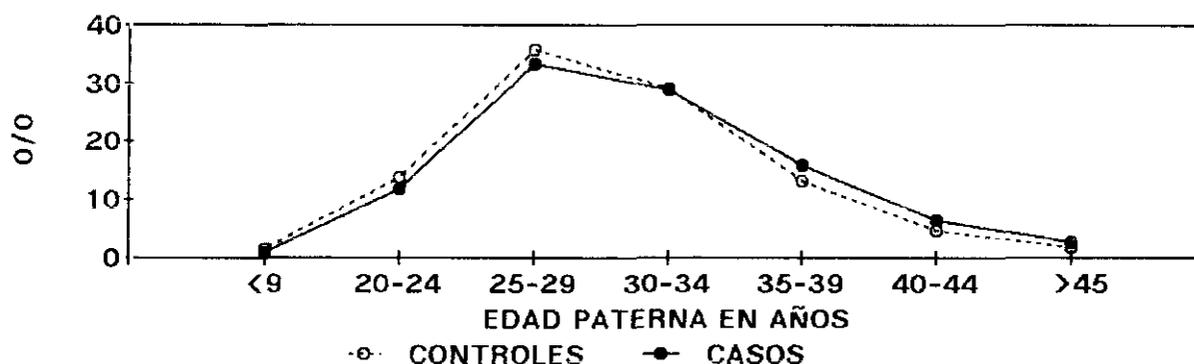
EDAD PATERNA		N	MEDIA	D.S.	t	p=
A. MADURO	casos	546	30,93	6,07	3,51	0,001
	controles	5.770	30,02	5,76		
A. INMADURO	casos	103	30,20	6,67	0,13	0,89
	controles	1.672	30,28	5,89		
A. TELANG.	casos	34	29,79	5,64	0,56	0,58
	controles	849	30,33	5,43		

El *Gráfico 32* se observa un desplazamiento de la curva de la edad paterna a la derecha ($p < 0,025$), concordante con la diferencia observada para la media de edad de la tabla anterior. En ninguno de los otros tipos de angiomas las diferencias en las distribuciones fueron estadísticamente significativas.

La *Tabla 60* nos muestra las diferencias de las medias de las edades paternas entre los niños afectados de los distintos tipos de nevus y sus correspondientes controles. En ningún caso se han observado diferencias significativas. En los *Gráficos 33* y *34* se muestran esas diferencias en intervalos de edad paterna de 4 años

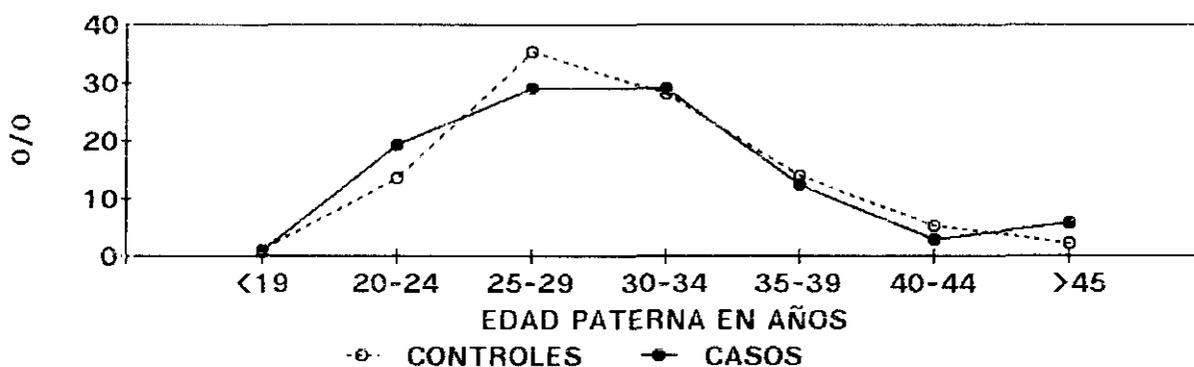
A. MADURO. INTERVALOS DE EDAD PATERNA

$\bar{\chi}^2=14,24 / p<0,025$



A.INMADURO. INTERVALOS DE EDAD PATERNA

$\bar{\chi}^2=11,61 / p>0,05$



A.TELANGIECTASICO:INTERVALOS DE E.PAT.

$\bar{\chi}^2=3,22 / p>0,7$

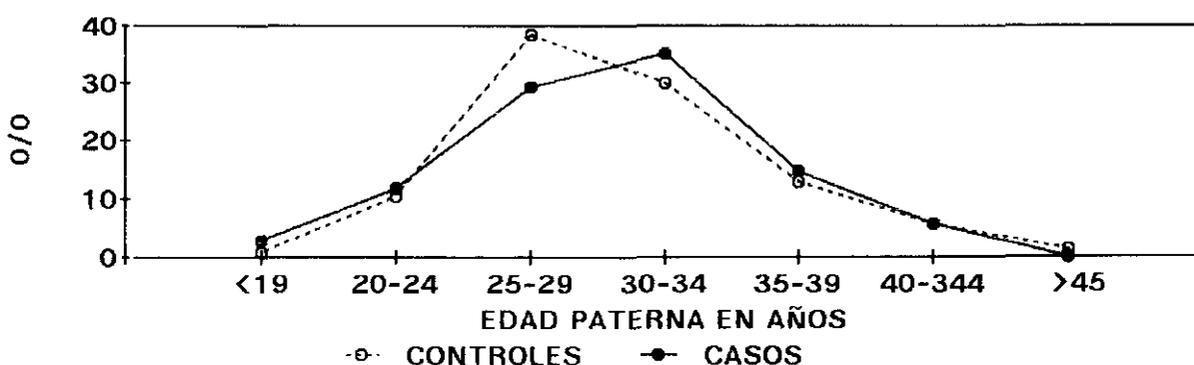


Gráfico 32: Distribución de la media de edad paterna de los casos con distintos tipos de angiomas y de sus controles, en intervalos de 5 años.

TABLA 60

EDAD PATERNA DE LOS CASOS CON NEVUS.

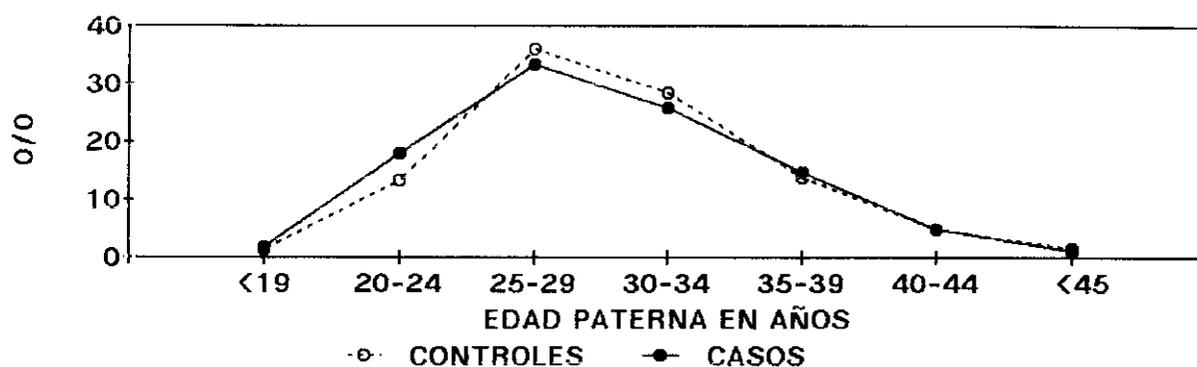
EDAD PATERNA		N	MEDIA	D.S.	t	p=
N.M.C.MENOR	casos	488	29,66	5,94	1,62	0,11
	controles	5.077	30,10	5,71		
N.M.C.GIGANTE	casos	25	29,88	6,86	0,49	0,62
	controles	333	30,58	6,82		
N.PALIDO	casos	46	30,71	6,51	0,01	0,99
	controles	686	30,70	5,56		
M.C.C.-L.	casos	30	30,70	7,70	0,41	0,69
	controles	609	30,25	5,75		
N.SPILUS	casos	13	29,38	4,51	0,13	0,89
	controles	352	29,60	5,66		
N.AZUL	casos	10	28,40	4,24	1,01	0,28
	controles	177	30,47	5,85		

para los mismos tipos de nevus, no siendo tampoco estadísticamente significativas.

La Tabla 61 nos muestra que no hay diferencias significativas entre la media de edad paterna de niños con **Mancha Acrómica** y la de sus controles, lo que se observa también en el *Gráfico 35*.

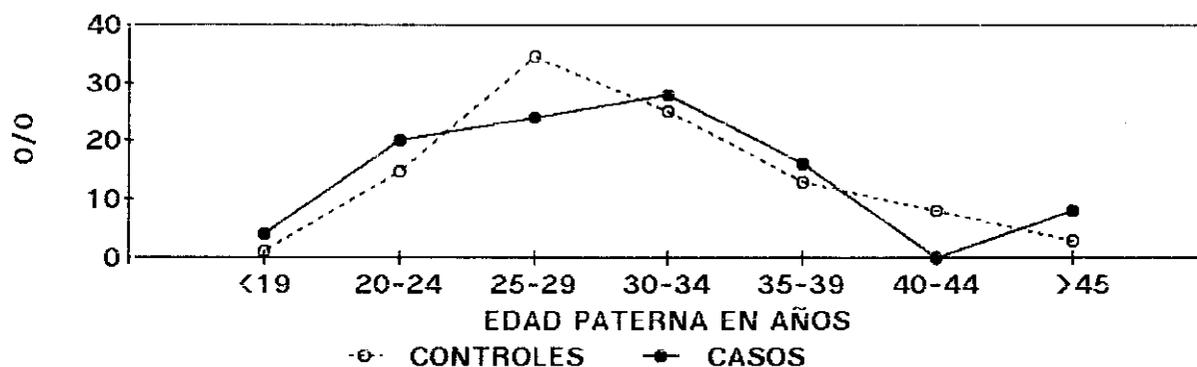
N.M.C.MENOR. INTERVALOS EDAD PATERNA

$\bar{\chi}^2=13,15 / p<0,025$



N.M.C.GIGANTE. INTERVALOS EDAD PATERNA

$\bar{\chi}^2=7,91 / p>0,2$



NEVUS PALIDO. INTERVALOS EDAD PATERNA

$\bar{\chi}^2=5,39 / P>0,4$

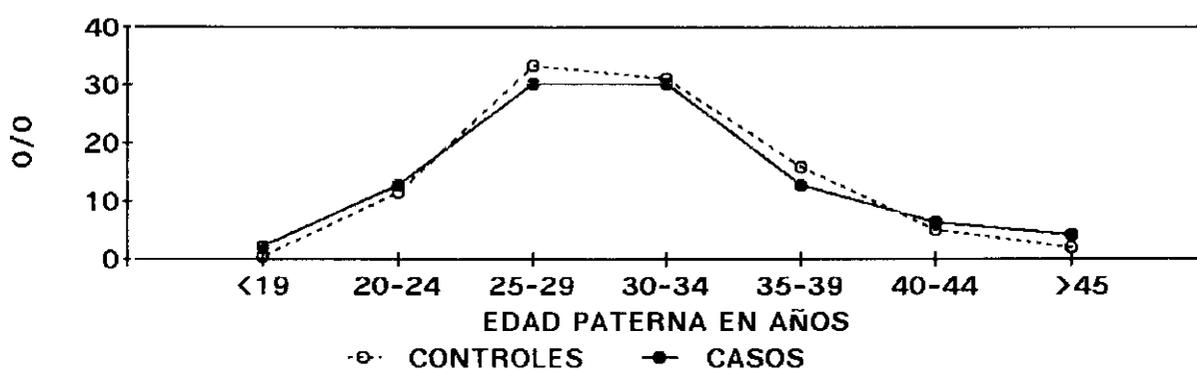
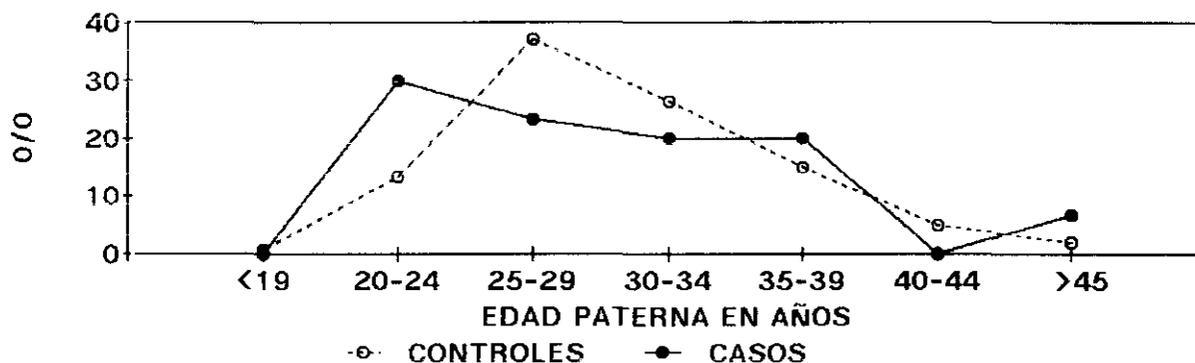


Gráfico 33: Distribución de la media de edad paterna de los casos con distintos tipos de nevus y la de sus controles, en intervalos de 5 años.

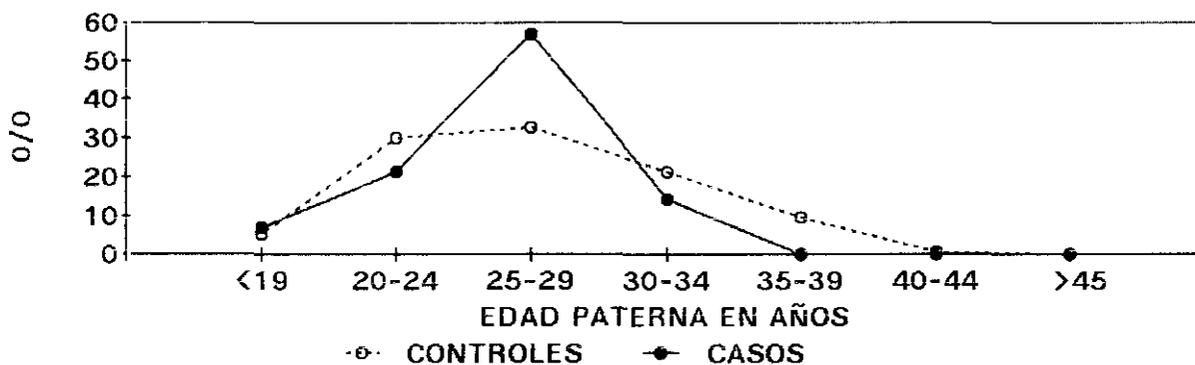
M.C.C.-L. INTERVALOS EDAD PATERNA

$\bar{X}^2=14,17 / p<0,05$



NEVUS SPILUS. INTERVALOS EDAD PATERNA

$\bar{X}^2=3,33 / p>0,7$



NEVUS AZUL. INTERVALOS DE EDAD PATERNA

$\bar{X}^2=2,62 / p>0,8$

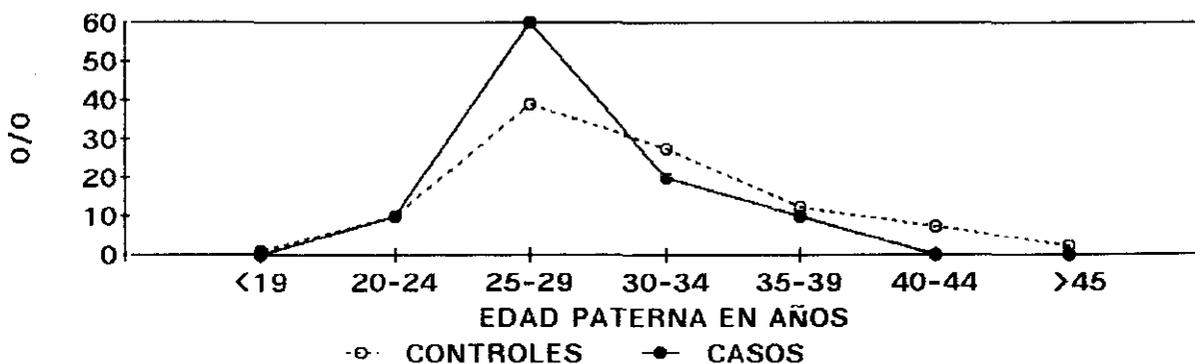


Gráfico 34: Distribución de la media de edad paterna de los casos con distintos tipos de nevus y la de sus controles, en intervalos de 5 años.

TABLA 61

EDAD PATERNA DE LOS CASOS CON MANCHAS ACROMICAS.

EDAD PATERNA		N	MEDIA	D.S.	t	p=
ACROMIA	casos	43	30,32	5,73	0,02	0,99
	controles	860	30,30	5,73		

ACROMIAS. INTERVALOS DE EDAD PATERNA

$\bar{\chi}^2=5,12 / p>0,5$

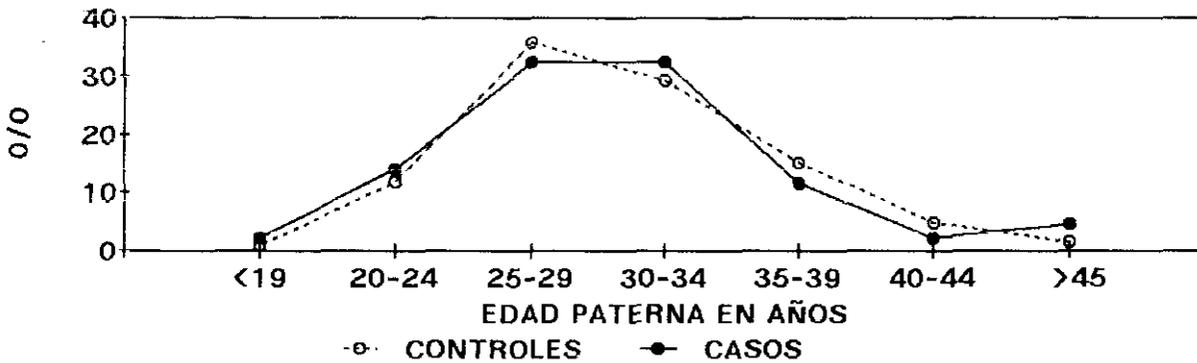


Gráfico 35: Distribución de la media de edad paterna de los casos con Acromias y la de sus controles, en intervalos de 5 años.

4.6.3. Consanguinidad

En la *Tabla 62* se muestran los resultados del estudio de la consanguinidad entre los progenitores para casos y controles. El análisis se ha efectuado calculando la Odds Ratio (OR), que nos informa del riesgo que existe para tener un hijo con alguna de las DCL, si los progenitores son consanguíneos. La única diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$) se obtuvo para el **Nevus Melanocítico Congénito Menor**, que presenta un valor de $OR= 0,26$.

Es decir, que los niños con ese tipo de nevus tienen menor frecuencia de padres consanguíneos. En otras palabras que la

TABLA 62
CONSANGUINIDAD

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	11	543			
	contr.	156	5.777	0,75	0,38-1,43	0,43
A.INMADURO	casos	2	102			
	contr.	45	1.662	0,72	0,08-2,84	0,89
A.TELANG.	casos	1	35			
	contr.	28	840	0,86	0,02-5,51	0,73
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	4	486			
	contr.	158	5.051	0,26	0,08-0,74	0,007 *
N.M.C.GIGA.	casos	1	24			
	contr.	21	327	0,65	0,02-4,41	0,55
N.PALIDO	casos	1	45			
	contr.	31	707	0,51	0,01-3,19	0,42
N.SPILUS	casos	1	13			
	contr.	3	151	9,00	0,16-119,31	0,14
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	2	42			
	contr.	17	856	2,40	0,26-10,63	0,23
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:controles						

consanguinidad se relaciona inversamente con la aparición de esta DCL. En el resto de los tipos de DCL no se han hallado niveles de

significación estadística. No hemos observado ningún niño con Nevus Azul hijo de progenitores consanguíneos.

4.6.4. Prerrecurrencia

En las tablas siguientes estudiamos la existencia en la familia de otros individuos con el mismo tipo de DCL en niños afectados y controles.

En la *Tabla 63* se cuantifica el riesgo (OR) de la existencia de parientes afectados con *cualquiera de los tipos de DCL* que estudiamos. Tanto globalmente como en los diferentes niveles de parentesco, habría más riesgo de nacer con una DCL cuando está presente en familiares (todas las OR están muy por encima de la unidad y son muy significativas).

Las siguientes tablas nos muestran lo mismo para cada tipo de DCL por separado. La *Tabla 64* para el **Angioma Maduro**, muestra lo mismo que hemos observado en la *Tabla anterior* para cualquier tipo de DCL. En la *Tabla 65* estudiamos el riesgo de la existencia de parientes afectados con **Angioma Inmaduro** cuando los niños nacen con ese mismo tipo de mancha, observándose OR muy elevadas y estadísticamente también significativas. Lo mismo observamos para niños afectados por el **Angioma Telangiectásico**, con parientes que también lo tienen (*Tabla 66*). Igualmente ocurre con los niños con diferentes tipos de Nevus: **Melanocítico Congénito Menor** (*Tabla 67*), **Melanocítico Congénito Gigante** (*Tabla 68*), **Mancha color Café con Leche** (*Tabla 69*), **Nevus Spilus** (*Tabla 70*), **Nevus Azul** (*Tabla 71*) y **Mancha Acrómica** (*Tabla 72*). Debe hacerse notar la ausencia de familiares afectados de **Nevus Pálido**, lo que se debe atribuir al hecho de que se trata de un tipo de DCL poco llamativo que suele desaparecer con el paso del tiempo, por lo que tiene poca oportunidad de ser evocado en familiares cuando se efectúan las entrevistas.

TABLA 63
PRERRECURRENCIA EN DCL: TODOS LOS TIPOS

DCL (todas)		SI	NO	OR	LC 95%	p (Fisher)																																														
TOTAL	casos	385	230	167,79	133,02-211,75	0,0000000																																														
	contr.	159	15.938				SOLO PADRES	casos	127	488	55,60	40,79-75,83	0,0000000	contr.	75	16.022	SOLO HERMANOS	casos	44	571	58,99	33,91-103,30	0,0000000	contr.	21	16.076	PADRES Y HERMANOS	casos	20	595	-	-	0,0000000	contr.	0	16.097	TIOS	casos	94	521	90,52	59,01-139,42	0,0000000	contr.	32	16.065	PRIMOS	casos	100	515	119,83	75,70-190,84
SOLO PADRES	casos	127	488	55,60	40,79-75,83	0,0000000																																														
	contr.	75	16.022				SOLO HERMANOS	casos	44	571	58,99	33,91-103,30	0,0000000	contr.	21	16.076	PADRES Y HERMANOS	casos	20	595	-	-	0,0000000	contr.	0	16.097	TIOS	casos	94	521	90,52	59,01-139,42	0,0000000	contr.	32	16.065	PRIMOS	casos	100	515	119,83	75,70-190,84	0,0000000	contr.	26	16.045						
SOLO HERMANOS	casos	44	571	58,99	33,91-103,30	0,0000000																																														
	contr.	21	16.076				PADRES Y HERMANOS	casos	20	595	-	-	0,0000000	contr.	0	16.097	TIOS	casos	94	521	90,52	59,01-139,42	0,0000000	contr.	32	16.065	PRIMOS	casos	100	515	119,83	75,70-190,84	0,0000000	contr.	26	16.045																
PADRES Y HERMANOS	casos	20	595	-	-	0,0000000																																														
	contr.	0	16.097				TIOS	casos	94	521	90,52	59,01-139,42	0,0000000	contr.	32	16.065	PRIMOS	casos	100	515	119,83	75,70-190,84	0,0000000	contr.	26	16.045																										
TIOS	casos	94	521	90,52	59,01-139,42	0,0000000																																														
	contr.	32	16.065				PRIMOS	casos	100	515	119,83	75,70-190,84	0,0000000	contr.	26	16.045																																				
PRIMOS	casos	100	515	119,83	75,70-190,84	0,0000000																																														
	contr.	26	16.045																																																	

TABLA 64
ANGIOMA MADURO. PRERRECURRENCIA

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p (Fisher)																																														
TOTAL	casos	100	454	18,45	13,24-25,73	0,0000000																																														
	contr.	70	5.863				SOLO PADRES	casos	35	519	17,33	9,87-30,55	0,0000000	contr.	23	5.910	SOLO HERMANOS	casos	24	530	33,54	14,28-81,47	0,0000000	contr.	8	5.925	PADRES + HERM.	casos	5	549	13,50	3,15-59,81	0,0004	contr.	4	5.929	TIOS	casos	23	531	21,37	10,12-45,80	0,0000000	contr.	12	5.921	PRIMOS	casos	13	541	6,17	2,94-12,80
SOLO PADRES	casos	35	519	17,33	9,87-30,55	0,0000000																																														
	contr.	23	5.910				SOLO HERMANOS	casos	24	530	33,54	14,28-81,47	0,0000000	contr.	8	5.925	PADRES + HERM.	casos	5	549	13,50	3,15-59,81	0,0004	contr.	4	5.929	TIOS	casos	23	531	21,37	10,12-45,80	0,0000000	contr.	12	5.921	PRIMOS	casos	13	541	6,17	2,94-12,80	0,000004	contr.	23	5.910						
SOLO HERMANOS	casos	24	530	33,54	14,28-81,47	0,0000000																																														
	contr.	8	5.925				PADRES + HERM.	casos	5	549	13,50	3,15-59,81	0,0004	contr.	4	5.929	TIOS	casos	23	531	21,37	10,12-45,80	0,0000000	contr.	12	5.921	PRIMOS	casos	13	541	6,17	2,94-12,80	0,000004	contr.	23	5.910																
PADRES + HERM.	casos	5	549	13,50	3,15-59,81	0,0004																																														
	contr.	4	5.929				TIOS	casos	23	531	21,37	10,12-45,80	0,0000000	contr.	12	5.921	PRIMOS	casos	13	541	6,17	2,94-12,80	0,000004	contr.	23	5.910																										
TIOS	casos	23	531	21,37	10,12-45,80	0,0000000																																														
	contr.	12	5.921				PRIMOS	casos	13	541	6,17	2,94-12,80	0,000004	contr.	23	5.910																																				
PRIMOS	casos	13	541	6,17	2,94-12,80	0,000004																																														
	contr.	23	5.910																																																	

TABLA 65
ANGIOMA INMADURO. PRERRECURRENCIA

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p (Fisher)
TOTAL	casos	17	87	55,39	13,06-99,85	0,000000
	contr.	6	1.701			
SOLO PADRES	casos	2	102	16,72	1,67-167,36	0,01
	contr.	2	1.705			
SOLO HERMANOS	casos	3	101	25,32	3,41-218,85	0,01
	contr.	2	1.795			
PADRES + HERM.	casos	5	549	12,59	2,94-55,78	0,005
	contr.	4	5.529			
TIOS	casos	23	81	40,11	18,31-89,03	0,000000
	contr.	12	1.695			
PRIMOS	casos	13	91	10,46	4,83-22,41	0,000000
	contr.	23	1.684			

TABLA 66
ANGIOMA TELANGIECTASICO. PRERRECURRENCIA

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p (Fisher)
TOTAL	casos	8	28	31,71	9,62-98,57	0,000000
	contr.	8	860			
SOLO PADRES	casos	2	34	10,15	1,31-62,18	0,02
	contr.	5	663			
SOLO HERMANOS	casos	1	35	-	-	0,05
	contr.	0	668			
TIOS	casos	5	31	35,75	7,01-199,59	0,00001
	contr.	3	665			

TABLA 67
NEVUS MELANOCITICO CONGENITO MENOR. PRERRECURRENCIA

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p (Fisher)
TOTAL	casos	213	277	84,48	59,49-120,24	0,0000000
	contr.	47	5.163			
SOLO PADRES	casos	65	425	36,06	21,50-60,91	0,0000000
	contr.	22	5.187			
SOLO HERMANOS	casos	11	479	13,27	5,09-34,92	0,0000000
	contr.	9	5.200			
PADRES Y HERMANOS	casos	11	479	39,05	10,31-180,29	0,0000000
	contr.	3	5.206			
TIOS	casos	50	440	53,70	26,82-110,07	0,0000000
	contr.	11	5.198			
PRIMOS	casos	76	414	477,94	115,13-2.821,35	0,0000000
	contr.	2	5.207			

TABLA 68
NEVUS MELANOCITICO CONGENITO GIGANTE. PRERRECURRENCIA

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p (Fisher)
TOTAL	casos	3	22	47,32	4,11-1.233,30	0,0000000
	contr.	1	347			
TIOS	casos	1	22	-	-	0,06
	contr.	0	348			
PRIMOS	casos	2	23	30,17	2,03-87,88	0,01
	contr.	1	347			

TABLA 69
MANCHA COLOR CAFE CON LECHE. PRERRECURRENCIA

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p (Fisher)																																				
TOTAL	casos	11	19	32,95	11,55-94,95	0,000000																																				
	contr.	11	626				SOLO PADRES	casos	6	24	19,31	5,42-68,01	0,00001	contr.	8	625	PADRES Y HERMANOS	casos	1	29	21,55	0,0-812,48	0,08	contr.	1	625	TIOS	casos	3	27	69,44	6,12-1.793,68	0,00003	contr.	1	625	PRIMOS	casos	1	29	-	-
SOLO PADRES	casos	6	24	19,31	5,42-68,01	0,00001																																				
	contr.	8	625				PADRES Y HERMANOS	casos	1	29	21,55	0,0-812,48	0,08	contr.	1	625	TIOS	casos	3	27	69,44	6,12-1.793,68	0,00003	contr.	1	625	PRIMOS	casos	1	29	-	-	0,04	contr.	0	626						
PADRES Y HERMANOS	casos	1	29	21,55	0,0-812,48	0,08																																				
	contr.	1	625				TIOS	casos	3	27	69,44	6,12-1.793,68	0,00003	contr.	1	625	PRIMOS	casos	1	29	-	-	0,04	contr.	0	626																
TIOS	casos	3	27	69,44	6,12-1.793,68	0,00003																																				
	contr.	1	625				PRIMOS	casos	1	29	-	-	0,04	contr.	0	626																										
PRIMOS	casos	1	29	-	-	0,04																																				
	contr.	0	626																																							

TABLA 70
NEVUS SPILUS. PRERRECURRENCIA

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p (Fisher)																										
TOTAL	casos	12	2	1.056,60	109,0-17.960,4	0,000000																										
	contr.	2	352				SOLO PADRES	casos	6	8	264,76	25,73-6.595,53	0,000000	contr.	1	353	SOLO HERMANOS	casos	2	12	58,84	3,77-1.774,2	0,003	contr.	1	353	PADRES + HERM.	casos	1	13	-	-
SOLO PADRES	casos	6	8	264,76	25,73-6.595,53	0,000000																										
	contr.	1	353				SOLO HERMANOS	casos	2	12	58,84	3,77-1.774,2	0,003	contr.	1	353	PADRES + HERM.	casos	1	13	-	-	0,03	contr.	0	354						
SOLO HERMANOS	casos	2	12	58,84	3,77-1.774,2	0,003																										
	contr.	1	353				PADRES + HERM.	casos	1	13	-	-	0,03	contr.	0	354																
PADRES + HERM.	casos	1	13	-	-	0,03																										
	contr.	0	354																													

TABLA 71
NEVUS AZUL. PRERRECURRENCIA

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p (Fisher)
TOTAL	casos	6	4	65,25	10,59-470,22	0,000007
	contr.	4	174			
SOLO PADRES	casos	4	10	23,32	3,70-158,59	0,0005
	contr.	3	175			

TABLA 72
MANCHA ACROMICA. PRERRECURRENCIA

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p (Fisher)
TOTAL	casos	14	30	40,27	15-28-107,63	0,000000
	contr.	10	863			
SOLO PADRES	casos	7	37	20,54	6,27-66,44	0,00004
	contr.	8	865			
SOLO HERMANOS	casos	1	43	-	-	0,04
	contr.	0	873			
PADRES + HERM.	casos	2	42	-	-	0,002
	contr.	0	873			
TIOS	casos	3	41	31,87	4,19-281,42	0,00009
	contr.	2	871			
SOBRINOS	casos	1	42	-	-	0,04
	contr.	0	873			

En **resumen**: de los resultados obtenidos del estudio de la edad materna y paterna, podemos asumir que no hay diferencias significativas entre el grupo de recién nacidos afectados por DCL y el de los controles, pues aunque el **Angioma Maduro** parece observarse en niños cuyas madres y padres tienen una edad superior a la de los del grupo de controles, la significación estadística en realidad muy pequeña en lo referente a la edad materna y en lo relativo a la edad paterna, lo más probable es que el mayor nivel de significación podría deberse al efecto de la edad materna, pues los padres son más añosos que las madres en la mayor parte de los casos.

No hemos detectado mayor riesgo de nacer con DCL en **general** para los hijos de progenitores consanguíneos. En el caso de los niños afectados por **Nevus Melanocítico Congénito Menor** observamos que la consanguinidad se relaciona a la inversa con la aparición de este tipo de mancha, lo que probablemente sería debido a un modelo dominante.

La prerreurrencia de DCL en familiares de recién nacidos afectados de ellas es significativamente mayor que en controles en todos los tipos de DCL, excepción hecha del **Nevus Pálido**, que por ser una mancha efímera es difícil de observar en adultos de raza caucasiana, lo que hace también difícil la observación en parientes y por tanto no es posible, con nuestro método de trabajo, conocer la magnitud de su prerreurrencia en familiares, tanto de los casos como de los controles.

Del análisis de las variables de familiaridad, como son Consanguinidad y Prerreurrencia, se deduce la existencia de un importante control genético para la aparición de las DCL en general, que en la mayoría de los casos, si no en todos, puede corresponder a un modelo de herencia autosómico dominante.

4.7. ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO

En este apartado vamos a analizar una serie de variables que podrían relacionarse con la aparición de estos defectos congénitos. Para alguna de ellas como confirmación de hallazgos previamente descritos en la literatura (utilización de hormonas sexuales durante en embarazo), para otras como elaboración de hipótesis por tratarse de agentes teratógenos conocidos (enfermedades agudas o crónicas maternas durante la gestación, exposición a medicamentos, a tóxicos o a diferentes agentes físicos) y otros como situaciones que nos informan sobre la existencia de algún agente de riesgo para la vida y el desarrollo embrionario, como la metrorragia.

4.7.1. Metrorragia

La *Tabla 73* nos muestra el número de niños afectados por las distintas DCL en cuya gestación se produjo metrorragia y lo mismo para sus controles. Llama la atención que los recién nacidos de madres que padecieron metrorragia tienen 2,93 veces más riesgo de nacer afectados por **Angioma Telangiectásico** ($p=0,01$).

En el resto de los diferentes tipos de DCL no se observó metrorragia de forma significativa.

4.7.2. Utilización de hormonas sexuales durante la gestación

En la *Tabla 74* podemos observar la relación existente entre la exposición a hormonas sexuales durante la gestación y los casos con DCL y sus controles. En el **Angioma Telangiectásico** se observó un riesgo estadísticamente significativo de 5,32 ($p= 0,005$) como también se observó para la metrorragia (*Tabla 73*), lo que no es extraño ya que las madres con metrorragia se someten frecuentemente a tratamiento con hormonas sexuales.

TABLA 73

D.C.L. METRORRAGIA EN CUALQUIER MOMENTO DE LA GESTACION.

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	65	482			
	contr.	575	5.263	1,23	0,93-1,63	0,14
A.INMADURO	casos	14	90			
	contr.	146	1.546	1,65	0,87-3,06	0,13
A.TELANG.	casos	9	26			
	contr.	87	736	2,93	1,23-6,80	0,01 *
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	49	534			
	contr.	435	4.579	0,97	0,73-1,29	0,88
N.M.C.GIGA.	casos	3	22			
	contr.	30	309	1,40	0,25-5,09	0,86
N.PALIDO	casos	7	38			
	contr.	81	600	1,36	0,54-3,32	0,62
M.C.C.-L.	casos	2	28			
	contr.	57	563	0,71	0,11-3,16	0,47
N.SPILUS	casos	3	11			
	contr.	35	319	2,49	0,52-10,28	0,16
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	5	39			
	contr.	86	781	1,16	0,39-3,19	0,79
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:controles						

TABLA 74

D.C.L. EXPOSICION A HORMONAS SEXUALES DURANTE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	26	521	1,17	0,75-1,79	0,53
	contr.	238	5.560			
A.INMADURO	casos	3	97	0,86	0,17-2,73	0,96
	contr.	58	1.619			
A.TELANG.	casos	5	30	5,32	1,66-16,00	0,005 *
	contr.	25	798			
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	21	463	1,04	0,64-1,67	0,96
	contr.	213	4.880			
N.M.C.GIGA.	casos	3	22	3,39	0,57-13,61	0,16
	contr.	13	323			
N.PALIDO	casos	4	41	1,49	0,37-4,41	0,67
	contr.	42	641			
M.C.C.-L.	casos					
	contr.					
N.SPILUS	casos	2	12	5,73	0,55-31,42	0,1
	contr.	10	344			
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	1	43	0,78	0,02-4,99	0,82
	contr.	25	836			
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:controles						

Estas dos variables podrían estar influenciando una sobre la otra, confundiendo el resultado.

El tratamiento que hemos utilizado para controlar el efecto de confusión entre estas dos variables es la estratificación de una por la otra. En las tablas siguientes vamos a mostrar los resultados del análisis estratificando metrorragia por exposición y no exposición a hormonas sexuales durante el embarazo y viceversa. En ellas (Tablas 75 y 76) hemos situado en la parte alta las tablas de 2X2, para cada estrato, con su valor de OR, los límites de confianza al 95% y la significación estadística para cada una de ellas.

En la Tabla 75 estudiamos la metrorragia sufrida por las madres de niños que nacieron afectados por Angioma Telangiectásico aislado y las de sus controles, estratificando por exposición a hormonas sexuales durante la gestación. En la parte inferior de la tabla, con el objeto de facilitar la comprensión de los datos, hemos incluido el análisis global de los resultados, obtenido previamente sin tener en cuenta la estratificación.

Observamos que en el estrato correspondiente a las madres que consumieron hormonas sexuales en cualquier momento de la gestación, la metrorragia implica un riesgo de 2,67 para la aparición de Angioma Telangiectásico, pero este resultado no alcanza significación estadística ($p=0,62$). En el estrato de madres que no consumieron hormonas sexuales (estrato "Hormonas Sexuales No"), obtenemos resultados muy similares, con un riesgo de 2,02 y también sin significación estadística ($p=0,1$). El riesgo promedio OR_{M-H} , es decir: el riesgo que tendría la metrorragia per se, una vez controlado el posible efecto de la ingesta de hormonas sexuales, es también similar en su magnitud ($OR_{M-H}=2,14$) y aunque el valor del riesgo es similar al global, pierde la significación estadística ($p=0,1$). Podemos concluir que la asociación encontrada inicialmente parece deberse al efecto confusor que aporta su estrecha relación con la ingesta de hormonas sexuales.

TABLA 75

EXPOSICION A METRORRAGIA EN CUALQUIER MOMENTO DE LA GESTACION:
RIESGO PARA EL ANGIOMA TELANGIECTASICO AISLADO
(ESTRATIFICANDO POR EXPOSICION A HORMONAS SEXUALES)

FACTOR		METRORRAGIA		
		SI	NO	
HORM. SEXUALES SI	CASOS	4	1	OR=2,67 (0,21-72,66) p=0,62
	CONTROLES	15	10	
HORM. SEXUALES NO	CASOS	5	25	OR=2,02 (0,66-5,77) p=0,1
	CONTROLES	72	726	
OR _(M-H) =2,14		(0,77-5,52)		p=0,1
GLOBAL	CASOS	9	26	OR _(M-H) =2,93 (1,23-6,80) p=0,01 *
	CONTROLES	87	736	

En la *Tabla 76*, elaborada como la anterior, estratificamos por metrorragia al grupo de gestantes con hijos afectados por Angioma Telangiectásico que han consumido hormonas sexuales durante el embarazo.

Las madres que tuvieron metrorragia muestran una OR de 3,48 y las que no la padecieron de 2,90. Ambos valores son muy próximos, pero no son estadísticamente significativos. El valor promedio de OR_{M-H} es igual a 3,56, también similar al global ($OR_{M-H}=5,32$) y en y muy significativa. Podemos asumir que la asociación entre exposición a hormonas sexuales por las gestantes y la presencia de Angioma Telangiectásico en sus hijos no está confundida por la presencia de metrorragia.

TABLA 76

EXPOSICION A HORMONAS SEXUALES EN CUALQUIER MOMENTO DE LA GESTACION: RIESGO PARA EL ANGIOMA TELANGIECTASICO AISLADO (ESTRATIFICANDO POR EXPOSICION A METRORRAGIA)

FACTOR		HORM. SEXUALES		
		SI	NO	
METRORRAGIA SI	CASOS	4	5	OR=3,48 (0,75-19,43) p=0,07
	CONTROLES	15	72	
METRORRAGIA NO	CASOS	1	25	OR=2,90 (0,06-21,85) p=0,3
	CONTROLES	10	726	
OR (M-H)=3,56 (0,93-12,50)		(0,93-12,50)		p=0,06
GLOBAL	CASOS	5	30	OR (M-H)=5,32 (1,66-16,00) p=0,005 *
	CONTROLES	25	798	

4.7.3. Exposición a anovulatorios antes de la gestación

La Tabla 77 muestra el uso de anovulatorios antes de la gestación en niños afectados por las distintas DCL y sus controles. En ningún tipo de aquellas se han observado diferencias significativas. Tampoco aquí se detectó ningún caso de **Nevus Azul**.

TABLA 77
D.C.L. UTILIZACION DE ANOVULATORIOS ANTES DE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	157	72			
	contr.	1.397	783	1,22	0,91-1,96	0,2
A.INMADURO	casos	25	16			
	contr.	399	146	0,57	0,28-1,18	0,13
A.TELANG.	casos	14	4			
	contr.	218	117	1,88	0,57-8,00	0,59
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	136	59			
	contr.	1.271	567	1,03	0,74-1,44	0,92
N.M.C.GIGA.	casos	6	3			
	contr.	57	56	1,96	0,39-12,67	0,55
N.PALIDO	casos	14	10			
	contr.	213	74	0,49	0,19-1,28	0,14
M.C.C.-L.	casos	10	2			
	contr.	316	56	2,06	0,42-19,86	0,54
N.SPILUS	casos	2	5			
	contr.	90	103	0,46	0,04-2,89	0,57
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	8	10			
	contr.	238	181	0,61	0,20-1,75	0,42
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:controles						

4.7.4. Enfermedades crónicas maternas

La *Tabla 78* nos muestra los casos con DCL cuyas madres padecen **Diabetes crónica** y sus correspondientes controles. El **Nevus Pálido** presenta un OR de 7,94, lo que parece indicar que las madres diabéticas crónicas tienen casi 8 veces más riesgo de tener hijos con **Nevus Pálido** que aquellas que no padecen diabetes, pero sólo hay un caso expuesto por lo que esta diferencia no alcanza significación estadística ($p=0,43$). El resto de las DCL no registró ningún caso de diabetes crónica materna en sus historias, salvo el caso del **Angioma Maduro**, carente de significación estadística.

TABLA 78

D.C.L. DIABETES CRONICA MATERNA (DESDE ANTES DE LA GESTACION)

MANCHA		SI	NO	OR	p=
ANGIOMAS					
A.MADURO	casos	1	488	1,32	0,73
	contr.	8	5.134		
NEVUS					
N.PALIDO	casos	1	44	7,94	0,43
	contr.	2	699		
contr.:controles					

La *Tabla 79* muestra el análisis de la **Epilepsia materna** como factor de riesgo para las DCL. Tan solo se observaron casos afectados de **Angioma Maduro** y de **Nevus Melanocítico Congénito Menor** con madres afectas de **Epilepsia**, y en ninguno de ellos fueron significativas las diferencias con los controles.

TABLA 79
D.C.L. EPILEPSIA MATERNA (DESDE ANTES DE LA GESTACION)

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	3	548			
	contr.	23	5.839	1,39	0,33-4,87	0,85
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	3	486			
	contr.	15	5.127	2,11	0,48-7,76	0,43
contr.:controles						

En la *Tabla 80*, referente al análisis de riesgo de DCL en hijos de madres afectas de cardiopatía, tan solo se han observado casos de **Angioma Maduro**, **Angioma Inmaduro** y **Nevus Melanocítico Congénito Menor**. En ninguno de ellos se observaron diferencias significativas con los controles.

En la *Tabla 81* analiza el **Asma materno** como factor de riesgo para las DCL. Se observaron casos de madres enfermas de Asma en recién nacidos con **Angioma Maduro**, **Nevus Melanocítico Congénito Menor** y **Nevus Pálido**, pero ninguno de ellos muestra diferencias significativas entre casos y controles.

La *Tabla 82* agrupa el resto de las enfermedades crónicas maternas registradas en relación con DCL. Las madres que padecieron alguna de estas enfermedades crónicas tienen algo más de 2 veces más riesgo de tener hijos con **Angioma Inmaduro** (OR=2,09) y **Nevus Pálido** (OR=2,49), en ambos casos con el mismo nivel de significación estadística (p=0,01). También observamos en el mismo nivel de significación al **Angioma Telangiectásico**, pero

TABLA 80

D.C.L. CARDIOPATIA MATERNA

MANCHA		SI	NO	OR	p=
ANGIOMAS					
A. MADURO	casos	1	550	0,89	0,69
	contr.	12	5.850		
A. INMADURO	casos	1	103	3,29	0,30
	contr.	5	1.693		
NEVUS					
N.M.C.MENOR	casos	1	488	1,32	0,55
	contr.	8	5.134		
contr.:controles					

TABLA 81

D.C.L. ASMA CRONICO MATERNO

MANCHA		SI	NO	OR	p=
ANGIOMAS					
A. MADURO	casos	1	550	0,39	0,54
	contr.	27	5.837		
NEVUS					
N.M.C.MENOR	casos	1	488	0,62	0,95
	contr.	17	5.125		
N. PALIDO	casos	1	44	5,21	0,22
	contr.	3	688		
contr.:controles					

TABLA 82

D.C.L. OTRAS ENFERMEDADES CRONICAS MATERNAS

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	54	497	1,08	0,80-1,46	0,66
	contr.	536	5.530			
A.INMADURO	casos	17	87	2,09	1,13-3,66	0,01 *
	contr.	145	1.553			
A.TELANG.	casos	1	35	0,11	0,01-0,79	0,01 *
	contr.	51	199			
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	41	448	0,96	0,68-1,36	0,89
	contr.	446	4.698			
N.M.C.GIGA.	casos	1	24	0,44	0,01-2,90	0,36
	contr.	30	316			
N.PALIDO	casos	10	35	2,49	1,05-5,42	0,01 *
	contr.	71	620			
M.C.C.-L.	casos	4	26	2,36	0,57-7,29	0,12
	contr.	38	582			
N.SPILUS	casos	1	13	0,59	0,01-4,10	0,5
	contr.	41	312			
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	1	42	0,29	0,01-1,79	0,16
	contr.	65	803			
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:controles						

con una OR de 0,11 con límites de confianza al 95% entre 0,01 y 0,79, lo que implica un efecto protector. En el resto de los casos no se hallaron diferencias significativas. No obstante, dados los niveles de significación, la gran cantidad de análisis que estamos haciendo y que esta tabla engloba una exposición que es muy heterogénea no podemos descartar totalmente la hipótesis nula. Quedan, pues, estos resultados como hipótesis de continuación.

4.7.5. Enfermedades agudas maternas

La *Tabla 83* nos muestra la **Gripe**, padecida por las madres en cualquier momento de la gestación, como factor de riesgo de DCL. Se trata de un proceso muy frecuente en la población general y por tanto se ha observado en todos los tipos de DCL, sin embargo tan solo en dos de ellos se observaron diferencias significativas: en el **Angioma Maduro** (OR=1,32; p=0,01) y en el **Nevus Melanocítico Congénito Menor** (OR: 1,34; p=0,01), pero con niveles del 1%. Cuando limitamos el análisis al **primer trimestre** desaparece la significación (*Tabla 84*) en todos los casos.

La *Tabla 85* muestra la **Varicela materna** durante la gestación en casos y controles. Tan solo se observó un caso de **Nevus Melanocítico Congénito Menor** cuya madre contrajo Varicela durante el embarazo. Las diferencias no son significativas.

La *Tabla 86* aglutina en un solo grupo todas las demás **enfermedades agudas maternas durante la gestación** (registradas en el ECEMC en relación con DCL), como posibles factores de riesgo para DCL. Se observó para el **Nevus Azul** una diferencia significativa (OR: 5,61 ; p=0,01), lo que significa que las madres que han enfermado de algún padecimiento agudo durante la gestación tienen 5,6 veces más riesgo de tener hijos con **Nevus Azul** que aquellas que no lo tuvieron, sin embargo es un dato poco signifi-

TABLA 83

D.C.L. GRIPE MATERNA EN CUALQUIER MOMENTO DE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	109	434	1,32	1,05-1,66	0,01 *
	contr.	903	4745			
A.INMADURO	casos	17	87	1,15	0,63-1,98	0,72
	contr.	245	1.436			
A.TELANG.	casos	8	28	1,23	0,47-2,83	0,77
	contr.	160	688			
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	104	377	1,34	1,06-1,70	0,01 *
	contr.	854	4.162			
N.M.C.GIGA.	casos	2	13	1,35	0,14-6,32	0,47
	contr.	35	306			
N.PALIDO	casos	10	35	0,96	0,41-1,03	0,94
	contr.	157	526			
M.C.C.-L.	casos	5	25	1,25	0,36-3,44	0,41
	contr.	85	130			
N.SPILUS	casos	3	11	1,25	0,22-4,92	0,47
	contr.	63	289			
N.AZUL	casos	1	9	0,62	0,01-4,79	0,54
	contr.	27	150			
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	6	38	0,90	0,30-2,20	0,97
	contr.	129	732			
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:controles						

TABLA 84
D.C.L. GRIPE MATERNA DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
--------	--	----	----	----	--------	----

ANGIOMAS						
A. MADURO	casos	34	511			
	contr.	264	5.512	1,39	0,94-2,04	0,09
A. INMADURO	casos	5	97			
	contr.	61	1.610	1,36	0,42-3,46	0,32

NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	28	452			
	contr.	226	4.841	1,33	0,87-2,02	0,2
N.M.C.GIGA.	casos	1	24			
	contr.	10	326	1,36	0,03-10,29	0,55
N.PALIDO	casos	3	42			
	contr.	49	630	0,92	0,18-3,04	0,59
M.C.C.-L.	casos	2	28			
	contr.	30	582	1,39	0,15-5,95	0,44

ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	2	42			
	contr.	21	837	1,90	0,21-8,19	0,31

TABLA 85
D.C.L. VARICELA MATERNA DURANTE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
--------	--	----	----	----	--------	----

NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	1	484			
	contr.	7	5.052	1,50		0,51

N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/contr.:controles

TABLA 86
D.C.L. OTRAS ENFERMEDADES AGUDAS MATERNAS DURANTE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	183	364	1,25	1,03-1,51	0,02 *
	contr.	1.669	4.134			
A.INMADURO	casos	35	69	1,07	0,68-1,65	0,84
	contr.	562	1.139			
A.TELANG.	casos	13	23	1,85	0,87-3,91	0,12
	contr.	275	573			
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	161	324	1,07	0,87-1,31	0,53
	contr.	1.613	3.476			
N.M.C.GIGA.	casos	9	16	1,13	0,43-2,83	0,94
	contr.	113	228			
N.PALIDO	casos	17	28	1,32	0,66-2,56	0,47
	contr.	215	468			
M.C.C.-L.	casos	8	22	0,99	0,37-2,37	0,84
	contr.	165	450			
N.SPILUS	casos	5	9	0,88	0,23-3,01	0,95
	contr.	136	216			
N.AZUL	casos	7	3	5,61	1,21-34,54	0,01 *
	contr.	52	125			
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	10	34	0,86	0,37-1,82	0,82
	contr.	219	642			
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:controles						

cativo ya que el factor que estamos analizando es altamente heterogéneo y solo cuando el tamaño muestral lo permita deberá volver a ser analizado aguda incluido en él. En el resto no se hallaron diferencias significativas.

Se han investigado también **Rubeola, Hepatitis B y Sarampión**, pero no se han hallado casos con DCL cuyas madres padeciesen estas enfermedades.

4.7.6. Fármacos

En la *Tabla 87* se analiza la exposición a **fármacos antigripales** consumidos por las madres de los propósitos durante el embarazo. En ella podemos observar que las madres expuestas a este tipo de productos tienen 1,66 veces más riesgo de tener un hijo con **Angioma Maduro** que las que no consumieron dichos fármacos ($p=0,003$). Por otro lado se puede apreciar un efecto protector ($OR=0,36$) en recién nacidos de madres expuestas a fármacos antigripales durante la gestación, para nacer con **Nevus Melanocítico Congénito Menor**, efecto que es altamente significativo ($p=0,0000001$).

Ya hemos visto (*Tabla 83*) que la **gripe** padecida por las madres en cualquier momento de la gestación se asocia al riesgo de que sus hijos nazcan con **Angioma Maduro** y **Nevus Melanocítico Congénito Menor**. Teniendo en cuenta que las madres expuestas al virus gripal consumen frecuentemente fármacos antigripales podemos sospechar que estas dos variables pueden estar influenciándose una sobre la otra, confundiendo el resultado. El tratamiento que hemos utilizado para controlar este efecto de confusión es la estratificación de una por la otra.

TABLA 87
D.C.L. EXPOSICION A ANTIGRIPALES DURANTE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	44	499	1,66	1,18-2,34	0,003 *
	contr.	285	5.363			
A.INMADURO	casos	1	99	0,23	0,01-1,39	0,08
	contr.	99	1.605			
A.TELANG.	casos	4	31	2,53	0,62-7,65	0,09
	contr.	41	804			
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	27	454	0,36	0,23-0,54	0,0000001*
	contr.	719	4.297			
N.M.C.GIGA.	casos	1	24	1,51	0,03-11,74	0,51
	contr.	9	327			
N.PALIDO	casos	4	40	1,16	0,29-3,40	0,47
	contr.	54	628			
N.SPILUS	casos	1	29	0,73	0,02-4,78	0,61
	contr.	28	596			
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	2	42	1,00	0,11-4,10	0,60
	contr.	39	820			
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:controles						

En las *Tablas 88, 89, 90 y 91* vamos a mostrar los resultados del análisis, estratificando **gripe por exposición y no exposición a fármacos antigripales** durante el embarazo y viceversa, para lo cual hemos seguido la misma sistemática que empleamos en las *tablas 75 y 76* para estratificar metrorragia y exposición a hormonas sexuales durante la gestación.

En la *Tabla 88* estudiamos la **gripe** sufrida por las madres de niños que nacieron afectados por **Angioma Maduro** aislado y las de sus controles, estratificando por **exposición a fármacos antigripales** durante la gestación. Los resultados obtenidos tras la estratificación son los siguientes:

TABLA 88
EXPOSICION A GRIPE EN CUALQUIER MOMENTO DE LA GESTACION: RIESGO
PARA EL ANGIOMA MADURO AISLADO
(ESTRATIFICANDO POR EXPOSICION A FARMACOS ANTIGRIPALES)

FACTOR		GRIPE		
		SI	NO	
F. ANTIGRIPALES SI	CASOS	29	15	OR=0,81 (0,39-1,67) p=0,6
	CONTROLES	201	84	
F. ANTIGRIPALES NO	CASOS	80	419	OR=1,27 (0,98-1,64) p=0,07
	CONTROLES	702	4661	
OR _(M-H) =1,32		(0,94-1,54)		p=0,1
GLOBAL	CASOS	109	434	OR _(M-H) =1,32 (1,05-1,66) p=0,01 *
	CONTROLES	903	4745	

Observamos que en el estrato correspondiente a las madres que estuvieron expuestas a fármacos antigripales en cualquier momento de la gestación, la **gripe** no implica riesgo (OR=0,81; p=0,6) para la aparición de **Angioma Maduro** aislado, no alcanzando este dato significación estadística (p=0,6). En el estrato de madres que **no**

consumieron fármacos antigripales, obtenemos resultados muy similares, con un riesgo muy débil ($OR=1,27$) y también sin significación estadística ($p=0,07$). El riesgo promedio OR_{M-H} , es decir: el riesgo que implicaría la gripe, una vez controlado el posible efecto de la ingesta de fármacos antigripales, es también similar en su magnitud ($OR_{M-H}=1,32$) y aunque el valor del riesgo es igual al global, pierde la significación estadística ($p=0,1$). Podemos concluir que la asociación encontrada inicialmente parece deberse al efecto confusor que aporta su estrecha relación con la ingesta de fármacos antigripales.

En la Tabla 89, elaborada como la anterior, estudiamos al grupo de gestantes que ingirieron fármacos antigripales en cualquier momento de la gestación, cuyos hijos nacieron afectados por Angioma Maduro, estratificando por el grupo de estas madres que tuvieron gripe durante la gestación y por el de las que no la padecieron.

TABLA 89
EXPOSICION A FARMACOS ANTIGRIPALES EN CUALQUIER MOMENTO DE LA
GESTACION: RIESGO PARA EL ANGIOMA MADURO AISLADO
(ESTRATIFICANDO POR EXPOSICION A GRIPE)

FACTOR		FARMACOS ANTIGRIPALES		
		SI	NO	
GRIPE SI	CASOS	29	80	$OR=1,27$ (0,78-2,03) $p=0,3$
	CONTROLES	201	702	
GRIPE NO	CASOS	15	419	$OR=1,99$ (1,09-3,57) $p=0,02 *$
	CONTROLES	84	4661	
$OR_{(M-H)}=1,48$		(1,03-2,17)		$p=0,03 *$
GLOBAL	CASOS	44	499	$OR_{(M-H)}=1,66$ (1,18-2,34) $p=0,01 *$
	CONTROLES	285	5363	

Observamos que en el estrato correspondiente a las madres que tuvieron gripe en cualquier momento de la gestación, la exposición a los fármacos antigripales implica riesgo débil ($OR=1,27$) para la aparición de Angioma Maduro en sus hijos, no alcanzando este dato

significación estadística ($p=0,3$). En el estrato de madres que **no padecieron gripe**, obtenemos resultados muy similares, con un riesgo de 1,99, pero con significación estadística ($p=0,02$). El riesgo promedio OR_{M-H} , es decir: el riesgo que tendría la exposición a **fármacos antigripales** per se, una vez controlado el posible efecto de la **gripe**, es también similar en su magnitud ($OR_{M-H}=1,48$) al global ($OR=1,66$), siendo ambos estadísticamente significativos. Podemos concluir que la gripe no comporta efecto confusor en la relación encontrada inicialmente entre la ingestión de fármacos antigripales y riesgo de tener hijos con **Angioma Maduro** aislado, y aunque este riesgo es estadísticamente significativo, es débil ($OR=1,66$).

En la *Tabla 90* estudiamos la gripe sufrida por las madres de niños que nacieron afectados por **Nevus Melanocítico Congénito Menor** aislado y las de sus controles, estratificando por exposición a fármacos antigripales durante la gestación. En la parte inferior de la tabla, con el objeto de facilitar la comprensión de los datos, hemos incluido el análisis global de los resultados, obtenido previamente sin tener en cuenta la estratificación.

TABLA 90
EXPOSICION A GRIPE EN CUALQUIER MOMENTO DE LA GESTACION: RIESGO
PARA EL NEVUS MELANOCITICO CONGENITO MENOR
(ESTRATIFICANDO POR EXPOSICION A FARMACOS ANTIGRIPALES)

FACTOR		GRIPE		
		SI	NO	
F.ANTIGRIPALES SI	CASOS	22	5	OR=1,54 (0,53-4,84) p=0,5
	CONTROLES	208	73	
F.ANTIGRIPALES NO	CASOS	82	372	OR=1,40 (1,07-1,81) p=0,01 *
	CONTROLES	646	4089	
OR _(M-H) =1,34		(1,07-1,80)		p=0,007 *
GLOBAL	CASOS	104	377	OR _(M-H) =1,34 (1,06-1,70) p=0,01 *
	CONTROLES	854	4162	

Los resultados obtenidos tras la estratificación son los siguientes: entre las madres que padecieron **gripe**, la ingesta de **fármacos antigripales** representa un riesgo de 1,54 para que sus hijos nazcan con **Nevus Melanocítico Congénito Menor**, dato que no adquiere significación estadística ($p=0,5$). Ese riesgo es muy similar al de las madres no expuestas a los **fármacos antigripales** ($OR=1,40$), aunque este si es significativo ($p=0,01$). El riesgo promedio ($OR_{M-H}=1,34$), estadísticamente significativo ($p=0,007$), es igual al global, que también es significativo ($p=0,01$)..

Podemos concluir que la asociación de **gripe** materna en cualquier momento de la gestación y el riesgo de nacer con **Nevus Melanocítico Congénito Menor** no parece que se halle confundida por la ingestión de **fármacos antigripales**.

En la *Tabla 91*, elaborada como la anterior, estratificamos por **exposición, o no, a gripe** al grupo de gestantes con hijos afectados por **Nevus Melanocítico Congénito Menor** aislado que han ingerido **fármacos antigripales** en cualquier momento de la gestación. En el estrato correspondiente a las **madres expuestas a la gripe**, la OR es de 0,09 y es estadísticamente muy significativo ($p=0,0000001$). El valor de OR correspondiente al estrato de **madres que no padecieron gripe** es 0,75, y no es estadísticamente muy significativo. El valor promedio ($OR=0,15$; $p=0,0000001$) es muy similar al global ($OR=0,36$; $p=0,0000001$), y ambos expresan un efecto protector, no existiendo confusión con la existencia simultanea de gripe en este grupo de madres.

La *Tabla 92* nos muestra que solo se han detectado casos con **Angioma Maduro** y **Nevus Melanocítico Congénito Menor** cuyas madres ingirieron **antiepilépticos** durante la gestación. En ninguno de ellos se observan diferencias significativas.

TABLA 91
EXPOSICION A FARMACOS ANTIGRIPALES EN CUALQUIER MOMENTO DE LA
GESTACION: RIESGO PARA EL NEVUS MELANOCITICO CONGENITO MENOR
(ESTRATIFICANDO POR EXPOSICION A GRIPE)

FACTOR	FARMACOS ANTIGRIPALES			
	SI	NO		
GRIPE SI	CASOS	22	82	OR=0,09 (0,05-0,15) p=0,0000001 *
	CONTROLES	646	208	
GRIPE NO	CASOS	5	372	OR=0,75 (0,27-1,95) p=0,6
	CONTROLES	739	4089	
OR _(M-H) =0,15		(0,07-0,18)		p=0,000000001 *
GLOBAL	CASOS	27	454	OR _(M-H) =0,36 (0,23-0,54) p=0,0000001 *
	CONTROLES	719	4297	

TABLA 92

D.C.L. EXPOSICION A FARMACOS ANTIEPILEPTICOS DURANTE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	p=
ANGIOMAS					
A.MADURO	casos	3	543	2,13	0,19
	contr.	15	5.780		
NEVUS					
N.M.C.MENOR	casos	1	484	0,87	0,68
	contr.	12	p2 5.077		
contr.: controles.					

En la *Tabla 93* podemos observar la exposición de las madres a **fármacos antieméticos**, que tienen significativamente casi dos veces más riesgo que las no expuestas para tener hijos con **Angioma Inmaduro** (OR:1,97; $p < 0,005$).

4.7.7. Tóxicos

La *Tabla 94* nos muestra la exposición a **bebidas alcohólicas** por las madres de niños afectados con distintas DCL y sus controles. Para el **Angioma Maduro** se observan diferencias significativas, aunque con un riesgo bajo (OR: 1,31 ; $p < 0,007$). El resto no mostraron diferencias significativas. La *Tabla 95* muestra el **consumo de tabaco durante la gestación** en casos y controles. Al tratarse de un hábito muy difundido se ha observado en todos los tipos de DCL. En ningún caso los valores observados fueron significativamente diferentes a la unidad.

4.7.8. Factores físicos

En la *Tabla 96* podemos observar el análisis de la **hipertermia, padecida en cualquier momento de la gestación**, como factor de riesgo para las DCL. En ella observamos que existe 1,4 veces más riesgo de tener hijos con **Angioma Maduro** para las madres que la padecieron, aunque con un nivel de significación del 2%, que no permite rechazar totalmente la hipótesis nula.

La *Tabla 97* nos muestra los casos de **hipertermia durante el primer trimestre del embarazo**. El **Angioma Maduro** muestra diferencias significativas entre casos y controles ($p = 0,02$) para un ligero incremento del riesgo (OR: 1,4). Sin embargo, dado el volumen de análisis hecho y el nivel significación estadística, no podemos descartar totalmente la hipótesis nula. No se observó ningún caso de **Mancha color Café con Leche**, de **Nevus Spilus**, ni de **Nevus Azul**. En los demás, aunque se observaron casos afectados, las diferencias observadas en relación con sus controles no fueron significativas.

TABLA 93

D.C.L. EXPOSICION A ANTIEMETICOS DURANTE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	93	454	1,22	0,99-1,51	0,07
	contr.	821	4.982			
A.INMADURO	casos	6	29	1,97	1,19-3,16	0,005 *
	contr.	106	739			
A.TELANG.	casos	9	27	1,44	0,48-3,65	0,28
	contr.	106	739			
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	70	416	0,93	0,71-1,22	0,63
	contr.	781	4.312			
N.M.C.GIGA.	casos	5	20	1,28	0,36-3,71	0,40
	contr.	55	281			
N.PALIDO	casos	8	36	1,00	0,39-2,26	0,84
	contr.	124	559			
M.C.C.-L.	casos	6	24	1,48	0,48-3,86	0,26
	contr.	89	528			
N.SPILUS	casos	4	10	2,17	0,48-7,86	0,17
	contr.	55	299			
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	8	36	1,37	0,54-3,10	0,56
	contr.	120	742			
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:controles						

TABLA 95

D.C.L. EXPOSICION AL TABACO DURANTE EL EMBARAZO

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	114	427	0,95	0,76-1,18	0,65
	contr.	1.275	4.516			
A.INMADURO	casos	17	85	0,71	0,39-1,22	0,25
	contr.	370	1.313			
A.TELANG.	casos	11	25	1,32	0,58-2,85	0,57
	contr.	209	629			
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	114	369	0,88	0,25-2,55	0,99
	contr.	1.186	3.890			
N.M.C.GIGA.	casos	5	19	0,88	0,25-2,55	0,99
	contr.	74	248			
N.PALIDO	casos	12	33	1,42	0,65-2,90	0,41
	contr.	139	541			
M.C.C.-L.	casos	5	25	0,67	0,20-1,82	0,55
	contr.	142	474			
N.SPILUS	casos	7	7	2,46	0,75-8,02	0,13
	contr.	101	248			
N.AZUL	casos	3	7	1,42	0,28-6,50	0,70
	contr.	41	136			
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	9	35	0,70	0,31-1,54	0,44
	contr.	231	628			
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:control						

Por último la *Tabla 98* nos muestra el riesgo de las madres expuestas a radiaciones ionizantes durante la gestación para tener hijos con DCL. Las madres que se someten a radiaciones durante la gestación tienen 3,38 veces más riesgo de tener hijos con **Nevus Melanocítico Congénito Gigante**, estadísticamente significativo, aunque con un nivel del 2%. También para la **Mancha Acrómica** las diferencias entre casos y controles son similares (OR=3,970) y también significativas (p= 0,003). No se observaron diferencias significativas en el resto de los tipos. No se observó ningún caso de **Mancha color Café con Leche**, **Nevus Spilus** ni **Nevus Azul** con gestantes expuestas a este tipo de radiaciones.

En resumen, de todos los factores analizados podemos destacar que:

El **Angioma Telangiectásico** aislado, en recién nacidos vivos, se asocia a la exposición materna a hormonas sexuales en cualquier momento de la gestación.

El **Angioma Telangiectásico** se asocia a otras enfermedades crónicas maternas, pero a un nivel de riesgo muy bajo. También el **Nevus Pálido** se asocia a esta variable con un nivel estadísticamente significativo, pero esta variable constituye un grupo heterogéneo de entidades de cada una de las cuales no tenemos aún suficiente muestra para poder sacar conclusiones.

Las madres expuestas a la gripe en cualquier momento de la gestación tienen más riesgo de que sus hijos nazcan con **Angioma Maduro** y **Nevus Melanocítico Congénito Menor**.

Hemos observado un efecto protector de los fármacos antigripales en relación con el **Nevus Melanocítico Congénito Menor** en hijos de gestantes sometidas a esta clase de tratamiento en cualquier momento de la gestación.

TABLA 96
D.C.L. HIPERTERMIA EN CUALQUIER MOMENTO DE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	63	400	1,40	1,05-1,87	0,02 *
	contr.	491	4.366			
A.INMADURO	casos	10	70	1,35	0,61-2,72	0,5
	contr.	131	1,239			
A.TELANG.	casos	5	25	2,07	0,60-5,74	0,12
	contr.	67	693			
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	43	380	0,92	0,65-1,29	0,67
	contr.	474	3.854			
N.M.C.GIGA.	casos	1	19	0,59	0,01-4,18	0,51
	contr.	19	214			
N.PALIDO	casos	4	35	0,61	0,15-1,78	0,49
	contr.	91	488			
M.C.C.-L.	casos	1	26	0,36	0,01-2,28	0,25
	contr.	57	534			
N.SPILUS	casos	1	11	1,04	0,02-7,74	0,64
	contr.	25	287			
N.AZUL	casos	3	7	2,61	0,41-12,30	0,17
	contr.	25	152			
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	3	39	0,76	0,18-2,63	0,45
	contr.	79	778			
N.M.C.GIGA. :Nevus Melanocítico Congénito Gigante/ contr.:control						

TABLA 97

D.C.L. HIPERTERMIA DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	20	439	1,59	0,95-2,62	0,07
	contr.	134	4.677			
A.INMADURO	casos	3	77	1,26	0,24-4,08	0,44
	contr.	41	1.323			
A.TELANG.	casos	1	12	2,14	0,05-15,35	0,39
	contr.	29	743			
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	11	411	0,85	0,43-1,63	0,71
	contr.	131	4.151			
N.M.C.GIGA.	casos	1	19	2,39	0,05-22,89	0,39
	contr.	5	227			
N.PALIDO	casos	1	38	0,46	0,01-2,95	0,38
	contr.	31	546			
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	1	20	1,01	0,02-6,67	0,64
	contr.	41	832			
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante. contr.:control						

TABLA 98

D.C.L. EXPOSICION A RADIACIONES DURANTE LA GESTACION

MANCHA		SI	NO	OR	LC 95%	p=
ANGIOMAS						
A.MADURO	casos	38	503	0,90	0,63-1,28	0,59
	contr.	451	5.359			
A.INMADURO	casos	10	94	1,36	0,62-2,71	0,48
	contr.	122	1.562			
A.TELANG.	casos	3	32	0,93	0,18-3,09	0,60
	contr.	77	766			
NEVUS						
N.M.C.MENOR	casos	44	443	1,19	0,85-1,67	0,32
	contr.	390	4.692			
N.M.C.GIGA.	casos	6	19	3,38	1,02-9,67	0,02 *
	contr.	29	310			
N.PALIDO	casos	7	37	1,34	0,53-3,26	0,65
	contr.	84	595			
M.C.C.-L.	casos	2	28	0,96	0,11-4,01	0,65
	contr.	43	575			
N.SPILUS	casos	2	12	1,51	0,00-7,57	0,64
	contr.	35	317			
ACROMIAS						
M.ACROMICA	casos	8	36	3,97	1,60-9,53	0,003 *
	contr.	46	821			
N.M.C.GIGA.:Nevus Melanocítico Congénito Gigante. <u>contr.:</u> control						

El grupo constituido por otras enfermedades agudas maternas durante la gestación se asocia a un mayor riesgo de que los hijos nazcan con **Angioma Maduro** y **Nevus Azul** aislados, pero también esta variable está constituida por un grupo heterogéneo de etiologías que hace la casuística insuficiente en el momento actual para sacar conclusiones.

La exposición materna a fármacos antieméticos durante la gestación se asocia en recién nacidos vivos al mayor riesgo de nacer con **Angioma Inmaduro**.

La exposición materna al alcohol, a la hipertermia en cualquier momento de la gestación y a las radiaciones ionizantes se asocia a un riesgo incrementado para sus hijos de nacer con **Angioma Maduro**.

5.

D I S C U S I O N

5. DISCUSION.

Siempre es difícil comparar cifras de frecuencia obtenidas con definiciones operacionales diferentes, sobre poblaciones distintas que tampoco coinciden en el periodo de detección de la anomalía y en el criterio clínico seguido para su clasificación. Son estas razones suficientes para aclarar el por qué de la dispersión de cifras relativas a la prevalencia de las DCL en general, y de cada una de ellas en particular, que nos ofrece la literatura. A pesar de esta falta de coincidencia en las cifras de prevalencia de las DCL al nacimiento mostradas por la literatura y las halladas por nosotros en el sentido puramente cuantitativo, hay concordancia en el hecho de que los **angiomas** son las DCL más frecuentes al nacimiento seguidos de los **nevus**, siendo las **manchas acrómicas** las que con menor frecuencia se observan en esta etapa de la vida que hemos estudiado. Esto es evidente para Karvonen y col. (1992), y Osburn y col. (1987), que coinciden, en este sentido, con los resultados obtenidos por nosotros en este trabajo.

Dentro de los **angiomas**, los trabajos de Cohen (1988), Jacobs (1983), Malleville y col.(1985), Moroz (1987) Pratt (1953) y Ruíz Maldonado (1984) coinciden con nuestros resultados en cuanto a que el **Angioma Maduro** es el más frecuente de aquellos, seguido del **Inmaduro**. Nada podemos afirmar en este sentido en relación con el **Angioma Telangiectásico**, del que no hemos hallado ninguna referencia sobre su prevalencia al nacimiento en la literatura consultada.

En lo que concierne a los **nevus** hemos hallado pocos trabajos que puedan servirnos de referencia a la hora de comparar la prevalencia al nacimiento de los diferentes tipos de manchas melánicas. Castilla y col., III (1982) estiman que la frecuencia

al nacimiento de los **nevus en general** debe estar entre 150 y 200/10.000 recién nacidos vivos, pero que la mayor parte de los trabajos que ofrecen datos al respecto lo hacen por debajo de esta cifra por un sesgo de observación que sufren las manchas de pequeño tamaño, argumentación con la que estamos de acuerdo. En un trabajo anterior (Castilla y col. II, 1980), los mismos autores observan 989 recién nacidos vivos afectados de **nevus aislados en general** sobre una población de 531.831 recién nacidos vivos, lo que representa 18,6/10.000, más del doble que la observada por nosotros (7,59/10.000). Las diferencias pueden ser debidas a varios factores. Uno de ellos estaría constituido por la raza. Castilla y col. hacen un desglose de las diferentes razas que integran su material, del que casi la mitad (416/904) de los recién nacidos de su material son de procedencia latino-europea (que constituyen la población racialmente más parecida a la nuestra). Estos autores observan una diferencia significativa entre los niños con ancestros de raza negra (10,2%) y el grupo control (6,8%), por lo que la disparidad de sus datos con los nuestros sobre la prevalencia de los recién nacidos vivos afectados por **nevus aislados en general** ha de ser mucho más pequeña de la observada.

Karvonen y col. (1992) afirman que el **Nevus Melanocítico Congénito Menor** es, con mucho, el tipo de nevus más frecuente, observación acorde con la nuestra. También coincidimos con algunos autores (Kof y col., 1985 y Sigg y col., 1990) en la observación de que la **Mancha color Café con Leche** es mucho más frecuente que el **Nevus Spilus**, aunque esa diferencia sea cuantitativamente inferior en nuestro caso, lo que puede explicarse en función a la población estudiada y al tiempo de detección del nevus.

Weston y Lane (1992) aportan una prevalencia de 80 por 10.000 recién nacidos vivos para la **Mancha Acrómica**, cifra que no coincide con la que nosotros observamos en nuestro trabajo y que se encuentra más cercana a la de 10/10.000 que publica muy recientemente Cohen (1993). Una vez más es posible que estas diferencias entre los diferentes trabajos sean debidas a un sesgo de recogida debido al escaso valor observacional que tiene este tipo de discromia en el recién nacido.

La forma en la que se presentan las DCL en la clínica constituye un hecho de la mayor importancia etiológica.

Nuestra observación acerca de la mayor frecuencia con la que se presentan las DCL en forma aislada que cuando lo hacen formando parte de cuadros polimalformativos y síndromes, no ha podido ser corroborada por la literatura al no haber encontrado ningún trabajo con cifras concretas al respecto. Sin embargo es un hecho aceptado y puesto de manifiesto por numerosos autores desde antiguo, y más recientemente por Martínez-Frías y col. (1991), que los síndromes en general se presentan con menor frecuencia al nacimiento que las malformaciones aisladas, lo que viene a indicar que el comportamiento clínico de las DCL no se diferencia del comportamiento de las malformaciones en general en lo que concierne a la proporción con que se presentan sus diversas formas clínicas en los recién nacidos vivos, aunque esto no indica que sean más o menos frecuentes dentro de cada presentación clínica.

Tampoco hemos encontrado datos en la literatura para poder comparar nuestra observación de que la Mancha Acrómica se presenta en mucha mayor proporción formando parte de síndromes que los angiomas y los nevus. Sin embargo hoy día está universalmente aceptado que algunos síndromes como el de Waardenburg y la Esclerosos Tuberosa cuentan a la mancha acrómica entre sus síntomas patognomónicos (mechón blanco frontal, acromias en "hoja de roble"). Este comportamiento sugiere que al menos una parte no despreciable de acromias presentes al nacimiento son de origen genético.

Nos llama la atención la escasa asociación que hemos observado de los nevus con síndromes en los recién nacidos vivos, sobre todo con facomatosis, de algunas de las cuales constituyen el único síntoma observable durante los primeros días de vida. Por ser los nevus elementos característicos de numerosas facomatosis, deberíamos esperar observarlos asociados a este tipo de síndromes ya desde el nacimiento con mayor frecuencia que a otros tipos de entidades sindrómicas, sin embargo en nuestros casos ocurre al

revés: se observan los nevus con más frecuencia unidos a síndromes no facomatosos que a las facomatosis, en recién nacidos vivos

No disponemos de una explicación para este hecho, del que no hemos encontrado precedentes en la literatura. Sin embargo cabe considerar que algunos de los incluidos como nevus aislados en nuestro periodo de detección (los primeros tres días de vida), puedan constituir la única manifestación de alguno de los síndromes con **facomatosis** que van a ser susceptibles de identificación en épocas más avanzadas de la vida. Esto se ve apoyado además por los resultados que hemos obtenido en el análisis de recurrencia familiar en DCL aisladas.

Algo parecido sucede con los **angiomas** cuando se presentan asociados a **síndromes**. Este grupo de manchas tiene un comportamiento clínico distinto de los nevus, pues una proporción nada despreciable de angiomas asociados a síndromes lo hacen con **facomatosis**, y de ellas el **Síndrome de Klippel-Trenaunay** constituye la mayor parte de los casos. Esto era de esperar, ya que la base patogénica de este síndrome se encuentra sustentada en la existencia previa de un **angioma gigante** que se comporta como malformación primaria y es a la vez la fuente de las más importantes complicaciones que marcan el pronóstico de los casos afectados. Del mismo modo ocurre con el **Síndrome de Sturge-Weber** y el **Angioma Maduro** localizado en el área de distribución de la primera rama del Trigémino. De este síndrome solo hemos observado un caso, lo que no es de extrañar, ya que el conjunto sintomático neurológico es muy raro que se manifieste en el recién nacido. En las asociaciones con otros **síndromes al margen de las facomatosis**, la mayor parte de los casos de asociación observados ha recaído en el grupo de las **cromosomopatías**, de las que el **Síndrome de Down** es la que se asocia con mayor frecuencia a los **angiomas**. Esto sugiere que una parte de los **angiomas** tiene origen genético. No hemos encontrado en la literatura trabajos que hagan referencia a estas observaciones.

En lo que se refiere a la variable **tiempo**, no podemos descartar sin lugar a dudas que las variaciones que hemos observado en relación a la prevalencia de las DCL a lo largo del periodo de

estudio (que se cifran en un incremento no lineal para los **angiomas, nevus y manchas acrómicas**) puedan estar influidas por sesgos de identificación de los casos, sobre todo en las formas de tamaño menor. El **Nevus Pálido** constituye la excepción, ya que muestra una frecuencia que incrementa linealmente a lo largo de todo el periodo. El hecho de que el **Nevus Melanocítico Congénito Gigante** no haya seguido las variaciones temporales observadas para las manchas de menor tamaño, parece avalar la precaución con la que tomamos las observaciones que efectuadas en este campo, dado que el alto valor observacional que este tipo de mancha posee la protege del sesgo de identificación al que aludíamos antes para las de los otros tamaños.

Algo similar podemos decir de las diferencias observadas en la prevalencia de los diferentes tipos de DCL en las distintas **comunidades autónomas**, que pueden deberse a sesgos de recogida de las formas menores.

Los resultados de la **relación entre el tamaño de las DCL y proporción con la que se presentan**, en el sentido de que cuanto menor es su tamaño mayor es aquella, han sido publicados en los trabajos de Pratt (1953); Jacobs (1983), Enjorlas (1985); Maleville y col., (1985) y Ruíz Maldonado (1989), para los **angiomas** y para los **nevus** en los de Alper y Holmes (1983), Lever y Schaunburg (1983), Kopf y col. (1985), Navarra y Ferrando (1988) y Alegre y Aliaga (1989), con resultados que coinciden con los nuestros. En este sentido, no hemos encontrado referencias en la literatura para las **manchas acrómicas**, que según nuestros resultados se comportan de igual forma que los angiomas y los nevus en cuanto a la relación entre su tamaño y la proporción con la que son observadas en los recién nacidos vivos. No tenemos explicación para el hecho de que el **Nevus Pálido** se presente en su mayor parte en tamaño intermedio, lo que probablemente tenga relación con la dimensión muestral que tenemos para este tipo de mancha, o bien a dificultades para su identificación en otros tamaños con un subregistro de formas menores.

Tiene importancia patogénica el hecho de que un determinado tipo de mancha tenga predilección por localizarse en una región

particular de la superficie cutánea. Esto queda avalado por los fenómenos de distribución metamérica que poseen algunos tipos de manchas, y por el hecho de que la localización de los nevus está presidida por la emigración de los melanocitos a partir de la cresta neural en épocas tempranas de la vida embrionaria.

Nuestras observaciones acerca de la localización de las DCL en distintas regiones de la superficie cutánea ofrecen, en general, una distribución homogénea en la piel de los recién nacidos vivos. No todos los trabajos consultados coinciden con este criterio. Maleville y col. (1985) y Furst y col. (1987), observan que la mayoría de los **angiomas** se localizan en la cabeza, seguida del tronco y de las 4 extremidades, afirmación que no coincide con nuestros resultados ya que hemos observado la mayoría de los angiomas en las extremidades inferiores, seguidas del tronco, la cabeza y las extremidades superiores, sin embargo los trabajos de Maleville y col. y los de Furst y col. se basan en un material seleccionado puesto que se hicieron a partir de los pacientes que asistieron a consultas dermatológicas, y la principal motivación para solicitar este tipo de consultas por parte de padres y pacientes es la estética, siendo la cabeza un objetivo estético primordial. Lo mismo puede decirse de las observaciones de Ruíz Maldonado (1989) sobre una casuística extraída también de una consulta dermatológica, que observa una localización preferente del **Angioma Maduro** en la cabeza, hecho que nosotros no hemos observado en nuestros casos. Nuestra divergencia con las observaciones de otros autores se hace mayor aún en relación con la localización del **Angioma Telangiectásico**. Para Jacobs (1983), en la mayor parte de los casos este tipo de angioma se localiza en la cara seguida del tronco y las extremidades, mientras que nosotros hemos observado que la mayoría de ellos se localiza en las extremidades inferiores. No obstante la casuística de Jacobs no se limita a los primeros días de vida sino que se extiende desde el nacimiento hasta los 15 años de edad, razón a la que podemos atribuir las diferencias observadas.

En cuanto a su localización, los nevus, como los angiomas, se distribuyen por la superficie cutánea de manera homogénea, en lo que nuestros datos son prácticamente superponibles a los

publicados por Castilla y col., I (1980). Sin embargo algunos tipos muestran predilección por localizarse en zonas particulares de la piel, como es el caso del **Nevus Melanocítico Congénito Gigante**, que en la mayoría de los casos se ubica en el tronco, seguido de las extremidades inferiores, resultados que coinciden con los de Kopf (1985).y Sigg (1990). Nuestras observaciones acerca de la localización casi exclusiva del **Nevus Azul** en las extremidades inferiores no han podido ser corroboradas por los resultados de otros trabajos, pues no hemos encontrado ningún dato al respecto en la literatura. Así mismo, no podemos descartar que pudiera ser efecto de la pequeñez de la muestra.

La localización de la **mancha acrómica**, que hemos observado en más de la mitad de los casos en la cabeza, no hemos podido confirmarla con trabajos de otros autores. Sin embargo es coincidente con su presencia típica en la frente y el cuero cabelludo en varios síndromes (**Síndrome de Waardenburg**, antes mencionado y **Piebaldismo**) y la tendencia, antes citada, que las **manchas acrómicas** tienen para asociarse con síndromes. Estos hechos inducen a la sospecha de que una porción no despreciable de casos con acromias aisladas, sobre todo de localización cefálica, podrían constituir la mínima expresión de síndromes conocidos e implica que el clínico debería considerar que los recién nacidos vivos con estas DCL son susceptibles para hacer un seguimiento por su diferente pronóstico.

Para Castilla y col. II (1980), la mortalidad durante los 3 primeros días de vida no es mayor entre los recién nacidos con **nevus en general** que entre los controles, lo cual coincide con nuestros datos excepto en el caso del **Nevus Melanocítico Congénito Gigante**, que para nosotros es significativamente más alto en casos que en controles. Este hecho se encuentra avalado por el mal pronóstico que tiene este tipo de nevus en base a las complicaciones neurológicas que se asocian precozmente con él (**Melanosis Leptomeníngea**, **Melanosis Neurocutánea**, **Mielomeningocele** y **Melanoma**), hechos puestos de manifiesto por Gay Prieto (1976), Lever (1983), Kopf (1985), Kroon (1987), Contreras y col. (1988), Alegre y Aliaga (1989) y Hori (1989).

En lo concerniente al **sexo**, Moroz y col. (1987), observan un predominio en las niñas para los **angiomas** en general, mientras que Cohen (1988), observa ese predominio en hembras referido al **Angioma Maduro** y Amir y col (1986) y Ruíz Maldonado (1989), observan también diferencias, aunque algo menores, a favor de las niñas. Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en la proporción de sexos para los **angiomas**, en lo que coincidimos con Maleville y col. (1985) aunque tan solo en lo referente al **Angioma Inmaduro**. La falta de coincidencia con los autores citados puede ser atribuida a las diferencias muestrales y metodológicas a que aludimos al comienzo de este capítulo y en la Introducción de nuestro trabajo. Así, Moroz y col. (1987), Cohen (1988), Amir y col. (1986) y Ruíz Maldonado (1989) estudian casuísticas que incluyen cualquier edad, extraídas de series de pacientes que acuden a consultas pediátricas y no pediátricas, en las que la motivación de la presencia de aquellos en la consulta es mayoritariamente estética, lo se halla sometido a un sesgo de selección favorable al sexo femenino en nuestra sociedad.

Para Alper y Holmes (1979), los **nevus en general** se observan con más frecuencia en niñas, mientras que para Silver (1992) lo que predomina son los varones. Para Castilla y col. II (1980) no hay predominio de un sexo sobre el otro. De nuevo pueden influir factores metodológicos en las diferencias observadas, tanto entre los distintos autores entre si, como los datos de aquellos y los nuestros. Así, Silver no se limita en sus casos a la edad neonatal, como lo hacemos nosotros. Sin embargo Castilla y col., cuyos datos coinciden con los nuestros, ,en el periodo de observación, encuentran que los **nevus en general** se dan por igual en los dos sexos. Navarra y Ferrando (1988) afirman que para el **Nevus Azul** hay un predominio de niñas sobre niños, aunque no aclaran la fuente de esta observación.

Armijo y Camacho (1987) afirman que las **Manchas Acrómicas** son más frecuentes en mujeres, pero no se refieren a niños recién nacidos exclusivamente sino a cualquier edad, por lo que no nos es posible comparar esta observación con la ausencia de diferencia

significativa en el predominio de un sexo sobre el otro que hemos observado en nuestro trabajo.

Castilla y col. (1980), han constatado que los recién nacidos con **nevus en general** tienen más peso al nacimiento que los controles. Nosotros hemos observado lo mismo para los **Nevus Melanocítico Congénito Menor y Gigante**, que constituyen la mayor parte de los nevus estudiados por nosotros, por lo que podemos afirmar que nuestras cifras son concordantes con las de aquellos autores. Dado que a mayor edad en la vida postnatal el número de nevus se incrementa, podemos afirmar que nuestros hallazgos y los de Castilla y col. (1980) tienen sentido a la luz de los conocimientos actuales, ya que entre la vida intrauterina y la postnatal no existe solución real de continuidad en el ámbito de lo puramente biológico. Esto sugiere que la progresiva aparición de nevus en la edad adulta no es del todo debida al estímulo lumínico entre otros factores ambientales, y delimita mucho más los conceptos de nevus congénito-nevus adquirido definidos clásicamente en los tratados de Dermatología.

No hemos hallado trabajos en la literatura sobre el peso al nacimiento de los niños con **angiomas**, por lo que no podemos comparar nuestros datos relativos al mayor peso observado en los recién nacidos afectados de **Angioma Maduro** que los controles.

Maleville y col (1985) y Moroz (1987) han observado que alrededor del 20% de los pretérminos nacen con **angiomas**, nuestros resultados coinciden con los de los autores citados. Powell y col. (1987) postulan que nacen más niños afectados por **Angioma Inmaduro** a mayor edad gestacional, sin embargo nosotros no hemos observado diferencias significativas a este respecto.

Es de destacar el hecho de que no hayamos observado incremento significativo del riesgo de nacer con DCL en relación con la edad de los progenitores, en lo que coincidimos con los datos que al respecto ofrecen Castilla y col. II (1980), en relación con los **nevus en general**. No hemos encontrado en la literatura trabajos que relacionen la edad de los progenitores con **angiomas** y **manchas acrómicas**. Las malformaciones más frecuentemente relacionadas con

edad materna avanzada son las cromosomopatías en general, y como ya hemos dicho, la mayor parte de las asociaciones de DCL con síndromes, al margen de las facomatosis, lo fueron con cromosomopatías, y de forma significativa la del S. de Down con **angiomas**. Sin embargo, dado que el número de casos de S. de Down observado es muy pequeño, la edad materna de estos casos no tiene gran influencia en la media de la edad total de casos.

En relación con la etiología, la herencia es un mecanismo de transmisión genética que se halla muy ligado a las DCL. Al comienzo de este trabajo mencionamos que la palabra *nevus* se identifica como *marca materna*, y es una creencia muy extendida en la sociedad que las DCL se heredan como característica familiar. Nosotros hemos observado este hecho de forma muy amplia, con un modelo de transmisión autosómico dominante para todos los tipos de DCL que estudiamos (con la única excepción del Nevus Pálido que, por su carácter efímero, es difícil de hallar en los adultos y por tanto presenta dificultades metodológicas insoslayables).

En lo que se refiere a los **angiomas**, Shelley y Livingood (1949) y Shelmanowitz (1968) han aportado a la literatura casos familiares de **Nevus Flammeus**, que mostraban un modelo de herencia autosómico dominante. Más recientemente Shuper y col. (1984) coinciden en el modelo de herencia con aquellos autores, describiendo una expresividad marcadamente variable y ocurrencia en gemelos desiguales para **Angiomas Maduros** múltiples. Rayan y Welles (1971), observan un modo de transmisión autosómico dominante para las **Telangiectasias Familiares** benignas. Nuestros datos coinciden con el modelo dominante para todos los tipos de angiomas estudiados, coincidiendo con los de los autores mencionados.

En cuanto a los **nevus**, Castilla y col. (1982), preconizan un modelo de transmisión multifactorial para los **nevus en general**, con un alto valor de la heredabilidad (83,5%) Este nivel de heredabilidad es casi el doble que el hallado por nosotros (41,3%), por lo que pensamos que esta diferencia puede estar influida por un factor racial, ya que los **nevus en general** se observan con más frecuencia en razas de color que en indoeuropeos

y latinos (Gay Prieto, 1976 y Contreras y col. 1988) y la proporción de la población de color sobre la indoeuropea y latina del material de Castilla y col. es de 450/904 (49,78%). Aunque no desglosan el nivel de heredabilidad correspondiente a cada uno de los grupos raciales, podemos esperar que la fracción de población superponible a la nuestra desde el punto de vista racial del trabajo de Castilla y col. tenga un nivel de heredabilidad inferior al que aportan para el total de su población y por tanto que, una vez eliminado el factor racial, nuestro nivel de heredabilidad y el los autores mencionados sea más parecido.

Meschia (1992) describe una familia con tres miembros afectados por **Nevus Congénito**, que propone como **Síndrome del Nevus Congénito Familiar**. Dentro de los **nevus displásicos** se ha descrito el **Síndrome del Nevus Displásico Familiar**, para el que se han propuesto dos modelos: autosómico dominante y multifactorial (Rhodes, 1986). Nosotros no podemos desglosar el **Nevus Displásico** del conjunto de los **nevus melanocíticos congénitos menores** en nuestro material porque hemos basado nuestro estudio en la observación clínica y no disponemos de estudios anatómopatológicos de los **nevus medianos y pequeños**, siendo imposible distinguir al nacimiento un **nevus displásico** de otro que no lo es tan solo por su apariencia clínica (Contreras y col. 1988). Para el **Nevus Pálido** no hemos encontrado referencias en la literatura en relación con la herencia, salvo en su variante la **Mancha Mongólica**, que tiene un modelo hereditario claramente autosómico dominante, con una marcada característica racial. La **Mancha color Café con Leche** también se transmite de forma autosómica dominante y en esto nuestros datos coinciden con los de De Dulanto (1981). No hemos encontrado referencias bibliográficas en torno a la herencia relacionada con el **Nevus Spilus** ni con el **Nevus Azul**, que en nuestros casos muestran también una marcada heredabilidad de tipo autosómico dominante.

Por último se ha descrito también el modelo hereditario autosómico dominante para las **manchas acrómicas** (Armijo y Camacho, 1987), tanto en lo que se refiere a la misma aislada, como formando parte de síndromes como el de **Waardenburg** y el **Piebaldismo** cuyo modo de transmisión es del mismo tipo. Nuestras

observaciones en este sentido coinciden con las de los autores mencionados en este modelo de transmisión hereditaria autosómica dominante.

Una característica que hace sospechar y en su caso confirmar un modelo autosómico recesivo, es la **consanguinidad**, que no hemos hallado en ninguno de los tipos de DCL estudiados por nosotros, en lo que están de acuerdo Castilla y col. (1982) sólo en lo que concierne a los **nevus en general**. Es más, en el único tipo en el que hemos observado relación significativa con la consanguinidad ha sido en el del **Nevus Melanocítico Congénito Menor**, y precisamente este tipo de DCL se relaciona a la inversa con la consanguinidad, es decir que los padres de los niños con Nevus Melanocítico Congénito Menor tienen menos frecuencia de consanguinidad que los padres de controles sanos, lo que probablemente corrobora aún más el modelo dominante para este tipo de mancha. No hemos hallado trabajos referentes a la **consanguinidad** en relación con **angiomas** y **manchas acrómicas**.

Al margen del estudio de la herencia, el análisis de los **factores de riesgo exógenos**, que pudieran comportarse como agentes causales de las DCL es de interés clave para poder conocer las causas de estas y para intentar completar el abanico de conocimientos que nos permitan llegar al fin último del estudio epidemiológico como es la prevención de las mismas. Hemos confeccionado la *Tabla 99* con los resultados obtenidos del análisis de las variables que se comportan como factores de riesgo con el fin de facilitar la comprensión del texto que desarrollamos a continuación.

Hemos observado una asociación significativa entre la **metrorragia** materna y los recién nacidos con este tipo de angioma, sin embargo no hemos encontrado en la literatura ninguna relación entre la **metrorragia** materna y los recién nacidos con **Angioma Telangiectásico**. Para Ruíz Maldonado (1989), en el origen de las **Telangiectasias Nevoides** hay un defecto del desarrollo dermatosomal en el que los receptores de los capilares cutáneos están aumentados asociándose a un incremento de los estrógenos circulantes, razón por la cual interpreta que este tipo de angio-

TABLA 99
RESUMEN DE VARIABLES
Análisis de factores de riesgo

VARIABLES ESTUDIADAS	VALOR DE LA p
Metrorragia (*)	0,01 (Angioma Telangiectásico)
Hormonas sexuales (**)	0,005 (Angioma Telangiectásico)
Anovulatorios	NS
Diabetes	NS
Epilepsia	NS
Cardiopatía	NS
Asma materno	NS
Otras enf. crónicas mat.	0,01 (Angioma Inmaduro) 0,01 (Angioma Telangiectásico) 0,01 (Nevus Pálido)
Gripe (***)	NS (Angioma Maduro) 0,007 (N. M. C. Menor)
Varicela	NS
Otras enf. agudas mat.	0,01 (Nevus Azul)
Fármacos antigripales (****)	0,03 (Angioma Maduro) 0,00000001 (N. M. C. Menor)
Antiepilépticos	NS
Antieméticos	0,005 (Angioma Inmaduro)
Alcohol	0,007 (Angioma Maduro)
Tabaco	NS
Hipertermia	0,02
Radiaciones	0,003 (Mancha Acrómica)

Valores de ORM-H:

(*) Estratificado por hormonas sexuales/(**) Estratificado por metrorragia/(***) Estratificado por fármacos antigripales/(****) Estratificado por gripe

mas se observan con mayor frecuencia en jóvenes prepúberes, madres gestantes y enfermos hepáticos crónicos, condiciones que tienen en común niveles elevados de estrógenos circulantes. Por otra parte, es bien sabido que a las madres con metrorragia se les administran frecuentemente hormonas sexuales con el objeto de incrementar los niveles de estrógenos circulantes. Esta elevación de los estrógenos circulantes podría ser el mecanismo etiopatogénico responsable del incremento en el riesgo para el **Angioma Telangiectásico** que hemos comprobado en los recién nacidos cuyas madres estuvieron expuestas a hormonas sexuales durante la gestación. Podríamos pues considerar que el incremento del riesgo para el **Angioma Telangiectásico** en los recién nacidos de gestantes expuestas al efecto de las hormonas sexuales durante el embarazo cuando tienen metrorragia, es similar al que tienen los individuos en la vida postnatal para las **Telangiectasias Nevoides** en las situaciones mencionadas por Ruiz Maldonado (1989).

Es difícil analizar la asociación de un grupo amplio de enfermedades crónicas maternas con tres tipos diferentes de DCL (**Angioma Inmaduro**, **Angioma Telangiectásico** y **Nevus Pálido**), y lo es porque el grupo de tales enfermedades es muy heterogéneo y la muestra insuficiente para analizar cada una de estas enfermedades por separado. Castilla y col (1982), observan una asociación similar para los **nevus en general**. No hemos encontrado referencias para los **angiomas** y **manchas acrómicas** en relación con este factor de riesgo. No obstante es de extrañar que enfermedades como la Diabetes, que están muy ligadas a patología vascular no se asocien a trastornos vasculares congénitos como son los **angiomas**. Es posible que en el futuro, con el incremento del número de casos, se pueda investigar con más éxito esta asociación, de la que, por otra parte, no hallamos ningún trabajo en la literatura que haga referencia a ella.

No es este el primer trabajo en el que se observa una relación entre el virus de la **gripe** y algunas malformaciones congénitas concretas. Rodríguez Pinilla y col. (1991) han observado una relación entre la frecuencia de este agente infeccioso y la atresia de esófago. En nuestro trabajo hemos observado también una

relación entre la exposición a este virus y dos tipos de DCL: el **Angioma Maduro** y **Nevus Melanocítico Congénito Menor**. No obstante, este es un resultado difícil de explicar y debería estudiarse más en el futuro.

En lo que se refiere al **Angioma Maduro**, observamos en un principio que la **gripe** se asociaba a este tipo de angioma de forma significativa, aunque con un nivel de riesgo débil. Sin embargo, y tras los resultados del análisis estratificado por la exposición a **fármacos antigripales** que estas madres emplean frecuentemente, y que implicaban a su vez un factor de riesgo algo superior que la gripe para el **Angioma Maduro**, concluimos que la asociación de la gripe materna durante cualquier momento de la gestación y el riesgo incrementado para nacer con este tipo de angioma de sus hijos estaba confundido con la exposición a fármacos antigripales, y que una vez controlada por aquellos perdía significación estadística. Los **fármacos antigripales** se revelaron sin embargo como un factor de riesgo para el **Angioma Maduro** sin que el análisis estratificado, controlando el posible efecto de la gripe, se revelara como factor de confusión. Por tanto debemos concluir que los **fármacos antigripales** parecen comportar un riesgo para el **Angioma Maduro** aislado congénito. No hemos hallado precedentes en la literatura en relación con esta asociación, que debería ser confirmada.

Por otra parte tanto la **gripe** como los **fármacos antigripales** también se relacionan significativamente con el **Nevus Melanocítico Congénito Menor**, aunque a niveles cualitativamente diferentes, ya que la primera se comportaría como un factor de riesgo, mientras que los segundos lo harían con un efecto protector. Como hemos dicho, ambas variables pueden comportarse como factores de confusión mutuos, por lo que, tras el preceptivo análisis estratificado de una por los otros y viceversa, llegamos a la conclusión de que la **gripe**, como ocurre con el **Angioma Maduro**, no se halla confundida por la exposición a fármacos antigripales y no pierde significación una vez controlada por aquellos, por otro lado el efecto protector de los fármacos antigripales no se halla influido por la existencia de la **gripe**.

Al ser la primera vez que se obtienen estos resultados son difíciles de explicar y no podemos descartar que puedan ser efectos de sesgos o del azar. Por ello deben ser confirmados en estudios posteriores.

La asociación entre la ingestión de fármacos antieméticos por las madres y el riesgo incrementado de nacer con **Angioma Inmaduro** de sus hijos no tiene precedente en la literatura consultada. Como mencionamos en la Introducción, para Ruíz Maldonado (1989) este tipo de angiomas no está genéticamente determinado, lo que haría del **Angioma Inmaduro** un claro ejemplo de malformación de causa teratogénica. Es posible que haya un efecto de estos fármacos sobre los inhibidores de la angiogénesis o sobre sustancias estimuladores de la misma, que deben seguir una secuencia correcta según Folkman (1984), en la que están implicadas sustancias como el 11-alfa epicortisol en presencia de fragmentos de heparina inactiva, identificados más recientemente por Rooks (1990).

Nuestra observación de que los hijos de madres expuestas al alcohol durante la gestación tienen un riesgo incrementado para padecer **Angioma Maduro**, puede basarse, desde el punto de vista etiopatogénico en la acción del alcohol sobre el sistema nervioso, dado que en el origen de estos angiomas se encuentra una lesión de las terminaciones simpáticas de la pared vascular (Rosen y Smoller, 1987).

Las alteraciones en la pigmentación de la piel como consecuencia de la acción de las radiaciones ionizantes es un hecho constatado en grandes masas de población desde las explosiones nucleares de Hiroshima y Nagasaki en 1945. Este hecho puede constituir un precedente epidemiológico de nuestra observación de un riesgo incrementado para nacer con **Mancha Acrómica** aislada para los hijos de madres expuestas durante la gestación a radiaciones ionizantes, factor teratogénico que se encuentra en la lista de factores exógenos que influyen en la despigmentación aportada por Armijo y Camacho (1988) que incluimos en la Introducción de este trabajo.

Podemos concluir por consiguiente que, en general las DCL presentan una tendencia a ser defectos únicos en los recién nacidos vivos, de localización preferencial en las extremidades inferiores, que tienen un alto componente genético, teniendo todos los tipos (excepto el Nevus Pálido) un modelo hereditario autosómico-dominante. Por otra parte hemos observado que algunos factores ambientales pueden aumentar el riesgo para estos defectos congénitos. Sobre todo aquellos relacionados con problemas vasculares, como en el Angioma Telangiectásico en el que se encuentra involucrada la exposición a hormonas sexuales en cualquier momento de la gestación, o a la gripe materna en relación con el Angioma Maduro y el Nevus Melanocítico Congénito Menor. Otros factores ambientales de acción no claramente vascular, como los fármacos antieméticos, tienen relación con un mayor riesgo para el Angioma Inmaduro; la exposición al alcohol y también se asocian a un mayor riesgo para que los niños nazcan con Angioma Maduro; las radiaciones ionizantes incrementan el riesgo para el angioma inmaduro en hijos de madres expuestas.

6

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Las DCL en general se presentan en nuestro medio con una prevalencia de 19,66 por 10.000 recién nacidos vivos.

2. Los angiomas constituyen las DCL que se observan con mayor frecuencia en recién nacidos vivos, seguidas de cerca por los nevus. La manchas acrómicas son, con mucho, el tipo de DCL menos frecuente.

3. Dentro de los angiomas, el Maduro es el tipo más frecuente, mientras que de los nevus lo es el Melanocítico Congénito Menor, segunda DCL en frecuencia, habiendo muy poca diferencia en la prevalencia al nacimiento de ambos tipos de DCL .

4. Las DCL se presentan aisladas con mucha más frecuencia que unidas a cuadros polimalformativos y síndromes. La Mancha Acrómica se presenta en una proporción mucho mayor unida a síndromes que los demás tipos de DCL, asociándose de forma preferente a facomatosis, lo que sugiere que un número importante de manchas acrómicas presentes al nacimiento son de origen genético.

5. Las formas menores de DCL son con mucho las más frecuentes, existiendo una relación inversamente proporcional entre el diámetro mayor de las manchas y la proporción con la que se presentan al nacimiento.

6. La proporción con la que se localizan las DCL en las diferentes partes de la superficie cutánea es homogénea. La Mancha Acrómica, no obstante, tiene una predilección por la localización en la extremidad cefálica, igual que ocurre con facomatosis relacionadas con ella, como el S. de Waardenburg y el Piebaldismo. Esto sugiere que un número no determinado de manchas acrómicas que se presentan aisladas al nacimiento puede constituir la mínima expresión de un síndrome, lo que haría de los recién nacidos que las presentan objeto de seguimiento clínico en su vida ulterior.

7. El Nevus Melanocítico Congénito Gigante tiene muy mal pronóstico, de hecho es la DCL que mayor mortalidad presenta en las primeras 72 horas de vida.

8. Los angiomas en general se presentan en mayor proporción en los niños pretérminos, salvo el Angioma Maduro que tiende a presentarse con mayor frecuencia en edades gestacionales más avanzadas, en lo cual es coherente con el hecho de que este tipo de angioma se presenta frecuentemente en niños tras el nacimiento.

9. En la etología de las DCL, la herencia tiene una importancia capital, transmitiéndose con carácter autosómico dominante en todos los tipos de DCL. A esta convicción contribuye el hecho de que hayamos encontrado menor frecuencia en la consanguinidad en los casos que en los controles.

10. Los recién nacidos vivos, hijos de madres expuestas a hormonas sexuales durante la gestación tienen más riesgo que sus controles de nacer con Angioma Telangiectásico. Esto se debe a la acción de estas sustancias sobre los capilares, ya observada en la vida postnatal como factor patogénico de las Telangiectasis Nevoides en la mujer gestante y en los enfermos de hepatopatías crónicas.

11. Se ha observado un mayor riesgo para el Angioma Maduro y el Nevus Melanocítico Congénito Menor, para los hijos de gestantes expuestas a gripe.

12. Los fármacos antigripales se hallan implicados en la aparición del Angioma Maduro aislado congénito. Por otra parte estas sustancias se comportan con efecto protector para el Nevus Melanocítico Congénito Menor, sin que tengamos ninguna explicación para estos hechos, que podrían ser consecuencia de un sesgo.

13. La exposición materna a fármacos antieméticos está ligada a un mayor riesgo para que nazcan sus hijos con Angioma Inmaduro.

14. Los hijos de madres expuestas al alcohol tienen más riesgo que los controles de nacer con Angioma Maduro. Esto puede explicarse por la acción del alcohol sobre las terminaciones nerviosas de la pared vascular, que están implicadas en la etiopatogenia de este tipo de angiomas.

15. Las radiaciones ionizantes representan un riesgo incrementado para que los hijos de madres expuestas nazcan con Mancha Acrómica aislada, como ocurre en la vida postnatal.

7.

B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A

Alegre V y Aliaga A. (1989).: Tumores pigmentarios en la infancia. Monografías de Dermatología. 2:4. 274-284.

Alper JC y Holmes LB. (1983).: The incidence and significance of birth marks in a cohort of 4.641 neonates. *Pediatr Dermatol.* 1:1. 58-66.

Amir J, Metzker A, Krikler R y Reisner SH. (1986).: Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol.* 3:4. 331-332.

Aparicio, M Hernandez J y Armijo M. (1988).: Rasgos anatómicos, fisiológicos e histomorfológicos esenciales de la piel. Plan de perfeccionamiento en Dermatología. EDIMSA, Madrid. 9-19.

Armijo M y Camacho F. (1987).: Dermatología. 2ª Ed. Ediciones CEA, Madrid. 332-356.

Armijo M.(1988).: Tumores benignos, precancer y cancer cutaneomucoso. Plan de perfeccionamiento en Dermatología. EDIMSA. Madrid. 499-544.

Armijo R. (1964).: Principios de Epidemiología. Ed. Univ. de Chile.

Armijo R. (1974).: Epidemiología. Tomo I. Inter-Médica, Buenos Aires.

Austin DF y Benson S. (1978).: Epidemiology for the Health Sciences. Ed. Charles C. Thomasw, Springfield.

Barsky SH, Rosen S, Geer D et al. (1980).: The nature and evolution of the Port Wine Stains. *J Invest Dermatol.* 82. 154- *

Bielsa M. (1988).: Nevus vasculares. Plan de perfeccionamiento en Dermatología. EDIMSA, Madrid. 449-452.

Blaschko A. (1901).: Die Nervenverteilung in der Haut in ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut. Braumüller, Wien und Leipzig.

Bloch CA. (1984).: Café au lait spots in coloured indian children. *South Africa Medical Journal.* 65:16. 651-652.

Bowers RF, Graham EA y Tomlinson KA. (1960).: The natural history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol.* 82. 667-680

Bravo-Piris J Morán M y Garrido JA. (1988).: Melanogénesis. Plan de perfeccionamiento en Dermatología. EDIMSA, Madrid. 25-32.

Butterworth T y Walters JD. (1952).: Observations on the pharmacological responses of Voerner's nevus anemicus. *Arch Dermatol.* 66. 333-339.

- Butterworth T y Walters JD.** (1952).: Observations on the pharmacological responses of Voerner's nevus anemicus. Arch Dermatol. 66. 333-339.
- Castilla E, Dutra MG y Orioli-Parreiras IM.** (1980): Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frecuencies. British Journal of Dermatology. 104. 307-315.
- Castilla E, Dutra MG y Orioli-Parreiras IM.** (1980): Epidemiology of congenital pigmented naevi: II. Incidence rates and relative frecuencies. British Journal of Dermatology. 104. 421-427.
- Castilla E, Orioli-Parreiras IM, Dutra MG y Fuentes ML.** (1982): Epidemiología de los nevos pigmentados congénitos: III-Heredabilidad. Arch.Argent. Dermat. T. 23: 413-418.
- Cohen BA.** (1988).: Hemangiomas en la lactancia y en la niñez. MTA Pediatría (Copyright:Pediatrics Annals. 1987;16(1): 17-26). 9:3. 139-150.
- Contreras F, Patrón M y Fonseca E.** (1988).: Hiperplasia y displasia melanocítica epidérmica. Piel..3:6. 61-65.
- Daniels Sr, Greenberg ES e Ibrahim MA.** (1983).: Etiologic researching pediatrics epidemiology. J Pediatr. 102. 494-504.
- Darier** (1909): Précis de Dermatologie. Masson Ed. París.
- Degos R.** (1953). Dermatologie. Flammarion Ed. París.
- De Dulanto F y Armijo M.** (1981).: Discromias. Dermatología Médico-Quirúrgica, F. de Dulanto. 1ª Ed .Ed. Anel SA (Granada). 331-350.
- Dominguez Rojas V.** (1985).: Panorama actual de la Epidemiología (II). Método epidemiológico. El Médico. 18:10. 79-86.
- Ellis DL.** (1992).: Incremented epidermal growth factor receptors in melanocytic lesions. J Am Acad Dermatol. 27:4. 539-567.
- Enjorlas O, Riche MC y Merland JJ.** (1988).: Facial Port-Wine stains and Sturge Weber Syndrome. Pediatrics. 76:1. 48-52.
- Enjorlas O.**(1985).: Angiomes et malformations vasculaires superficielles. Dermatologie. Enciclopedie Medico-Chirurchicale. París France. 127:15-A10. 1-12.
- Esterley NR, Solomon LM.** (1983).: The Skin. Behrman's Neonatal-Perinatal Medecine. Diseases of the fetus and infant. 3th. Ed. The C.V. Mosley Co. St. Louis Miss. 950-965.
- Farr F.** (mencionado por Yuste Grijalba) (1883).: Vital statistic: A memorial volumen of selections from tha reports and writings of William Farr. General Register Office of England and Walls. Londres.
- Feinstein AR.** (1985).: Clinical Epidemiology. CV Mosby Co. St Louis.

- Fleisher TL y Zeligman I.** (1969).: Nevus anemicus. Arch Dermatol.100. 750-755.
- Folkman J.** (1984).: Toward a new understanding of vascular proliferative disease in children. Pediatrics. 74:5. 850-856.
- Friedman GD.** (1980).: Premier of Epidemiology. McGraw Hill. New York.
- Furst CJ, Lundell M y Holm LE.** (1987).: Radiatio therapy of hemangiomas 1909-1959. A cohort based on 50 years of clinical practice at Radiumhemmet, Stockolm. Acta Oncol. 26:1. 33-36.
- Gay Prieto J.** (1976).: Dermatología. 8ª Ed. Ed. Científico-Médica. 894-901.
- Goldberg I y Wheeler GA.** (1915).: Experimental Pellagra in the human subject brought about a rectricted diet. Pub. Health Rep. Washington. .30. 336.
- Greaves MW, Birkett D y Johnson C.** (1970).Nevus anemicus: A unique catecholamine-dependent nevus. Arch Dermatol. 102. 172-176.
- Greenberg RS e Ibrahim MA.** (1985).: The case-control study. Textbook of Public Health. Hollans WW, Detels R and Knox G. New York University Press.
- Hidano A.** (1971).: Persisten Mongolian Spot in the adult. Arch Dermatol. 103. 680-681.
- Hidano A, Purvoko R y Jitsukawa K.** (1986).: Statistical survey of skin changes in Japanese neonates. Pediatr Dermatol. 3:2. 140-144.
- Hill AB.** (1965).: The environmental disease. Association or causation. Proc. Royal Soc. Med. .58. 295-300.
- Hipócrates** (mencionado por Viviente López) (440-377 a. de C.).:De los aires, las aguas y los lugares. El Médico (I). 11:10. 41-52.
- Hipócrates** (mencionado por Domínguez Rojas) (460-377 a. de C.).: La enfermedad sagrada. El Médico. 18:10 .79-86.
- Hori Y, Nakayama J, Okamoto M, Tanaguchi S, Takayama O y Oora K.** (1989). Prolipherating giant pigmented nevus: A report of an inusual tumor occurring in association with a congenital giant pigmented nevus. J Invest Dermatol. 92:5(suppl.). 315-317.
- Hurwitz S.** (1983).: Nevus epidérmicos y tumores de origen epidérmico. Ped Clin of North Am. 3. 459-475.
- Hurwitz S.** (1983).: Nevus epidérmicos y tumores de origen epidérmico. Clin Peds de Norteamérica. 3. 475-485.
- Ibrahim MA.** (1985).: Epidemiolgy and Health Policy. Aspen Systems Corporation. Rockville.
- Jackson R.** (1976).: The lines of Blaschko: a review and reconsideration. Br J Dermatol. 95. 349-360.

- Jacobs AH y Walton RG.** (1976).: The incidence of the birthmarks in the neonate. *Pediatrics*. 28:2. 218-222.
- Jacobs AH.** (1983).: Nevus vasculares. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*. 3. 430-458.
- Jimbow M y Jimbow K.** (1989).: Pigmentary disorders in oriental skin. *Clin dermatol*. 7:2. 11-27.
- Karvonen SL, Vaajalahti P, Merenk M, Janas M y Kuokkanen K.** (1992).: Birthmarks in 4346 Finnish newborns. *Acta Dermatolovenereológica*. 72:1. 55-57.
- Kaiserrling C.** (1932).: *Naevi (Pathologische-Anatomie)*. Jadassohn J. *Handbuch der Haut und Geschlechtskrankh.* Springer Ed. Berlin. 12.2.
- Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS et al.** (1985).: Prevalence of congenital nevus-like, nevi spilii and café au lait spots. *Arch Dermatol*. 21:6. 766-769.
- Kroon S, Clemensen OJ y Hastrup N.** (1987).: Incidence of congenital melanocytic nevi in newborn babies in Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 17:3. 422-426.
- Kroon S, Clemmensen OJ y Hastrup N.** (1987).: Incidence of Congenital Melanocytic Nevi in Newborn Babies in Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 17:3. 422-426.
- Leung AK y Telmesani AM.** (1989).: Salmon Patches in the Caucasian Children. *Pediatr Dermatol*. 6:3. 185-187.
- Lever WF y Schaumburg-Lever G.** (1983).: *Histopathology of the Skin*. JP Lippincott Co. Phil. 6th Ed.
- Lilienfeld DE.** (1978).: Definitions of Epidemiology. *Am J. of Epidemiology*. 107:2. 87-90.
- Lookingbill DP.**(1988).: Yield from the complete skin examination. Finding in 1157 new dermatology patients. *J Am Acad Dermatol*. 18. 31-37.
- Lund-Browder** (1990).: Porcentajes corporales según edad. *Tiempos Médicos*. 409. 71.
- Maleville J, Tayeb A, Roubaud E y col.** (1985).: Cutaneous hemangiomas. An epidemiologic study of 351 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 112:8. 603-608.
- Martínez-Frías ML y col.** (1987).: ECEMC. Manual operacional. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E y Cereijo A.** (1991).: Value of clinical analysis in Epidemiological Research. The Spanish Registry Experience. *Am J of Med Genet*. 41. 192-195.

- Martinez-Frías ML. (1994).**: Developmental Field Defects and Associations. Epidemiological Evidence of Their Relationship. Am J Med Genet. 49. 45-51.
- Martinez-Frías ML. (1994).**: Interviewer Bias and Maternal Bias. Letter. Teratology 47. 531-532.
- Martinez-Frías ML. y Urioste M.(1994).**: Segmentation Anomalies of the Vertebras and Ribs: A Developmental Field Defect: Epidemiologic Evidence. Am. J. Med. Genet 49. 36-44
- McGrae JD Jr. y Winkelmann RK. (1963).**: Generalized Essential Telangiectasia. Report of a clinical and histochemical study of 13 patients with acquired cutaneous lesions. JAMA. .185:12. 909-913.
- McKie RM, English J Caitchison T Fitzsimons CP y Wilson P. (1985).**: The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic naevi) in a healthy British population. British Medical Journal of Dermatology. 113. 167-174.
- McMahon B y Plugh TF. (1970).**: Epidemiology. Principles and Methods. Little Brown. Boston.
- Merlan JJ, Riche MC et al. (1980).**: Classification actuelle des malformations vasculaires. Am Chir Plast. 25:2. 105-*
- Meschia JF. (1992).**: Fammilial Systematized Epidermal Nevus Syndrome. Am J Med Genet. 44:5. 664-667.
- Mir ML. (1969).**: Cálculo de la superficie quemada en niños. Fisiología y tratamiento de de las quemaduras y sus secuelas. Ed. Científico-Médica. Barcelona.
- Moreno A. (1988).**: Histología de los nevus melanocíticos. Piel. 3:1. 44-52.
- Moreno A. (1988).**: Claves del disgnóstico dermatológico. Histología de los Nevus melanocíticos. Piel. 3. 28-34.
- Moroz R. (1987).**: The course of hemangiomas in children. Vascular Birthmarks, Pathogenesis and Management. Ryan TJ & Cherry GW. Eds. Oxford University Press. Oxford. England. 55-69.
- Mountcastle EA, Diestelmeier MR y Lupton GP. (1986).**: Nevus Anemicus. J Am Acad Dermatol. 14. 628-632.
- Mulliken JB y Glowacki J. (1982).**: Hemangiomas and Vascular Malformationsin Infants and Children: A Classification Based on Endothelial Characteristics. Plastic and Reconstructive Surgery. Marzo. 421-422.
- Nanda A, Kaur S y Bakoo ON. (1989).**: Survey of cutaneous lesions in Indians newborns. Pediatr Dermatol. .6:1. 39-42..
- Navarra R y Ferrando J. (1988).**: Nevus melanocíticos. Piel. 3:1. 34-43.

Nickoloff J, Walton R, Pregerson-Rodan K et al. (1986).: Immunologic patterns of congenital nevocellular nevi. Arch Dermatol. 122. 1263-1268.

Osburn K, Schosser RH y Everett Ma. (1987).: Congenital pigmented and vascular lesions in newborn infants. J Am Acad Dermatol. 16:4. 788-792.

Parmitier AH, Balaban G, Clark WH y Nowell PC. (1988).: Possible involvement of the chromosome region 10q4-q26 in early stages of melanocytic neoplasia. Cancer Genet Cytogenet. 30:2. 313-317.

Pascual Castroviejo I., López-Rodríguez L, Medina MC, Salamanca Maeso C y Roche HC. (1985).: The association of extracranial and intracranial vascular malformations in children. Can J Neurol Sci. 12:2. 139-148.

Peyrí J. (1986).: Síndrome del nevus displásico. Piel. 1:1. 8-10.

Piorkowski FO. (1944).: Nevus anemicus (Voerner). Arch Dermatol. 50. 374-377.

Plantin P, Delaire P, Gavanou J, Boog G y Guillet G. (1990).: Benign cutaneous lesions observed within the 1st. 48 hours of life in 874 infants born at a maternity ward of a university hospital. Apropos of 148 cases. Ann Dermatol Venereol. 117:3. 181-184.

Pons LG. (1991).: Piel eudérmica: Morfología y Fisiología. Haymarker SA. Barcelona.

Pope DJ. (1992).: Benign pigmented nevi in children: Prevalence and associated factors in the West-Midlands. UKA Mole Stud. 128:9. 1201-1206.

Powell TG, West CR, Pharoah PO y Cooke RW. (1987).: Epidemiology of strawberry hemangioma in low birthweight infants. Br J Dermatol. 116:5. 635-641.

Pratt AG. (1953).: Birthmarks in infants. Arch Dermatol. 67. 302-395.

Prieto Valiente L. (1983).: Revisión metodológica bioestadística. Te,a: riesgo relativo III. Estudio simultáneo de 2 factores. Boletín dekl ECEMC. 2:4. 23-29.

Pringent F, Vige P y Martinet C. (1991).: Lesions cutanes au cours de la semaine de vie chez 306 nouveau-nés consecutifs. Annales de la Dermatologie et la Venereologie. 18:10. 697-699.

Quaba AA y Wallace AF. (1986).: The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in "large" congenital nevocellular nevi. Plast Reconstr. Surg. 78:2. 174-181.

Quetglás Marimon A. (1988).: Angiomas. Tiempos Médicos. 365. 35-42.

Quiñones PA. (1988).: Discromias. Plan de perfeccionamiento en Dermatología. EDIMSA, Madrid. 123-132..

Rayan TJ y Welles RS. (1971).: Hereditary benign telangiectasia. St John's Hospital Dermatol Soc. 57. 158-156.

Rhodes AR, Slifman NR y Korf BR. (1985).: Fammilial agregation of small congenital nevomelanocytic nevi. Am J Med Genet. 22:2. 315-326.

Rhodes AR. (1986).: Congenital nevomelanocytic Nevi. Arch Deramatol. 122. 1257-1286.

Rivers JK, Frederiksen PC y Dibdin C. (1990).: A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. J Am Acad Dermatol. 23:1. 77-81.

Rodriguez HA y Ackermann LV. (1968).: Cellular Blue Nevus. Cancer. 21. 393-405.

Rodriguez Pinilla E , Martines-Frías ML y Prieto Valiente L. (1991).: Estudio epidemiológico de la Atresia de Esófago en España (1977-1988). Estudios Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 146-154

Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG y Champion RH. (1986).: Tratado de Dermatología. 4ª Ed. Ediciones Doyma.

Rosen S y Smoller BR. (1987).: Port Wine Stains: A new hipothesis. Journal of American Academy of Dermatology. 1. 164-165.

Ruiz-Maldonado R. (1989).: Hemangiomas cutaneos benignos. Monografías de Dermatología. 2:4. 227-237

Saind MP, Rodriguez Pinilla E y Martinez-Frías ML. (1987).: Progestágenos y estrógenos en altas dosis (pruebas hormonales de embarazo): riesgo de aparición de espina bífida y anencefalia. Med. Clin. 89:7. 272-281.

Salleras Sanmartí L. (1988).: Epidemiología y medicina preventiva. Jano. 35:extra. 95-106.

Sanchez Yus E, Alonso Martinez I y Simón Huarte P. (1986).: El melanocito. Piel. 1:13. 68-78.

Schlesselman JJ. (1987).: Proof" of cause and Buffet in epidemiologyc studies: Criteris for judgement. Prev. Med. 16. 195-210.

Shelley WB and Livingood CS. (1949).: Fammilial multiple nevi flammei. Journal of Medical Genetics. 21. 112-113.

Shelmanowitz VJ. (1968).: Nevus Flammeus of the forehead. J Pediatr. 73. 755-757.

Shing Y, Folkman J, SullivanR et al. (1984).: Heparin affinity: Purification of a tumor-derived capillary endotelial cell growth factor. Science. 223. 1296-1299.

Shuper A, Merlob P Garty B y Varsano I. (1984).: Fammilial Multiple Naevi Flammei. Journal of Medical Genetics. 21. 112-113..

- Sigg C, Pelloni F y Schnyder UW.** (1990).: Frecuency of congenital nevi, nevi spili and café au lait spots and their relation to nevus count and skin complexion in 939 children. *Rev Dermatologica.* 180:3. 118-123.
- Silver SE.** (1992).: Melanocytic nevus density in Asian, Indo-Pakistaní and White children. *J Am Acad Dermatol.* 21. 277-278.
- Smoller y Rosen S.** (1986).: Por Wine Stains. A disease of altered neural modulation of blood vessels?. *Arch Dermatol.* 122. 177-179.
- Snow J.** (1965).: Snow and cholera. Hafner PC. New York.
- Solomon LM.** (1985).: The management of congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 116. 1017-*
- Spraker MK.** (1986).: The Vascular Lesions of Childhood Dermatology Clinics. 4:1. 79-87.
- Stal S, Hamilton S y Spira M.** (1986).: Hemangiomas, Linfangiomas and vascular malformations of Head and Neck. *Otolaringol Clin North Am.* .9:4. 769-796.
- Suárez HJ y Ledo PA.** (1991).: Lesiones melanocíticas benignas. *Tiempos Médicos.* 438. 51-60.
- Terris M.** (1975).: The epidemiologic tradition. *Public Health Report.* 94. 203-209.
- Thomas IT, Frias JL, Cantu ES, Lafer CZ, Flannery DB y Graham JG Jr.** (1989).: Association of Pigmentary Anomalies with Chromosomal an Genetic Mosaicism and Chimerism. *Am J Hum Genet.* 45. 193-205.
- Torrey FA, Morris WJ y Sulzberger RZ.** (1978).: Hemangiomas: marcas vasculares al nacimiento. *Tiempos Médicos.* 129. 67-86.
- Tuyns AJ y Shoier R.** (1981).: Principles and definitions de l'epidemiologie. *Rev Epid et Santé.* 29. 75-83.
- US Public Health Service.** (1964).: Smoking and Health. Report of the Advisory Commitee to the Surgeon General Public Health Service. CDC Rocville. PHS publication. 1113.
- Viviente López E.** (1985).: Panorama actual de la Epidemiología (I). *El Médico.* 11:10. 41-52.
- Walton RG , Jacobs AH y Cox AJ.** (1976).: Pigmented lesions in newborn infants. *Br Dermatol.* 96. 389-396.
- Weston RG, Jacobs AH y Cox AJ.** (1992).: Manual en color de Dermatología Pediátrica. Mosby Yearbook 1ª ed. española. Ed. CEA.SA. Madrid. 203-218.
- Zumfiller RA.** (1957).: A propos de la frequence et de l'heredité du nevus vasculosus nuchae (Unna). *J Genet Hum.* 6:1. 112.

8

I N D I C E S

8.1. INDICE DE ESQUEMAS

1. Clasificación de los angiomas presentes al nacimiento	20
2. Clasificación de los nevus presentes al nacimiento	22
3. (Clínica): Angioma Maduro I. Fístulas y malformaciones arteriovenosas congénitas.	24
4. (Clínica): Angioma Maduro II. Angiomas capilarovenosos	25
5. (Clínica): Angioma Maduro III. Nevus de Unna y Manchas Salmón.	25
6. (Clínica): Angioma Maduro IV. Manchas Vino de Oporto	26
7. (Clínica): Angioma Telangiectásico I. Telangiectasias Nevoides unilaterales	26
8. (Clínica): Angioma Telangiectásico II. Telangiectasias Estelares	27
9. (Clínica): Angiomas Telangiectásico III. Angioqueratoma circumscriptum	27
10. (Clínica): Angioma Inmaduro (I). Angioma Tuberoso	28
11. (Clínica): Angioma Inmaduro (II). Angioma Subcutaneo	29
12. (Clínica): Angioma Inmaduro (III). Angioma Mixto	29
13. (Clínica): Nevus de color azulado (I). Nevus Pálido	30
14. (Clínica): Nevus de color azulado (II). Nevus Azul	31
15. (Clínica): Nevus de color pardo (I). Nevus Melanocítico Congénito Gigante	32
16. (Clínica): Nevus de color pardo (II). Nevus Melanocítico Congénito Menor	32
17. (Clínica): Manchas Hepáticas. Mancha color Café con Leche	33
18. (Clínica): Nevus Multicromáticos. Nevus Spilus	34
19. (Clínica): Acromia	36
20. Epidemiología. Definiciones.	47
21. Etapas del método epidemiológico	48

Nº. DE ESQUEMA	PAGINA
22. Algorritmo modificado de Austin y Benson	50
23. Clasificación de sesgos	50
24. Relación causal: criterios para establecerla	52
25. ECEMC. Diseño del programa	75
26. Cobertura del ECEMC	76
27. Relación de hospitales que aportan datos a este trabajo	77
28. Información	79
29. Descripción de las variables estudiadas	87

9. INDICE DE GRAFICOS**DISTRIBUCION DE LAS DCL POR TIPO DE PRESENTACION CLINICA**

1. Proporción con que se presentan los diversos tipos de DCL	93
2. Proporción de las diversas formas de presentación clínica de las DCL sobre el número total de casos	98
3. Proporción de las diversas formas de presentación clínica de cada uno de los diversos tipos particulares de DCL	99

VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA

4. Angiomas por años del periodo	106
5. Prevalencia de los recién nacidos vivos con distintos tipos de angiomas, por años	109
6. Nevus por años del periodo	111
7. Prevalencia de los recién nacidos vivos con Nevus Melanocítico Congénito Menor, Nevus Melanocítico Congénito Gigante y Nevus Pálido por años	113
8. Prevalencia de los recién nacidos vivos con Mancha color Café con Leche, Nevus Spilus y Nevus Azul por años	114
9. Mancha Acrómica por años del periodo	116

CARACTERISTICAS DE LAS DCL

10. Tamaño de los angiomas en general y de sus diversos tipos	127
11. Tamaño de los nevus en general y de algunos de sus diversos tipos	129
12. Tamaño de las manchas acrómicas	130
13. Ubicación simultánea de las DCL en zonas cutáneas	132
14. Localización de los angiomas en general	134
15. Localización de los distintos tipos de Angiomas	135

17. Localización del Nevus Melanocítico Congénito Menor, Nevus Pálido y Mancha color Café con Leche	137
18. Localización del Nevus Melanocítico Congénito Gigante, Nevus Spilus y Nevus Azul	138
19. Localización de las manchas acrómicas	139

CARACTERISTICAS DEL RECIEN NACIDO

20. Peso al nacimiento, en intervalos de 0,5 Kg, de los recién nacidos vivos con distintos tipos de angiomas	153
21. Peso al nacimiento, en intervalos de 0,5 Kg, del Nevus Melanocítico Congénito Menor, Nevus Melanocítico Congénito Gigante y Nevus Pálido	155
22. Peso al nacimiento, en intervalos de 0,5 Kg, de la Mancha color Café con Leche, Nevus Spilus y Nevus Azul	156
23. Peso al nacimiento, en intervalos de 0,5 Kg, de la Mancha Acrómica	157
24. Edad gestacional, en intervalos de 2 semanas, de los recién nacidos vivos con distintos tipos de angiomas	159
25. Edad gestacional, en intervalos de 2 semanas, de los recién nacidos con Nevus Melanocítico Congénito Menor, Nevus Melanocítico Congénito Gigante y Nevus Spilus	161
26. Edad gestacional, en intervalos de 2 semanas, de los recién nacidos con Mancha color Café con Leche, Nevus Spilus y Nevus Azul	162
27. Edad gestacional, en intervalos de 2 semanas, de los recién nacidos con Mancha Acrómica	163

CARACTERISTICAS DE LOS PROGENITORES

28. Edad materna, en intervalos de 5 años, de los recién nacidos vivos con distintos tipos de angiomas	171
29. Edad materna, en intervalos de 5 años, de los recién nacidos vivos con Nevus Melanocítico Congénito Menor, Nevus Melanocítico Congénito Gigante y Nevus Pálido	173
30. Edad materna, en intervalos de 5 años, de los recién nacidos con Mancha color Café con Leche, Nevus Spilus y Nevus AZul	174
31. Edad materna, en intervalos de 5 años, de los recién nacidos con Mancha Acrómica	175

32. Edad paterna, en intervalos de 5 años, de los recién nacidos vivos con distintos tipos de angiomas	177
33. Edad paterna, en intervalos de 5 años, de los recién nacidos vivos con Nevus Melanocítico Congénito Menor, Nevus Melanocítico Congénito Gigante y Nevus Pálido	179
34. Edad paterna, en intervalos de 5 años, de los recién nacidos con Mancha color Café con Leche, Nevus Spilus y Nevus AZul	180
35. Edad paterna, en intervalos de 5 años, de los recién nacidos con Mancha Acrómica	181

8.3. INDICE DE TABLAS**INTRODUCCION:**

1. Porcentaje de las diversas zonas de la piel en el recién nacido	11
2. Frecuencia al nacimiento de los angiomas en general y de diversos tipos según diferentes autores	55
3. Frecuencia al nacimiento de los nevus en general y de diversos tipos, según diferentes autores	56
4. Frecuencia al nacimiento de la mancha acrómica según diversos autores	57
5. Cociente sexual en recién nacidos con angiomas, según distintos autores	58
6. Cociente sexual en recién nacidos con nevus, según distintos autores	59
7. Tamaño de los angiomas, según distintos autores	60
8. Tamaño de los nevus, según distintos autores	61
9. Localización de los angiomas, según distintos autores	63
10. Localización de los nevus, según distintos autores	63
11. Relación de los angiomas con la edad gestacional, según distintos autores	64
12. Clasificación de los trabajos consultados: volumen muestral	67
13. Tipo de los diferentes trabajos consultados	68
14. Clasificación de los trabajos consultados: series que incluyen DCL excluidas en nuestro trabajo	69

MATERIAL Y METODOS

15. Material utilizado	80
------------------------	----

RESULTADOS:

FRECUENCIA

16. Presentación clínica de las DCL	92
17. DCL. Prevalencia global y de cada uno de los tipos estudiados	95

DISTRIBUCION DE LAS DCL POR TIPO DE PRESENTACION CLINICA

18. Tipos de presentación clínica de las DCL. Número de casos y porcentaje de cada uno <u>de</u> los grupos	101
19. Síndromes con DCL	102

VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA

20. Número y prevalencia de los recién nacidos vivos con angiomas en general por años	105
21. Número y prevalencia de los recién nacidos vivos con distintos tipos de angiomas en general por años	107
22. Número y prevalencia de los recién nacidos vivos con nevus en general por años	110
23. Número y prevalencia de los recién nacidos vivos con distintos tipos de nevus en general por años	112
24. Número y prevalencia de los recién nacidos vivos con manchas acrómicas por años	115
25. Numero y prevalencia de los recién nacidos vivos con angiomas en general por comunidades autónomas	117
26. Numero y prevalencia de los recién nacidos vivos con dversos tipos de angiomas en general por comunidades autónomas	119
27. Numero y prevalencia de los recién nacidos vivos con nevus en general por comunidades autónomas	121
28. Numero y prevalencia de los recién nacidos vivos con dversos tipos de nevus en <u>general</u> por comunidades autónomas	122
29. Numero y prevalencia de los recién nacidos vivos con manchas acrómicas por comunidades autónomas	123

30. Número de casos y proporción de los diferentes tamaños con que se presentan los diferentes tipos de DCL	126
31. Ubicación de las DCL. Número de casos y porcentaje sobre el total cuando se presentan en una sola zona y cuando lo hacen en varias simultáneamente	131
32. Localización de las DCL cuando se presentan en una sola zona. Número de casos y porcentaje sobre el total	133
33. Relación tamaño/localización de los angiomas. Número de casos y porcentaje sobre el total de aquellos	140
34. Relación tamaño/localización de los nevus. Número de casos y porcentaje sobre el total de aquellos	142
35. Relación tamaño/localización de las manchas acrómicas. Número de casos y porcentaje sobre el total de aquellos	144

CARACTERISTICAS DEL RECIEN NACIDO

36. DCL aisladas. Mortalidad durante las primeras 72 horas	147
37. DCL aisladas. Razón varones/hembras de los casos comparada con la de la población general	149
38. DCL aisladas. Grupo sanguíneo de los casos comparado con el de los controles	150
39. DCL aisladas. Factor Rh de los casos comparado con el de los controles	151
40. Peso medio al naciementode los recién nacidos vivos con distintos tipos de angiomas	152
41. Peso medio al naciementode los recién nacidos vivos con distintos tipos de nevus	154
42. Peso medio al naciementode los recién nacidos vivos con manchas acríomicas	157
43. Edad gestacional de los recién nacidos afectos de <u>los</u> distintos tipos de angiomas	158
44. Edad gestacional de los recién nacidos afectos de los distintos <u>tipos</u> de nevus	160
45. Edad gestacional de los recién nacidos afectos de manchas <u>acrómicas</u>	163
46. Peso por edad gestacional de los recién nacidos con Angioma Maduro	164

Nº. DE TABLA	PAGINA
47. Peso por edad gestacional de los recién nacidos con Angioma Inmaduro	164
48. Peso por edad gestacional de los recién nacidos con Angioma Telangiectásico	165
49. Peso por edad gestacional de los recién nacidos con Nevus Melanocítico Congénito Menor	166
50. Peso por edad gestacional de los recién nacidos con Nevus Melanocítico Congénito Gigante	166
51. Peso por edad gestacional de los recién nacidos con Nevus Pálido	166
52. Peso por edad gestacional de los recién nacidos con Mancha color Café con Leche	167
53. Peso por edad gestacional de los recién nacidos con Nevus Spilus	168
54. Peso por edad gestacional de los recién nacidos con Nevus Azul	168
55. Peso por edad gestacional <u>de</u> los recién nacidos con Mancha Acrómica	168

CARACTERISTICAS DE LOS PROGENITORES

56. Edad materna de los recién nacidos vivos con angiomas	170
57. Edad materna de los recién nacidos vivos con nevus	172
58. Edad materna de los recién nacidos vivos con manchas acrómicas	175
59. Edad paterna de los recién nacidos vivos con angiomas	176
60. Edad paterna de los recién nacidos vivos con nevus	178
61. Edad paterna de los recién nacidos vivos con manchas acrómicas	181
62. <u>Consanguinidad</u>	182
63. Prerrecurrencia general <u>de</u> las DCL	184
64. Prerrecurrencia: Angioma Maduro	<u>184</u>
65. Prerrecurrencia: Angioma Inmaduro	185
66. Prerrecurrencia: Angioma Telangiectásico	185
67. Prerrecurrencia: Nevus Melanocítico Congénito Menor	186

68. Prerrecurrencia: Nevus Melanocítico Congénito Gigante	187
69. Prerrecurrencia: Mancha color Café con Leche	188
70. Prerrecurrencia: Nevus Spilus	188
71. Prerrecurrencia: Nevus Azul	189
72. Prerrecurrencia: Mancha Acrómica	189

ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO

73. Metrorragia en cualquier momento de la gestación	192
74. Exposición a hormonas sexuales durante la gestación	193
75. Metrorragia en cualquier momento de la gestación. Riesgo para el Angioma Telangiectásico aislado, estratificando por exposición a hormonas sexuales	195
76. Exposición a hormonas sexuales en cualquier momento de la gestación. Riesgo para el Angioma Telangiectásico aislado, estratificando por metrorragia	196
77. Utilización de anovulatorios antes de la gestación	197
78. Diabetes crónica materna desde antes de la gestación	198
79. Epilepsia materna desde antes de la gestación	199
80. Cardiopatía materna desde antes de la gestación	200
81. Asma crónico materno desde antes de la gestación	200
82. Otras enfermedades crónicas maternas	201
83. Gripe materna en cualquier momento de la gestación	203
84. Gripe materna durante el primer trimestre de la gestación	204
85. Varicela materna durante la gestación	205
86. Otras enfermedades agudas durante la gestación	205
87. Exposición a fármacos antigripales durante la gestación	207
88. Gripe materna en cualquier momento de la gestación: riesgo para el Angioma Maduro, estratificando por exposición a fármacos antigripales	208
89. Fármacos antigripales en cualquier momento de la gestación: riesgo para el Angioma Maduro, estratificando por exposición a fármacos antigripales	209

90. Gripe en cualquier momento de la gestación: riesgo para el Angioma Maduro aislado, estratificando por exposición a fármacos antigripales	210
91. Fármacos antigripales en cualquier momento de la gestación: riesgo para el Nevus Melanocítico Congénito Menor aislado, estratificando por exposición a gripe	211
92. Exposición a antiepilépticos durante la gestación	212
93. Exposición a antieméticos durante la gestación	214
94. Exposición al alcohol durante la gestación	215
95. Exposición al tabaco durante la gestación	216
96. Hipertermia en cualquier momento de la gestación	218
97. Hipertermia durante el primer trimestre de la gestación	219
98. Exposición a radiaciones durante la gestación	220
99. Resumen del análisis de variables	236

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS

TITULADA ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE

LAS DISROMIAS PONGENITAS

DE LA QUE ES AUTOR DON Hector Huertas Comacho

OBTUVO POR ~~EXAMEN~~ ^{EXAMEN} LA CALIFICACION DE Apto con laude

Madrid, 19 de Septiembre de 1994

El Presidente,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal Secretario

Mary Huertas