

FRECUENCIA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA: VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA EN EL ECEMC EN EL PERIODO 1980-2007

E. Bermejo^{1,2}, L. Cuevas^{1,2}, J. Mendioroz^{1,2}, Grupo Periférico del ECEMC³, y M.L. Martínez-Frías^{1,2,4}.

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

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

³ Los integrantes del Grupo Periférico del ECEMC aparecen detallados en la Sección VIII de este Boletín.

⁴ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Summary

Title: Frequency of congenital anomalies in Spain: Epidemiological surveillance in the ECEMC during the period 1980-2007.

The ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) is a research programme, based on a hospital-based, case-control registry of newborn infants in Spain. It was created in 1976 by María Luisa Martínez-Frías and since then it has surveyed a total population of more than 2.5 million births, and studied more than 38,000 infants with congenital anomalies. The coverage of the registry is 21.18% of total births in Spain. The global frequency of infants with congenital defects in Spain has significantly decreased along the time since the passing of the law (year 1985) permitting termination of pregnancy (ToP) after the diagnosis of fetal defects. Thus, the birth frequency has dropped off from 2.22% in the basal period, to 1.43% in 1986-2006, and 1.17% in 2007. This decrease has also been statistically significant in most of the Spanish Autonomous Regions (see Fig. 1), and in many participating hospitals, and affects most of the defects that are routinely under surveillance. These decreases are considered mainly attributable to the impact of ToP. The only Autonomous Region in which an increase of the frequency was observed, was *Extremadura*, in which the health care has improved considerably in obstetrics and neonatology, allowing the attention of more complicated pregnancies and infants with serious congenital defects, which in the past were transferred to other regions.

With respect to the study of a group of 33 defects, which were selected due to their relatively high base frequency or to the morbidity/mortality that they bear, only the heart/vessels defects and unilateral renal agenesis have increased with time. This must be the result of enhancing possibilities for their diagnosis.

From the temporal-spatial analyses, there have been increases in the frequency of anophthalmia/microphthalmia in *Baleares*, diaphragmatic hernia in *Tenerife (Islas Canarias)*, and omphalocele also in *Tenerife*. The first one was caused by the birth of just one case in 2007, and no causal agent could be specifically linked to the Balearic Islands. Regarding diaphragmatic hernia in Tenerife, after excluding one case with Brachmann-de Lange syndrome, the increase lost its statistical significance, and apparently there was not any common denominator among the other cases registered. With respect to the increase of omphalocele in Tenerife, this was due to the birth of 2 cases in 2007, without any known common characteristic from which a causal relationship could be inferred. Given that there were 2 defects the frequency of which has increased in Tenerife, it could be thought that they could be somehow related. However, omphalocele and diaphragmatic hernia are etiologically and pathogenetically different, so these findings must rather be independent.

As in previous years, the ECEMC system of epidemiological surveillance has demonstrated being the only system in Spain to determine the birth frequency of congenital defects in this country, its evolution along the time, and their comparative geographical as well as temporal-spatial distribution. This is the base for causal studies, for planning of healthcare and social resources, and for designing preventive campaigns.

FIGURE 1.
Map of Spain and its Autonomous Regions.



Introducción

Como cada año, se incluyen en este capítulo los principales resultados de la *vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas* llevada a cabo de forma sistemática en el ECEMC. Dichos resultados se encuentran disponibles desde 2002 a través de Internet, en la Biblioteca Virtual en Salud, de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud, del Instituto de Salud Carlos III (http://bvs.isciii.es/E/mono_tem.php#2), brindando así acceso a una gran cantidad de datos que pueden ser de utilidad para muchos profesionales interesados en el área de estudio de los defectos congénitos.

Los defectos congénitos, en su mayoría, se encuadran dentro de la definición de las *Enfermedades Raras*, entendiendo como tales aquellas que afectan a menos de una persona por cada 2.000 individuos, según la definición de la Unión Europea, ó 1 de cada 1.250 individuos según la definición en los Estados Unidos¹. Un dato revelador es que, del total de 141 asociaciones integradas en FEDER (la Federación Española de Enfermedades Raras) en el momento de elaborar este Boletín², el 67% se relacionan con anomalías congénitas de diversa índole, y dicho porcentaje se ha ido incrementando en los últimos años, por lo que es de esperar que su evolución sea también creciente.

A mediados de junio del presente año se han publicado en *The Lancet* varios artículos y comentarios, incluyendo un Editorial, de gran impacto, llamando la atención sobre las enfermedades raras y la importancia de que sean consideradas prioritarias en el área de salud pública y de investigación³⁻⁵. Schieppati y cols.³, subrayaban en uno de tales artículos la importancia médica y social de las enfermedades raras, y ponían de manifiesto la situación actual de estas patologías, sobre la mayoría de las cuales no hay datos epidemiológicos disponibles. Entre los problemas mencionados por esos autores³ a la hora de establecer los registros de pacientes, que van a generar esa información epidemiológica, se encuentran la inexistencia de un sistema de codificación adecuado para las enfermedades raras, la baja consistencia entre las distintas fuentes de información, y la pobre calidad metodológica. Además, Schieppati y cols.³ indicaban que al no existir datos epidemiológicos, es difícil estimar la verdadera carga que suponen las enfermedades raras. En este sentido, España cuenta con el registro del ECEMC y su programa de investigación, que cubre un amplio grupo de las enfermedades raras, que lleva funcionando desde hace 32 años, que dispone de una base de datos de más de 38.800 niños con defectos congénitos, detectados entre una población total de 2,5 millones de nacimientos, y que ha demostrado a lo largo del tiempo, su capacidad para generar datos epidemiológicos e hipótesis etiológicas

en relación con los defectos congénitos, y para realizar estudios analíticos que han contribuido, y contribuyen, a la investigación y esclarecimiento de las causas de los defectos congénitos (algunas de esas posibilidades se muestran en otros capítulos de este Boletín). Sobre estas patologías se ha estimado⁶ que cada año nacen 7,9 millones de niños con defectos congénitos graves en todo el mundo, y 3,3 millones mueren también cada año antes de cumplir los 5 años.

En este capítulo se muestran los principales resultados de la vigilancia epidemiológica que sistemáticamente se lleva a cabo en el ECEMC, siendo la elaboración de este informe parte de ese proceso de vigilancia, de modo que la información obtenida esté disponible para la toma de decisiones, el establecimiento de prioridades, la planificación de recursos, y el diseño y establecimiento de campañas formativas, informativas y preventivas en lo que respecta a los defectos congénitos.

Material analizado en este capítulo

Se han analizado los datos registrados por el ECEMC desde 1980 hasta 2007. Es decir, se ha agregado un año más (el año 2007) a los datos estudiados en este mismo capítulo de la edición anterior del Boletín del ECEMC⁷. El ECEMC fue creado por María Luisa Martínez-Frías en 1976, y desde entonces dispone de datos. Sin embargo, para el período 1976-1979, únicamente se registró información sobre recién nacidos vivos, iniciándose en 1980 la recogida de datos sobre los recién nacidos muertos. Es por ello por lo que en este capítulo, y siempre que es preciso ofrecer información sobre el total de recién nacidos (vivos o muertos intraútero), se analizan los datos registrados desde 1980. El ECEMC es un programa de investigación basado en un sistema de registro de niños recién nacidos con defectos congénitos, cuya metodología se halla recogida en el "Manual Operacional del ECEMC"⁸. Esa metodología se puede encontrar también extractada en el Boletín del ECEMC publicado en 2005⁹, accesible a través de Internet, como se ha indicado más arriba. No obstante, para facilitar la comprensión de los resultados incluidos en este capítulo, se resumen a continuación los aspectos más destacables del registro del ECEMC. Dicho registro tiene *base hospitalaria* y es de tipo *caso-control*. La primera de estas características implica que los individuos que entran a formar parte del registro se seleccionan entre aquéllos que nacen en cada uno de los hospitales participantes en el Estudio, que constituyen una red, y que se detallan en la Sección IX de este Boletín. El hecho de que sea de tipo caso-control significa que se registran *casos* (niños con defectos congénitos) y *controles* (recién nacidos sin defectos congénitos). De este modo,

se dispone de dos grupos de recién nacidos: los que presentan la patología que se pretende estudiar (las anomalías congénitas), y un grupo de niños sin dicha patología, que sirven como grupo de comparación. Se define como caso a todo recién nacido en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los neonatos. Se define como *control* al siguiente recién nacido del mismo sexo que el caso, que nace en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos. Para cada caso se selecciona un control, y para cada recién nacido incluido en el registro, sea caso o control, se recogen datos sobre 312 variables, detalladas en los protocolos establecidos al efecto en el ECEMC. De la comparación de los datos de casos y controles se trata de inferir las causas que pueden haber dado lugar a los defectos congénitos que presentan los casos. Dado el elevado número de variables incluidas en los protocolos del ECEMC, las posibilidades que ofrece el registro son muy amplias, no sólo en cuanto a posibles factores causales, sino también a la hora de controlar factores de confusión e interacción estadística, que es preciso para la investigación sobre las causas. Las variables registradas se refieren a la historia obstétrica y familiar, historial reproductivo, datos sobre reproducción asistida, datos demográficos, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, tratamientos farmacológicos maternos durante la gestación y exposición a factores físicos, exposiciones ocupacionales del padre y la madre, tanto durante la gestación como en los 5 años previos a la misma, hábitos tóxicos maternos y otros datos relativos al embarazo.

Para poder efectuar el cálculo de las frecuencias de los distintos defectos congénitos, es imprescindible disponer de la cifra total de nacimientos ocurridos cada mes (unidad temporal del registro) en cada hospital participante (unidad espacial del registro), por lo que existen también unos formularios destinados a rellenar el cómputo mensual de nacimientos distribuidos por sexo. Ese total de nacimientos es el denominador necesario para calcular las frecuencias, que se pueden obtener para cada hospital, por provincias (sumando los datos de los hospitales participantes en cada provincia) o por Comunidades Autónomas. Desde la creación del ECEMC en 1976, se han controlado 2.500.958 nacimientos, procedentes de 145 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Entre ese total de nacimientos, más de 38.800 fueron registrados por presentar defectos congénitos detectables durante los 3 primeros días de vida, y se seleccionó un número similar de recién nacidos sin anomalías, definidos como controles.

La identificación de los casos y controles y la recogida de todos los datos corre a cargo de los médicos de los distintos hospitales (neonatólogos, pediatras u obstetras, así como algunos anatomopatólogos) que, voluntariamente, deciden participar en el ECEMC asumiendo el cumplimiento estricto de la metodología. El conjunto de más de 350 médicos participantes (que aparecen detallados en la Sección VIII de este Boletín) constituye el denominado *Grupo Periférico del ECEMC*. En colaboración con el Grupo Periférico, trabaja el *Grupo Coordinador del ECEMC*, que desarrolla su actividad en el CIAC (Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas) del Instituto de Salud Carlos III, y es el encargado de recibir toda esa información, procesarla, someterla a los controles de calidad establecidos, y analizarla bajo un enfoque multidisciplinar (clínico, dismorfológico, citogenético, molecular, teratológico y epidemiológico). De este modo, tal como se ha explicado en otro capítulo de este mismo Boletín¹⁰, con la participación del Grupo Periférico y el Coordinador, se trata de llegar al diagnóstico de los casos, y se dispone de la base sobre la cual se desarrolla la investigación que lleva a cabo el grupo en sus distintas líneas. El funcionamiento del ECEMC es, por tanto, el de una red temática de investigación cooperativa, cuyo esquema inicial, de 1976, sigue vigente y de plena actualidad, en un momento en el que precisamente se está propiciando la investigación en red, no sólo en España, sino también fuera de nuestro país, y más aún cuando las patologías sobre las que se investiga están consideradas como *enfermedades raras*.

1. Población estudiada

Como se ha indicado más arriba, en este capítulo se han analizado los datos registrados por el ECEMC a lo largo de 28 años, desde **Enero de 1980 hasta Diciembre de 2007**.

En la Tabla 1 figura el número de nacimientos controlados por el ECEMC en distintos períodos, así como el número de casos con defectos congénitos, y el porcentaje que dicha cifra representa con respecto al total de nacimientos en el período correspondiente. En primer lugar, se pueden observar los datos concernientes a los recién nacidos vivos (RNV), a continuación los referidos a los recién nacidos muertos (RNM), y en la parte inferior de la tabla los del total de nacimientos (RNV+RNM). Los de los RNV están disponibles desde 1976, mientras que los de los RNM y los del total, corresponden al período 1980-2007, puesto que los datos sobre RNM se vienen recogiendo desde Enero de 1980, como se ha indicado.

En el período analizado, el ECEMC controló un total de 2.356.979 recién nacidos (RNV+RNM), de los que 36.448

(1,55%) presentaron defectos congénitos detectados durante los tres primeros días de vida. Sin embargo, para adoptar una perspectiva adecuada, hay que tener en cuenta que en 1985 se aprobó en España la ley Orgánica 9/1985 (BOE del 12 de Julio), por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo en determinados supuestos, entre los que se encuentra la detección prenatal de defectos congénitos, por lo que a partir de ese momento, la frecuencia neonatal de estas patologías, se ha visto influida por este hecho. Es por ello por lo que se han desglosado los datos globales en tres periodos, tal como se observa en la Tabla 1. Los periodos considerados han sido los siguientes:

- 1980-1985: Dado que en dicho período no era posible la interrupción del embarazo tras la detección de alteraciones fetales, la frecuencia registrada a lo largo del mismo se considera la *frecuencia basal* de los defectos congénitos en España, y este período se denomina *período base*, o *período de referencia*.
- 1986-2006: Es el período posterior a la aprobación de la citada ley. La frecuencia observada en este período está, en mayor o menor medida, influida por la posibilidad de interrumpir la gestación si se detectan alteraciones en el feto.
- 2007: Es el último año analizado, y las cifras registradas durante el mismo reflejan cuál es la situación más actual en relación con estas patologías.

En el apartado de Resultados y Comentarios de la vigilancia epidemiológica, se comentará y discutirá ampliamente la evolución de la frecuencia de defectos congénitos en España.

2. Cobertura del registro del ECCEM

Se ha estimado la cobertura del registro del ECCEM mediante el cálculo del porcentaje de nacimientos controlados por el ECCEM en cada Comunidad Autónoma o en toda España, con respecto al total de nacimientos contabilizados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el área considerada. Por tanto, el porcentaje obtenido ofrece una estimación acerca de la representatividad de los datos obtenidos por el ECCEM. Se han tomado como referencia los datos sobre los nacimientos ocurridos en el año 2006¹¹, puesto que en el momento de elaborar este capítulo no hay aún datos definitivos publicados por el INE para el año 2007. Por tanto, en la Tabla 2 figura la *cobertura* del registro del ECCEM en cada una de las Comunidades y Ciudades Autónomas, y para el total de España, en el año 2006. Como se puede apreciar en la línea inferior de la Tabla 2, la cobertura total del registro del ECCEM en el año 2006 fue del 21,18% de los nacimientos en España, ya que de los 481.295 nacimientos contabilizados por el INE, el ECCEM controló 101.960. En cuanto a la cobertura en las distintas Autonomías, difiere mucho de unas a otras. En 2006 no participó en el ECCEM ningún hospital de la Comunidad Foral de Navarra, ni de las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla. Por lo que se refiere al resto de las circunscripciones autonómicas, salvo en la Comunidad de Madrid, Cantabria y Cataluña, en todas ellas la cobertura es superior al 12% de los nacimientos. Destacan las elevadas coberturas registradas en la Región de Murcia (en la que el ECCEM controló el 78,7% de los nacimientos), Extremadura (66,54%) y Castilla-La Mancha (57,35%).

TABLA 1
POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO

	RN con Defectos Congénitos		Total RN
	Nº.	%	
Recién nacidos vivos			
Periodo: Abril 1976-diciembre 1979.....	2.357	1,64	143.979
Periodo: 1980-1985	8.280	2,18	379.123
Periodo: 1986-2006	26.333	1,41	1.861.909
Periodo: 2007	1.175	1,15	102.139
Total:.....	38.145	1,53	2.487.150
Recién nacidos muertos			
Periodo: 1980-1985	208	6,37	3.267
Periodo: 1986-2006	425	4,19	10.140
Periodo: 2007	27	6,73	401
Total:.....	660	4,78	13.808
Recién nacidos vivos+mueurtos			
Periodo: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2006	26.758	1,43	1.872.049
Periodo: 2007	1.202	1,17	102.540
Total	36.448	1,55	2.356.979

Métodos

1. Metodología estadística:

Se han analizado tres tipos de distribuciones de la frecuencia: la *distribución temporal* (por años o por períodos de tiempo), la *distribución geográfica* (por Comunidades Autónomas), y la *distribución témporo-espacial* (por años o períodos de tiempo, y por Comunidades Autónomas).

Las **distribuciones temporales**, se han analizado mediante modelos de regresión lineal, ajustando cada distribución de frecuencias a una recta, viendo si la distribución se ajusta al modelo lineal, y observando si la tendencia global (creciente o decreciente) es, o no, estadísticamente significativa. Para determinar si la tendencia es creciente o decreciente, se calcula el valor de la pendiente de la recta, representada como "b", de modo que si "b" es positiva, la tendencia es de incremento, mientras que si "b" es negativa la tendencia es decreciente. La intensidad del incremento o el descenso viene determinada por el valor absoluto de "b", de tal forma que a mayor valor absoluto de "b", mayor intensidad del aumento o disminución de la frecuen-

cia. A lo largo de este capítulo, el valor de "b" se ha expresado en tanto por 10.000, indicando así, como promedio, cuántos casos más, o cuántos casos menos, nacen cada año con el defecto en cuestión, por cada 10.000 nacimientos. Por ejemplo, si $b = 0,34$, lo que se registra es un incremento de la frecuencia a lo largo del tiempo a razón de 0,34 casos más cada año, por cada 10.000 nacimientos, o lo que es lo mismo, 34 casos más al año por cada millón de nacimientos. Por el contrario, si el valor de b fuera -0,34, indicaría que cada año se producen 34 casos menos por cada millón de nacimientos. A partir de este modelo de regresión lineal, se han hecho dos tipos de inferencias, mediante el cálculo de la ji-cuadrado (χ^2):

- En primer lugar, se ha calculado la ji-cuadrado con un grado de libertad (que en las gráficas se ha incluido abreviadamente como $\chi^2_{TEND.}$) para conocer si la tendencia global es estadísticamente significativa. Cuando dicha tendencia es estadísticamente significativa, en las gráficas de distribución temporal se ha incluido el valor de "b", expresado en tanto por 10.000.
- En segundo lugar, para determinar si la distribución temporal se desvía o se ajusta al modelo lineal, se ha calculado la ji-cuadrado con k-2 grados de libertad,

TABLA 2
COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC
(Según datos del INE para 2006)¹¹

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2006	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2006	COBERTURA DEL ECEMC EN 2006 (%)
Andalucía	12.181	95.304	12,78
Aragón	1.917	12.280	15,61
Principado de Asturias	1.650	7.596	21,72
Islas Baleares ^(a)	1.927	11.675	16,51 ^(a)
Canarias ^(b)	4.286	20.668	20,74 ^(b)
Cantabria	528	5.229	10,10
Castilla-La Mancha	11.693	20.389	57,35
Castilla y León	6.820	19.775	34,49
Cataluña	9.758	82.300	11,86
Comunidad Valenciana	14.539	52.756	27,56
Extremadura	6.733	10.118	66,54
Galicia	3.765	21.392	17,60
La Rioja	591	3.070	19,25
Comunidad de Madrid	4.611	71.912	6,41
Región de Murcia	14.237	18.091	78,70
Comunidad Foral de Navarra ^(c)	—	6.551	— ^(c)
País Vasco	6.724	20.026	33,58
Ceuta y Melilla ^(d)	—	2.163	— ^(d)
TOTAL	101.960	481.295	21,18

(a) Los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Mahón y Manacor en el período considerado.

(b) En el año 2006, los datos de las Islas Canarias procedían sólo de Tenerife.

(c) Esta Comunidad dejó de colaborar en el ECEMC en 2005.

(d) Ceuta y Melilla nunca han colaborado en el ECEMC.

donde “k” es el número de períodos considerados. En las gráficas aparece como $\chi^2_{\text{DES.}}$. Si ésta es estadísticamente significativa, indica que la distribución se desvía del modelo lineal, pudiendo ser ello debido a que el incremento o descenso sigue un modelo curvilíneo o a que se han registrado oscilaciones a lo largo del tiempo. Cuando $\chi^2_{\text{DES.}}$ es estadísticamente significativa, se ha incluido su valor en las gráficas de distribución temporal, y se ha tenido en cuenta además el valor de la $\chi^2_{\text{ENTRE.}}$ (ji-cuadrado con k-1 grados de libertad), que determina si hay diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes valores registrados en cada período considerado.

En todos los análisis temporales año a año llevados a cabo en este capítulo, el primer punto de la gráfica incluye los datos agrupados para el *período base* o *período de referencia*, comprendido entre 1980 y 1985, puesto que a lo largo del mismo no se produjeron variaciones significativas de la frecuencia y, por otra parte, la frecuencia registrada durante esos años no estaba modificada por las interrupciones voluntarias del embarazo (IVE), ya que éstas no eran legales en ningún supuesto. Por tanto, la frecuencia registrada en ese período constituye una referencia de gran valor, con la cual se pueden comparar cualquier cifra observada con posterioridad, y la diferencia entre ambas puede ofrecer una estimación del impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal de los defectos congénitos susceptibles de ser diagnosticados intraútero.

Cuando en lugar de analizar los datos año a año, se han estudiado agrupados en períodos más amplios, se han considerado los 3 períodos que habitualmente se incluyen en los análisis de vigilancia epidemiológica llevados a cabo en el ECEMC, y que han sido detallados en el apartado de “Material analizado”: el período base (1980-1985), el período posterior a la aprobación de la ley que permite la IVE tras la detección de alteraciones fetales (1986-2006), y el año 2007.

En lo que respecta a la metodología de análisis de la **distribución geográfica de la frecuencia (por Comunidades Autónomas)**, con el fin de determinar si dicha distribución es homogénea o heterogénea, se ha calculado la ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, donde “k” es el número de CC.AA. que han aportado datos en el período considerado. La hipótesis nula de dicha prueba establece que la distribución geográfica de la frecuencia es homogénea. Ello quiere decir que si de la prueba se obtiene un resultado estadísticamente significativo, se rechaza la hipótesis nula, lo que equivale a aceptar que la distribución geográfica de la frecuencia es heterogénea.

A lo largo de todo el capítulo, se han considerado estadísticamente significativos aquellos resultados de las

pruebas de inferencia que implican un valor de “p” inferior a 0,05.

2. Protocolo de investigación de “clusters” (conurrencias inusuales de casos)

Es muy común en Epidemiología hablar de *clusters*, utilizando la terminología anglosajona para definir la acumulación de casos, por encima del valor esperado, en un momento o lugar concretos. Ya se ha explicado cuál es la metodología que conduce a la determinación de las variaciones estadísticamente significativas de la frecuencia. Si lo que se ha observado es un descenso de la frecuencia, aunque éste debe ser investigado, porque detrás de ese descenso puede encontrarse un factor preventivo, generalmente preocupa menos que si lo que se ha detectado es un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia. En tal caso, de lo que se trata es de investigar qué factor o factores, y qué cambios en el medio en cuestión, han podido ser los responsables del aumento en el número de casos. Para ello, se debe ser muy cautos y muy críticos, y seguir unas pautas muy depuradas, con el fin de determinar el origen del incremento y, en definitiva, las potenciales causas del defecto de que se trate. En varios programas de vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos en otros países¹²⁻¹⁶, se han publicado las pautas de investigación de los mencionados *clusters*. En el ECEMC, se sigue un protocolo propio, que coincide en varios de sus puntos con los de otros programas, pero que tiene además sus particularidades. Tales particularidades se basan en la estrecha colaboración entre el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador del ECEMC, que facilita la elaboración de hipótesis causales, y su rápida comprobación. Dicho *protocolo de investigación de clusters del ECEMC*, ya ha sido descrito en detalle en ediciones anteriores de este Boletín^{7,17}, pero básicamente consiste en desarrollar las siguientes fases:

- En primer lugar, hay que descartar que el incremento en el número de casos registrados pueda ser debido a cuestiones metodológicas.
- A continuación, ha de analizarse la frecuencia en el período inmediatamente anterior, para averiguar si es un incremento puntual, como base para tratar de establecer si ha podido ser una acumulación de casos puramente estocástica (que no es raro en defectos poco frecuentes).
- Ha de observarse también la evolución de la frecuencia a lo largo de un período más amplio, para determinar si sigue algún patrón cíclico.
- Seguidamente, se identifican los casos de causa conocida, para poder excluirlas de los análisis posteriores si es

preciso, y seguir así la investigación en el grupo de causa desconocida.

- e) Se repite el análisis excluyendo los casos de causa conocida, y se observa si se mantiene la significación estadística del *cluster*.
 - f) Si el incremento en el número de casos sigue siendo estadísticamente significativo, se delimita el período concreto y el área geográfica en los que ha transcurrido la gestación de los casos registrados.
 - g) A continuación se analizan clínicamente los casos para observar si la mayoría presentan el defecto aislado o asociado a otros defectos, y si hay algún patrón recurrente de defectos. También se intenta correlacionar los tipos clínicos identificados con algún período o área geográfica concretos.
 - h) El paso siguiente consiste en examinar detalladamente las historias de los casos detectados para tratar de encontrar algún denominador común entre ellos (además del momento o lugar de nacimiento), que pudiera considerarse responsable de la aparición del defecto.
 - i) Si tras seguir todos estos pasos, no se encuentra ningún factor que pudiera ser causante del incremento de la frecuencia, ésta se mantiene bajo vigilancia en los períodos subsiguientes.
 - j) Si se considera necesario, se contacta con los médicos responsables de la colaboración con el ECEMC en las áreas implicadas, así como con las autoridades sanitarias oportunas, con el fin de tratar de indagar más acerca de posibles factores causales, elaborar hipótesis y tratar de comprobarlas.
 - k) Si el Grupo Coordinador del ECEMC lo estima oportuno, contacta con el ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research)¹⁸, o el EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)¹⁹, de los que el ECEMC es miembro desde hace varias décadas, para recabar información sobre la distribución y variaciones anormales de la frecuencia del defecto o defectos en cuestión, en otros países de todo el mundo.
 - l) Si se logra identificar algún factor causante del incremento de la frecuencia, o existen fuertes sospechas acerca del mismo, los resultados se comunican a los responsables de la colaboración con el ECEMC y a las autoridades competentes con el fin de que se puedan adoptar las medidas preventivas más oportunas.
 - m) Si el hallazgo puede ser de interés para el resto de la comunidad científica, se redactan los resultados del estudio con vistas a su publicación en alguna revista especializada.
- A lo largo del tiempo, se han ido introduciendo modificaciones en este protocolo general del ECEMC, siempre tratando de incrementar su eficacia, ya que tiene la flexibilidad necesaria para poder adaptarlo a cada caso concreto.

Resultados de la Vigilancia Epidemiológica y Comentarios

1. Frecuencia Global de Defectos Congénitos

La Tabla 1, además de detallar el material utilizado para los análisis mostrados en este capítulo, incluía el porcentaje de recién nacidos con defectos congénitos en cada período considerado. Dicho porcentaje, como se puede apreciar en las líneas inferiores de la tabla, que incluyen los datos sobre el total de nacimientos (nacidos vivos y muertos intra-útero) ha seguido una evolución decreciente a lo largo del tiempo, pasando desde el 2,22% registrado en el período base (1980-1985), hasta el 1,43% en el período posterior, y el 1,17% en el año 2007. Se considera que tal descenso es atribuible, fundamentalmente, al impacto del diagnóstico prenatal y subsiguiente interrupción de una determinada proporción de gestaciones en las que el feto presenta alteraciones de su desarrollo. En mucha menor medida, ese descenso puede estar reflejando también el resultado de las diversas campañas de prevención y el incremento de la cultura sanitaria de la población, así como un mejor cuidado médico del embarazo, todo lo cual ha ido promoviendo la aplicación de algunas medidas preventivas conocidas en relación con los defectos congénitos.

Como ya se ha comentado en algún estudio previo de vigilancia epidemiológica en el ECEMC⁷, un dato que puede llamar la atención es el hecho de que en el grupo de recién nacidos vivos, la frecuencia registrada en el período 1976-1979 fuera inferior a la observada en el período siguiente (1980-1985). Sin embargo, es un hallazgo lógico, teniendo en cuenta que en los primeros años de funcionamiento del programa, el número de hospitales que colaboraban era aún reducido, por lo que la muestra era menos representativa de la población española que en períodos posteriores. Con el tiempo, el número de hospitales que colaboran fue incrementándose y la evolución de las técnicas diagnósticas neonatales, y luego también prenatales, fueron haciendo posible el diagnóstico precoz de alteraciones que, en etapas previas, difícilmente podían ser diagnosticadas. Todo ello contribuyó a ese aparente incremento en la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos.

También es llamativa, entre los datos recogidos en la Tabla 1, la frecuencia relativamente elevada de recién nacidos muertos con defectos congénitos en el año 2007 (6,73%), que supera ligeramente incluso a la cifra basal registrada entre 1980 y 1985 (6,37%). Sin embargo, la cifra registrada en 2007 no difiere significativamente de la del período basal y, a lo largo de los 28 años estudiados, sólo es superior a la observada en 2001, 2002 y 2006, por lo que

podría tratarse simplemente de una oscilación muestral. No obstante, existe también la posibilidad de que se relacione con el incremento de población inmigrante, ya que entre los nacidos muertos con defectos congénitos en el año 2007, en 9 de los 13 en los que estaba especificada la procedencia de los padres, al menos uno de ellos era extranjero. Por ello, no se puede descartar que la frecuencia registrada pudiera ser resultado de una situación socio-sanitaria en este grupo de población, que fuera determinante de un mayor riesgo para defectos congénitos en la descendencia y/o de muerte prenatal, lo que habría de ser tenido en cuenta a la hora de diseñar los planes de prevención de defectos congénitos y las pautas del cuidado del embarazo en estos grupos poblacionales. Por lo que se refiere al tipo de defectos que presentaban los nacidos muertos registrados en 2007, 2 tenían gastrosquisis, lo que supone una frecuencia para este defecto significativamente superior a la registrada entre los nacidos muertos en el período de referencia (1980-1985), si bien uno de ellos era hijo de una madre de 21 años, y precisamente la edad materna muy joven está considerada como un factor de riesgo para este defecto. Dicha madre era además inmigrante, lo que podría ir asociado, como se ha indicado más arriba, a una situación socio-sanitaria que pudiera incrementar el riesgo para gastrosquisis. Hubo, por otra parte, 2 casos con un defecto de la pared corporal, lo que implica una frecuencia superior a la registrada en el período basal, siendo también uno de los casos hijo de otra madre inmigrante.

2. Frecuencia Global de Defectos Congénitos por Comunidades Autónomas y por Hospitales Participantes en el ECEMC

Hay varias circunstancias que hacen posible que en el ECEMC se pueda realizar la vigilancia epidemiológica de la frecuencia de defectos congénitos por Comunidades Autónomas y por hospitales. La principal de todas ellas es que la información se recoge con una **metodología uniforme** en todos los hospitales participantes, y se procesa posteriormente, también de forma idéntica, con los mismos criterios y controles de calidad. Por otra parte, como ya se ha comentado, la base del registro es hospitalaria, lo cual implica que la identificación de los casos se realiza entre el total de nacimientos ocurridos en cada hospital participante en el Estudio. Como además, en España, cerca del 100% de los partos tienen lugar en el ámbito hospitalario, y cada hospital de la red sanitaria pública tiene asignada un área de población según su lugar de residencia, dado que la mayoría de los hospitales del ECEMC son públicos, es posible efectuar los análisis por áreas geográficas. Puesto que los

datos se recogen de forma uniforme en todos los hospitales, nada impide que éstos se puedan sumar, y obtener así los datos por provincias o por Comunidades Autónomas.

Sin embargo, hay varios factores que pueden condicionar la frecuencia registrada en cada hospital, que no tienen nada que ver con los agentes causales de los defectos, y que conviene tener en cuenta a la hora de analizar dicha frecuencia.

Factores que pueden condicionar la frecuencia observada en los distintos hospitales:

- a) **Disponibilidad de medios para la detección de anomalías:** Aunque todos los hospitales tienen un equipamiento básico equivalente, hay ciertos defectos congénitos cuyo diagnóstico puede requerir medios, tanto materiales de alta sensibilidad como personal especializado, que pueden estar disponibles sólo en determinados centros. Esta situación, podría ser causante de las variaciones en la frecuencia de ciertos defectos entre los hospitales.
- b) **Transferencia de embarazos de riesgo a hospitales de referencia:** Está claro que no todos los embarazos requieren la misma atención sanitaria, y mientras unos pueden ser controlados en niveles sanitarios más básicos, otros van a precisar una atención más especializada. Por este motivo, hay una cierta proporción de gestaciones y partos que son atendidos en hospitales distintos de los que les corresponderían en condiciones normales. La detección de alteraciones en el feto es uno de los motivos por los que se transfieren algunas gestaciones y partos a los centros de referencia, generalmente dentro de la misma Comunidad Autónoma, o incluso a otra Autonomía, para poder proporcionar la atención más adecuada al recién nacido. Por tanto, en esos hospitales de referencia se registrará una frecuencia de defectos congénitos superior a la que en principio cabría esperar y, por el contrario, en los hospitales en los que tendrían que haber nacido esos niños, la frecuencia registrada será inferior a la esperada. Así pues, en los datos del ECEMC pueden darse varias situaciones:
 - Si en una Comunidad Autónoma participan en el ECEMC tanto el hospital (u hospitales) de referencia como los hospitales que derivan partos al mismo, la frecuencia global registrada en la Comunidad no se verá alterada por el flujo de partos de unos hospitales a otros, al compensarse los descensos y los ascensos que tienen lugar en los distintos tipos de hospitales. Sin embargo, la frecuencia en cada hospital sí dependerá del tipo de partos que se atienden en cada uno de ellos.
 - Si en una Autonomía participa en el ECEMC el hospital de referencia, pero no colaboran todos los centros

que están refiriendo partos al primero, la frecuencia global registrada en el ECEMC en esa circunscripción autonómica estará relativamente elevada.

- Por el contrario, si en una Comunidad es el hospital de referencia el que no aporta datos al ECEMC, pero sí participan los hospitales que refieren partos al primero, la frecuencia registrada tanto en esos hospitales como en la Comunidad será menor que la esperada.

Para tratar de corregir estas desviaciones de la frecuencia, hace ya bastantes años, se incluyó en los protocolos del ECEMC una pregunta acerca de si el parto fue o no referido desde otro hospital, y el hospital concreto del que procede. Esto permite asignar cada caso a su hospital de procedencia.

c) **Interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVE) tras la detección prenatal de anomalías:** Dado que hay una cierta proporción de gestaciones que están siendo interrumpidas tras la detección de anomalías en el feto, lógicamente, la frecuencia registrada al nacimiento para esas anomalías está siendo menor que la esperada. Un factor muy importante a tener en cuenta en este sentido, son las posibilidades de diagnóstico prenatal de alteraciones fetales, por lo que cuanto mayor es la dotación de un hospital, mayores son las posibilidades de detección, mayor también el número de IVE, y menor el número de recién nacidos con defectos. Esto, evidentemente, plantea un problema a la hora de llevar a cabo el análisis de las frecuencias de las distintas anomalías congénitas, y su comportamiento secular y espacial. Un modo de solventar este problema, sería agregar a los datos de los recién nacidos, los datos sobre las IVE realizadas tras la detección de anomalías fetales. De hecho, así es como se viene haciendo en registros de otros países^{20,21}. Sin embargo, esto también plantea problemas porque, por una parte, casi la totalidad de las IVE no se realizan en los centros de la red sanitaria pública (el 97,49% de las IVE realizadas en el año 2006 en España, se llevaron a cabo en centros privados²²). Por otra parte, no se recogen datos clínicos de los fetos producto de las IVE, ni datos acerca de sus gestaciones, y a la mayoría de esos fetos tampoco se les realizan estudios de anatomía patológica o citogenética, por lo que la información sobre los mismos es muy limitada. Otro problema adicional es que, aun si se pudiera disponer de toda la información sobre las IVE, el hecho de sumar los datos sobre las mismas a los de los recién nacidos, proporcionaría una cifra sobrevalorada de la frecuencia real que se observaría al nacimiento. Esto es debido a que una cierta proporción de gestaciones objeto de una IVE, finalizarían en abortos espontáneos si no se practicara la IVE, por lo que no deberían contabilizarse junto a los recién nacidos, tal

como se demostró en un trabajo realizado en el ECEMC hace unos años²³. Además, las IVE no se realizan todas en la misma semana de gestación, existiendo un amplio margen de tiempo, que puede situarse fundamentalmente entre la semana 13 y la 22. Esta situación hace que la frecuencia que se obtiene al sumar las IVE a los recién nacidos sea diferente en cada lugar. En conclusión, la corrección de la frecuencia que se viene aplicando en multitud de registros de todo el mundo, es incorrecta. Sin embargo, al ser la única posible, se sigue utilizando como un modo de adaptar la frecuencia con fines de vigilancia. Aunque no todos los hospitales del ECEMC pueden proporcionar datos sobre las IVE, en el ECEMC se sigue esa metodología. Desde 1987, que es el año en el que se notificaron las primeras IVE al ECEMC, hasta 2007, se han registrado un total de 1.482 IVE por defectos congénitos procedentes de 43 hospitales ubicados en 15 Comunidades Autónomas y el Principado de Andorra. Los datos más recientes hechos públicos por el Ministerio de Sanidad y Consumo en relación con las IVE correspondientes al año 2006²², indican que en dicho año se realizaron en España 101.592 IVE, y que el 2,83% de ellas (2.875) fueron debidas a riesgo fetal. Dado que en 2006 el ECEMC registró 187 IVE, esta cifra representa el 6,50% del total de IVE llevadas a cabo por riesgo fetal. Sin embargo, este porcentaje debe ser superior, teniendo en cuenta que en el ECEMC sólo se registran las IVE por defectos congénitos, mientras que en los datos del Ministerio, bajo el supuesto de riesgo fetal, se incluyen también aquéllas en las que ha habido exposición a algún teratógeno o a algún factor del que se sospeche que pudiera comportar riesgo para el desarrollo fetal, aunque no se haya comprobado que el feto presenta alteraciones.

Para interpretar correctamente los datos reflejados en la Tabla 3, es preciso tener en cuenta todos los aspectos comentados. En dicha tabla figura la distribución de la frecuencia de casos con defectos congénitos por Comunidades Autónomas y por hospitales, en los tres periodos de tiempo ya definidos bajo los epígrafes de Material y Métodos. Además, la Tabla 3 está dividida en dos partes: en la parte izquierda se incluyen los datos correspondientes a los recién nacidos, y en la parte derecha (bajo el encabezamiento "Recepción nacidos+IVE, y partos referidos en centros de procedencia"), la frecuencia corregida al sumar los datos disponibles de las IVE a los de los recién nacidos e incluyendo los partos referidos en sus hospitales de procedencia. Los datos se han desglosado para cada hospital, y los hospitales aparecen agrupados por Comunidades Autónomas, figurando el total de cada Autonomía bajo los datos de los hospitales que participan en el ECEMC en cada Comunidad Au-

TABLA 3

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2006 y 2007

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. ^(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2006			2007			80-85	86-2006	2007
	Total RN	Defectos Congénitos Nº. %		Total RN	Defectos Congénitos Nº. %		Total RN	Defectos Congénitos Nº. %		%	%	%
ANDALUCÍA												
1:	-	-	-	7201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6:	12444	257	2,07	33026	325	0,98	-	-	-	2,07	0,98	-
36:	-	-	-	15419	105	0,68	1152	1	0,09	-	0,69	0,09
44:	-	-	-	7807	136	1,74	2800	41	1,46	-	1,65	1,39
45:	20221	241	1,19	-	-	-	-	-	-	1,19	-	-
61:	4143	31	0,75	7630	66	0,87	-	-	-	0,75	0,87	-
62:	2873	91	3,17	24843	428	1,72	1213	11	0,91*	3,17	1,75	0,91*
68:	-	-	-	35529	455	1,28	1439	8	0,56	-	1,28	0,56
70:	-	-	-	1520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76:	-	-	-	2974	65	2,19	-	-	-	-	2,19	-
79:	-	-	-	21822	214	0,98	1506	11	0,73	-	0,98	0,73
94:	-	-	-	28428	171	0,60	2319	12	0,52	-	0,60	0,52
109:	-	-	-	16426	158	0,96	1443	20	1,39	-	0,96	1,39
128:	-	-	-	2224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137:	-	-	-	3785	22	0,58	-	-	-	-	2,54	-
140:	-	-	-	986	40	4,06	519	10	1,93	-	4,06	1,93
142:	-	-	-	267	7	2,62	499	6	1,20	-	2,62	1,20
TOTAL	39681	620	1,56	209887	2303	1,10	12890	120	0,93*	1,56	1,13	0,92*
ARAGÓN												
74:	-	-	-	10734	146	1,36	686	4	0,58	-	1,35	0,58
90:	-	-	-	8468	34	0,40	665	0	0,00	-	0,41	0,00
91:	-	-	-	8391	131	1,56	610	4	0,66	-	1,55	0,66
121:	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
TOTAL	-	-	-	27935	315	1,13	1961	8	0,41	-	1,12	0,41
PRINCIPADO DE ASTURIAS												
17:	-	-	-	4804	68	1,42	-	-	-	-	1,66	-
52:	2182	41	1,88	1542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53:	-	-	-	16204	223	1,38	1086	12	1,10	-	1,38	1,10
55:	2964	73	2,46	11255	219	1,95	497	13	2,62	2,46	2,12	2,62
86:	-	-	-	3422	80	2,34	136	3	2,21	-	2,82	3,62
TOTAL	5146	114	2,22	37227	619	1,66	1719	28	1,63*	2,22	1,79	1,74
ISLAS BALEARES^(b)												
16:	2235	61	2,73	11145	228	2,05	308	0	0,00*	2,73	2,05	0,00*
130:	-	-	-	6392	80	1,25	1309	8	0,61	-	1,56	0,84
143:	-	-	-	-	-	-	1789	37	2,07	-	-	2,12
TOTAL	2235	61	2,73	17537	308	1,76	3406	45	1,32*	2,73	1,87	1,44*
CANARIAS												
27:	-	-	-	47930	550	1,15	4104	47	1,15	-	1,55	1,84
31:	3112	198	6,36	-	-	-	-	-	-	6,36	-	-
60:	-	-	-	16433	265	1,61	-	-	-	-	1,61	-
69:	-	-	-	197	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	3112	198	6,36	64560	815	1,26	4104	47	1,15*	6,36	1,57	1,84*
CANTABRIA												
28:	-	-	-	46997	848	1,80	-	-	-	-	2,06	-
126:	-	-	-	3185	68	2,14	547	8	1,46	-	2,14	1,46
TOTAL	-	-	-	50182	916	1,83	547	8	1,46	-	2,06	1,46

(a): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVES de los hospitales que las envían.

(b): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

** : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2006 y 2007

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. ^(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2006			2007			80-85	86-2006	2007
	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	%	%	%
CASTILLA-LA MANCHA												
2:	8032	76	0,95	23656	168	0,71	468	0	0,00*	0,95	0,71	0,00*
3:	7637	207	2,71	25965	377	1,45	1955	23	1,18*	2,71	1,46	1,18*
13:	21430	417	1,95	61987	1189	1,92	4278	102	2,38	1,95	1,92	2,43
18:	5885	102	1,73	11596	130	1,12	565	2	0,35*	1,73	1,13	0,35*
19:	290	4	1,38	3279	56	1,71	-	-	-	1,38	1,71	-
20:	5306	398	7,50	15480	531	3,43	677	4	0,59*	7,50	3,44	0,59*
21:	4521	130	2,88	27204	420	1,54	-	-	-	2,88	1,54	-
85:	-	-	-	55203	799	1,45	3366	41	1,22	-	1,45	1,54
97:	-	-	-	6096	51	0,84	297	1	0,34	-	0,85	0,34
TOTAL	53101	1334	2,51	230466	3721	1,61	11606	173	1,49*	2,51	1,62	1,60*
CASTILLA Y LEÓN												
9:	8446	115	1,36	21903	199	0,91	1210	7	0,58*	1,36	0,89	0,58*
14:	9720	82	0,84	22716	264	1,16	991	24	2,42**	0,84	1,15	2,42**
38:	12794	268	2,09	39875	685	1,72	2296	27	1,18*	2,09	1,68	1,05*
40:	6839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51:	12610	493	3,91	38221	1405	3,68	2093	22	1,05*	3,91	3,72	1,05*
64:	-	-	-	4021	60	1,49	-	-	-	-	1,49	-
73:	-	-	-	7431	99	1,33	349	5	1,43	-	1,35	1,43
84:	-	-	-	19101	278	1,46	-	-	-	-	1,45	-
TOTAL	50409	1017	2,02	153268	2990	1,95	6939	85	1,22*	2,02	1,95	1,18*
CATALUÑA												
4:	11116	402	3,62	32659	1022	3,13	1656	54	3,26*	3,62	3,32	3,09
5:	11383	224	1,97	39288	465	1,18	2379	14	0,59*	1,97	1,18	0,59*
12:	2732	89	3,26	15885	149	0,94	1355	11	0,81*	3,26	0,94	0,81*
37:	7829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63:	2586	160	6,19	27958	572	2,05	-	-	-	6,19	2,54	-
75:	-	-	-	14613	261	1,79	1150	18	1,57	-	2,05	2,08
77:	-	-	-	20824	263	1,26	1680	12	0,71	-	1,32	0,95
81:	-	-	-	5820	279	4,79	459	22	4,79	-	4,94	4,79
82:	-	-	-	14064	173	1,23	-	-	-	-	1,23	-
83:	-	-	-	1023	12	1,17	-	-	-	-	1,17	-
102:	-	-	-	1294	8	0,62	145	0	0,00	-	0,62	0,00
110:	-	-	-	5339	87	1,63	-	-	-	-	1,92	-
120:	-	-	-	2335	7	0,30	-	-	-	-	0,30	-
132:	-	-	-	3236	15	0,46	-	-	-	-	0,46	-
136:	-	-	-	511	6	1,17	-	-	-	-	1,17	-
141:	-	-	-	396	2	0,51	-	-	-	-	1,01	-
TOTAL	35646	987	2,77	185245	3321	1,79	8824	131	1,48*	2,77	1,96	1,56*
COMUNIDAD VALENCIANA												
33:	-	-	-	7752	122	1,57	585	10	1,71	-	1,57	1,71
46:	15854	166	1,05	30028	88	0,29	2788	5	0,18*	1,05	0,28	0,18*
50:	3908	75	1,92	27875	381	1,37	2186	19	0,87*	1,92	1,67	1,54
71:	-	-	-	9508	129	1,36	-	-	-	-	1,39	-
80:	-	-	-	2326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111:	-	-	-	4369	79	1,81	473	9	1,90	-	1,88	2,52
116:	-	-	-	14467	123	0,85	1290	2	0,16	-	0,85	0,16
118:	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-

(a): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVES de los hospitales que las envían.

* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

** : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2006 y 2007

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. ^(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2006			2007			80-85	86-2006	2007
	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	%	%	%
122:	-	-	-	8653	33	0,38	651	0	0,00	-	0,38	0,00
123:	-	-	-	5347	55	1,03	-	-	-	-	1,03	-
124:	-	-	-	14372	198	1,38	1980	25	1,26	-	1,37	1,26
125:	-	-	-	5522	123	2,23	-	-	-	-	2,23	-
131:	-	-	-	2209	18	0,81	-	-	-	-	0,81	-
135:	-	-	-	1942	47	2,42	356	3	0,84	-	2,52	0,84
139:	-	-	-	5214	65	1,25	2564	28	1,09	-	1,47	1,55
144:	-	-	-	-	-	-	662	4	0,60	-	-	0,60
TOTAL	19762	241	1,22	140025	1521	1,09	13535	105	0,78*	1,22	1,16	1,00
EXTREMADURA												
23:	10576	95	0,90	31800	1057	3,32	1717	49	2,85**	0,90	3,26	2,80**
87:	-	-	-	41830	715	1,71	3119	19	0,61	-	1,67	0,61
98:	-	-	-	6494	117	1,80	408	3	0,74	-	1,82	0,74
99:	-	-	-	5274	161	3,05	899	38	4,23	-	3,11	4,23
100:	-	-	-	2978	53	1,78	354	2	0,56	-	1,81	1,12
104:	-	-	-	8106	107	1,32	579	6	1,04	-	1,37	1,04
TOTAL	10576	95	0,90	96482	2210	2,29	7076	117	1,65**	0,90	2,27	1,67**
GALICIA												
24:	7996	100	1,25	7025	39	0,56	-	-	-	1,25	0,56	-
25:	8847	156	1,76	10096	15	0,15	-	-	-	1,76	0,15	-
29:	29874	601	2,01	74065	917	1,24	3716	35	0,94*	2,01	1,23	0,94*
78:	-	-	-	1072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92:	-	-	-	5463	52	0,95	-	-	-	-	1,01	-
119:	-	-	-	3546	45	1,27	482	9	1,87	-	1,27	1,87
127:	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134:	-	-	-	1428	15	1,05	-	-	-	-	1,05	-
TOTAL	46717	857	1,83	103667	1117	1,08	4198	44	1,05*	1,83	1,07	1,05*
LA RIOJA												
39:	12746	476	3,73	26203	201	0,77	-	-	-	3,73	0,77	-
129:	-	-	-	2978	82	2,75	620	6	0,97	-	3,01	1,60
TOTAL	12746	476	3,73	29181	283	0,97	620	6	0,97*	3,73	1,00	1,60*
COMUNIDAD DE MADRID												
8:	-	-	-	26758	304	1,14	2447	48	1,96	-	1,09	1,88
22:	-	-	-	291	10	3,44	-	-	-	-	3,10	-
32:	12638	366	2,90	4637	98	2,11	-	-	-	2,90	2,11	-
34:	461	7	1,52	-	-	-	-	-	-	1,52	-	-
56:	11826	126	1,07	57228	698	1,22	-	-	-	1,07	1,15	-
93:	-	-	-	19507	154	0,79	-	-	-	-	0,78	-
96:	-	-	-	12500	63	0,50	-	-	-	-	0,51	-
112:	-	-	-	1476	16	1,08	-	-	-	-	1,02	-
113:	-	-	-	5542	55	0,99	605	3	0,50	-	0,99	0,50
114:	-	-	-	2291	41	1,79	-	-	-	-	1,79	-
115:	-	-	-	26052	313	1,20	1891	24	1,27	-	1,81	1,89
117:	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133:	-	-	-	8969	87	0,97	-	-	-	-	0,95	-
138:	-	-	-	3437	5	0,15	-	-	-	-	0,15	-
TOTAL	24925	499	2,00	168982	1845	1,09	4943	75	1,52*	2,00	1,16	1,72*

(a): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVES de los hospitales que las envían.

* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

** : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2006 y 2007

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. ^(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2006			2007			80-85	86-2006	2007
	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	%	%	%
REGIÓN DE MURCIA												
30:	7673	168	2,19	29774	553	1,86	1964	31	1,58*	2,19	1,86	1,58*
35:	1131	11	0,97	14800	153	1,03	2504	32	1,28	0,97	1,05	1,28
59:	2491	70	2,81	15881	384	2,42	826	11	1,33*	2,81	2,43	1,33*
89:	-	-	-	108695	1387	1,28	7002	66	0,94	-	1,24	0,90
95:	-	-	-	15666	188	1,20	1243	19	1,53	-	1,22	1,53
103:	-	-	-	1371	11	0,80	-	-	-	-	0,87	-
105:	-	-	-	8348	48	0,57	933	0	0,00	-	0,57	0,00
106:	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	1,38	-
107:	-	-	-	15259	45	0,29	1554	1	0,06	-	0,30	0,06
108:	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	11295	249	2,20	210483	2776	1,32	16026	160	1,00*	2,20	1,31	0,98*
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA												
15:	15566	366	2,35	32778	369	1,13	-	-	-	2,35	1,10	-
TOTAL	15566	366	2,35	32778	369	1,13	-	-	-	2,35	1,10	-
PAÍS VASCO												
7:	24617	919	3,73	65049	558	0,86	781	7	0,90*	3,73	0,89	0,90*
41:	3254	143	4,39	-	-	-	-	-	-	4,39	-	-
48:	3015	42	1,39	-	-	-	-	-	-	1,39	-	-
54:	1849	46	2,49	-	-	-	-	-	-	2,49	-	-
57:	15571	161	1,03	-	-	-	-	-	-	1,03	-	-
58:	2863	55	1,92	31962	363	1,14	2468	19	0,77*	1,92	1,13	0,77*
65:	266	8	3,01	1337	11	0,82	-	-	-	3,01	0,82	-
66:	38	0	0,00	11807	353	2,99	897	24	2,68	0,00	3,02	2,68
TOTAL	51473	1374	2,67	110155	1285	1,17	4146	50	1,21*	2,67	1,19	1,21*
ANDORRA												
101:	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL ECEMC												
382390	8488	2,22	1872049	26758	1,43	102540	1202	1,17*	2,22	1,48	1,26*	

(a): No se registran todas las IVEs realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVEs de los hospitales que las envían.

* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

** : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

tónoma. Los hospitales aparecen identificados por el número que tiene asignado en la base de datos del ECEMC, y su identificación completa se puede consultar en la Sección IX del Boletín, donde también han sido ordenados por Comunidades Autónomas. Para determinar si la frecuencia ha aumentado o disminuido de forma lineal a lo largo del tiempo, para cada hospital y cada Autonomía, se ha realizado un análisis de regresión lineal, tanto en los datos de recién nacidos, como en los de "recién nacidos+IVE e incluyendo los partos referidos en sus centros de procedencia".

Cuando el resultado de dicho análisis fue estadísticamente significativo, a la derecha del porcentaje de casos con defectos congénitos registrado en 2007 aparece un asterisco para indicar que dicha tendencia significativa es de descenso, y dos asteriscos para señalar que la tendencia significativa es de incremento. Cabe destacar los siguientes resultados:

a) **Frecuencia global de casos con defectos congénitos:** Se puede observar en la última línea de la Tabla 3. Como ya se ha comentado, dicha frecuencia global ha

ido descendiendo a lo largo de los 3 periodos considerados, de forma estadísticamente significativa, como consecuencia, fundamentalmente, del impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal.

- b) **Análisis por Comunidades Autónomas:** En 13 de las 17 Autonomías se ha producido un descenso estadísticamente significativo. La única Comunidad Autónoma en la que se ha registrado un incremento lineal estadísticamente significativo ha sido Extremadura, atribuible al incremento registrado en el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres, que será comentado en el siguiente epígrafe. No obstante, la frecuencia registrada en Extremadura en 2007 ha sido exactamente igual que la observada en 2006, y es significativamente inferior a la observada en el periodo 1986-2006, que es la tónica general en el resto de las Comunidades. Como ya se ha comentado en ediciones anteriores del Boletín del ECEMC, el incremento global observado en Extremadura se debe a varios motivos. En primer lugar, la frecuencia registrada en el ECEMC entre 1980 y 1985 en esa Comunidad (0,90 por 10.000 nacimientos) era muy inferior a la global del ECEMC (2,22 por 10.000), posiblemente porque en aquel momento sólo había un hospital extremeño colaborando en el ECEMC, y éste no debía ser representativo de la situación de toda Extremadura. En segundo lugar, en aquel momento, muchos de los embarazos y partos de riesgo tenían que ser derivados a hospitales mejor dotados, incluso de otras Comunidades Autónomas, como Madrid o Andalucía. En las últimas décadas, sin embargo, los medios asistenciales, tanto obstétricos como neonatológicos, han mejorado muy notablemente en Extremadura, lo que ha permitido la detección precoz de alteraciones que antes se diagnosticaban en etapas posteriores del desarrollo, y se ha podido atender en esta Comunidad a pacientes que antes tenían que ser derivados a otros centros, lo cual incrementa el número de casos registrados al nacimiento en Extremadura, sin que ello excluya que pudiera existir a un mayor riesgo para defectos congénitos en esta Autonomía, aunque éste no se ha podido demostrar, al menos por el momento.
- c) **Hospitales en los que la frecuencia ha aumentado:** Únicamente ha habido 2 hospitales en los que la frecuencia ha aumentado significativamente a lo largo del tiempo, como ya se ha venido observando en años previos^{7,17}: el Hospital Virgen de la Concha, de Zamora (Castilla y León), y el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres (Extremadura). Hay que tener en cuenta que en ambos la frecuencia basal registrada entre 1980 y 1985 era relativamente baja, seguramente por los condicionantes técnicos que presentaban, por lo que siendo bajo el valor de la frecuencia del punto de partida de la dis-

tribución temporal, es mayor la probabilidad de observar un incremento significativo a lo largo del tiempo. En el Hospital Virgen de la Concha (Zamora), la frecuencia registrada en 2007 es algo inferior a la observada en 2006, siguiendo, por tanto, la tónica general de descenso secular observada. Además, al revisar los casos en detalle, no se aprecia que existan cuadros clínicos recurrentes, que pudieran hacer pensar en factores causales relacionados y circunscritos al área de Zamora. Por lo que se refiere al Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres), se considera que, aparte de que la frecuencia basal no es la real, en el incremento de la frecuencia participan activamente las mejoras técnicas que se han producido en Extremadura y que se reflejan, por ejemplo, en el aumento de la frecuencia de alteraciones renales y cardíacas, que ahora son más fácilmente diagnosticables.

- d) **Estudio de la frecuencia corregida al sumar las IVE a los datos de los recién nacidos y considerando los partos referidos en los hospitales de los que proceden** (parte derecha de la tabla): Realmente existen pocas diferencias entre los resultados observados en los recién nacidos y los que se aprecian al aplicar la corrección teniendo en cuenta las IVE y los partos referidos, lo cual es lógico, puesto que sólo algunos hospitales están notificando las IVE, y en algunos de ellos la notificación podría ser incompleta. Sólo en algunos hospitales varía ligeramente la frecuencia, y los únicos cambios estadísticamente significativos se observan en el Principado de Asturias, en el Hospital Dr. Trueta (de Girona), en el Hospital Dr. Peset (de Valencia) y el total de la Comunidad Valenciana. En todos estos casos, el descenso de la frecuencia observado en recién nacidos deja de ser significativo al aplicar la corrección, porque en todos ellos se está haciendo un esfuerzo muy considerable por registrar las IVE por defectos congénitos. La importancia de ese registro es enorme, aunque su explicación excede los objetivos de este artículo.

3. Frecuencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

Hay una serie de 33 defectos, que han sido seleccionados en el ECEMC por su interés sanitario, al presentar una frecuencia basal relativamente elevada al nacimiento, y/o por la considerable morbi-mortalidad que llevan asociadas. Algunos de ellos son, en realidad, grupos de defectos (como ocurre con las cardiopatías y anomalías de los grandes vasos, los angiomas cutáneos, los nevus, o las malposiciones de los pies). Cada año, se viene estudiando en el ECEMC la evolución de su frecuencia en los tres periodos habitua-

les, que se puede observar en la Tabla 4, con datos hasta el año 2007. En dicha Tabla 4, los defectos han sido dispuestos por orden decreciente de su frecuencia registrada en 2007. Para cada defecto se ha detallado, en cada período, el número de casos, la frecuencia por cada 10.000 recién nacidos, y el intervalo de confianza de dicha frecuencia al 95%, indicativo del rango dentro del cual se puede encontrar la frecuencia poblacional, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra estudiada. El intervalo de confianza sirve además para determinar si existen diferencias significativas

entre frecuencias, de modo que si sus intervalos de confianza se imbrican, ambas frecuencias podrían ser iguales, mientras que si no se imbrican se puede concluir que son significativamente distintas.

De los datos expresados en la Tabla 4 se deduce que los defectos más frecuentes en 2007, entre los seleccionados, fueron: las *cardiopatías congénitas (incluyendo las alteraciones de los grandes vasos)* (con una frecuencia al nacimiento de 14,82 casos por cada 10.000 nacimientos), el *hipospadias* (12,19 por 10.000), los *angiomas cutáneos* (10,24

TABLA 4
FRECUENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2006 Y 2007

DEFECTO	1980-1985			1986-2006			2007		
	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%
Cardiopatías/Anomalías grandes vasos **	317	8,29	(7,40-9,23)	3026	16,16	(15,59-16,75)	152	14,82	(12,56-17,27)
Hipospadias*	692	18,10	(16,77-19,47)	2757	14,73	(14,18-15,28)	125	12,19	(10,15-14,42)
Angiomas cutáneos*	501	13,10	(11,98-14,27)	1638	8,75	(8,33-9,18)	105	10,24	(8,37-12,29)
Síndrome de Down *	565	14,78	(13,58-16,02)	1966	10,50	(10,04-10,97)	83	8,09	(6,45-9,93)
Apéndice preauricular*	481	12,58	(11,48-13,73)	1768	9,44	(9,01-9,89)	72	7,02	(5,49-8,74)
Nevus*	404	10,57	(9,56-11,62)	1119	5,98	(5,63-6,33)	61	5,95	(4,55-7,54)
Reducción de extremidades*	272	7,11	(6,29-7,98)	1066	5,69	(5,36-6,04)	46	4,49	(3,28-5,88)
Labio leporino ± fisura paladar *	248	6,49	(5,70-7,32)	950	5,07	(4,76-5,40)	45	4,39	(3,20-5,76)
Micrognatia o retrognatia*	246	6,43	(5,65-7,26)	1078	5,76	(5,42-6,11)	42	4,10	(2,95-5,43)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo) *	275	7,19	(6,37-8,07)	1005	5,37	(5,04-5,71)	39	3,80	(2,70-5,09)
Síndactilia*	301	7,87	(7,01-8,79)	836	4,47	(4,17-4,77)	35	3,41	(2,38-4,64)
Fisura del paladar *	199	5,20	(4,51-5,95)	810	4,33	(4,03-4,63)	33	3,22	(2,21-4,41)
Pie zambo mayor (a) *	208	5,44	(4,73-6,20)	913	4,88	(4,57-5,20)	30	2,93	(1,97-4,07)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27-4,52)	685	3,66	(3,39-3,94)	25	2,44	(1,58-3,49)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	495	2,64	(2,42-2,88)	22	2,15	(1,34-3,14)
Hernia o agenesia diafragmática *	107	2,80	(2,29-3,35)	273	1,46	(1,29-1,64)	22	2,15	(1,34-3,14)
Atresia/estenosis de ano/recto	97	2,54	(2,06-3,07)	389	2,08	(1,88-2,29)	19	1,85	(1,12-2,89)
Agenesia renal unilateral **	22	0,58	(0,36-0,84)	211	1,13	(0,98-1,28)	19	1,85	(1,12-2,89)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,23)	257	1,37	(1,21-1,55)	18	1,76	(1,04-2,77)
Otras malposiciones mayores del pie (a)*	168	4,39	(3,75-5,08)	428	2,29	(2,07-2,51)	15	1,46	(0,82-2,41)
Atresia/estenosis de esófago*	88	2,30	(1,85-2,81)	359	1,92	(1,72-2,12)	14	1,37	(0,75-2,29)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	37	0,97	(0,68-1,30)	196	1,05	(0,91-1,20)	13	1,27	(0,68-2,17)
Espina bifida*	181	4,73	(4,07-5,45)	459	2,45	(2,23-2,68)	11	1,07	(0,54-1,92)
Microcefalia*	81	2,12	(1,68-2,60)	308	1,65	(1,47-1,83)	11	1,07	(0,54-1,92)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	169	0,90	(0,77-1,04)	10	0,98	(0,47-1,79)
Anencefalia*	178	4,65	(4,00-5,36)	140	0,75	(0,63-0,88)	8	0,78	(0,34-1,54)
Anoftalmía o microftalmia *	94	2,46	(1,99-2,98)	289	1,54	(1,37-1,73)	8	0,78	(0,34-1,54)
Onfalocoele*	65	1,70	(1,31-2,14)	163	0,87	(0,74-1,01)	8	0,78	(0,34-1,54)
Gastroquisis	21	0,55	(0,34-0,81)	78	0,42	(0,33-0,51)	7	0,68	(0,27-1,41)
Encefalocoele*	49	1,28	(0,95-1,67)	86	0,46	(0,37-0,56)	3	0,29	(0,06-0,86)
Genitales ambiguos*	41	1,07	(0,77-1,43)	136	0,73	(0,61-0,85)	2	0,20	(0,02-0,70)
Defecto de la pared corporal (c)*	13	0,34	(0,18-0,58)	22	0,12	(0,07-0,17)	2	0,20	(0,02-0,70)
Agenesia renal bilateral *	22	0,58	(0,36-0,84)	63	0,34	(0,26-0,42)	0	0,00	(0,00-0,36)

LC: Límites de confianza.

(a): Reducible/s pasivamente (mediante maniobras) o irreducible/s.

(b): Anotia/Microtia con atresia o estenosis del conducto auditivo.

(c): Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

*: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

por 10.000), y el síndrome de Down (8,09 por 10.000). A la derecha de cada defecto, se han señalado con un asterisco aquéllos cuya frecuencia ha disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, y con dos asteriscos los defectos cuya frecuencia ha aumentado significativamente. La frecuencia de la mayoría de los defectos estudiados (24 de los 33) ha disminuido significativamente con el tiempo. Únicamente 2 defectos han aumentado a lo largo de los tres períodos estudiados: las *cardiopatías y alteraciones de los grandes vasos*, y la *agenesia renal unilateral*. En ambos casos el incremento es debido al notable avance de las técnicas diagnósticas, tanto prenatales como postnatales, así como a la generalización de su uso. De este modo, en los últimos años se están diagnosticando prenatalmente y al nacimiento patologías que hace tiempo sólo se diagnosticaban en etapas posteriores del desarrollo, incluso en el estudio necrópsico de adultos, como ocurría frecuentemente en el caso de la *agenesia renal unilateral*. Con respecto a los descensos, muchos son atribuibles al impacto de las IVE realizadas tras la detección prenatal de las alteraciones en cuestión, mientras que para otros defectos más difícilmente diagnosticables intraútero, los descensos son consecuencia del impacto indirecto de las IVE tras la detección prenatal de otras alteraciones a las que se asocian, que son más fácilmente diagnosticables. Este sería el caso de la *anoftalmía/microftalmía*, tal como se pudo constatar hace años en los datos del ECEMC²⁴. En el caso del *hipospadias*, sin embargo, la razón del descenso debe ser diferente, ya que su frecuencia experimentó en 1996 una caída drástica, que fue estudiada muy en detalle²⁵, y para la que no se encontró una explicación, aunque lo cierto es que la frecuencia de este defecto se mantiene desde entonces en el nivel al que descendió.

4. Análisis Secular de la Frecuencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

Como viene siendo habitual, se ha analizado la distribución anual de la frecuencia de 16 defectos seleccionados. Los criterios para su selección son, nuevamente, su frecuencia basal relativamente elevada al nacimiento, y la morbilidad que conllevan. Este grupo de defectos es, además, el que se suele someter a vigilancia epidemiológica permanente en otros registros de defectos congénitos de todo el mundo. En el ECEMC, además de la vigilancia anual, de la que se muestran aquí los principales resultados, también son sometidos a vigilancia cada trimestre. Los defectos seleccionados son: *anencefalia*, *espina bifida*, *encefalocele*, *hidrocefalia*, *anoftalmía/microftalmía*, *anotia/microtia*,

fisura palatina, *labio leporino (con o sin fisura del paladar)*, *atresia/estenosis de esófago*, *hernia diafragmática*, *atresia/estenosis de ano/recto*, *hipospadias*, *onfalocele*, *gastroquísis*, *defectos por reducción de extremidades*, y *síndrome de Down*.

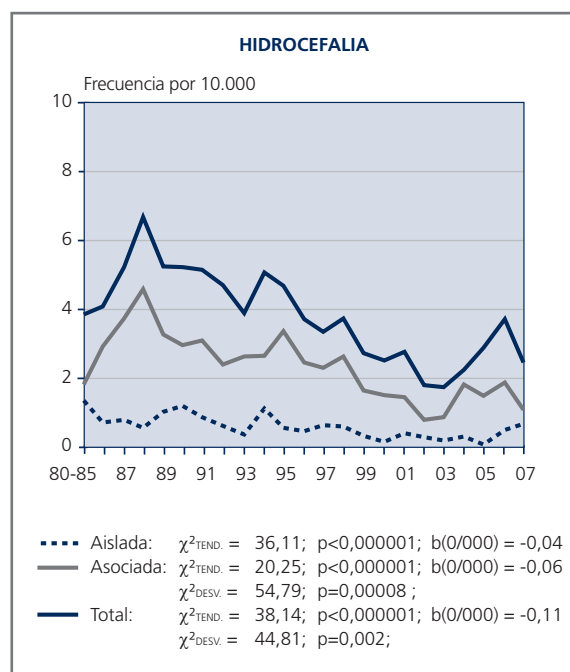
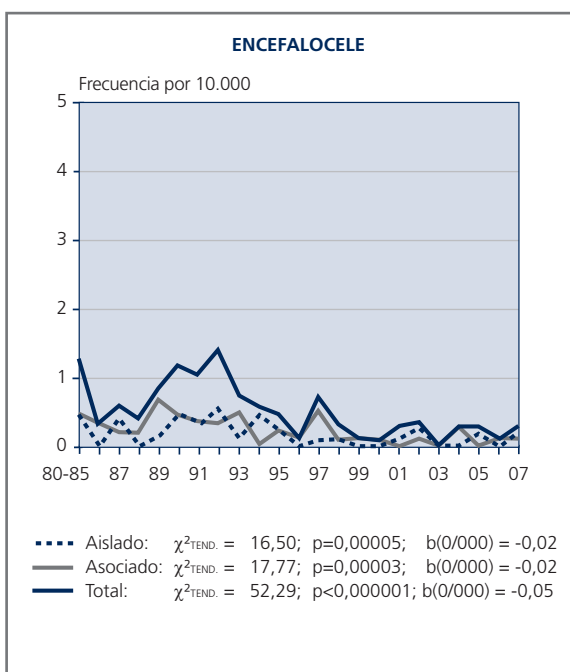
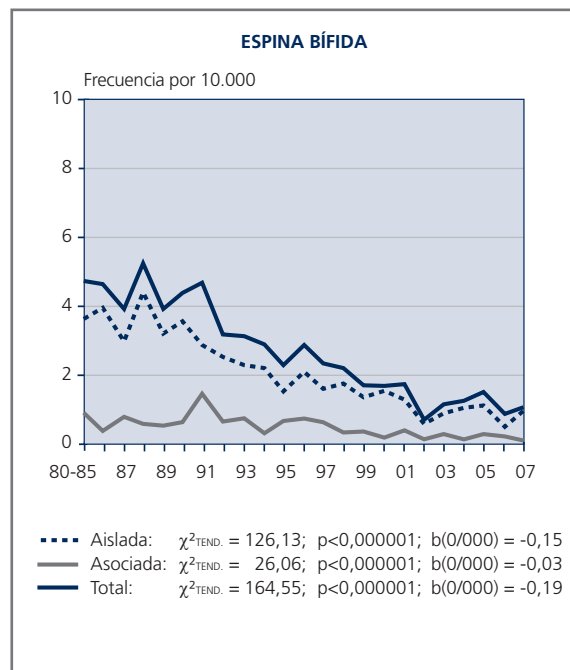
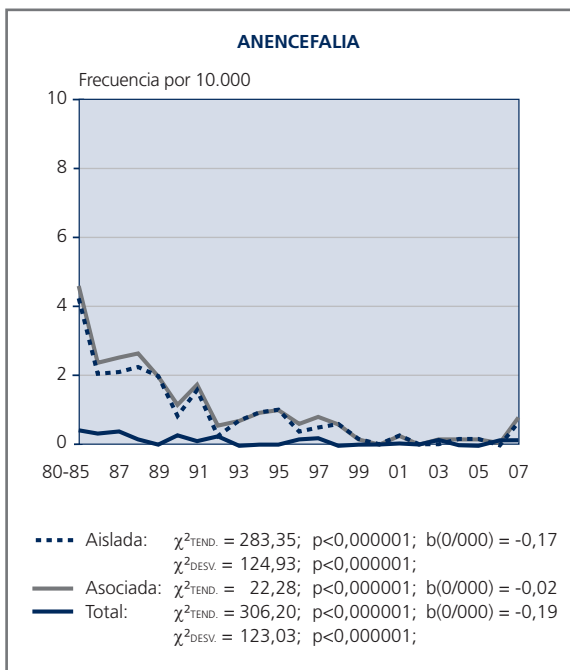
En la serie de **GRAFICAS-1** se ha representado la distribución anual de la frecuencia al nacimiento de cada uno de esos 16 defectos. En 15 de las 16 gráficas se incluye la distribución del *total de casos* con cada defecto, la de los *casos aislados* (que presentan únicamente el defecto que se está analizando) y la de los *asociados o polimalformados* (no sindrómicos), en los que el defecto se asocia a otras alteraciones del desarrollo prenatal. La única gráfica diferente en este sentido es la del síndrome de Down, en la que se ha representado la distribución anual del total de casos, así como otras dos distribuciones de los casos con el síndrome, en dos grupos de edad materna: el de las madres de menos de 35 años, y el de las madres con 35 años o más. En todas las gráficas, como ya se indicó en el apartado de Métodos, se ha representado en el primer punto de las distribuciones la frecuencia correspondiente al período de referencia (1980-1985), es decir, la frecuencia basal, con la cual se puede comparar la frecuencia registrada en etapas posteriores. Al pie de cada una de las gráficas se detallan los resultados del *análisis de regresión lineal*.

Como se puede apreciar en las Gráficas-1, todas las tendencias significativas han sido de descenso. Para 12 de los 16 defectos estudiados, la distribución del *total de casos* muestra una tendencia decreciente estadísticamente significativa, si bien algunos de tales descensos no han sido lineales, sino que la distribución se desvía significativamente de la linealidad. Para la mayoría de los 12 defectos, la disminución de la frecuencia afecta tanto a los casos aislados como a los asociados a otros defectos congénitos (sólo en el *hipospadias*, el descenso se ha objetivado únicamente para los casos aislados, que son la mayoría).

Tales descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal. Ese impacto puede ser directo, en los casos en los que la IVE se realiza tras el diagnóstico del defecto que se está estudiando, o indirecto, cuando la IVE se realiza tras diagnosticar alguna alteración a la que se asocia el defecto en cuestión, como sería el caso de la *anoftalmía/microftalmía*, que es una anomalía difícilmente diagnosticable intraútero. No obstante, por primera vez se ha observado en el ECEMC que el descenso de la frecuencia de este defecto ocular, también afecta a las formas aisladas, como se puede apreciar en las Gráficas-1, y este hallazgo es patente tanto en las formas graves como en las leves. Así pues, cabe la posibilidad de que la disminución de su frecuencia pudiera estar relacionada con la mayor resolución de los ecógrafos, entre otras causas.

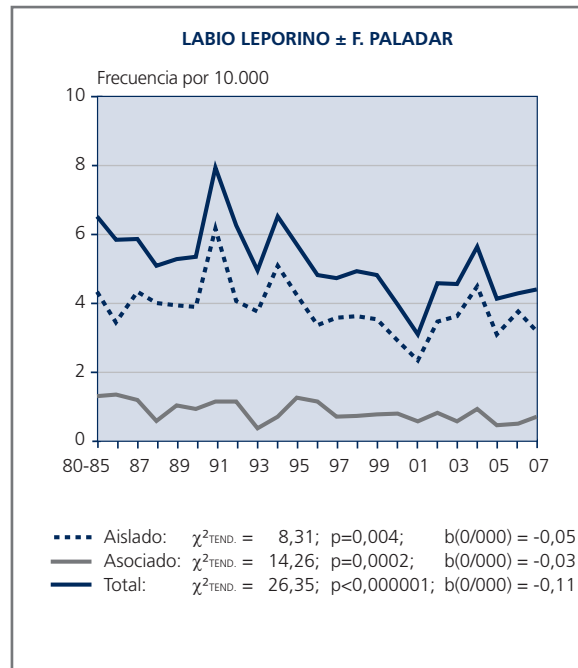
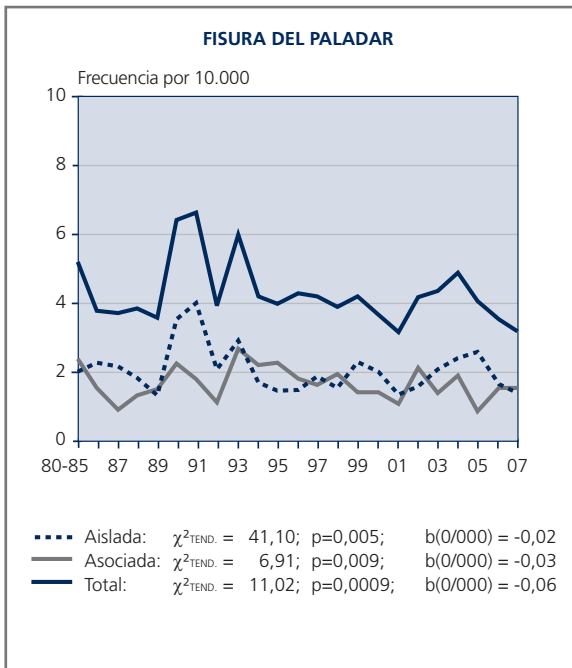
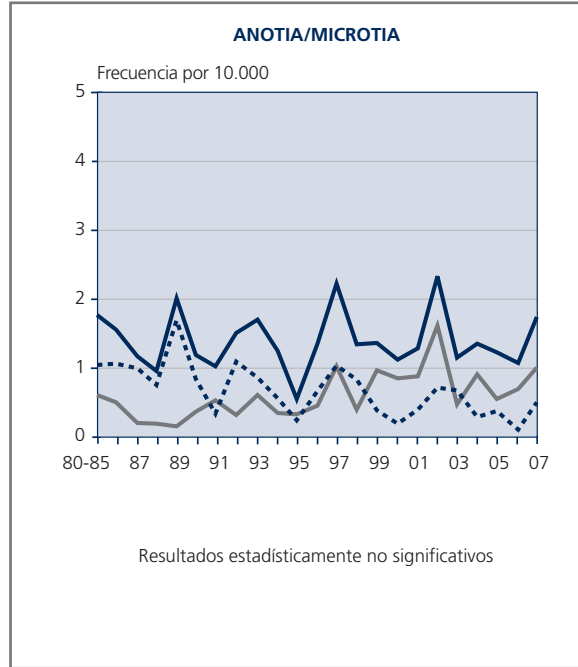
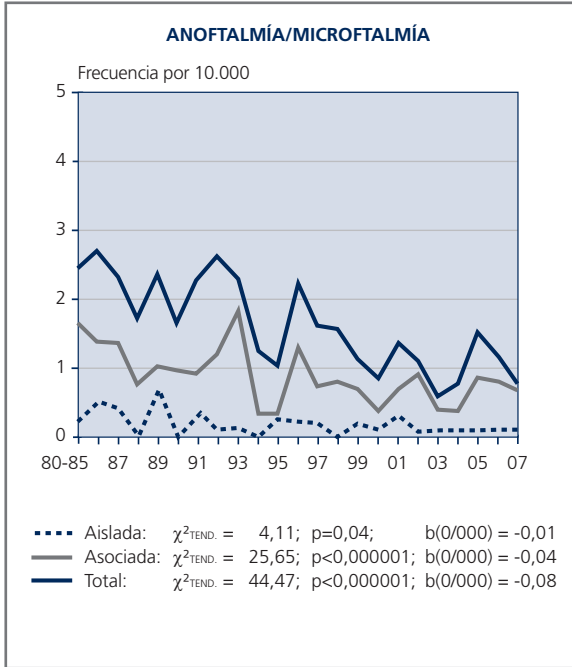
GRÁFICAS 1

ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2007



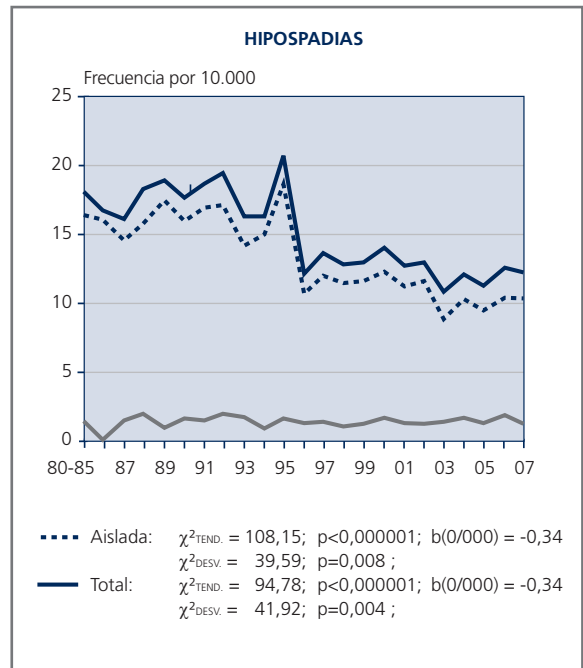
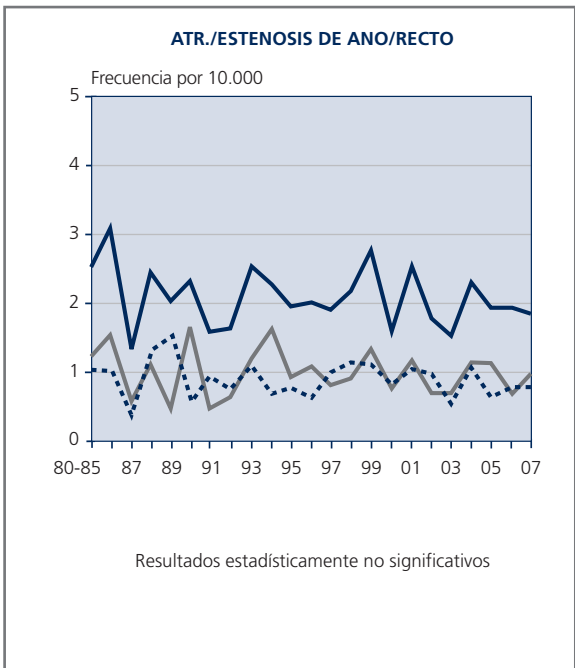
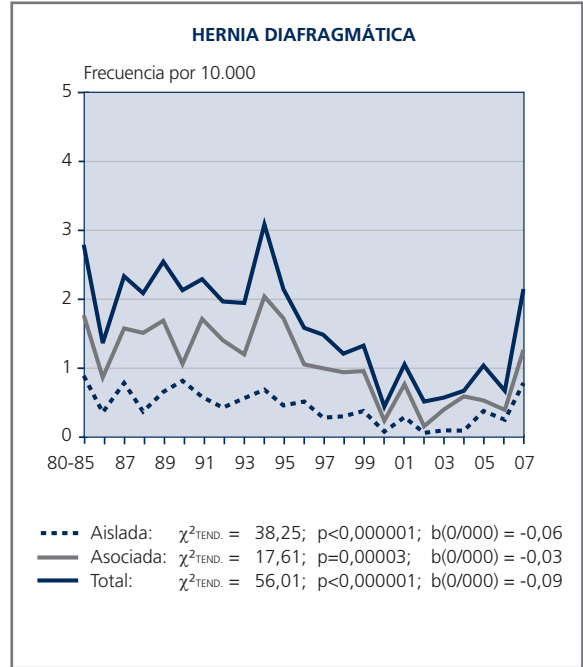
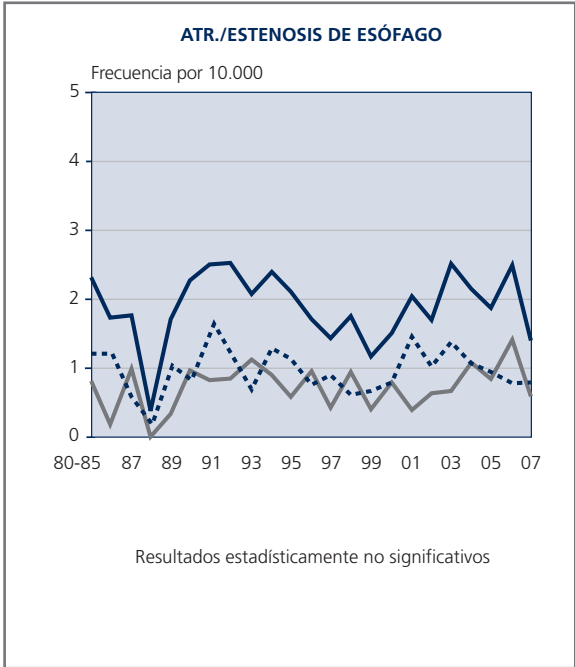
GRÁFICAS 1 (continuación)

ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2007



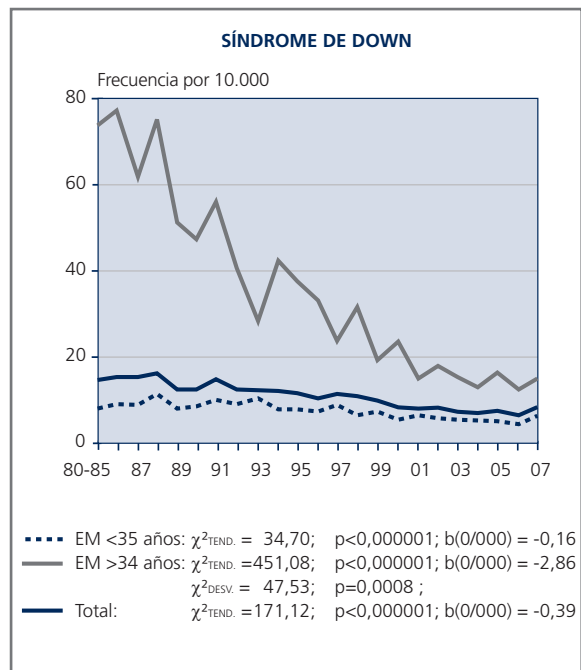
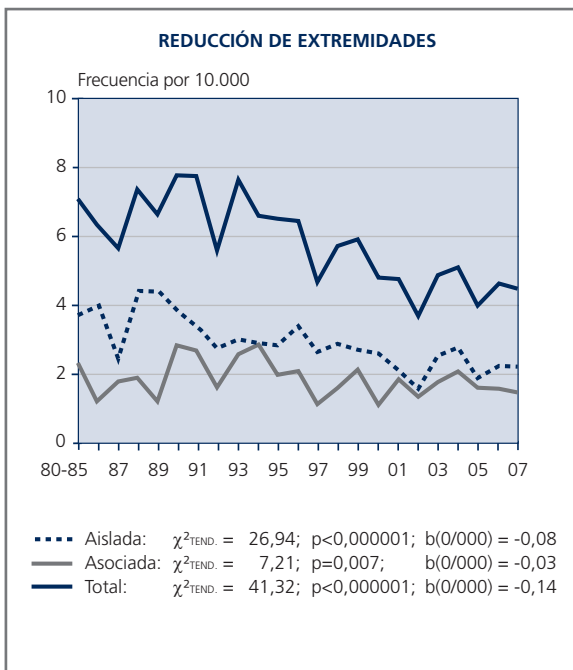
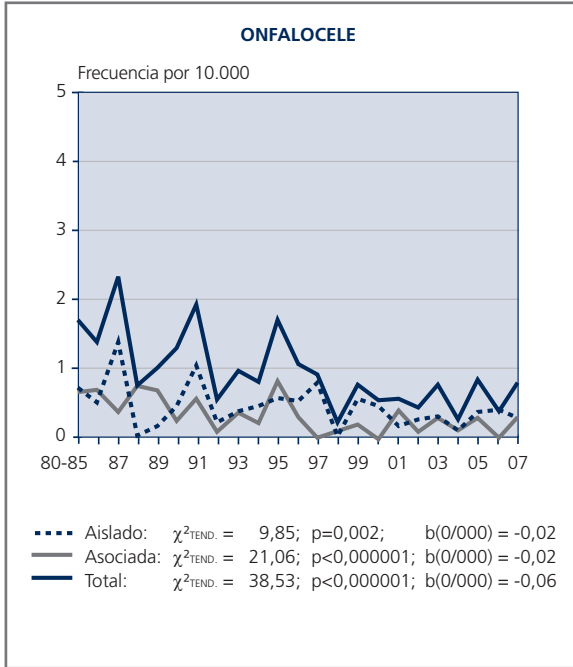
GRÁFICAS 1 (continuación)

ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2007



GRÁFICAS 1 (continuación)

ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2007



Por lo que se refiere al *hipospadias*, como se ha explicado más arriba, y también en ediciones anteriores del Boletín del ECEMC^{7,17}, su distribución anual se mantuvo más o menos estable hasta 1995, y en 1996 la frecuencia descendió notablemente (desde 20,49 por 10.000 registrado en 1995, hasta 12,02 en 1996) para mantenerse luego también muy estable en ese nuevo rango de frecuencia, sin que por el momento se haya podido averiguar el motivo de tal descenso²⁵, que no ha sido observado para ningún otro defecto.

En lo que respecta a la intensidad de los descensos, que viene dada por el valor absoluto de "b", el más acusado ha sido el del *síndrome de Down*, cuya frecuencia global está disminuyendo a razón de 3,9 casos menos cada año por cada 100.000 nacimientos (0,39 por 10.000). Sin embargo, dentro del grupo de edad materna igual o superior a 35 años, el descenso es mucho más marcado, ya que cada año se están registrando 28,6 casos menos por cada 100.000 nacimientos (2,86 por 10.000). Ello es debido a que existen planes de diagnóstico prenatal específicamente dirigidos a la detección del síndrome de Down, y a que están especialmente enfocados a los grupos de mayor riesgo, es decir, a las madres de mayor edad. En cuanto a la frecuencia en madres jóvenes (menores de 35 años), ya se había identificado previamente²⁶ un descenso leve pero estadísticamente significativo, aunque no en todas las Comunidades Autónomas. Esa tendencia es debida a la aplicación de los nuevos marcadores ecográficos en el diagnóstico prenatal en madres jóvenes. Aunque en la gráfica parece que en el año 2007 se produce un ligero incremento en las madres jóvenes, la tendencia descendente sigue siendo estadísticamente significativa.

De los 12 defectos para los que se ha constatado una disminución estadísticamente significativa de la frecuencia al nacimiento, hay 8 que siguen un modelo lineal en su descenso, y otros 3 cuyo decrecimiento no se ajusta al modelo lineal, sino que se desvía significativamente del mismo. Se trata de la *anencefalia*, la *hidrocefalia*, y el *hipospadias*. En el caso de la *anencefalia*, efectivamente el descenso no ha sido lineal, sino que su frecuencia cayó de forma muy drástica tras la aprobación en España de las IVE por defectos congénitos, y después ha seguido disminuyendo, aunque a un ritmo más moderado. Puede llamar la atención la subida de la frecuencia de *anencefalia* registrada en 2007, puesto que en los últimos años apenas se habían registrado casos con el defecto, mientras que en 2007 se registraron 8 casos. Sin embargo, dicha frecuencia no difiere significativamente de la del período previo. No obstante, hay que señalar que de los 8 casos, 4 eran hijos de extranjeros, lo que parece estar indicando que puede existir un mayor riesgo para este defecto en esos grupos de población, o bien ser el resultado de un menor acceso al diagnóstico prenatal, o de condicionantes socio-culturales de dichos grupos que

podrían determinar que, una vez detectado el defecto, la gestación no fuera interrumpida. Por lo que respecta a la *hidrocefalia*, la distribución se desvía de la linealidad porque, hasta el año 1988, su frecuencia fue subiendo paulatinamente, como consecuencia de la mejora y uso generalizado de las técnicas de diagnóstico por imagen, que permitieron detectar un mayor número de casos, y aunque las IVE también han tenido y tienen su impacto sobre la frecuencia neonatal de este defecto, su efecto no empezó a predominar sobre el anterior hasta el año 1989, momento a partir del cual la frecuencia ha ido disminuyendo paulatinamente. El hecho de que la disminución se haya producido con oscilaciones puede ser debido a que no en todos los lugares se ha ido accediendo de forma simultánea a los avances del diagnóstico prenatal. En relación con el *hipospadias*, ya se han explicado los motivos por los que su distribución se desvía del modelo lineal.

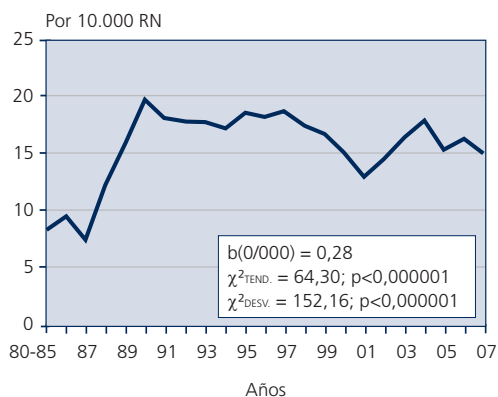
Otro hallazgo llamativo es la frecuencia aparentemente elevada de *hernia diafragmática congénita* registrada en 2007. Sin embargo, dicha frecuencia no es significativamente distinta de la registrada en 2006, por lo que puede tratarse de una oscilación muestral, y habrá que vigilar la evolución de este defecto en 2008.

Si bien la mayoría de los defectos analizados en este capítulo han experimentado un descenso paulatino en su frecuencia al nacimiento, hay otros que no siguen esa tendencia. Es el caso de los defectos congénitos cardiovasculares, cuya distribución secular se muestra en la Gráfica 2, y los defectos renales (excluyendo la agenesia renal bilateral) y de la vía urinaria (Gráfica 3), cuya frecuencia al nacimiento ha experimentado un incremento global, estadísticamente significativo, a lo largo del tiempo, aunque en los últimos años se aprecia una estabilización de la misma. Para este tipo de defectos, las posibilidades de detección, tanto prenatal como postnatal, han mejorado mucho a lo largo del tiempo, tanto por la implementación de técnicas diagnósticas no invasivas, como por su uso cada vez más generalizado. Ello permite el diagnóstico de defectos graves, que están siendo causa de interrupción del embarazo, pero también de alteraciones menos graves, e incluso leves, que se detectan en momentos más avanzados del embarazo o en el período neonatal. Por ahora, ambos fenómenos se mantienen en un equilibrio que da lugar a una frecuencia relativamente estable.

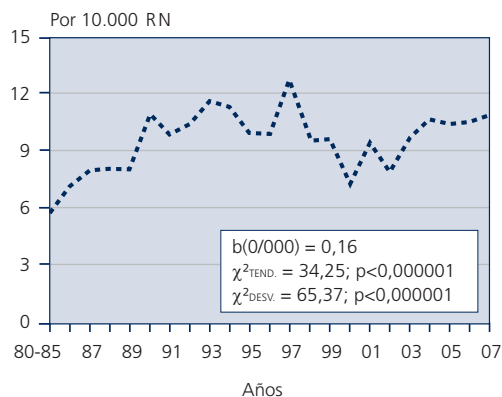
5. Análisis Témporo-Espacial de la Frecuencia al Nacimiento de los Defectos Congénitos Seleccionados

Una vez comentados los principales resultados de la vigilancia epidemiológica por Comunidades Autónomas y a

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA FRECUENCIA NEONATAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS CARDIOVASCULARES



GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA FRECUENCIA NEONATAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS RENALES (EXC. AGENESIA RENAL BILATERAL) Y DE LA VÍA URINARIA



lo largo del tiempo, la siguiente fase de dicha vigilancia incluye el estudio combinado de la frecuencia en el tiempo y en el espacio. De este modo, se trata de analizar la distribución temporal en cada una de las distintas Autonomías, y si la distribución geográfica de la frecuencia ha sido homogénea en cada uno de los distintos períodos considerados. Este enfoque tiene dos aplicaciones fundamentales. Por una parte, detectar variaciones locales de la frecuencia, que pudieran responder a la introducción de un teratógeno en las áreas implicadas. Por otra parte, el hecho de detectar divergencias entre distintas Comunidades Autónomas, puede poner de manifiesto diferencias entre ellas en cuanto a los planes socio-sanitarios, que interesa tener en cuenta a la hora de diseñar las estrategias preventivas en cada Comunidad.

Como viene siendo habitual, se ha llevado a cabo el análisis témporo-espacial de la frecuencia de 18 defectos congénitos seleccionados, y los datos se han dispuesto en una serie de 6 tablas (Tablas 5 a 10), que incluyen 3 defectos cada una. Para cada defecto se detalla en ellas la frecuencia registrada en cada Comunidad Autónoma y en el total del ECEMC, en los 3 períodos de tiempo que se vienen analizando. Para efectuar este análisis se han aplicado dos tipos de pruebas: para el análisis temporal de las frecuencias registradas para cada defecto en cada Comunidad en los 3 períodos estudiados (análisis horizontal de los datos), se aplicó la *prueba de tendencia lineal* (χ^2 con 1 grado de libertad); para la comparación de los datos registrados en las distintas Comunidades en cada período (análisis vertical de los datos), se empleó la *prueba de homogeneidad geográfica*

(χ^2 con k-1 grados de libertad, siendo k el número de Autonomías que han aportado datos en cada período). Los resultados estadísticamente significativos de la prueba de tendencia lineal para cada Comunidad Autónoma se han marcado con asteriscos a la derecha de la frecuencia registrada en el año 2007: un asterisco indica que ha habido una tendencia decreciente estadísticamente significativa, y con dos asteriscos se han señalado los incrementos estadísticamente significativos en la frecuencia neonatal. El resultado de la prueba de homogeneidad geográfica se incluye en la parte inferior de las tablas, en las que además de incluir el valor de la χ^2 con k-1 grados de libertad, se han señalado con un signo "+" los resultados estadísticamente significativos (y con un signo "-" los no significativos). El hecho de obtener un resultado significativo en la prueba de homogeneidad geográfica implica, como se explicó en el apartado de Métodos, que hay diferencias entre las frecuencias registradas en las diversas Autonomías y que, por tanto, la distribución geográfica es heterogénea.

Antes de comentar los resultados del análisis temporal por Comunidades Autónomas, conviene observar, como referencia, cuál ha sido la evolución temporal de la frecuencia global de cada defecto en el ECEMC, que figura en la parte inferior de las Tablas 5 a 10. No ha habido ningún defecto cuya frecuencia global haya aumentado a lo largo del tiempo. Sin embargo, sí se han detectado descensos estadísticamente significativos para 14 de los 18 defectos analizados. En concreto, para: *anencefalia*, *espina bífida*, *encefalocele*, *anoftalmía/microftalmía*, *fisura del paladar*, *labio leporino*, *hernia diafragmática*, *atresia/estenosis de esófa-*

TABLA 5

FRECUENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	4,54	0,81	0,00*	3,78	2,67	0,00*	1,01	0,43	0,00
Aragón	-	0,72	0,00	-	2,51	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	3,89	0,27	0,00*	1,94	1,07	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	13,42	1,71	0,00*	0,00	0,00	0,00
Canarias	0,00	0,00	0,00	3,21	2,17	0,00	6,43	0,31	0,00*
Cantabria.....	-	0,00	0,00	-	1,79	0,00	-	0,20	0,00
Castilla-La Mancha.....	5,08	1,13	1,72*	4,14	2,60	3,45	1,32	0,61	0,00*
Castilla y León	4,36	1,24	1,44*	4,76	2,61	1,44*	1,39	0,52	0,00*
Cataluña	5,61	0,38	1,13*	5,89	2,05	1,13*	1,68	0,22	1,13*
Comunidad Valenciana	3,54	0,43	0,74*	2,53	1,79	2,22	0,51	0,50	0,74
Extremadura	1,89	1,14	0,00	2,84	1,45	0,00	0,95	0,21	1,41
Galicia	4,28	0,96	0,00*	5,99	3,09	0,00*	1,71	0,39	0,00*
La Rioja	6,28	0,34	0,00*	5,49	1,03	0,00*	0,78	0,34	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	0,89	2,02*	3,21	2,25	0,00	1,60	0,71	0,00
Región de Murcia	7,08	0,90	0,62*	8,85	3,85	1,25*	1,77	0,71	0,00
Comunidad Foral de Navarra	3,85	0,31	-	7,07	1,53	-	0,64	0,92	-
País Vasco	5,05	0,45	2,41*	4,27	2,72	0,00*	0,78	0,36	0,00
Andorra.....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	4,65	0,75	0,78*	4,73	2,45	1,07*	1,28	0,46	0,29*
Chi²(k-1):	8,53	32,69	7,15	18,58	36,45	12,78	11,50	17,25	8,23
p<0,05:	—	+	—	—	+	—	—	—	—

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 6

FRECUENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Hidrocefalia			Anoftalmía o Microftalmía			Anotia/Microtia (b)		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	4,28	3,38	0,00*	2,52	1,24	0,00*	1,51	1,19	2,33
Aragón	-	3,94	0,00	-	1,07	0,00	-	2,51	0,00
Principado de Asturias.....	3,89	4,03	0,00	1,94	1,34	0,00	0,00	0,81	0,00
Islas Baleares (a)	4,47	2,85	5,87	0,00	0,00	2,94**	0,00	1,14	5,87
Canarias	3,21	5,11	7,31	6,43	1,86	2,44	0,00	0,93	2,44
Cantabria.....	-	3,19	0,00	-	0,60	0,00	-	1,39	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,64	4,04	5,17	2,82	1,87	0,00*	1,69	1,65	0,86
Castilla y León	3,57	4,70	5,76	4,17	2,74	4,32	2,38	1,37	1,44
Cataluña	4,21	4,05	1,13	0,84	0,86	0,00	2,24	1,30	1,13
Comunidad Valenciana	3,04	3,14	2,22	3,54	1,43	0,00*	1,01	1,14	0,74
Extremadura	3,78	3,11	4,24	5,67	1,45	0,00*	1,89	1,24	0,00
Galicia	4,50	2,22	4,76	1,28	1,35	4,76	1,50	1,25	2,38
La Rioja	3,92	1,03	0,00*	0,78	0,00	0,00	0,78	1,37	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	3,85	2,02	4,01	2,19	0,00*	1,60	1,12	2,02
Región de Murcia	2,66	3,61	0,00	0,00	1,85	0,62	2,66	1,76	2,50
Comunidad Foral de Navarra	3,85	3,05	-	3,21	0,92	-	2,57	1,53	-
País Vasco	4,47	3,72	0,00	1,36	1,09	0,00	1,94	1,54	4,82
Andorra.....	-	5,01	-	-	0,00	-	-	2,51	-
Total:.....	3,87	3,66	2,44	2,46	1,54	0,78*	1,78	1,37	1,76
Chi²(k-1):	4,85	25,10	24,14	30,25	42,84	28,53	6,24	10,80	10,13
p<0,05:	—	—	—	+	+	+	—	—	—

* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

(b): Anotia/Microtia con atresia o estenosis del conducto auditivo.

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 7

FRECUENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Fisura paladar			Labio leporino ± fisura paladar			Hernia diafragmática		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	3,78	4,53	2,33	8,06	4,05	4,65*	2,52	1,14	2,33
Aragón	-	3,94	0,00	-	4,30	0,00	-	1,07	0,00
Principado de Asturias	1,94	5,64	5,82	5,83	6,45	0,00	9,72	1,34	0,00*
Islas Baleares(a)	0,00	6,84	2,94	4,47	3,42	2,94	0,00	0,00	0,00
Canarias	3,21	4,34	0,00	9,64	5,27	9,75	3,21	1,24	9,75**
Cantabria.....	-	4,18	0,00	-	6,38	0,00	-	0,60	0,00
Castilla-La Mancha.....	7,16	4,77	4,31*	4,52	5,68	3,45	2,82	1,39	3,45
Castilla y León	3,77	4,18	2,88	8,33	5,55	7,21	3,77	2,22	5,76
Cataluña	3,93	5,29	2,27	8,14	5,29	2,27*	1,96	1,84	2,27
Comunidad Valenciana	4,05	3,57	2,22	3,54	4,43	2,96	2,02	1,00	0,74
Extremadura	6,62	5,60	1,41	5,67	5,29	2,83	3,78	1,35	2,83
Galicia	6,64	3,57	4,76*	5,14	4,53	2,38	1,93	1,74	0,00
La Rioja	7,06	2,06	0,00*	5,49	4,11	16,13	3,92	1,37	0,00
Comunidad de Madrid	4,41	3,08	2,02	7,22	5,09	10,12	2,01	0,95	0,00
Región de Murcia	5,31	4,23	5,62	7,97	5,75	4,99	2,66	2,00	0,62
Comunidad Foral de Navarra	3,21	3,97	-	7,07	3,97	-	5,78	2,14	-
País Vasco	6,61	4,36	7,24	6,22	4,63	4,82	2,14	1,45	2,41
Andorra.....	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:.....	5,20	4,33	3,22*	6,49	5,07	4,39*	2,80	1,46	2,15*
Chi²(k-1):	18,04	26,34	10,33	14,48	18,77	14,33	21,11	26,49	23,11
p<0,05:	—	—	—	—	—	—	—	—	—

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 8

FRECUENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Atresia/estenosis de esófago			Atresia/estenosis de ano/recto			Agenesia renal bilateral		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	3,78	1,86	0,78*	2,77	2,24	1,55	0,00	0,24	0,00
Aragón	-	2,15	0,00	-	0,72	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	1,94	3,22	0,00	7,77	1,61	0,00*	1,94	0,54	0,00
Islas Baleares(a)	4,47	3,42	0,00	8,95	2,85	2,94	0,00	0,00	0,00
Canarias	12,85	3,41	2,44*	0,00	1,86	4,87	0,00	0,15	0,00
Cantabria.....	-	1,79	0,00	-	0,80	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	1,88	2,30	0,86	3,01	2,04	0,00*	0,19	0,35	0,00
Castilla y León	2,58	2,15	1,44	2,38	2,41	1,44	0,99	0,72	0,00
Cataluña	2,81	1,51	1,13	2,81	2,21	0,00	1,12	0,38	0,00*
Comunidad Valenciana	1,52	1,21	0,74	1,01	1,64	0,00	0,51	0,21	0,00
Extremadura	0,95	2,28	2,83	1,89	3,01	1,41	0,95	0,41	0,00
Galicia	1,28	1,83	4,76	2,78	2,80	2,38	0,43	0,19	0,00
La Rioja	0,78	1,03	0,00	7,06	0,69	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	2,81	1,48	2,02	0,40	1,60	2,02	0,00	0,24	0,00
Región de Murcia	0,89	1,90	1,87	2,66	2,28	4,99	0,89	0,57	0,00
Comunidad Foral de Navarra	4,50	1,83	-	2,57	2,14	-	0,64	0,61	-
País Vasco	1,55	1,63	0,00	1,55	2,09	4,82	0,78	0,18	0,00
País Vasco	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:.....	2,30	1,92	1,37*	2,54	2,08	1,85	0,58	0,34	0,00*
Chi²(k-1):	30,81	24,57	8,13	29,52	22,48	20,20	11,56	19,60	-
p<0,05:	+	—	—	+	—	—	—	—	—

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

go, *agenesia renal bilateral*, *onfalocele*, *defectos de la pared corporal (excluyendo onfalocele y gastrosquisis)*, *defectos por reducción de extremidades*, *síndrome de Down* e *hipospadias*. En este análisis no se ha detectado el descenso global de la frecuencia de hidrocefalia, que sí se apreció al efectuar el análisis de la distribución temporal año a año (Gráficas-1). Esto es debido a que la evolución de su frecuencia no ha sido constante, sino que ha variado con el tiempo, con un ascenso inicial y un descenso posterior, y al agrupar los datos por períodos se está efectuando un promedio que impide observar dicha evolución. Por el contrario, en el caso de la atresia/estenosis de esófago, al agrupar los datos sí se detecta un descenso significativo que, al analizar los datos año a año (Gráficas-1) no alcanzaba la significación estadística. La causa en este caso es que las grandes oscilaciones muestrales que se observan en el análisis anual, desaparecen al hacer en análisis por períodos más amplios, siendo entonces los resultados estadísticamente significativos. Los descensos que se han observado, salvo en el caso del hipospadias, son consecuencia, como ya se ha comentado a lo largo de este capítulo, del impacto de las IVE sobre la frecuencia al nacimiento.

Por lo que se refiere al **análisis temporal por Comunidades Autónomas**, se puede apreciar (Tablas 5 a 10) que los descensos detectados en los datos globales del ECEMC son también significativos en muchas Comunidades Autónomas. En algunas, aunque la tendencia también es de descenso, no se llega a alcanzar la significación estadística debido al tamaño muestral, y porque el impacto del diagnóstico prenatal y de las IVE no es uniforme en todas las poblaciones.

Los únicos incrementos estadísticamente significativos afectan a la frecuencia de *anoftalmía/microftalmía* en las Islas Baleares (Tabla 6), *hernia diafragmática* en Canarias (Tabla 7), y *onfalocele* también en Canarias (Tabla 9):

- El incremento de *anoftalmía/microftalmía* en las Islas Baleares, es debido al nacimiento de un único caso en 2007, que presenta defectos del complejo óculo-facio-aurículo-vertebral (OFAV). Dicho caso era fruto de una gestación gemelar, y es ampliamente conocido el mayor riesgo de los gemelos de presentar el complejo OFAV, dentro del cual se puede encontrar *anoftalmía/microftalmía*. Al revisar detalladamente su historia, no se halló ningún factor de riesgo que pudiera estar relacionado con el defecto y se encontrara en el área de Baleares.
- En cuanto al incremento de la frecuencia de *hernia diafragmática* en Canarias, es debido al nacimiento de 4 casos en 2007, de los cuales uno tenía el síndrome de Brachmann-de Lange. Al excluir este último caso del análisis de regresión, ya no se observa incremento es-

tadísticamente significativo. No obstante, al examinar detenidamente las historias de los otros 3 casos, no se encontró en ellas ningún denominador común, aparte de haber nacido en Tenerife, que pudiera indicar la presencia de algún factor causal circunscrito a esta isla canaria.

- Por lo que se refiere al aumento de la frecuencia de *onfalocele* en Canarias, es debido al nacimiento de 2 casos en 2007, que son clínicamente diferentes, que proceden de diferentes zonas de la isla, y al revisar detalladamente sus historias, tampoco se observó ningún indicio común de causalidad vinculada exclusivamente a la isla de Tenerife. Ante el hecho de haber encontrado dos defectos (*onfalocele* y *hernia diafragmática*) cuya frecuencia aumentó en 2007 en Tenerife, cabría preguntarse si podría haber una relación entre ellos, pero en principio son dos defectos etiológica y patogénicamente no relacionados, por lo que probablemente estos hallazgos sean independientes. No obstante, ambos se mantienen bajo observación.

En cuanto al **análisis de homogeneidad geográfica por períodos**, parece que hay una tendencia progresiva hacia la homogeneización de las frecuencias de los diferentes defectos, puesto que en 2007 apenas se encontraron diferencias entre las distintas Comunidades Autónomas (datos de los análisis verticales), que sí existían en períodos previos. Este hecho puede ser resultado, al menos en parte, de los esfuerzos realizados por las autoridades sanitarias para garantizar la equidad de los ciudadanos en materia de sanidad, promoviendo la homogeneización en los procedimientos, y favoreciendo el desarrollo de planes específicos de detección precoz de diversas patologías, que se han ido implantando en todas las Comunidades. En 2007, los únicos defectos para los que se ha observado que la distribución geográfica de su frecuencia es heterogénea son: la *anoftalmía/microftalmía*, el *síndrome de Down*, y el *hipospadias*:

- En lo que respecta a la *anoftalmía/microftalmía*, la heterogeneidad geográfica en el año 2007 viene determinada por el nacimiento de 1 caso en Baleares, otro en Canarias, otro en la Región de Murcia, 2 en Galicia, y 3 en Castilla y León. No obstante, la frecuencia registrada en estas 5 Comunidades no difiere de la frecuencia global en el ECEMC. Por otra parte, al revisar detenidamente las historias de todos esos casos, se ha podido comprobar que son casos clínicamente distintos, que proceden de áreas diferentes dentro de cada Comunidad, y que no comparten aparentemente ninguna característica que pudiera hacer pensar en un factor causal común. Podrían influir también diferen-

TABLA 9

FRECUENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Onfalocele			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (b)		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	0,50	1,00	0,00	1,26	0,29	0,78	0,50	0,05	0,00*
Aragón	-	1,43	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	0,00	0,54	5,82	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares(a)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00*
Canarias	0,00	0,62	4,87**	0,00	2,63	2,44	0,00	0,00	0,00
Cantabria.....	-	0,60	0,00	-	0,40	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,45	0,87	0,86*	0,38	0,30	2,58	0,19	0,13	0,86
Castilla y León	2,58	1,11	1,44*	0,40	0,26	0,00	0,40	0,20	0,00
Cataluña	0,28	0,65	0,00	0,56	0,32	1,13	0,00	0,16	1,13
Comunidad Valenciana	0,00	0,71	0,74	0,51	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	1,76	0,00	0,00	0,52	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	1,06	0,00	0,64	0,68	0,00	0,21	0,29	0,00
La Rioja	3,14	0,34	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	1,20	0,77	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00	0,30	0,00
Región de Murcia	2,66	0,95	1,25	0,00	0,67	0,62	0,00	0,19	0,00
Comunidad Foral de Navarra	1,28	0,92	-	1,28	0,00	-	0,64	0,00	-
País Vasco	2,53	0,45	0,00*	0,58	0,64	0,00	0,78	0,00	0,00*
Andorra.....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:.....	1,70	0,87	0,78*	0,55	0,42	0,68	0,34	0,12	0,20*
Chi² (k-1):	21,66	19,84	19,05	11,16	99,61	11,64	19,99	17,30	8,23
p<0,05:	—	—	—	—	+	—	—	—	—

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

(b): Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 10

FRECUENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Reducción extremidades			Síndrome de Down			Hipopspadias		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	6,80	5,10	4,65	15,37	12,63	9,31	12,35	14,01	13,96
Aragón	-	5,37	5,10	-	9,67	10,20	-	7,88	10,20
Principado de Asturias	5,83	6,98	0,00	23,32	10,74	11,63*	33,04	16,12	34,90
Islas Baleares(a)	8,95	1,71	0,00*	4,47	10,83	8,81	22,37	19,96	2,94*
Canarias	12,85	5,58	7,31	12,85	7,74	19,49	16,07	8,36	0,00*
Cantabria.....	-	4,98	0,00	-	10,16	0,00	-	27,30	36,56
Castilla-La Mancha.....	7,34	6,73	7,75	15,63	11,76	14,65	19,02	16,05	15,51
Castilla y León	5,95	8,29	5,76	14,68	11,87	1,44*	11,51	15,20	10,09
Cataluña	8,14	5,24	6,80	16,55	8,10	5,67*	22,44	17,22	12,47*
Comunidad Valenciana	5,57	4,07	2,22	10,63	7,21	2,96*	19,23	11,78	3,69*
Extremadura	0,95	6,32	4,24	15,13	10,16	7,07	17,02	19,28	12,72
Galicia	8,13	3,86	2,38*	12,63	7,43	9,53*	20,12	13,60	7,15*
La Rioja	11,77	2,74	0,00*	12,55	7,88	0,00	24,32	19,53	0,00
Comunidad de Madrid	5,22	5,68	8,09	16,45	12,66	4,05*	15,65	11,18	16,18
Región de Murcia	7,97	5,75	3,74	22,13	11,92	11,23*	16,82	17,44	19,97
Comunidad Foral de Navarra	8,99	7,93	-	14,78	15,56	-	28,91	13,12	-
País Vasco	7,19	5,81	0,00	13,60	8,71	0,00*	18,07	7,35	7,24*
Andorra.....	-	5,01	-	-	0,00	-	-	10,03	-
Total:.....	7,11	5,69	4,49*	14,78	10,50	8,09*	18,10	14,73	12,19*
Chi² (k-1):	16,30	51,60	13,12	14,66	83,34	29,70	45,02	190,11	38,18
p<0,05:	—	+	—	—	+	+	+	+	+

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Mahón y Manacor.

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

cias entre Autonomías en cuanto a la capacidad resolutive de los equipos de diagnóstico prenatal.

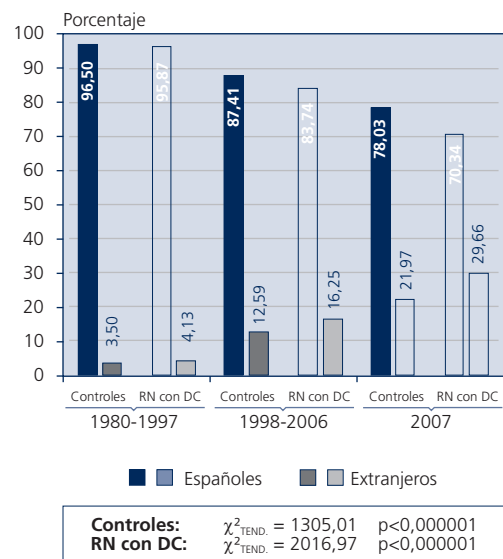
- En relación con el *Síndrome de Down*, se ha podido comprobar que la heterogeneidad registrada en el año 2007 es atribuible, por una parte, a la baja frecuencia del síndrome en la Comunidad Valenciana (especialmente entre las madres de menos de 35 años), y las cifras relativamente elevadas observadas en Canarias (en este caso, a expensas del grupo de edad materna inferior a 35 años) y en Castilla-La Mancha (fundamentalmente en función de los casos con edad materna avanzada). Estos resultados sugieren que esas frecuencias son consecuencia de diferencias en cuanto al diagnóstico prenatal. Puede resultar útil tener en cuenta estos hechos a la hora de definir las estrategias preventivas en relación con el síndrome de Down en estas Comunidades Autónomas.
- Por lo que se refiere al *hipospadias*, se ha observado que la heterogeneidad geográfica detectada en 2007 viene determinada fundamentalmente por la baja frecuencia registrada en la Comunidad Valenciana y en Canarias, y la frecuencia relativamente elevada en la Región de Murcia el pasado año. Al revisar detenidamente las historias de los casos registrados en la Región de Murcia, no se encontró en ellas ningún indicio de que pudiera existir un factor causal común circunscrito al área de la Región de Murcia, si bien se mantendrá este hallazgo bajo especial vigilancia en períodos subsiguientes.

6. Análisis de la procedencia y etnia de los padres

A lo largo de este capítulo se han encontrado diversos resultados que podrían estar indicando que la población de procedencia extranjera, tiene un mayor riesgo para defectos congénitos y para muertes fetales. Está claro que estos grupos de población poseen unas características socio-sanitarias, étnicas y genéticas, diferentes de las de la población autóctona española. Por otra parte, cuantitativamente están adquiriendo cada vez mayor importancia en España, ya que la población inmigrante ha experimentado un incremento muy notable en los últimos años. En el ECEMC se pudo comprobar hace tiempo²⁷ que, en relación con la etnia blanca, el resto de los grupos étnicos tienen un riesgo superior para ciertos defectos congénitos en la descendencia. Por estos motivos, desde hace varios años, se vienen vigilando tanto la etnia como la procedencia extranjera de los padres.

En la Gráfica 4 se ha representado la distribución de los padres de los recién nacidos registrados en el ECEMC, tanto de los casos como de los controles, según su **procedencia (española o extranjera)**, en tres periodos de tiempo: 1980-1997, 1998-2006, y el año 2007. Como se puede apreciar, el *porcentaje de progenitores (padre, madre o ambos) de procedencia extranjera* ha aumentado de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, tanto entre los casos como entre los controles. Dicha cifra ha pasado desde el 3,50% y 4,13% observados en el primer período entre los controles y los casos, respectivamente, hasta el 21,97 y el 29,66% registrados en el año 2007. Esto significa que ese porcentaje se ha multiplicado por más de 6 entre los controles, y por más de 7 entre los casos. El porcentaje registrado entre los controles del ECEMC en 2007 (21,97%) es prácticamente igual al 21,83% publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre el Movimiento Natural de la Población²⁸, basado en los datos provisionales para el año 2007. Este resultado también apoya el hecho de que los controles del ECEMC constituyen una muestra representativa de la población general. En los casos, sin embargo es casi 8 puntos porcentuales superior al publicado por el INE para el total de la población. El hecho de que el porcentaje registrado en el ECEMC entre los padres de los niños con defectos congénitos sea superior al

GRÁFICA 4
DISTRIBUCIÓN SEGÚN PAÍS DE PROCEDENCIA DE LOS PADRES DE LOS RN CON DC, Y CONTROLES DEL ECEMC EN 3 PERIODOS DE TIEMPO



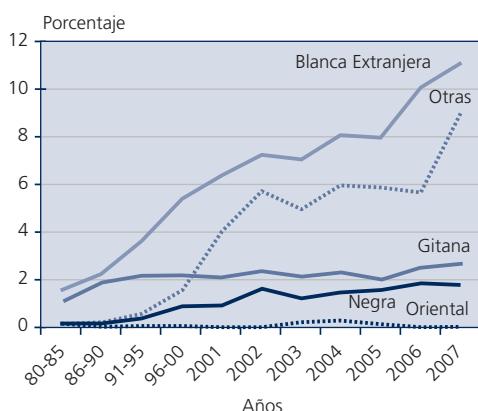
observado entre los controles, es indicativo de un mayor riesgo de que los niños nazcan con defectos congénitos, en el grupo de población de procedencia extranjera, por lo que ha de tenerse en cuenta a la hora de diseñar las campañas preventivas, formativas e informativas.

Así pues, dado que el porcentaje de progenitores de procedencia extranjera es muy considerable, y que esa cifra ha seguido una evolución creciente, el siguiente paso es estudiar los distintos grupos étnicos existentes en nuestro país. En la Gráfica 5 se puede observar la distribución secular de los controles del ECEMC por etnias diferentes a la blanca autóctona. Por primera vez en este capítulo, se incluye en esta gráfica el grupo de etnia blanca extranjera (que antes quedaba englobado en el amplio grupo de etnia blanca), que además es el grupo mayoritario entre las etnias estudiadas (excluyendo la blanca autóctona). Todas ellas, salvo la oriental, han aumentado significativamente a lo largo del tiempo. Hay que considerar que en el ECEMC se registran datos sobre partos hospitalarios. Sin embargo, el pequeño porcentaje de partos que tienen lugar fuera del ámbito hospitalario, precisamente podría ser mayor entre la población de procedencia extranjera, y entre los grupos étnicos minoritarios, por lo que los incrementos registrados realmente podrían ser, incluso, más acusados. Por otra parte, algunos de los aumentos observados a lo largo del tiempo, po-

drían estar reflejando no sólo el incremento numérico de la población extranjera y de las etnias minoritarias (que efectivamente se está produciendo), sino además la progresiva incorporación de estos grupos al sistema sanitario en nuestro país.

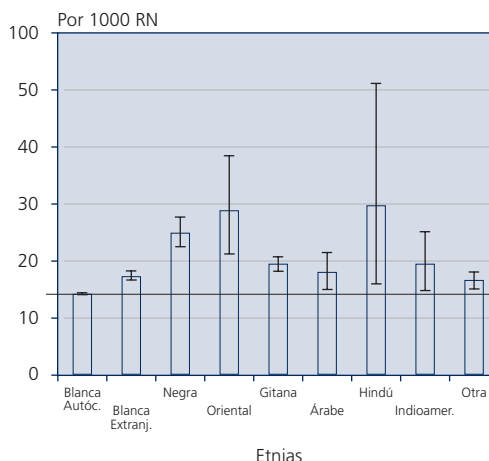
En cuanto a la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos en los distintos grupos étnicos, en la Gráfica 6 se ha incluido la cifra registrada en cada grupo y su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Lógicamente, dicho intervalo es más estrecho cuanto más numeroso sea el grupo étnico de que se trate, mientras que en los grupos más minoritarios el intervalo de confianza es más amplio. Se ha establecido como grupo de comparación el de etnia blanca autóctona, que es el mayoritario, y se ha trazado una línea horizontal al nivel de la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos registrada en dicho grupo, para observar mejor las posibles diferencias. Como se puede apreciar en la Gráfica 6, todas las frecuencias observadas en los distintos grupos quedan por encima de esa línea. Se puede afirmar, además, que todas son significativamente superiores a la del grupo de etnia blanca autóctona, puesto que el límite inferior de todos los intervalos de confianza queda por encima de ese valor de referencia establecido. Ello probablemente es debido, a las condiciones socio-sanitarias en cierto modo desfavorables en estos grupos, sin que se pueda descartar que el diferente sustrato genético pueda tener también su influencia. Nuevamente, este hallazgo subraya la necesidad de establecer planes de prevención es-

GRÁFICA 5
DISTRIBUCIÓN SECULAR DE LOS
CONTROLES DEL ECEMC POR ETNIAS
DIFERENTES A LA BLANCA AUTÓCTONA



Etnia	$\chi^2_{TEND.}$	b	p
Blanca			
Extranjera	541,46	94,53	<0,000001
Negra	163,40	20,12	<0,000001
Oriental	0,36	0,48	No significativa
Gitana	21,30	12,72	<0,000001
Otras	970,85	82,59	<0,000001

GRÁFICA 6
PREVALENCIA DE RN CON DC
EN LAS DISTINTAS ETNIAS
(INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%)
PERÍODO: 1980-2007



pecíficos para los distintos grupos étnicos existentes en nuestro país.

En conclusión, los resultados mostrados ponen de manifiesto la importancia de considerar la etnia y la procedencia de los padres en toda investigación sobre las causas de los defectos congénitos en España.

Comentario Final

Como se indicó en la Introducción de este capítulo, por la baja frecuencia individual de la gran mayoría de los defectos congénitos, entran en la definición de las enfermedades raras. Hay que destacar varios aspectos de las malformaciones congénitas, que refuerzan el interés de su estudio. En primer lugar, muchas de ellas incrementan sustancialmente la morbilidad y el riesgo de muerte precoz, y con frecuencia confieren diversos grados de discapacidad a las personas afectadas, lo que conlleva una disminución considerable de su calidad de vida. En segundo lugar, a diferencia de otras enfermedades raras de aparición más tardía, el hecho de que las malformaciones congénitas estén presentes ya desde el momento del nacimiento, implica que los individuos afectados van a tener que enfrentarse desde tan temprana edad a sus consecuencias (muchas de ellas sin posibilidades terapéuticas), que con frecuencia originan una dependencia de por vida. Por tanto, la investigación sobre este tipo de patologías, que tanto impacto pueden tener sobre la vida de los afectados (y sus familias) así como a nivel socio-sanitario, tiene un gran interés dentro del área de las enfermedades raras. Uno de los distintos enfoques de esa investigación es la vigilancia epidemiológica, que tiene su utilidad y aplicaciones, pero que en el caso del ECEMC, no es un objetivo en sí misma, sino que sirve como base para las investigaciones causales en relación con los defectos congénitos, para poder llegar a prevenirlos, que es el objetivo último de todo estudio sobre estas patologías.

A lo largo de este capítulo se han mostrado los principales resultados de la vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos, un análisis que ofrece una información cuyo conocimiento es esencial para las autoridades sanitarias, ya que al ser datos recogidos con una metodología uniforme en todo el país muestran, no sólo las necesidades en determinadas áreas, sino la eficacia de los planes preventivos implantados en cada Comunidad. Información que puede contribuir al conocimiento de la situación de cada lugar en el contexto de todo el país, así como a la optimización de los recursos.

Así pues, en un momento en que, como se indicó en la Introducción, la comunidad científica mundial llama la atención sobre la ausencia de datos epidemiológicos en relación

con las enfermedades raras, merece ser destacado el hecho de disponer de un sistema que permite estudiar en España un amplio grupo de enfermedades raras, como es el de los niños recién nacidos con defectos congénitos. Por otra parte, al ser la metodología uniforme, los datos obtenidos en las distintas Comunidades Autónomas, son perfectamente comparables entre todas ellas. Además, el hecho de disponer de datos previos a la aprobación en España de las IVE tras la detección de alteraciones en el feto, permite conocer la frecuencia basal de cada defecto en nuestro medio.

Por otra parte, en los últimos años, en respuesta a los nuevos retos que plantea la investigación sobre estas patologías, y aprovechando los grandes avances que se están produciendo en el campo de la Genética, así como el hecho de que los estudios genéticos, además de ser cada vez más amplios y potentes, son también más asequibles, progresivamente se vienen realizando en los casos registrados en el ECEMC más estudios genético-moleculares, algunos de ellos dentro del marco del CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras)²⁹. Todo ello permitirá, llegado el momento, efectuar estudios de epidemiología genética, con lo que se incrementarán sustancialmente las posibilidades de investigación sobre las causas, al poder correlacionar los factores genéticos y los ambientales.

Referencias

1. van Weely S, Leufkens HGM. Orphan diseases. Background paper. En: Priority medicines for Europe and the world. A public health approach to innovation. <http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/index.htm#C>
2. FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras): Página web: <http://www.enfermedades-raras.org/>
3. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue?. *Lancet*. 2008;371:2039-2041.
4. Remuzzi G, Garattini S. Rare diseases: what's next? *Lancet* 2008;371:1978-1979.
5. Editorial: Making rare diseases a public-health and research priority. *Lancet* 2008;371:1972.
6. Zarocostas J. Serious birth defects kill at least three million children a year. *BMJ* 2006;332:256.
7. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML, Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Análisis de los datos del ECEMC en el periodo 1980-2006. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2007;V(6):54-80. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf
8. Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid, 2003.
9. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2005;V(4):62-85. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf

10. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol.* 2008;V(7):28-47. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf
11. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Movimiento Natural de la Población. Año 2006: Resultados definitivos. 2008; Acceso: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm#7>
12. Wynne JW, Harris J, Bentley S, Stierman L. California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP). Investigating clusters of birth defects: A systematic approach. 1999; Acceso: <http://www.cbdmp.org/pdf/investbdclusters.pdf>
13. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for Investigating Clusters of Health Events. *MMWR* 1990;39(RR-11):1-16. Acceso: <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0001797/m0001797.asp>
14. Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA. Public Health Response to reports of clusters. *Am J Epidemiol.* 1990;132(1 Suppl):S14-22.
15. Washington State Department of Health Guidelines for Investigating Clusters of Chronic Disease and Adverse Birth Outcomes. 2007; Acceso: <http://www.doh.wa.gov/EHSPHL/Epidemiology/NICE/publications/ClusterProtocol.pdf>
16. EUROCAT-Cluster Advisory Service. Cluster Investigation Protocols. 2003; Acceso: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/clusterinvprot.html>
17. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML, Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: treinta años de existencia del registro del ECEMC. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol.* 2006;V(5):58-81. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf
18. ICBDsr web page. 2008; Acceso: <http://www.icbdsr.org>
19. EUROCAT web page. 2008; Acceso: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html>
20. EUROCAT Working Group. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey, 2002.
21. ICBDsr (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2006 with data for 2004. Ed. ICBD. Roma, 2007. Acceso: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/Report2006.pdf>
22. Ministerio de Sanidad y Consumo. Página web 2007; Acceso: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/tablas_figuras.htm
23. Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E. Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Progr Obstet Ginecol.* 2000;43:403-409.
24. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Estudio de la prevalencia de recién nacidos con anoftalmía/microftalmía en España (1980-1993). *Prog Diagn Pren.* 1995;7:211-222.
25. Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L. Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. *Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol.* 2004;70:75-81.
26. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez L, López Grondona F, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Grupo de trabajo de REPIER. Evolución secular y por comunidades autónomas de la frecuencia de síndrome de Down al nacimiento en hijos de madres jóvenes. *Progr Obstet Ginecol.* 2007; 50(2):67-80.
27. Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr.* 1998;48:395-400.
28. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Movimiento Natural de la Población. Año 2007: Resultados provisionales. 2008; Ac-

