

Clara Cavero Carbonell

Anomalías congénitas: distribución de la prevalencia y factores asociados

Departamento
Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública

Director/es
Rabanaque Hernández, María José
Martos Jiménez, María del Carmen

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ANOMALÍAS CONGÉNITAS: DISTRIBUCIÓN DE LA PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS

Autor

Clara Cavero Carbonell

Director/es

Rabanaque Hernández, María José
Martos Jiménez, María del Carmen

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública

2017

Repositorio de la Universidad de Zaragoza – Zaguan <http://zaguan.unizar.es>

ANOMALÍAS CONGÉNITAS: DISTRIBUCIÓN DE LA PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS

Doctoranda

CLARA CAVERO CARBONELL

Directoras

M^a JOSÉ RABANAQUE HERNÁNDEZ

M^a CARMEN MARTOS JIMÉNEZ



Universidad
Zaragoza

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, MEDICINA PREVENTIVA
Y SALUD PÚBLICA

Zaragoza, 2017

A mis abuelos,
María Luisa, Vicenta, Pepe y Tomás

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Carmen Martos por abrirme las puertas del mundo de la investigación y por ser mi guía en todo el camino, sin importar la distancia.

Gracias a M^a José Rabanaque por recibirme con los brazos abiertos y por su confianza y compromiso durante todos estos años.

Gracias a Ester Garne, Anne Vinkel Hansen y a todo el Departamento de Salud Pública de Copenhague por permitirme aprender de ellos. /Thanks to Ester Garne, Anne Vinkel Hansen and the Public Health Department of Copenhaguen for allowing me to learn from them.

Gracias a Óscar Zurriaga por contagiarme su pasión por las enfermedades raras y por permitirme vivir la experiencia de Copenhague.

Gracias a Silvia Gimeno, Lucía Páramo, Sandra Guardiola, Elena Gras e Iris Canet por ayudarme día a día y entenderme tan bien. Siempre seremos un equipo.

Gracias a los amigos y compañeros de FISABIO (Biobanco, Ambiente, Documentación, Administración y Desigualdades) por hacerme disfrutar del trabajo y ser esa desconexión tan necesaria.

Gracias a los compañeros y amigos del Servicio de Epidemiología y Estadísticas Sanitarias por aportarme, además de datos, experiencia y serenidad.

Gracias a mis amigos, las de Almussafes, los de Valencia y los de la universidad, por estar siempre ahí y apoyarme en todos los líos académicos en los que me meto, aunque me impidan disfrutar de ellos tanto como me gustaría.

Gracias a mi familia, la de Almussafes y la de Zuera, por aportarme felicidad y fuerza simplemente siendo como son y soportando lo insuperable.

Gracias a mi primo Julito por poner mis prioridades en orden.

Gracias a mi hermana, Cora, por poner un poco de locura en mi vida, porque si en alguna cosa coincidimos es en que sin ti la vida sería más aburrida.

Gracias a mis padres, Jesús y Espe, por proporcionarme un entorno que me ha permitido centrarme en mis objetivos y la estabilidad necesaria para alcanzarlos.

Dña. María José Rabanaque Hernández Doctora en Medicina por la Universidad de Zaragoza y Profesora Titular del Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Zaragoza, y Dña. M^a Carmen Martos Jiménez Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza e Investigadora del Área de Investigación en Enfermedades Raras de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana.


HACEN CONSTAR:

Que Dña. Clara Cavero Carbonell, Licenciada en Farmacia por la Universitat de València, ha realizado bajo su tutela y dirección, el trabajo titulado:

“Anomalías congénitas: distribución de la prevalencia y factores asociados”

Revisando el contenido de la memoria consideran que el trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido públicamente para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide la siguiente certificación en Zaragoza a 28 de marzo de 2017.



Fdo. María José Rabanaque Hernández



Fdo. Carmen Martos Jiménez

D. Carlos Aibar Remón, Director del Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

HACE CONSTAR:

Que Dña. Clara Cavero Carbonell, ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de Tesis Doctoral titulada “Anomalías congénitas: distribución de la prevalencia y factores asociados”. De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad de Zaragoza y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide la siguiente certificación en Zaragoza a 29 de marzo de 2017.



Fdo. Carlos Aibar Remón

La Tesis Doctoral que se presenta está compuesta por un compendio de trabajos previamente publicados y pretende ser la vía para optar a la Mención Internacional en el título de Doctora.

A continuación se enuncian las referencias bibliográficas de los trabajos que constituyen el cuerpo de la presente Tesis.

Trabajo 1

Cavero Carbonell C, Zurriaga O, Pérez Panadés J, Barona Vilar C, Martos Jiménez C. Variación temporal y distribución geográfica de las cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2013; 79: 149-56.

Trabajo 2

Cavero-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Zurriaga O, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C. La validez del Conjunto Mínimo Básico de Datos como fuente de identificación de Anomalías Congénitas en la Comunitat Valenciana. Gac Sanit. 2016. [Epub ahead of print]

Trabajo 3

Gimeno-Martos S, Cavero-Carbonell C, López-Maside A, Bosch-Sánchez S, Martos-Jiménez C, Zurriaga O. Anomalías cromosómicas: la experiencia del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2016; 84: 203-10.

También disponible la versión en inglés: Gimeno-Martos S, Cavero-Carbonell C, López-Maside A, Bosch-Sánchez S, Martos-Jiménez C, Zurriaga O. Chromosomal anomalies: The experience of the Congenital Anomalies Registry of the Valencia Region. An Pediatr (Barc). 2016; 84: 203-10.

Trabajo 4

Cavero-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Páramo-Rodríguez L, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C, Zurriaga Ó. Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2016. [Epub ahead of print]

Trabajos complementarios

Cavero-Carbonell C, Gras-Colomer E, Guaita-Calatrava R, López-Briones C, Amorós R, Abaitua I, Posada M, Zurriaga O. Consensus on the criteria needed for creating a rare-disease patient registry. A Delphi study. J Public Health (Oxf). 2016; 38: e178-86.

Cavero-Carbonell C, Vinkel-Hansen A, Rabanaque-Hernández MJ, Martos Jiménez C, Garne E. Fetal exposure to Montelukast and congenital anomalies – a population based study in Denmark. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016. Pendiente de ser publicado. Aceptado el 20 de Diciembre de 2016.

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	5
Listado de abreviaturas y acrónimos	9
1. Introducción General	11
1.1. Introducción	11
1.2. Justificación de la unidad temática de la línea de investigación	23
2. Presentación de los trabajos que comprende la tesis	27
2.1. Trabajo 1	27
2.2. Trabajo 2	37
2.3. Trabajo 3	47
2.4. Trabajo 4	65
2.5. Trabajos complementarios	75
3. Objetivos de investigación	109
3.1. Objetivo General	109
3.2. Objetivos Específicos	109
4. Metodología	111
4.1. Metodología propia del Trabajo 1	111
4.2. Metodología propia del Trabajo 2	115
4.3. Metodología propia del Trabajo 3	119
4.4. Metodología propia del Trabajo 4	122
4.5. Consideraciones éticas, financiación y conflicto de interés	126

5. Aportaciones de la doctoranda	129
5.1. Aportaciones	129
5.2. Implicaciones de los resultados y líneas de investigación futuras	135
6. Conclusiones	139
7. Conclusions	141
8. Bibliografía	143
9. Anexos	159
Anexo I: Factor de impacto, áreas temáticas y contribución de la doctoranda en las publicaciones incluidas	159
Anexo II: Códigos correspondientes a las Anomalías Congénitas mayores definidas por EUROCAT	163

RESUMEN

Introducción y Objetivos

Las anomalías congénitas se pueden definir como toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular que ocurre durante el periodo prenatal y puede ser identificada prenatalmente, al nacimiento o posteriormente a lo largo de la vida. Pueden ser causadas por defecto de un único gen, un cromosoma, herencia multifactorial, factores ambientales teratógenos y deficiencias de micronutrientes. Representan un importante problema de salud pública en términos de impacto en la calidad de vida de los niños y adultos afectados y sus familias. Pueden provocar abortos espontáneos y son una de las principales causas de mortalidad perinatal e infantil. Además, con frecuencia producen graves discapacidades físicas y/o mentales, que en la mayoría de los casos afectan al individuo de por vida; y, sus implicaciones personales, familiares, sociales, sanitarias, educativas y económicas son importantes.

Este estudio se ha planteado con la finalidad de contribuir al conocimiento de las anomalías congénitas diagnosticadas, durante el periodo prenatal, al nacimiento o durante el primer año de vida, en la Comunitat Valenciana e identificar los factores asociados a las mismas. El objetivo principal de la línea de investigación de la presente Tesis Doctoral es describir la frecuencia de las anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana e identificar factores asociados que puedan explicar la posible variabilidad en su prevalencia. Además, se ha analizado la validez de la principal fuente de información para la identificación de las anomalías congénitas.

Metodología

La metodología utilizada en esta línea de investigación difiere en función de los objetivos de cada parte de las cuatro que conforman el trabajo. En la primera de ellas se estimó la prevalencia de un grupo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana, utilizando el Conjunto Mínimo Básico de Datos como fuente de información, y se identificaron posibles patrones espacio-temporales, mediante la realización de un estudio epidemiológico observacional transversal.

La segunda parte consistió en evaluar la validez del Conjunto Mínimo Básico de Datos como fuente de información para identificar anomalías congénitas. Esto se realizó mediante un estudio epidemiológico observacional retrospectivo en el que se ha comparado la información procedente del Conjunto Mínimo Básico de Datos con la documentación clínica disponible.

En la tercera parte se describió la tendencia y la distribución de un grupo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana, utilizando como fuente de información el Registro Poblacional de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana, a través de un estudio epidemiológico transversal.

Por último, en la cuarta parte se analizó el riesgo potencial de anomalías congénitas asociado al consumo de medicamentos durante el embarazo. La prescripción y dispensación de medicamentos, en atención ambulatoria, se utilizó como indicador del consumo de medicamentos en embarazadas residentes en la Comunitat Valenciana. Para ello se realizó un estudio de casos y controles con recogida de información retrospectiva a partir de fuentes secundarias.

Conclusiones

El Conjunto Mínimo Básico de Datos permite identificar y analizar la tendencia temporal, y las variaciones geográficas, de las anomalías congénitas mayores, especialmente en aquellas áreas geográficas donde no se disponen de registros poblacionales. No obstante, es necesaria la utilización de otras fuentes de datos complementarias y la revisión de historias clínicas para mejorar la exhaustividad y la precisión de la información sobre estas anomalías.

El disponer de un registro poblacional de Anomalías Congénitas en la Comunitat Valenciana permite conocer la situación real de éstas y desarrollar políticas sanitarias adecuadas para su prevención y control; así como ser la base para la investigación clínica y epidemiológica de estas patologías. Además, posibilita la comparación de resultados con otros estudios europeos, al seguir los procedimientos normalizados de la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas.

La monitorización de la prescripción y dispensación de medicamentos durante el embarazo puede ser utilizada como aproximación al consumo de éstos por las gestantes, haciendo posible la identificación y la vigilancia sistemática de los riesgos farmacológicos asociados a las anomalías congénitas.

ABSTRACT

Introduction and Objectives

The congenital anomalies can be defined as a morphologic, structural, functional or molecular anomaly that occur during intrauterine life and can be identified prenatally, at birth or later in life. Congenital anomalies can be caused by single gene defect, chromosomal disorder, multifactorial inheritance, environmental teratogens and micronutrient deficiencies. They represent an important problem of public health, in terms of impact on the quality of life in children and adults affected and their families. They can lead to miscarriage, stillbirth and perinatal and neonatal mortality. Moreover, they often produce serious physical and/or mental disabilities, which affect the patient for life and, the personal, familiar, social, sanitary and educational implications are important.

The aim of this study is to contribute to knowledge of the congenital anomalies diagnosed prenatally, at birth or during the first year of life in the Valencia Region and to identify risk factors associated with these pathologies. The main objective of this line of research of the present PhD is to describe the frequency of the congenital anomalies in the Valencia Region and to identify risk factors that could explain the possible variability in their prevalence. In addition, the validity of the main information source in identifying congenital anomalies has been analyzed.

Methodology

The methodology used in this thesis depended on the aims of the different sections of this research. In the first one, the prevalence of a group of congenital anomalies in the Valencia Region, using the Spanish Hospital Discharges Dataset as information source, was estimated. In addition, possible time-space patterns were identified. A cross-sectional observational study was performed.

In the second section, an evaluation of the validity of the Spanish Hospital Discharges Dataset as information source to identify congenital anomalies was carried out. A retrospective observational study was designed. The data provided by the Spanish Hospital Discharges Dataset was compared with the information contained in the clinical records.

Time trends and the geographical distribution of a group of congenital anomalies in the Valencia Region were described in the third section. The population-based Registry of Congenital Anomalies of the Valencia Region was used as information source. A cross-sectional observational study was performed.

Finally, in the fourth one, the potential risk of congenital anomalies, associated with the drug consumption during the pregnancy was analyzed. The prescription and dispensation of drugs in primary care was used as a proxy of the drug consumption in pregnant women residents in the Valencia Region. A case-control study was carried out with a retrospective data collection using secondary information sources.

Conclusions

The Spanish Hospital Discharges Dataset can be used as information source for identifying and analyzing time trends and geographical variations of the mayor congenital anomalies. This source is especially useful in those geographical areas where there is not a population-based registry. However, it is necessary the utilization of other complementary data sources and the review of clinical records in order to improve the completeness and the validity of the information about these anomalies.

The population-based Registry of Congenital Anomalies of the Valencia Region allows knowing the real situation of these pathologies and to develop health policies for their prevention and control and it is the base for clinical and epidemiological research. In addition, it is possible to compare the results with other European areas, since this Registry follows the standard procedures of European Network of Population Registries for the Surveillance of Congenital Anomalies.

The monitoring of the prescription and dispensation of drugs during the pregnancy can be used as an approximation of the drugs consumption by the pregnant women. It can be used to identify the potential risk of congenital anomalies associated with drug consumption.

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- AC: Anomalías Congénitas
- CEIC: Comité Ético de Investigación
- CIBERER: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras
- CIE-9 MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9^a Revisión Modificación Clínica
- CIE-10 BPA: Clasificación Internacional de Enfermedades 10^a Revisión- Modificación de la Asociación Pediátrica Británica
- CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos
- CV: Comunitat Valenciana
- ER: Enfermedades raras
- EUROCAT: Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas
- EUROmediCAT: Seguridad de los fármacos durante el embarazo
- FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras
- GAIA: Módulo de Gestión Integral de Prestación Farmacéutica
- IC95%: Intervalos de confianza al 95%
- IVE: Interrupción Voluntaria del Embarazo
- LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OR: Odds Ratio
- REpIER: Red Epidemiológica de Investigación de Enfermedades Raras
- RP: Razón de Prevalencias
- RPs: Razones de Prevalencia Suavizadas
- SpainRDR: Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. Introducción

1.1.1. Definición e importancia de las anomalías congénitas

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las Anomalías Congénitas (AC) como “toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple”. Son diagnosticadas principalmente en el periodo prenatal, al nacimiento o en el primer año de vida. Se trata de defectos estructurales primarios que ocurren durante la morfogénesis de un órgano o tejido^{1,2}. Además, según la definición de enfermedades raras (ER) que establece la Unión Europea (enfermedades potencialmente mortales o crónicamente debilitantes con una prevalencia menor a 5 personas por 10.000), la mayoría de las AC son enfermedades raras³.

Las AC representan un importante problema de salud pública, en términos de impacto en la calidad de vida de los niños y adultos afectados y sus familias. Pueden provocar abortos espontáneos y son una de las principales causas de mortalidad perinatal e infantil. Además, con frecuencia producen graves discapacidades físicas y/o mentales, que en la mayoría de los casos afectan al individuo de por vida; y, sus implicaciones personales, familiares, sociales, sanitarias, educacionales y económicas son importantes^{2,4}.

La OMS estima que en 2015 fueron la causa de unas 303.161 muertes neonatales en el mundo y de 275 en España⁵. En la Unión Europea, las 4.739 defunciones por AC registradas en 2015 representaron la cuarta parte de las ocurridas en el primer año de vida. Esta proporción en España fue del 26,4%, siendo las AC la segunda causa de muerte en este grupo de edad^{6,7}.

En la Comunitat Valenciana (CV), también son la segunda causa de mortalidad en menores de un año. En 2015 se registraron 40 defunciones por AC (25,8% de las ocurridas en el primer año de vida)⁸.

Las AC mayores ponen en riesgo grave la salud o la calidad de vida del recién nacido, generalmente tienen graves consecuencias físicas y/o funcionales y requiere atención médica especializada, a menudo quirúrgica. En Europa, para el periodo 2010-2014, se diagnosticaron 80.625 casos con AC mayores, lo que representa una prevalencia de 251,5 por 10.000 nacimientos⁹.

Las malformaciones cardíacas, que constituyen el subgrupo de AC más frecuente en Europa, aproximadamente están presentes en uno de cada tres niños/as con AC diagnosticadas prenatalmente o en la infancia². Son el subgrupo que más contribuye a la mortalidad perinatal siendo estas patologías responsables del 23% de las muertes cuando la causa de defunción es por AC. Además, su contribución mayor en número de casos es a las muertes producidas en la primera semana de vida¹⁰.

Los pacientes con AC cardíacas complejas tienen asociado un alto riesgo de padecer AC múltiples, síndromes genéticos, bajo peso al nacer y mayores estancias hospitalarias¹¹. Actualmente, se está investigando si estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir parálisis cerebral¹².

A las AC cardíacas, les siguen en frecuencia los defectos del tubo neuronal y las AC cromosómicas, en este orden⁵. La frecuencia de cardiopatías congénitas al nacimiento es entre 5 a 7 veces mayor que las AC cromosómicas^{13,14}.

Las AC cromosómicas suponen aproximadamente el 15% de las AC diagnosticadas antes del año de vida en Europa y están asociadas con el 25% de las muertes perinatales por AC¹⁵. Las AC cromosómicas más comunes son las trisomías 21, 18 y 13¹⁶.

Según el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas¹⁷, en el año 2010 se diagnosticaron de Síndrome de Down aproximadamente 7 de cada 10.000 nacidos. Se observó que la incidencia en España iba disminuyendo progresivamente pasando de 14,8 por cada 10.000 nacidos en el periodo 1980-1985 a 10 por cada 10.000 en el periodo 1986-2009. Este descenso lo relacionan con la mejoría y mayor disponibilidad de los sistemas de cribado y diagnóstico prenatal junto con el incremento de las interrupciones voluntarias del embarazo (IVE)¹⁸.

Los datos aportados en Europa, para el periodo 2010–2014, hacen referencia a un total de 13.389 diagnósticos de AC cromosómicas, destacando como la patología cromosómica más frecuente el Síndrome de Down, que representa el 56,5% de los casos y una prevalencia de 23,6 por cada 10.000 nacimientos⁹.

La asociación de las AC cromosómicas con otras AC es muy común. Como indican diferentes autores, estas asociaciones son principalmente con AC cardíacas¹⁹⁻²⁴. En general, las cardiopatías congénitas se asocian con frecuencia a otras malformaciones (alrededor de un 20%), pero especialmente a cromosomopatías, cuya cifra oscila entre el 20 y el 40%²⁵. Los afectados por Síndrome de Klinefelter, por ejemplo, presentan anomalías principalmente de los órganos sexuales así como múltiples complicaciones severas (diabetes, enfermedad cardiovascular o embolismo pulmonar), lo que hace incrementar la mortalidad en estos casos²⁶.

Uno de los puntos clave a destacar es que muchos de los fetos con AC cromosómicas no llegan a nacer ya que por decisión de los progenitores se realiza una IVE. En Europa, en el periodo de 2010–2014, un 56,1% de las AC cromosómicas diagnosticadas fueron IVE⁹. Por otra parte, en España, sólo en el segundo semestre del año 2015, hubo un total de 94.188 IVE, de las cuales el 3,7% fueron por anomalía fetal o incompatibilidad con la vida, siendo Andalucía la comunidad autónoma en la que mayor proporción de IVE por causa fetal (3,9%) se realizaron en ese periodo⁷.

No obstante, no sólo hay que tener en cuenta las cifras de mortalidad e IVE, ya que en los recién nacidos se deposita alegría y esperanza y para una familia supone un gran impacto que éste posea una AC cromosómica. Ven frustradas las ilusiones por el diagnóstico de AC, ya que frecuentemente da lugar a una deficiente calidad de vida o incluso a una muerte temprana. Un ejemplo claro son los casos de los afectados del Síndrome de Patau y de Edwards, ya que poseen una escasa esperanza de vida^{27,28}.

Los afectados por estas patologías pueden presentar una discapacidad tanto física como mental, que a su vez les conduce a una dependencia del sistema sanitario, como en el caso de niños con fenotipo 47 XXY, que tienen problemas neuromotores y de lenguaje, desarrollo de dispraxias, disfunción y déficit de atención²⁹.

El avance de la tecnología y la aplicación de métodos de cribado, tanto de cromosopatías como de malformaciones estructurales, pueden ayudar a reducir la prevalencia de estos defectos congénitos al nacimiento mediante el diagnóstico precoz con el fin de disminuir la posibilidad de que un recién nacido presente algún tipo de AC³⁰.

La atención de los afectados por estos síndromes requiere un enfoque multidisciplinar en la evaluación continua y el seguimiento de las AC asociadas y trastornos adquiridos, ya que el conocimiento de estas condiciones asociadas es importante para los profesionales sanitarios que tratan a estos pacientes. Además, es deseable un diagnóstico precoz con el fin de establecer la mejor estrategia dirigida a minimizar los riesgos para la salud de los niños/as, ya que el incremento de la mortalidad por esta causa está suponiendo un grave e importante problema en estos últimos años³¹.

Los pacientes afectados por AC cromosómicas poseen una mayor vulnerabilidad psicológica, social, económica y cultural. Unas políticas y medidas apropiadas podrían ayudar en las dificultades a las que se enfrentan día a día y fomentar su investigación³².

Desde hace ya varias décadas se están dedicando recursos a la investigación con el fin de prevenir las AC y se ha incrementado el grado de interés entre la población sobre la prevención, cuidados en el embarazo, diagnóstico prenatal,... Por todo ello, es necesario el desarrollo de sistemas de información como base para la vigilancia y la investigación epidemiológica y clínica de las AC.

1.1.2. Vigilancia

La vigilancia de las AC tiene como finalidad conocer el impacto de estas patologías en la población, así como facilitar la identificación de exposición a teratógenos y servir de base para la planificación y evaluación de servicios de salud.

La Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de AC (EUROCAT), comenzó en 1979 como una acción conjunta de la Unión Europea. En el momento actual cubre más de 1,7 millones de nacimientos al año en Europa (29% de total), a través de 43 registros distribuidos en 23 países de Europa, y es Centro Colaborador de la OMS para la vigilancia de AC. Esto permite disponer de una base de datos recogidos con similar metodología, comparar los datos entre regiones y países europeos, dar una respuesta común a los problemas de salud pública que se planteen y compartir tanto experiencias como recursos. Así los objetivos de EUROCAT son: 1) Proporcionar información epidemiológica esencial sobre la frecuencia de las AC en Europa; 2) Facilitar la alerta rápida de exposiciones a teratógenos; 3) Evaluar la efectividad de la prevención primaria; 4) Evaluar el impacto de los programas de diagnóstico prenatal; 5) Actuar como centro de información para investigar agregaciones temporales y/o espaciales, exposiciones y factores de riesgo; 6) Proporcionar una red e infraestructura para la investigación relacionada con las causas y prevención de las AC; así como, con el tratamiento y asistencias de los niños/as afectados/as; 7) Impulsar la creación de nuevos registros en Europa con recogida de datos comparable y estandarizada³³⁻³⁵. En 2015, la mayoría de los registros de EUROCAT se integraron en la Plataforma de ER del Joint Research Center de la Unión Europea, ubicado en Ispra, Italia.

En América Latina, desde su creación en 1967, el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas incluye el estudio permanente de la frecuencia de malformaciones y de sus variaciones en el tiempo y en el espacio, el estudio de causalidad por el análisis de 50 factores de riesgo con un enfoque caso-control y el mantenimiento de un banco de datos, con características reproductivas de poblaciones urbanas latinoamericanas³⁶.

En Canadá, se creó en 2002, la Red para la Vigilancia de AC de este país con la finalidad de desarrollar y mantener un sistema de vigilancia de AC, de base poblacional, que proporcionara información para mejorar la salud de los niños/as canadienses y sus familias³⁷.

La primera agrupación internacional de registros de AC fue el “International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems”, que comenzó a funcionar en 1974. Es una organización internacional no gubernamental voluntaria y sin fines lucrativos, afiliada con la OMS. Lleva a cabo la vigilancia de las AC y programas de investigación en todo el mundo para prevenir éstas y mejorar sus consecuencias³⁸.

En España, en 1976, se creó el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, como un programa de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos. Esta investigación se basa en los datos obtenidos mediante un sistema permanente de registros de niños recién nacidos, que tiene base hospitalaria y es un estudio caso-control³⁹.

Posteriormente, se crearon cuatro registros de base poblacional que monitorizan las AC de los nacimientos de las mujeres residentes en un área geográfica determinada. El Registro de AC del País Vasco, se puso en marcha a mediados de 1989 y tras una fase piloto, el registro comenzó a funcionar con base poblacional en enero de 1990. El Registro de Defectos Congénitos de Asturias se creó en enero de 1990 como un proyecto colaborativo de los hospitales públicos y el Departamento de Sanidad del Gobierno de Asturias. El Registro de Defectos Congénitos del Vallés, creado en abril de 1991, estaba parcialmente financiado por el Ministerio de Sanidad estatal y por el Departamento de Sanidad del Gobierno catalán. El Registro de Defectos Congénitos de Barcelona se creó en noviembre de 1990 como iniciativa del Instituto Municipal de la Salud de la ciudad de Barcelona y en enero de 1992 alcanzó cobertura poblacional. Estos dos últimos registros no siguen operativos en la actualidad. Los objetivos de estos registros son: 1) Establecer la frecuencia de los distintos tipos de AC; 2) Realizar vigilancia epidemiológica de estas patologías; 3) Llevar a cabo investigación etiológica; 4) Evaluar los servicios sanitarios relacionados con las AC⁴⁰.

La ventaja de los registros poblacionales es que incluyen todos los casos de de AC de la población de referencia y al disponer de un denominador poblacional, permiten estimar prevalencias en la zona geográfica que cubre el registro⁴¹. Sin embargo, la creación y mantenimiento de los registros poblacionales es costoso.

Por otro lado, el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) proporciona información sobre las altas hospitalarias y está disponible en todo el territorio nacional, por lo que es una alternativa más económica. Además de recoger los datos demográficos habituales (edad, sexo, localidad de residencia,...), proporciona información sobre el diagnóstico que ha motivado el ingreso (diagnóstico principal), comorbilidades y complicaciones que presenta el paciente durante el ingreso (diagnósticos secundarios), algunas técnicas diagnosticas relevantes y las intervenciones terapéuticas, sobretodo el tipo quirúrgico (procedimientos). También informa sobre la fecha de ingreso y de alta del paciente, el tipo de ingreso (urgente, programado) y la circunstancia al alta. Los diagnósticos y procedimientos se codifican con la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica (CIE-9 MC)⁴². Esto ha permitido que se utilizara como fuente de información para la vigilancia de patologías que requieren hospitalización en áreas geográficas en las que no están disponibles otros sistemas de vigilancia, como los registros poblacionales.

En España, la idea de disponer de una información mínima, pero estructurada y estandarizada, para pacientes atendidos en hospitales españoles sobre los diagnósticos y procedimientos realizados, así como del estado al alta, se tradujo en la aprobación del CMBD al alta hospitalaria, por parte del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud, en el Pleno celebrado el 14 de diciembre de 1987⁴³.

Los antecedentes del CMBD parten de 1969 en que un grupo de expertos de la OMS, reunidos en Ginebra, recomendaron la disponibilidad en los hospitales de un conjunto mínimo básico de datos, con fines estadísticos, elaborado a partir de la historia clínica del paciente hospitalizado.

En Estados Unidos el “National Committee on Vital and Health Statistics”, en 1974, aceptó y estableció un Conjunto Mínimo de datos al Alta Hospitalaria (Uniform Hospital Discharge Dataset), un conjunto mínimo básico de datos como base para la gestión, planificación y evaluación de la asistencia sanitaria y los servicios de salud y para la investigación epidemiológica y clínica⁴⁴.

Aunque el CMBD se creó, inicialmente, con la principal finalidad de facilitar los procesos de gestión hospitalaria, implantación de nuevos sistemas de financiación, elaboración de indicadores de rendimiento y utilización hospitalaria y control de calidad asistencial, también proporciona información muy útil para la investigación clínica y epidemiológica⁴³. En los primeros años de su puesta en marcha, una de las principales limitaciones para su utilización fue la calidad, principalmente de los datos clínicos y de residencia⁴⁵. Posteriormente ha habido una mejora progresiva en la calidad de los datos y ha sido utilizado por diversos investigadores en el ámbito de la salud pública⁴⁶⁻⁵¹.

A partir de los datos del CMBD se elaboró, en el marco del proyecto REPIER (Red Epidemiológica de Investigación de Enfermedades Raras), financiado por el Instituto de Salud Carlos III, el “Atlas Nacional Provincial de Enfermedades Raras, 1999-2003”⁴⁶.

Las altas hospitalarias también han sido utilizadas en el ámbito de la salud materno-infantil^{52,53} y en la vigilancia de las AC⁵⁴⁻⁵⁷ y como fuente de información de registros poblacionales de AC^{58,59}.

La exhaustividad para la identificación de AC y la validez de los diagnósticos de las altas hospitalarias ha mostrado una gran variabilidad entre los diferentes estudios, probablemente, explicado en parte por la metodología utilizada, las AC incluidas en el análisis, y el momento y lugar en que se realizó el estudio. Así, por ejemplo, Calle⁶⁰ observa que un 49% de los casos de AC no constaban en las altas hospitalarias, al compararlas con la información procedente de los certificados de nacimiento. Y, la sensibilidad de los informes de alta hospitalaria obtenida por Ford⁵² para AC mayores fue del 95,1% (83,5-99,4).

Un trabajo publicado en 1999⁶¹, realizado en la CV, sobre la validez de los diagnósticos de AC incluidos en el CMBD, utilizando como referencia la información contenida en la historia clínica, mostró una sensibilidad del 64% y unos valores predictivos positivos y negativos superiores al 90%.

1.1.3. Factores de riesgo

La etiología de la mayoría de las AC es desconocida, sospechándose una interacción de múltiples factores ambientales y genéticos. El 15% de las AC son identificadas como anomalías cromosómicas. Menos del 5% de los casos son atribuidos a una mutación de un gen conocido y menos del 5% a una exposición de un teratógeno ambiental^{2,62}. En los estudios sobre efectos ambientales en AC, se distinguen principalmente dos categorías de agentes causales. En la primera categoría se incluirían mutágenos que actuarían en el periodo pre-concepcional produciendo efectos hereditarios y en la segunda categoría se incluirían teratógenos con acción pos-concepcional produciendo efectos no hereditarios y que actúan principalmente en el primer trimestre del embarazo⁶³.

Además, desde el descubrimiento del efecto teratogénico de la talidomida, hace más de 50 años^{64,65}, se ha avanzado en la investigación de los efectos teratógenos que determinados medicamentos, a través de diversos mecanismos⁶⁶, pueden tener sobre el feto, principalmente si son consumidos durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, los resultados obtenidos no son siempre concluyentes.

Así, medicamentos utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo como el carbimazol y metimazol se han asociado a AC como la atresia de coanas y onfalocele⁶⁷, aunque no en todos los estudios se evidencia esta asociación⁶⁸. También se plantea la posibilidad de que las asociaciones encontradas se deban a las enfermedades maternas del tiroides y no a la medicación utilizada para tratarlas, como en el caso de la enfermedad de Graves, o su tratamiento, que está asociada a AC como la craneosinostosis⁶⁹.

El tratamiento del asma (broncodilatadores y antiinflamatorios), se ha asociado a atresia ano-rectal, atresia de esófago y onfalocele⁷⁰, los broncodilatadores pueden tener un papel en las AC cardíacas⁷¹ y las fisuras orales y faciales⁷², pero no con la gastrosquisis⁷³.

El posible efecto teratógeno de los corticoides también ha sido investigado, identificándose en algunos estudios una asociación con hipospadias y fisuras orales y faciales^{74,75} pero sin resultados concluyentes en otras ocasiones⁷⁶.

Los antibióticos han sido ampliamente investigados, encontrándose diferencias entre ellos en el efecto que producen. La penicilina, eritromicina y cefalosporina no se han asociado a AC. Fisuras orales y faciales se han encontrado asociadas al consumo de amoxicilina durante los primeros meses del embarazo. Las sulfamidas y nitrofurantoinas se han asociado a AC graves como la anencefalia y AC cardíacas, así como atresia de coanas, fisuras orales y faciales y hernia diafragmática^{77,78}. Los medicamentos antidepresivos como la paroxetina se han asociado a un mayor riesgo de AC cardíacas^{79,80}, aunque la dosis del medicamento puede jugar un papel importante en este riesgo⁸¹.

Los resultados obtenidos para otros grupos de medicamentos como los antiepilépticos son discordantes^{82,83}, no se han encontrado evidencias concluyentes sobre la asociación con AC como los antirretrovirales inhibidores proteasa o antirretrovirales inhibidores nucleósidos⁸⁴ ni sobre medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino⁸⁵ o antipsicóticos⁸⁶. Otras veces es difícil de diferenciar el posible efecto teratógeno del medicamento y el de la patología de base^{70,87-90}.

A pesar de los riesgos potenciales del consumo de medicamentos durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, en las últimas décadas éste se ha incrementado más del 60%, consumiéndose al menos un medicamento en el 50% de las gestaciones⁹¹. Además, se prescribe a veces medicación potencialmente teratógena sin el adecuado consejo contraceptivo⁹². Se estima que el 1% de las mujeres embarazadas están expuestas a medicación potencialmente teratógena y el 0,6% en el primer trimestre⁹³.

En los países de ingresos bajos y medios, las enfermedades infecciosas maternas como la sífilis o la rubéola son una causa importante de AC⁴. La edad materna, la consanguinidad, que la madre padezca enfermedades como la diabetes mellitus, tenga déficit de yodo o ácido fólico, y la exposición a medicamentos, drogas (alcohol y tabaco inclusive), contaminantes químicos ambientales o elevadas dosis de radiación son otros factores que se han asociado a las AC⁹⁴⁻¹⁰⁴.

También se han llevado a cabo diversos estudios para conocer las variaciones geográficas de las AC y se han planteado estudios ecológicos para explicar estas variaciones^{105,106}. Aunque se han descrito diferencias geográficas en la prevalencia de AC, gran parte de los factores que explicarían estas diferencias permanecen desconocidos¹⁰⁷.

En este contexto, se han realizado diversos estudios para investigar el impacto de la contaminación ambiental sobre la prevalencia de AC sin que los resultados sean concluyentes¹⁰⁸⁻¹¹¹. El gran crecimiento industrial, la introducción en el ambiente de nuevos agentes químicos a una velocidad mayor de la necesaria para su investigación, la participación cada vez más activa de la mujer en el mundo laboral y la posibilidad de que una exposición del padre también pueda producir una AC, determinan un potencial aumento del riesgo de estas alteraciones por factores ambientales, lo que hace necesario el desarrollo de sistemas de información que permitan la vigilancia e investigación de las AC.

En comparación con los estudios ambientales, las investigaciones para identificar desigualdades socioeconómicas en la prevalencia de AC son escasas. Tampoco se han tenido en cuenta éstas como posibles factores de confusión en estudios ambientales, ya que poblaciones con bajo nivel socioeconómico están más expuestas a contaminación, bien porque viven en zonas donde los precios de las viviendas son más bajos, tienen menos acceso a información sobre riesgos ambientales y tienen menos recursos para prevenir la exposición o bien porque diversos aspectos de estilos de vida están asociados a mayor privación socioeconómica como la posibilidad de comprar agua embotellada en caso de riesgo^{112,113}.

Los resultados obtenidos por Vrijheid et al.¹¹⁴ sugieren que poblaciones más deprimidas tienen un mayor riesgo para el conjunto de AC de origen no cromosómico y para algunas anomalías específicas, como anomalías del aparato digestivo y malformaciones de los tabiques cardiacos. Sin embargo, AC cromosómicas como el síndrome de Down están fuertemente asociadas a la edad materna y ésta a un mayor estatus socioeconómico, por lo que factores socioeconómicos actuarían como factores de confusión en sentido contrario al descrito por Vrijheid et al.¹¹⁴.

Además de su papel fundamental en la vigilancia epidemiológica, los registros poblacionales pueden ser muy útiles para la investigación clínica y epidemiológica, así como para la evaluación de intervenciones en el ámbito de la salud pública, tales como la prevención primaria y el diagnóstico prenatal. Para ello, es necesaria la monitorización continua de la población en zonas geográficas definidas, con el fin de estimar una prevalencia de las AC diagnosticadas durante el periodo prenatal, al nacimiento o durante el primer año de vida¹¹⁵.

Por ello, se consideró necesaria la creación en la CV de un Registro Poblacional de AC, siguiendo la metodología y criterios de EUROCAT³⁵, que permitiera la comparación con otros registros poblacionales nacionales y europeos, y así poder avanzar en el estudio e investigación epidemiológica de las AC.

1.2. Justificación de la unidad temática de la línea de investigación

Como se ha comentado anteriormente, las AC son una de las principales causas de abortos espontáneos, mortalidad perinatal e infantil. Representan un importante problema de salud pública, en términos de impacto en la calidad de vida de los niños y adultos afectados y sus familias.

La línea de investigación, objeto de la presente Tesis Doctoral, elaborada por compendio de publicaciones, es describir la frecuencia de las AC en la CV y estudiar los factores asociados que puedan explicar la posible existencia de variabilidad en su prevalencia. Además, pretende estudiar la validez de la principal fuente de información para la identificación de las AC.

Hasta el inicio de este estudio, en la CV solo se había elaborado un informe, en el marco del proyecto REPIER, sobre “Aproximación a las AC en la CV, 1999-2003”, a partir de los datos procedentes del CMBD, utilizando como unidad geográfica de análisis la provincia e incluyéndose las AC en todas las edades. Sin embargo, en la presente Tesis Doctoral se han analizado las AC en menores de un año siguiendo los criterios propuestos por EUROCAT. Así, el tiempo de exposición y el efecto (AC) en niños menores de 1 año puede ser relativamente corto y facilita el estudio de posibles factores de riesgo que expliquen la ocurrencia de estas patologías.

Los objetivos de investigación planteados se han desarrollado en cuatro trabajos publicados, utilizando diversas fuentes de información y metodologías. En todos ellos el ámbito de estudio ha sido la CV.

El objetivo general del primer trabajo fue estimar la prevalencia de las AC cardíacas en la CV, en menores de un año, e identificar, posibles, variaciones temporales y espaciales en la misma. Los resultados obtenidos en este estudio fueron la base para la puesta en marcha del Registro Poblacional de AC de la CV. Debido a la inexistencia de este registro, al inicio de esta investigación, para analizar la situación de las AC cardíacas en la CV se utilizó como fuente de información el CMBD, el cual proporciona información sobre las altas hospitalarias y está disponible en todo el territorio.

Dado los resultados obtenidos en el primer trabajo y que el CMBD es una de las principales fuentes de información de los registros poblacionales de AC, el objetivo general del segundo trabajo realizado fue evaluar la validez del CMBD para identificar AC mayores, tomando como referencia la información de las historias clínicas de los servicios y/o unidades de neonatología de los hospitales de la CV.

El tercer trabajo tuvo como objetivo general describir la tendencia y distribución de las AC cromosómicas, en menores de un año, nacidos en el periodo 2007-2011 en la CV, utilizando datos del Registro Poblacional de AC de la CV. Fue el primer análisis realizado a partir de los datos de este Registro. Se planteó como un estudio que, además, serviría de base para posteriores estudios epidemiológicos tanto de las AC en general como de los diferentes tipos de AC.

Este registro se integró en la Orden 4/2012, de 7 de marzo, de la Conselleria de Sanidad, que recoge la creación del Sistema de Información de ER de la CV en 2012¹¹⁶, representado un avance en la vigilancia de las AC en la CV. El Registro Poblacional de AC de la CV recoge los casos de menores de un año residentes en la CV que han sido diagnosticados con alguna AC en el periodo prenatal, durante el nacimiento o durante el primer año de vida. Los casos son identificados principalmente a través del CMBD, y, a continuación, se revisa la documentación clínica disponible permitiendo confirmar o descartar los posibles casos de AC identificados por el CMBD, siguiendo los criterios de calidad definidos por EUROCAT³⁵.

Además de la creación del Registro de AC, la disponibilidad del Registro de Metabolopatías de la CV y del módulo de Gestión Integral de Prestación Farmacéutica (GAIA) permitieron contar con la información necesaria para realizar el estudio de casos y controles presentado en el cuarto trabajo sobre la utilización de medicamentos y su relación con las AC identificadas en la CV.

El Registro de Metabolopatías contiene la información de todos los nacimientos que se producen anualmente en la CV. En GAIA¹¹⁷, que forma parte del sistema de información de la asistencia ambulatoria, se registra la prescripción farmacológica del facultativo en el curso de la consulta ambulatoria.

El objetivo general del cuarto trabajo fue identificar, en embarazadas residentes en la CV, el riesgo potencial de AC asociado a la prescripción y dispensación de medicamentos en atención ambulatoria, como indicadores del consumo de medicamentos durante el embarazo.

Con los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral se ha contribuido a la creación del Registro Poblacional de AC de la CV y se ha evaluado la validez de una de sus principales fuentes de información. El Registro Poblacional de AC de la CV permitirá identificar la prevalencia de las AC; así como planificar y distribuir adecuadamente los recursos disponibles para la atención de estos pacientes. Además, la utilización del Registro Poblacional de AC junto con el Registro de Metabolopatías permite identificar posibles factores de riesgo asociados a las AC. Y por último, la vigilancia del riesgo asociado a los medicamentos consumidos durante la gestación puede ser llevada a cabo a través del Registro Poblacional de AC y GAIA.

2. PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS QUE COMPRENDE LA TESIS

2.1. Trabajo 1

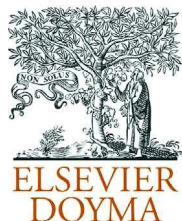
Cavero Carbonell C, Zurriaga O, Pérez Panadés J, Barona Vilar C, Martos Jiménez C. Variación temporal y distribución geográfica de las cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2013; 79: 149-56.

Cuando se planteó este trabajo, la CV no disponía de un Registro Poblacional de AC para la vigilancia de estas patologías. Por tanto, se diseñó un estudio cuyo objetivo fue estimar la prevalencia de las AC cardíacas, el subgrupo de AC más frecuente, en la CV en menores de un año e identificar si existían variaciones temporales y espaciales en la misma, como base para la puesta en marcha del Registro Poblacional de AC de la CV.

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional transversal para el periodo 1999-2008. Como fuente de información se utilizó el CMBD de los hospitales públicos de la CV, del que se seleccionaron los menores de un año, y residentes en la CV, con al menos un alta en la que el diagnóstico principal y/o alguno de los secundarios fueron codificados como AC cardíaca. Se calculó la prevalencia y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se obtuvo la razón de prevalencias (RP) y las RP suavizadas (RPs) para la elaboración de mapas que permitieran una mejor visualización de los patrones geográficos, siendo la unidad geográfica de análisis el municipio.

Se registraron 6.377 pacientes menores de un año con alguna AC cardíaca, representando el 43,2% de los casos de AC. La prevalencia fue de 134,3 por 10.000 nacidos vivos (IC95%, 131,1-137,6), observándose un incremento significativo de ésta, pasando de 115,8 (IC95%, 111,2-120,3) en el quinquenio 1999-2003 a 149,5 (IC95%, 144,9-154,2) en 2004-2008. El riesgo más elevado se presentó al norte de la CV y en algunos municipios de la provincia de Alicante.

Durante el periodo de estudio, se observó un incremento de la prevalencia de las AC cardíacas, que coincidía con lo identificado en otros países, y que podía explicarse, al menos en parte, por la mejora de las técnicas diagnósticas. Sin embargo, no se pudieron explicar las variaciones geográficas encontradas.



ORIGINAL

Variación temporal y distribución geográfica de las cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana

C. Cavero Carbonell^a, O. Zurriaga^{a,b,c,*}, J. Pérez Panadés^b, C. Barona Vilar^{b,c}
y C. Martos Jiménez^{a,c,d}

^a Área de Investigación sobre Enfermedades Raras, Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Valencia, España

^b Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Sanitat, Valencia, España

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^d Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 11 de junio de 2012; aceptado el 26 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 6 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Cardiopatías congénitas;
Estudio transversal;
Alta del paciente;
Mapas

Resumen

Objetivos: El objetivo es estimar la prevalencia de anomalías congénitas cardíacas (ACC) en la Comunitat Valenciana (CV) en menores de un año e identificar si existen variaciones temporoespaciales en la misma.

Métodos: Del conjunto mínimo básico de datos hospitalario se seleccionó a los nacidos entre 1999 y 2008, menores de un año y residentes en la CV con al menos un alta en las que el diagnóstico principal y/o alguno de los secundarios fueron codificados como ACC (códigos 745-747 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a revisión Modificación Clínica). Utilizando como identificador el número de tarjeta sanitaria, se seleccionó la primera alta con ACC. Se calcularon la prevalencia y sus intervalos de confianza del 95%. Se obtuvieron la razón de prevalencias (RP) y las RP suavizadas de cada municipio para la elaboración de mapas, permitiendo identificar patrones geográficos.

Resultados: Durante 1999-2008 se registraron 6.377 pacientes menores de un año con alguna ACC, representando el 43,2% de los casos de anomalías congénitas. La prevalencia fue de 134,3 por 10.000 nacidos vivos (IC del 95%, 131,1-137,6), observándose un incremento significativo de esta, pasando de 115,8 en el quinquenio 1999-2003 a 149,5 en 2004-2008. El riesgo más elevado se presentó al norte de la CV y en algunos municipios de la provincia de Alicante.

Conclusiones: El incremento temporal de las ACC observado concuerda con lo encontrado en otros países y puede explicarse, al menos en parte, por la mejora de las técnicas diagnósticas. El patrón geográfico identificado requiere un análisis más detallado que permita explicar las variaciones encontradas.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zurriaga.osc@gva.es (O. Zurriaga).

KEYWORDS

Congenital heart defects;
Cross-sectional studies;
Patient discharge reports;
Maps

Temporal variation and geographical distribution: congenital heart defects in the Comunitat Valenciana**Abstract**

Objectives: The objective of this study is to estimate the prevalence of congenital heart defects (CHD) in the Comunitat Valenciana (CV) in children less than one year old and identify whether there are temporal and geographic variations within this prevalence.

Methods: The minimum basic data set from hospital discharge reports was used to select patients, who were born between 1999-2008, were less than one year old, and who lived in the CV with at least one hospital admission in which the primary diagnosis and/or any of the events were coded as CHD (codes 745-747 of the International Classification of Diseases 9th Revision Clinical Modification). The first hospital discharge report with CHD was selected, using the health card number to detect duplication. The prevalence and 95% confidence intervals were calculated, and the prevalence ratio (PR) and smoothed PR was obtained for each municipality to identify geographic patterns.

Results: In the period 1999-2008 there were 6.377 patients younger than one year with some CHD, representing the 43.2% of cases of congenital anomalies. The prevalence was 134.3 per 10.000 live births (95% CI: 131.1-137.6). There was a significant increase in the prevalence, from 115.8 in the 1999-2003 period to 149.5 in the 2004-2008 period. A higher risk was identified in the north of the CV, and in some municipalities of the province of Alicante, in the south.

Conclusions: The observed increase in CHD agrees with the findings in other countries and it can be explained, at least in part, by improved diagnostic techniques. The geographic pattern identified requires a more detailed analysis that could explain the geographic variations found. © 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las anomalías congénitas cardíacas (ACC) constituyen el subgrupo de anomalías congénitas (AC) más frecuente, representando en Europa un tercio de las AC diagnosticadas en el periodo prenatal o en la infancia¹.

Las ACC son un importante problema de salud pública en términos de impacto en la calidad de vida de pacientes y sus familias, son una de las principales causas de mortalidad perinatal y mortalidad infantil^{2,3}, con frecuencia producen discapacidades y suponen importantes costes sanitarios, sociales y educacionales^{1,4}. Además, estos pacientes tienen un alto riesgo de que la ACC se asocien a otras AC extracardíacas, síndromes genéticos, bajo peso al nacer y estancias hospitalarias más prolongadas⁵.

La etiología de la mayoría de las ACC es desconocida, sospechándose una interacción de múltiples factores ambientales y genéticos. Además, se han asociado a las ACC algunos factores, como el hecho de que la madre presente enfermedades como la diabetes mellitus o determinadas infecciones, tenga déficits nutricionales o se vea expuesta a medicamentos, drogas (alcohol y tabaco inclusive), consanguinidad, edad materna o ciertos contaminantes químicos ambientales⁶⁻¹⁶.

Se han descrito variaciones geográficas en la prevalencia de las ACC^{17,18} y también se han identificado agrupamientos para estas afecciones, aunque poco frecuentes, lo cual apunta hacia la necesidad de investigar los factores que expliquen los patrones geográficos encontrados¹⁹.

La vigilancia de las ACC permite la identificación de agregaciones temporoespaciales y, por tanto, generar hipótesis etiológicas que expliquen los patrones encontrados.

Además, son la base para la planificación y evaluación de servicios de salud.

Esta vigilancia se realiza en algunos casos a través de registros poblacionales que permiten estimar prevalencias en las zonas geográficas cubiertas por dichos registros²⁰, como por ejemplo la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas (EUROCAT)²¹⁻²³.

En España, este sistema de información solo está disponible en determinadas áreas geográficas²⁴, por lo que es necesario plantear la vigilancia de las ACC a través de otros sistemas de información, como el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), en aquellas áreas en las que no existan registros poblacionales.

En este trabajo, a partir del CMBD, se han analizado las ACC en menores de un año siguiendo los criterios de EUROCAT como base para la puesta en marcha del Registro Poblacional de Anomalías Congénitas en la Comunitat Valenciana (CV).

El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de ACC en la CV en menores de un año e identificar si existen variaciones temporales y espaciales en la misma durante el periodo 1999-2008.

Métodos

Se ha planteado un estudio epidemiológico observacional transversal a partir de los datos obtenidos del CMBD de hospitales públicos de la CV.

En primer lugar, se seleccionaron todas las altas del CMBD en menores de un año nacidos entre 1999-2008 y residentes en la CV en las que en el diagnóstico principal y/o

alguno de los secundarios estuvieran codificados con alguno de los códigos del grupo de ACC (745-747) de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a revisión Modificación Clínica (CIE-9 MC). Para algunos tipos de ACC, identificados a partir de su correspondiente código de la CIE-9 MC, se realizó un análisis más detallado. Para realizar el seguimiento hasta el año de vida, se utilizó el CMBD de la CV correspondiente al periodo 1999-2009. Por tanto, los casos incluidos en el análisis corresponden a pacientes ingresados en hospitales públicos de la CV en algún momento durante su primer año de vida, diagnosticados de ACC (en periodo prenatal o durante el primer año de vida) y que en el CMBD el diagnóstico principal o alguno de los diagnósticos secundarios se corresponde con las ACC. No es posible conocer, a través de esta fuente, la fecha del diagnóstico ni la precisión de los procedimientos diagnósticos utilizados.

Con la finalidad de obtener el número de casos a los que se les había diagnosticado alguna ACC antes del primer año de vida, solo se incluyó en el análisis el primer alta de cada paciente que contenía al menos un código de ACC en el diagnóstico principal o en alguno de los secundarios. Los casos que tenían más de una ACC se contaron tantas veces como ACC diferentes tenía diagnosticadas el paciente cuando se consideraron los diferentes subgrupos, pero solo se tuvo en cuenta la primera alta cuando se analizaban las ACC globalmente.

Se consideró que constituían el mismo caso aquellas altas que tenían igual número del Sistema de Información Poblacional (tarjeta sanitaria) de la CV. En los casos en que no se disponía de este número, se tuvieron en cuenta el sexo, la fecha de nacimiento, el código del hospital y el número de historia clínica para dicha selección. Además, se utilizaron la residencia y la coherencia de las fechas de ingreso y alta para decidir si las altas correspondían al mismo o a diferentes casos. En el análisis global solo se tuvo en cuenta la primera alta para cada tipo de ACC.

Las variables incluidas en el análisis fueron: sexo, duración de la estancia hospitalaria, tipo de ACC y residencia (municipio).

Los datos sobre nacidos vivos (NV), para el cálculo de indicadores, se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística para cada municipio y año del periodo estudiado²⁵.

Para el conjunto de las ACC, se han calculado la prevalencia y sus intervalos de confianza (IC) del 95% para todo el periodo, para los quinquenios (1999-2003 y 2004-2008) y para cada año de estudio. Dado el menor número de casos al analizar grupos específicos de ACC, en estos casos se ha calculado la prevalencia y el IC del 95% para el todo el periodo de estudio. La prevalencia se ha expresado por 10.000 NV.

Para analizar la variabilidad geográfica en la prevalencia de las ACC en la CV, se ha utilizado como unidad de análisis el municipio, ya que era la unidad geográfica más pequeña que estaba disponible en el CMBD y de la que se disponía información sobre el número de NV. Por lo tanto, para cada municipio se obtuvo la prevalencia de ACC y la razón de prevalencias (RP), utilizando la prevalencia de la CV como referencia.

Para identificar con mayor facilidad los patrones geográficos, se ha realizado la suavización de las RP, aplicando un modelo mixto de Poisson. Se denomina mixto porque incluye efectos fijos y aleatorios. Concretamente, se ha seguido

el modelo propuesto por Besag et al.²⁶ para describir la variación geográfica de la prevalencia a partir de los casos observados en relación con los casos que se esperarían si la prevalencia fuera igual a la de la CV. Este modelo, siguiendo un enfoque bayesiano, incluye 2 efectos aleatorios e incorpora información sobre la estructura geográfica de la región de estudio.

Finalmente, se han representado geográficamente en quintiles las RP suavizadas (RPs) obtenidas con el modelo anterior. En la representación geográfica, la intensidad del color marca el exceso de riesgo respecto al conjunto de la CV, expresado en porcentaje. Con el objeto de cuantificar la evidencia estadística que proporcionan las estimaciones del riesgo en cada municipio, se representó la probabilidad de exceso de riesgo o probabilidad a posteriori para cada uno de ellos, permitiendo la identificación de los municipios con un exceso de riesgo significativo.

Resultados

En el periodo 1999-2008, en la CV se han identificado 11.488 altas de menores de un año en las que el diagnóstico principal o algunos de los diagnósticos secundarios estaban codificados como ACC en el CMBD (el 62,1% del total de altas por AC), lo que supuso que 6.377 pacientes (54% niños y 46% niñas) menores de un año habían sido ingresados por alguna ACC diagnosticada en el primer año de vida. Las ACC están presentes en el 43,2% de los casos de AC identificadas en el mismo periodo (14.748 pacientes menores de un año con alguna AC durante el periodo de estudio). La estancia hospitalaria media para las ACC ha sido de 23 días.

En el 75,7% de los casos el primer ingreso con algún diagnóstico codificado como ACC se produjo antes del primer mes de vida. El 24,3% restante se distribuye en orden decreciente a lo largo de los 11 meses restantes. Además, la media de la edad en meses en que se produce el primer ingreso por ACC es la más precoz en comparación con el resto de tipos de AC.

La prevalencia de las ACC fue de 134,3 por 10.000 NV (IC del 95%, 131,1-137,6) para el periodo de 1999-2008. La comparación de las prevalencias de las ACC entre el quinquenio 1999-2003 y el 2004-2008 mostró un aumento significativo de las ACC, pasando la prevalencia de 115,8 (IC del 95%, 111,2-120,3) en el primer quinquenio estudiado a 149,5 (IC del 95%, 144,9-154,2) en el segundo. En la evolución anual de las ACC (fig. 1) se ha observado un

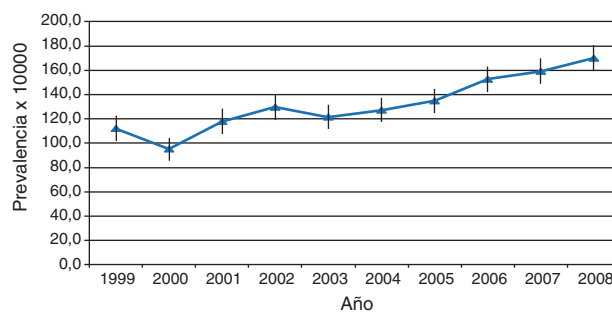


Figura 1 Evolución de la prevalencia de anomalías congénitas cardíacas por 10.000 nacidos vivos y sus intervalos de confianza del 95%. Comunitat Valenciana, 1999-2008.

Tabla 1 Número de casos, prevalencia por 10.000 nacidos vivos e intervalo de confianza del 95% por tipos de anomalías congénitas cardíacas, con sus correspondientes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a Revisión Modificación Clínica. Comunitat Valenciana, 1999-2008

CIE-9 MC	Tipos de anomalías congénitas cardíacas	N.º de casos	Prevalencia por 10.000 NV	IC del 95%
745.5	Defecto tabique auricular	2802	59,0	56,9-61,2
747.0	Conducto arterioso permeable	2224	46,9	44,9-48,8
745.4	Defecto tabique ventricular	2073	43,7	41,8-45,5
746.02	Estenosis congénita de válvula pulmonar	315	6,6	5,9-7,4
747.10	Coartación de aorta	268	5,6	5,0-6,3
745.2	Tetralogía de Fallot	260	5,5	4,8-6,1
745.10	Transposición completa de grandes vasos	192	4,0	3,5-4,6
745.6	Defecto de los cojinetes endocárdicos	82	1,7	1,4-2,1
746.3	Estenosis congénita de válvula aórtica	78	1,6	1,3-2,0
745.0	Tronco arterial común	74	1,6	1,2-1,9
746.7	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	74	1,6	1,2-1,9
745.3	Ventrículo común	70	1,5	1,1-1,8
746.1	Atresia y estenosis tricuspídea congénitas	60	1,3	0,9-1,6
746.01	Atresia congénita de válvula pulmonar	52	1,1	0,8-1,4
747.41	Conexión anómala total de venas pulmonares	34	0,7	0,5-1,0
746.2	Anomalía de Ebstein	20	0,4	0,2-0,6

CIE-9 MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a Revisión Modificación Clínica; IC del 95%: intervalos de confianza del 95%; N.º: Número, NV: nacidos vivos.

aumento en la prevalencia de estas a lo largo del periodo de estudio.

Por otro lado, en la tabla 1 se observan la prevalencia y IC del 95% para los diferentes tipos de ACC y sus correspondientes códigos de la CIE-9 MC, estudiados más detalladamente durante el periodo 1999-2008, siendo los más frecuentes el defecto del tabique auricular, con una prevalencia de 59,0 por 10.000 NV (IC del 95%, 56,9-61,2), y el defecto del tabique ventricular, con una prevalencia de 43,7 (IC del 95%, 41,8-45,5). Sin embargo, los subgrupos de ACC estudiados menos frecuentes fueron la conexión anómala total de venas pulmonares, con una prevalencia de 0,7 por 10.000 NV (IC del 95%, 0,5-1,0), y la anomalía de Ebstein, con una prevalencia de 0,4 (IC del 95%, 0,2-0,6).

Por último, el análisis de las variaciones geográficas de las ACC entre los diferentes municipios de la CV mostró un mayor riesgo significativo en el norte de la CV, especialmente en la ciudad de Castellón y en los municipios contiguos, así como en algunos municipios situados en la provincia de Alicante (figs. 2 y 3). La intensidad del color de la figura 2 indica el exceso de riesgo de tener ACC en cada municipio respecto a los valores esperados si el riesgo fuera el del conjunto de la CV y la intensidad del color de la figura 3 indica la probabilidad de que ese exceso de riesgo de tener ACC en cada municipio sea significativo.

Discusión

La prevalencia de ACC en la CV estimada para el periodo 1999-2008 fue de 134,3 por 10.000 NV, siendo las AC más frecuentes²⁷⁻³⁰. Esta prevalencia es superior a las publicadas por EUROCAT^{27,28}, en el Registro de AC de Asturias²⁹ y otros registros de Inglaterra³⁰. Así, la prevalencia de ACC según EUROCAT para el periodo 2000-2005 es de 80,3 por 10.000 NV³¹.

Esto puede ser explicado, al menos en parte, porque los registros que forman parte de EUROCAT como Asturias y los registros ingleses solo incluyen como caso AC mayores²³, no incluyendo como caso el conducto arterioso permeable (código 747.0 de la CIE-9 MC) cuando se presenta de forma aislada en pacientes cuya edad gestacional al nacimiento es menor de 37 semanas. Tampoco esos registros incluyen los casos en que el defecto del tabique auricular es de tipo foramen oval, aunque sí incluyen el ostium secundum. En el presente estudio, con los datos actuales del CMBD, no se pueden identificar estas especificaciones. Respecto al conducto arterioso permeable, no todos los casos tienen códigos que orienten sobre una posible prematuridad. Por otro lado, el código para los 2 tipos de defecto del tabique auricular, foramen oval y ostium secundum, es el mismo (código 745.5 de la CIE-9 MC), lo que imposibilita la diferenciación entre ellos.

El incremento en la prevalencia de ACC observada en este trabajo durante el periodo 1999-2008, concuerda con lo publicado por otros autores^{32,33}. Esto podría ser explicado, al menos parcialmente, por las mejoras en los procedimientos diagnósticos³³, ya que se ha observado en varios estudios que el aumento global de las ACC es debido a anomalías cardíacas menores, mientras que las ACC más graves permanecen estables³⁴. Dado que a partir del CMBD no se han podido identificar los casos aislados con foramen oval y tampoco los casos aislados prematuros con ductus arterioso persistente, no se ha podido cuantificar la contribución de estos al incremento global de las ACC a lo largo del periodo de estudio.

Los avances en los tratamientos que se han producido en las últimas décadas han dado lugar a un descenso en la mortalidad infantil y a un aumento en el número de niños vivos con ACC³¹. El aumento en la prevalencia de ACC también se ha atribuido a factores de riesgo como desórdenes en el metabolismo, estilos de vida de la madre, etc.,

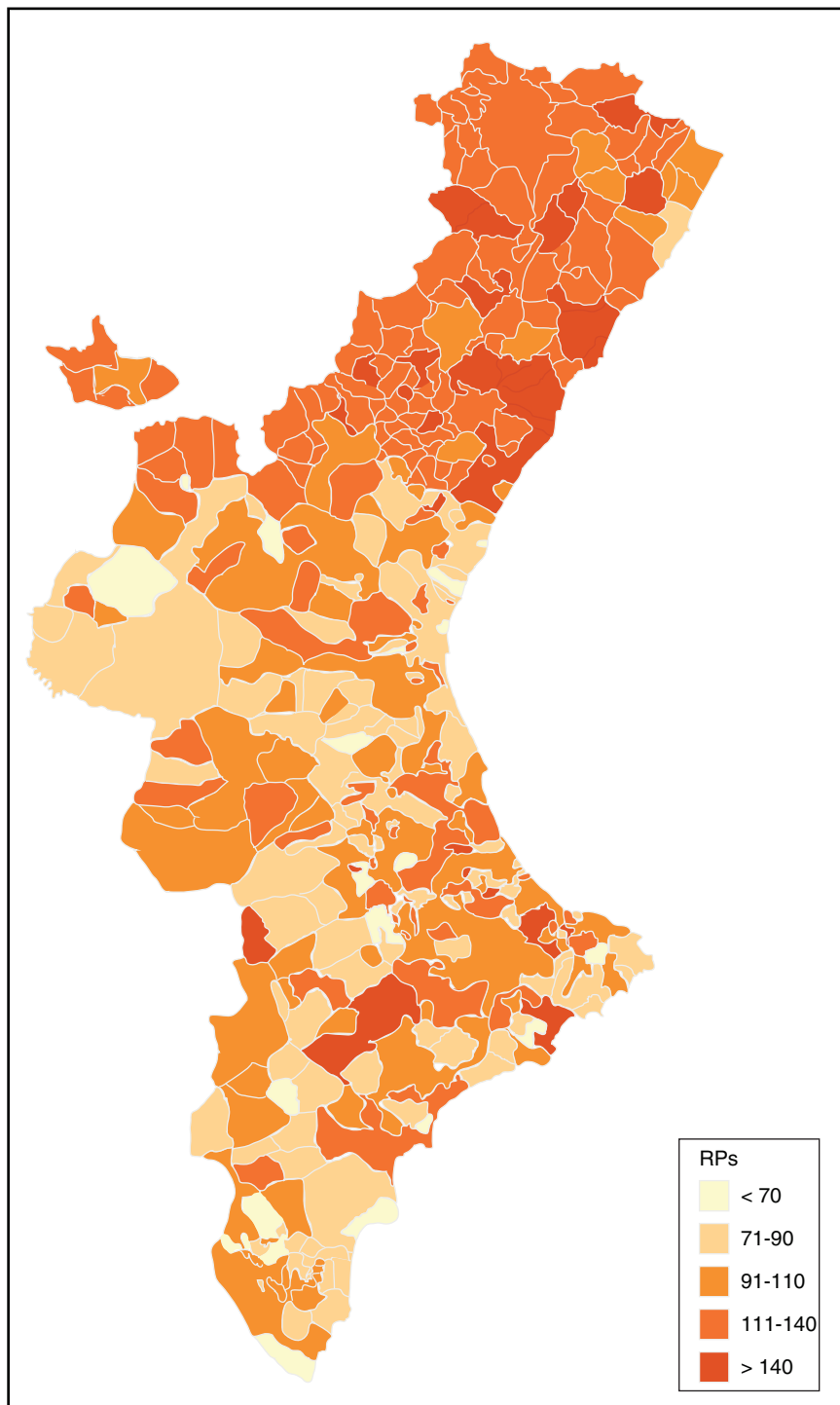


Figura 2 Razones de prevalencia suavizadas por anomalías congénitas cardíacas. Comunitat Valenciana, 1999-2008.

aunque la mayoría de las causas de las ACC permanecen desconocidas¹².

Las diferencias observadas entre los datos proporcionados por EUROCAT y los obtenidos en este trabajo podrían ser debidas, entre otros motivos, a que las ACC más graves que fallecen antes del nacimiento, así como las más leves que no requieren hospitalización, están infraestimadas en este estudio^{27,28}. Además, la diferencia en la definición de caso y/o a la no inclusión de las

interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) y de los nacidos muertos también podrían explicar las diferencias observadas.

No ha sido posible incluir los casos de IVE por causa fetal debido a ACC, ya que la codificación de la causa se inició a partir del año 2005. No obstante, esta infraestimación podría ser aproximadamente 6%³⁵, ya que en las IVE no son frecuentes las ACC aisladas aunque sí las ACC asociadas a otras AC o a síndromes, los cuales son menos frecuentes^{1,36}.

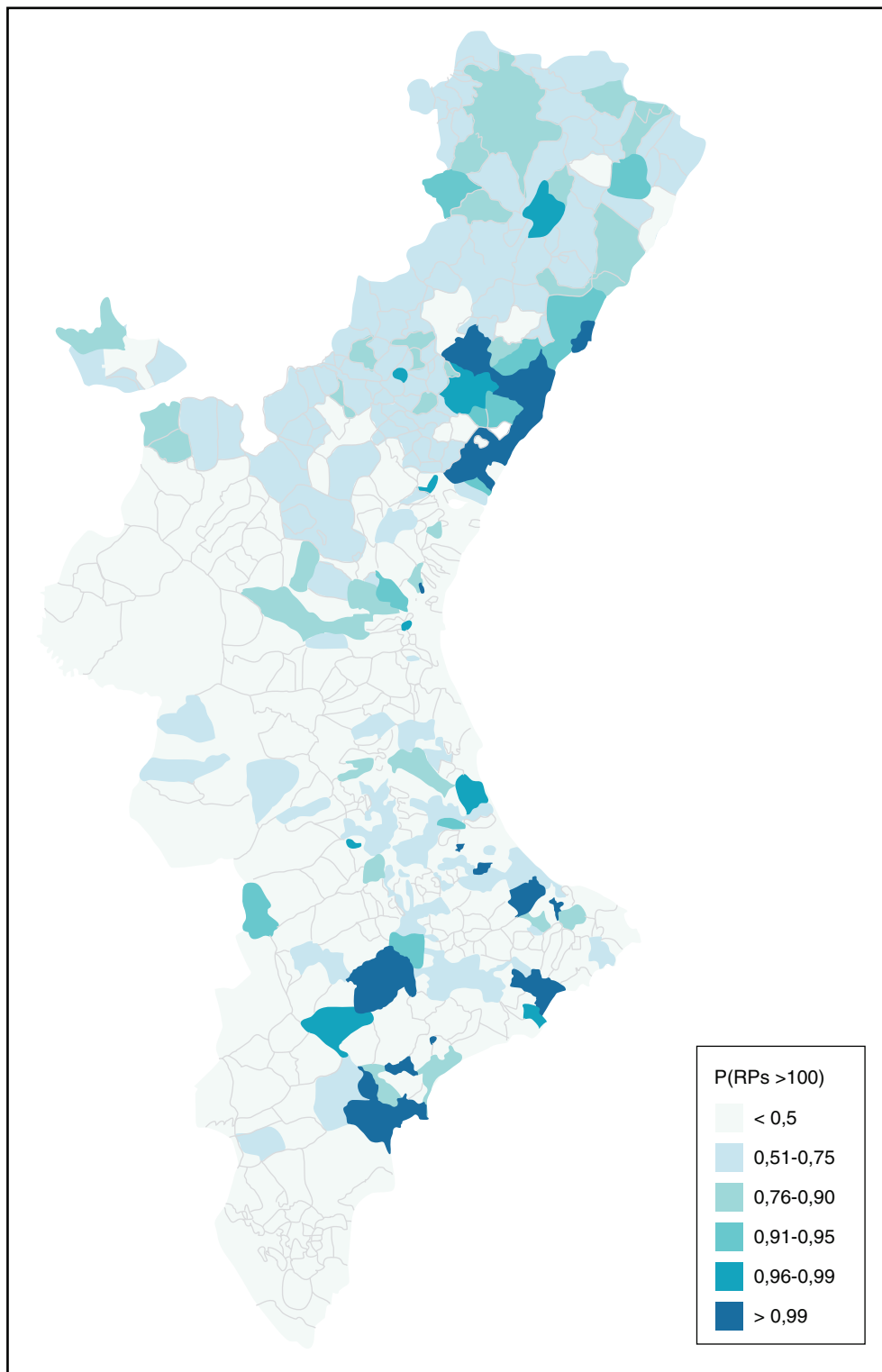


Figura 3 Probabilidad de que las razones de prevalencia suavizadas por anomalías congénitas cardíacas sean superiores a 100. Comunitat Valenciana, 1999-2008.

Por lo que respecta a la prevalencia por tipos de ACC, se ha observado una gran diferencia en el número de casos del defecto del tabique auricular y del defecto del tabique ventricular respecto al resto de los tipos estudiados, lo que coincide con la diferencia encontrada por EUROCAT³¹.

Así las ACC más frecuentes son los defectos del tabique ventricular^{34,37}; sin embargo, en este trabajo se han observado como más frecuentes los defectos de tabique auricular. Esto puede ser explicado por no poder excluir los casos aislados de foramen oval.

Para el resto de los subgrupos de ACC estudiados, se han estimado valores más similares a los obtenidos por EURO-CAT, aunque ligeramente superiores en la mayoría de los subgrupos (a excepción del defecto de los cojinetes endocárdicos, del síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y de la anomalía de Ebstein, cuyas prevalencias estimadas fueron ligeramente inferiores)³¹.

Los análisis geográficos permiten identificar variaciones geográficas en la prevalencia de ACC en diferentes áreas^{30,38}. En este estudio se han identificado diferencias geográficas entre los municipios de la CV para las ACC. La variabilidad geográfica encontrada podría ser explicada, al menos en parte, por diferencias en la precisión de los diagnósticos y la codificación del CMBD entre los hospitales de la CV, siendo esta una de las principales limitaciones del propio CMBD. Los índices de exactitud serán mayores cuando las ACC sean más graves, se presenten en forma múltiple y cuando se considere más de un alta por niño³⁹. Por lo tanto, sería necesaria la validación de los datos del CMBD a través de la revisión de casos (revisión de historias clínicas, informes de alta, etc.) para confirmar esta variabilidad geográfica.

El patrón geográfico hallado no permite inferir características comunes, ya que circunscribe una zona en la provincia de Castellón en la que están presentes localidades con predominio industrial y también agrícola, características que no comparten los municipios de Alicante. Por tanto, son necesarios estudios analíticos posteriores que permitan identificar factores ambientales, sociodemográficos, culturales, etc. que expliquen la variabilidad geográfica encontrada.

Entre las limitaciones del trabajo, además de no incluir los casos procedentes de las IVE por causa fetal y del registro de mortalidad perinatal de la CV, solo se ha analizado la información procedente de hospitales del Sistema Público de Salud, ya que los datos correspondientes a los hospitales privados no estaban disponibles.

El sesgo de selección no se considera elevado, al menos para las ACC graves, ya que la mayoría de estas ACC ingresarían en algún momento del proceso de diagnóstico y/o tratamiento en los hospitales más especializados pertenecientes al sistema público.

Por último, con este trabajo se planteaba un acercamiento a la realidad de las ACC en la CV a través de la información proporcionada por el CMBD. El CMBD se considera que puede constituir una fuente de información válida para la detección de ACC, aunque es necesaria la utilización de otras fuentes de datos como los registros de IVE y de Mortalidad Perinatal y la revisión de historias clínicas que mejoren la exhaustividad y la precisión de la información sobre ACC en la CV. Es necesario el planteamiento de posteriores investigaciones que permitan explicar las variaciones temporoespaciales identificadas en la CV, e incluso ampliar la zona de estudio para incluir áreas limítrofes de otras comunidades autónomas.

Financiación

Esta investigación ha sido parcialmente financiada por el Proyecto del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI10/01676) y también por el proyecto del Ministerio de Educación y Ciencia (MTM2010-19528, cofinanciado con el Fondo

Europeo de Desarrollo Regional) y la Generalitat Valenciana (ACOMP11/218).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Eurocat. The status of health in the European Union. Congenital Malformations. Ulster. 2009:1-34.
2. Day MD, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation*. 2009;119:865-70.
3. Dhandayuthapani G, Chakrabarti S, Ranasinghe A, Hunt L, Grant D, Martin RP, et al. Short-term outcome of infants presenting to pediatric intensive care unit with new cardiac diagnoses. *Congenit Heart Dis*. 2010;5:444-9.
4. Organización Mundial de la Salud. Defectos congénitos. Ginebra: 63.ª Asamblea Mundial de la Salud; 2010. p. 1-7.
5. Dorfman AT, Marino BS, Wernovsky G, Tabbutt S, Ravishankar C, Godinez RI, et al. Critical heart disease in the neonate: presentation and outcome at a tertiary care center. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:193-202.
6. Biggio Jr JR, Chapman V, Neely C, Cliver SP, Rouse DJ. Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol*. 2010;115:290-6.
7. Artama M, Ritvanen A, Gissler M, Isojärvi J, Auvinen A. Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy—a population-based cohort study in Finland. *Int J Epidemiol*. 2006;35:280-7.
8. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al., EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362:2185-93.
9. Asindi AA, Al-Daama SA, Zayed MS, Fatinni YA. Congenital malformation of the gastrointestinal tract in Aseer region, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2002;23:1078-82.
10. Sebastian Calderón J, Zarante I. Anomalías congénitas urológicas: descripción epidemiológica y factores de riesgo asociados en Colombia 2001-2004. *Arch Esp Urol*. 2006;59:7-14.
11. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology*. 2007;18:226-33.
12. Kuciene R, Dulskiene V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44:827-32.
13. Aqrabawi HE. Facial cleft and associated anomalies: incidence among infants at a Jordanian medical centre. *East Mediterr Health J*. 2008;14:356-9.
14. Perveen F, Tyab S. Frequency and pattern of distribution of congenital anomalies in the newborn and associated maternal risk factors. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2007;17:340-3.
15. Amorim LF, Pires CA, Lana AM, Campos AS, Aguiar RA, Tibúrcio JD, et al. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29.770 newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:83-90.
16. Loane M, Dolk H, Morris JK, EUROCAT Working Group. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *BJOG*. 2009;116:1111-9.
17. English D. Geographical epidemiology and ecological studies. En: Elliott P, Cuzick J, English D, Stern R, editores. *Geographical & environmental epidemiology. Methods for small-area studies*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 3-13.
18. Ambramsky L, Armstrong B, Botting B, Boyd P, Dolk H, Dunn C, et al., EUROCAT. A study of the geographical variation in overall

- rates of congenital abnormalities and the rates of specific abnormalities. *Ulster*. 2003;1-83.
19. Armstrong B, Dolk H, Pattenden H, Vrijheid M, Loane M, Rankin J, et al. Geographic variations and localised clustering of congenital anomalies in Great Britain. *Emerg Themes Epidemiol*. 2007;4:14.
 20. Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco MJ, et al. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80:249-57.
 21. De Wals P, Dolk H, Bertrand F, Gillerot Y, Weatherall JA, Lechat MF. La surveillance épidémiologique des anomalies congénitales par le registre EUROCAT. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1988;36:273-82.
 22. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:355-8.
 23. Eurocat. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital anomalies. *Ulster*. 2005:1-193.
 24. Salvador Peral J, García-Miñaur Rica S, Caballín Fernández MR, Mosquera Tenreiro C, Baena Díez N, García López E, et al. Registros poblacionales de defectos congénitos en España. *An Esp Pediatr*. 1998;48:575-82.
 25. Instituto Nacional de Estadística [sede web]. Madrid [accedido 18 Oct 2010]. INEbase [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.ine.es/daco/daco42/mnp/datmnp.htm>
 26. Besag J, York JC, Mollie A. Bayesian image restoration with applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math*. 1991;43:1-59.
 27. European Surveillance of Congenital anomalies [sede web]. *Ulster* [accedido 29 Sept 2010]. Prevalence Tables [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/>
 28. Eurocat. WHO collaborating centre for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies. *Ulster*. 2005:1-24.
 29. Mosquera Tenreiro C, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Fernández Toral J, Moro Bayón C, Rodríguez Fernández A, et al. Frecuencia y tendencia temporal de los defectos congénitos en Asturias. La necesidad de la vigilancia clinicoepidemiológica. *Gac Sanit*. 2009;23:300-5.
 30. Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan H, Stone D, et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991-99. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:374-9.
 31. Eurocat. Congenital Heart Defects in Europe, 2000-2005. *Ulster*. 2009:1-32.
 32. Dadvand P, Rankin J, Shirley MD, Rushton S, Pless-Mulloli T. Descriptive epidemiology of congenital heart disease in Northern England. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23:58-65.
 33. Başpınar O, Karaaslan S, Oran B, Baysal T, Elmaci AM, Yorulmaz A. Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. *Turk J Pediatr*. 2006;48:237-43.
 34. Rodríguez Dehli C, Ariza Hevia F, Riaño Galán I, Moro Bayan C, Suarez Menendez E, Mosquera Tenreiro C, et al. Epidemiología de la enfermedad cardíaca congénita en Asturias (España) durante el período 1990-2004. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:502-9.
 35. Dolk H, Loane M, Garne E, European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123:841-9.
 36. Dirección General de Salud Pública, Área de Epidemiología. Informes de Salud: Interrupciones voluntarias del embarazo en la Comunitat Valenciana, 2005. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2007.
 37. Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R, Molina JA. Manual de Pediatría. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2008.
 38. Batra M, Heike CL, Phillips RC, Weiss NS. Geographic and occupational risk factors for ventricular septal defects: Washington State, 1987-2003. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:89-95.
 39. Alba N, García AM, Benavides FG. El conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria como fuente de información para el estudio de las anomalías congénitas. *Rev Esp Salud Pública*. 1999;73:61-71.

2.2. Trabajo 2

Cavero-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Zurriaga O, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C. La validez del Conjunto Mínimo Básico de Datos como fuente de identificación de Anomalías Congénitas en la Comunitat Valenciana. Gac Sanit. 2016. [Epub ahead of print]

Dado que el CMBD es una de las principales fuentes de información de los Registros Poblacionales de AC, pero se han descrito problemas en la calidad de sus datos, se realizó este trabajo con el objetivo de evaluar la validez del CMBD, de 10 hospitales públicos de la CV, para identificar AC mayores, tomando como referencia la información de las historias clínicas de los servicios y/o unidades de neonatología de dichos hospitales.

Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo. Del CMBD se seleccionaron las altas, en menores de un año nacidos en 2007, residentes en la CV, con código de AC y una muestra aleatoria de menores de un año sin altas con códigos de AC. Tras revisar la documentación clínica, se clasificaron los casos como verdaderos positivos y negativos y falsos positivos y negativos. Se calculó el valor predictivo positivo y negativo y la sensibilidad del CMBD. Se analizó la concordancia de los diagnósticos entre el CMBD y la documentación clínica utilizando el test Kappa.

Se identificaron 2.305 altas del CMBD que corresponden a 1.651 pacientes. En los 544 pacientes de la muestra, 4 tenían alguna AC mayor. El valor predictivo positivo del CMBD fue del 56,4% (IC95%: 53,9-58,8) y el negativo fue del 99,3% (IC95%: 98,6-100,0). La sensibilidad del CMBD fue del 68,6% (IC95%: 66,1-71,1). Los códigos más frecuentes en los verdaderos positivos fueron: 745.5 (Comunicación interauricular), 745.4 (Comunicación interventricular) y 747.0 (Ductus arterioso persistente), y en los falsos positivos: 747.0, 745.5 y 752.51 (Criptorquidia). El 25,5% de los diagnósticos con AC del CMBD no estaban en la historia clínica. Considerando todos los diagnósticos codificados en el CMBD, la concordancia fue de 0,70.

A partir de los resultados obtenidos, se identificó al CMBD como la principal fuente de información para la detección de casos de AC mayores en el Registro Poblacional de AC de la CV. No obstante, su principal limitación fue el elevado número de casos falsos positivos detectados, principalmente al no poder diferenciar entre AC mayores y menores por las características intrínsecas del CMBD.

Original

La validez del Conjunto Mínimo Básico de Datos como fuente de identificación de las anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana

Clara Caveró-Carbonell^a, Silvia Gimeno-Martos^{a,b,*}, Óscar Zurriaga^c,
María José Rabanaque-Hernández^d y Carmen Martos-Jiménez^{a,b}

^a Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana, FISABIO-UV, Valencia, España

^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Dirección General de Investigación, Innovación, Tecnología y Calidad, Valencia, España

^d Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de marzo de 2016

Aceptado el 21 de septiembre de 2016

On-line el xxx

Palabras clave:

Anomalías congénitas
Alta del paciente
Estudios de validación
Registros médicos
Comunitat Valenciana

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar la validez del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) para identificar anomalías congénitas mayores en la Comunitat Valenciana.

Métodos: Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo. Del CMBD se seleccionaron las altas en menores de un año nacidos en 2007, residentes en la Comunitat Valenciana con código de anomalía congénita (740-759 CIE9-MC) y una muestra aleatoria de menores de un año sin altas con estos códigos. Tras revisar la documentación clínica, se clasificaron como verdaderos positivos y negativos y falsos positivos y negativos. Se calcularon el valor predictivo positivo y negativo y la sensibilidad. Se analizaron la concordancia de los diagnósticos entre el CMBD y la documentación clínica utilizando la prueba kappa.

Resultados: Se identificaron 2305 altas de 1651 pacientes. En los 544 pacientes de la muestra, 4 tenían alguna anomalía congénita mayor. El valor predictivo positivo fue del 56,4% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 53,9-58,8) y el negativo fue del 99,3% (IC95%: 98,6-100,0). La sensibilidad del CMBD fue del 68,6% (IC95%: 66,1-71,1). Los códigos más frecuentes en los verdaderos positivos fueron: 745.5 (Comunicación interauricular), 745.4 (Comunicación interventricular) y 747.0 (Ductus arterioso persistente), y en los falsos positivos: 747.0, 745.5 y 752.51 (Criptorquidia). El 25,5% de los diagnósticos con anomalía congénita del CMBD no estaban en la historia clínica. Considerando todos los diagnósticos codificados en el CMBD, la concordancia fue de 0,70 (IC95%: 0,68-0,72).

Conclusiones: El CMBD es la principal fuente de información para la identificación de casos para el Registro Poblacional de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana, pero su principal limitación es el elevado número de casos falsos positivos que detecta.

© 2016 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The validity of the Spanish Minimum Basic Data Set to identify congenital anomalies in the Valencian Community (Spain)

A B S T R A C T

Objective: To assess the validity of the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS) for identifying major congenital anomalies in the Valencian Community.

Methods: A retrospective epidemiological study was carried out. Children under the age of one year, born in 2007 and residing in the Valencian Community with congenital anomalies code 740-759 CIE9-MC, were selected from the MBDS, in addition to a random sample of children under the age of 1 year without these discharge codes. Having reviewed the clinical documentation, the cases were classified as true positives and negatives and false positives and negatives. Positive and negative predictive value and sensitivity were calculated. The kappa test was applied to analyse diagnostic consistency between the MBDS and the clinical documentation.

Results: A total of 2305 discharges of 1651 patients were identified. 4 out of the 5434 patients sampled had a major congenital abnormality. The positive predictive value was 56.4% (95% confidence interval [95%CI]: 53.9-58.8) and the negative predictive value was 99.3% (95%CI: 98.6-100.0). MBDS sensitivity

Keywords:

Congenital abnormalities
Patient discharge
Validation studies
Medical records
Valencian Community

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: gimeno_silmar@gva.es (S. Gimeno-Martos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.09.014>

0213-9111/© 2016 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

was 68.6% (95%CI: 66.1-71.1). The most common codes in the true positives were: 745.5 (atrial septal defect), 745.4 (ventricular septal defect) and 747.0 (patent ductus arteriosus) and in the false positives: 747.0, 745.5 and 752.51 (cryptorchidism). 25.5% of diagnoses with congenital anomaly from the MBDS were not in the clinical documentation. Considering all diagnoses coded in the MBDS, the correlation was 0.70 (95%CI: 0.68-0.72)

Conclusions: The MBDS is the main source of information to detect cases in the registry of congenital anomalies of the Valencian Community. Its main limitation is the high number of false positive cases detected.

© 2016 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las anomalías congénitas como «toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer, externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple». Son diagnosticadas principalmente en el periodo prenatal, al nacimiento o en el primer año de vida^{1,2}.

Representan un importante problema de salud pública en términos de impacto en la calidad de vida de pacientes y familiares, de contribución a la mortalidad fetal e infantil y de coste emocional, médico, social y educacional necesario para mejorar la calidad de vida¹.

La OMS estima que en 2012 fueron la causa de unas 302.000 muertes neonatales en el mundo y de 337 en España³. En la Unión Europea, las 5233 defunciones por anomalías congénitas registradas en 2012 representaron la cuarta parte de las ocurridas en el primer año de vida. Esta proporción en España fue del 22,2% (312 fallecimientos)^{4,5}.

En la Comunitat Valenciana, son la segunda causa de mortalidad en menores de un año. En 2012 se registraron 32 defunciones por anomalías congénitas (25,2% de las ocurridas en el primer año de vida)⁶.

La prevalencia en la Unión Europea de anomalías congénitas mayores para el periodo 2004-2008 fue de 233,4/10.000 nacimientos⁷.

La etiología de la mayoría de las anomalías congénitas es desconocida, pero se sospecha que interaccionan múltiples factores ambientales y genéticos. El 15% son identificadas como anomalías cromosómicas. Menos del 5% de los casos son atribuidos a una mutación de un gen conocido y menos del 5% a una exposición a un teratógeno ambiental^{1,8}.

El crecimiento industrial, la introducción en el ambiente de nuevos contaminantes y la participación activa de la mujer en el mundo laboral conllevan un potencial aumento del riesgo de alteraciones por factores ambientales, que hace necesario el desarrollo de sistemas de información como base para la vigilancia y la investigación epidemiológica de las anomalías congénitas y para la evaluación de intervenciones sanitarias^{7,9,10}.

Con esta finalidad se creó The European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT), una red de registros poblacionales de anomalías congénitas con una metodología estandarizada que cubre 1,7 millones de nacimientos de la UE^{7,11} y de la que forma parte el Registro Poblacional de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana (RPAC-CV) desde el año 2011.

Dado el alto coste de la recogida de datos primarios y la limitación de recursos, la utilización de fuentes de datos administrativos ha demostrado ser una valiosa fuente de información en el ámbito de la salud pública^{12,13}.

En España, el Consejo Interterritorial aprobó el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en 1987¹⁴. Se creó con la finalidad de facilitar los procesos de gestión hospitalaria, implantación de sistemas de financiación, elaboración de indicadores y control de

calidad asistencial, y también proporciona información para investigación clínica y epidemiológica¹⁴. La principal limitación fue la calidad de los datos, clínicos y de residencia¹⁵, pero con el tiempo ha habido una mejora progresiva y ha sido utilizado por diversos investigadores^{16,17}. Las altas hospitalarias también han sido utilizadas en salud materno-infantil^{18,19}, en vigilancia de anomalías congénitas²⁰⁻²² y como fuente de información de registros de anomalías congénitas²³⁻²⁵.

La exhaustividad para la identificación de anomalías congénitas y la validez de diagnósticos de altas hospitalarias han mostrado una gran variabilidad entre diferentes estudios, explicada probablemente por la metodología utilizada, las anomalías congénitas incluidas en el análisis y por el momento y el lugar en que fue realizado el estudio. Calle y Khoury²⁶ observaron que un 49% de las anomalías congénitas no estaban en las altas hospitalarias al compararlas con los certificados de nacimiento. La sensibilidad de las altas hospitalarias obtenida por Ford et al.¹⁸ para las anomalías congénitas mayores fue de un 95,1% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 83,5-99,4). Y un trabajo²⁷ en la Comunitat Valenciana sobre la validez de diagnósticos informatizados en CMBD de anomalías congénitas, utilizando como referencia la información de las historias clínicas, mostró una sensibilidad del 64% y unos valores predictivos positivo y negativo superiores al 90%.

Considerando que el CMBD es una de las principales fuentes de información de registros poblacionales de anomalías congénitas²⁴, y los problemas en la calidad de los datos identificada²⁷, se planteó este estudio cuyo objetivo general es evaluar la validez del CMBD para identificar anomalías congénitas mayores (malformaciones que implican un riesgo vital, cirugía o secuelas graves) en menores de un año nacidos en 2007 residentes en la Comunitat Valenciana, tomando como referencia la información procedente de las historias de los servicios de neonatología de 10 hospitales públicos de la Comunitat Valenciana.

Método

Se realizó un estudio epidemiológico observacional retrospectivo cuya población de referencia fue los nacidos en 2007 residentes en la Comunitat Valenciana con al menos un alta hospitalaria durante el primer año de vida en alguno de los 10 hospitales incluidos.

Las fuentes de información utilizadas fueron el CMBD de 2007-2008 de los 10 hospitales (4 en Alicante, 2 en Castellón y 4 en Valencia, incluyendo los hospitales de referencia de cada provincia y el de referencia de la Comunitat Valenciana para estas patologías), las historias y la documentación clínica de esos hospitales, y el RPAC-CV.

Respecto a las variables estudiadas, del CMBD se obtuvieron el número de tarjeta sanitaria (SIP), número de historia clínica, código de hospital, fecha de nacimiento, sexo, residencia, fecha de ingreso y de alta, diagnósticos principal y secundarios y circunstancia del alta.

A partir de las variables anteriores se obtuvieron la edad al ingreso, el número de altas, las defunciones hospitalarias, el número de diagnósticos (suma de los diferentes diagnósticos de la anomalía congénita del paciente) y la codificación del diagnóstico principal con un código de anomalía congénita (mediante el cual se obtuvo una variable binaria según la presencia o no de un código de anomalía congénita en el diagnóstico principal de cualquiera de las altas).

Se definió caso como «paciente nacido en 2007, residente en la Comunitat Valenciana y con al menos un alta durante el primer año de vida en alguno de los hospitales participantes en la que el diagnóstico principal y/o alguno de los secundarios estuviera codificado como anomalía congénita mayor (definida por EUROCAT)».

A partir del CMBD de los hospitales incluidos correspondiente a 2007-2008 se seleccionaron las altas en menores de un año nacidos en el año 2007 en las que, al menos, el diagnóstico principal o los secundarios estuvieran codificados como anomalía congénita (códigos 740-759 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión-Modificación Clínica [CIE9-MC]).

Para valorar las altas con casos de las anomalías congénitas que fueran falsos negativos (FN), se seleccionó, utilizando los mismos CMBD que para los casos, una muestra de menores de un año nacidos en 2007 y residentes en la Comunitat Valenciana con al menos un alta hospitalaria en que ninguno de los diagnósticos incluyera un código de anomalía congénita. La selección de la muestra se llevó a cabo mediante muestreo aleatorio simple. Para calcular el tamaño de la muestra se consideró un nivel de confianza del 95%, una proporción de anomalías congénitas del 16%²⁷ y una precisión del 3%, y se obtuvo una muestra total de 544 pacientes. Se amplió a 640 pacientes (15% pérdidas esperadas) para la obtención de reservas.

Tras la agrupación de las altas de cada paciente mediante el SIP, se revisaron las historias clínicas (referencia) en colaboración con los servicios de neonatología, tanto de casos de anomalía congénita como de la muestra. Los diagnósticos de anomalía congénita de la historia fueron codificados con la CIE9-MC.

Al comparar la información del CMBD y de las historias, se clasificaron los pacientes como verdaderos positivos (VP) cuando tenían al menos un diagnóstico de anomalía congénita mayor en ambas fuentes, falsos positivos (FP) cuando el diagnóstico de anomalía congénita mayor sólo estaba en el CMBD, FN cuando el diagnóstico de anomalía congénita mayor sólo estaba en la historia, y verdaderos negativos (VN) cuando los de la muestra no tenían registrado ningún diagnóstico de anomalía congénita mayor. Se compararon las características demográficas y clínicas de los casos VP y FP mediante la prueba de ji al cuadrado de Pearson.

El valor predictivo positivo (VPP) global se calculó como el cociente entre los casos VP y el total de casos identificados por el CMBD como anomalía congénita, y por hospitales. El valor predictivo negativo (VPN) se obtuvo como el cociente entre los VN obtenidos a partir de la muestra y el total de casos de esta. Se calcularon los IC95%.

La sensibilidad, junto con su IC95%, fue calculada como el cociente entre los casos VP identificados del CMBD y los casos de anomalías congénitas mayores incluidos en el RPAC-CV.

Para analizar la concordancia entre los diagnósticos a 3 dígitos procedentes del CMBD y los obtenidos de las historias, se aplicó la prueba de concordancia kappa y su IC95%. Para realizar todos los análisis se utilizó el programa EPIDAT 4.1.

Resultados

Del CMBD de 2007-2008 se identificaron 16.453 altas de menores de un año nacidos en 2007, de las que 2829 (17,2%) tenían algún diagnóstico como anomalía congénita. De estas, el 96,1% (2719) correspondían a pacientes residentes en la Comunitat Valenciana. Se analizaron 2305 altas (84,8% del total de altas de menores de un

año nacidos en 2007 con al menos un código de anomalía congénita y residentes en la Comunitat Valenciana) procedentes de los hospitales incluidos, que representaban a un total de 1651 pacientes. En 33 de esos pacientes la documentación clínica no estaba disponible, por lo que finalmente en el análisis se incluyeron 1618 pacientes (el 98,0%) con algún código de anomalía congénita.

La revisión de las historias clínicas confirmó que 912 pacientes (56,4%) tenían al menos una anomalía congénita mayor (VP). En 706 casos (43,6%) no se identificó ninguna anomalía congénita mayor (FP).

De los 544 pacientes de la muestra, en 17 (3,1%) no estaba disponible la información clínica y se sustituyeron por 17 reservas. En la revisión de las historias se identificó que 4 (0,74%) pacientes tenían cada uno de ellos una anomalía congénita mayor, y por tanto se clasificaron como FN. Las anomalías congénitas incluidas en la historia y no detectadas por el CMBD fueron hipospadias, comunicación interventricular, atresia y estenosis de esófago y fisura palatina. Todos los casos FN de la muestra se identificaron en el mismo hospital.

El VPP para el conjunto de los hospitales fue del 56,4% (IC95%: 53,9-58,8) y el VPN de 99,3% (IC95%: 98,6-100,0). El VPP para los diferentes hospitales se presenta en la [tabla 1](#). Se observa que los hospitales con menor VPP, 38,9% (IC95%:23,0-54,8) y mayor VPP, 81,7% (IC95%: 73,9-89,6) están en la provincia de Alicante.

En la [tabla 2](#) se presentan las características demográficas y clínicas de los VP y FP. Mientras que no hay diferencia significativa en la distribución de los VP y FP por sexo, para el resto de variables estudiadas la distribución es diferente. Así, la proporción de niños con alguna anomalía congénita detectada al nacer es mayor en los FP que en los VP, mientras que ocurre al contrario cuando la primera alta por anomalía congénita se produce entre el primer día de nacimiento y el séptimo. Por otro lado, si bien el rango del número de altas es más amplio en los FP, la proporción de casos con tres o más altas es superior en los VP. También la proporción de casos con mortalidad hospitalaria es superior en los VP. La proporción de casos con diagnóstico principal de anomalía congénita y el número de diagnósticos de diferentes anomalías congénitas son también superiores en los VP.

La sensibilidad del CMBD para el conjunto de hospitales fue del 68,6% (IC95%: 66,1-71,1), tomando como denominador los 1330 casos de anomalías congénitas mayores registradas para los menores de un año nacidos en 2007 en el RPAC-CV.

Las frecuencias relativas de los diagnósticos codificados en el CMBD como anomalías congénitas se presentan separadamente para los diagnósticos confirmados y los no confirmados tras la revisión de las historias ([fig. 1](#)). Para todos los grupos de anomalías congénitas, excepto los grupos «Otras anomalías congénitas» y «Anomalías congénitas de oído, cara y cuello», la proporción de diagnósticos confirmados fue mayor que la de no confirmados. El grupo de anomalías congénitas con mayor número de diagnósticos confirmados (94,4%) fue el grupo «Anomalías congénitas respiratorias», seguido por «Anomalías congénitas urinarias» (85,3%) y «Anomalías congénitas digestivas» (82,4%).

Al considerar los códigos de las anomalías congénitas a 5 dígitos, los diagnósticos más frecuentes obtenidos en los VP se representan en la [figura 2](#). En conjunto suponen el 55,7% de los diagnósticos. Los códigos más frecuentes obtenidos en las altas de los VP fueron el 745.5 (Comunicación interauricular) en el 11,5% de los diagnósticos, el 745.4 (Comunicación interventricular) en el 9,5% y el 747.0 (Ductus arterioso persistente) en el 6,3%.

En la [figura 3](#) se presentan los diagnósticos más frecuentes obtenidos para los FP. En conjunto suponen el 61,1% del total de los diagnósticos. En los casos FP, los códigos más frecuentes codificados como anomalías congénitas fueron el 747.0 en el 18,7% de los diagnósticos, el 745.5 en el 13,6% y el 752.51 (criptorquidia) en el 7,9%.

Tabla 1
Distribución de los casos verdaderos positivos, falsos positivos, valor predictivo positivo y su intervalo de confianza al 95% por hospitales

Hospital	Verdadero positivo		Falso positivo		Valor predictivo positivo	
	n ^a	% ^b	n ^a	% ^b	n	IC95% ^c
Alicante 1	14	38,9	22	61,1	38,9	23,0 - 54,8
Alicante 2	143	46,6	164	53,4	46,6	41,0 - 52,2
Alicante 3	44	69,8	19	30,2	69,8	58,5 - 81,2
Alicante 4	76	81,7	17	18,3	81,7	73,9 - 89,6
Castellón 1	71	46,1	83	53,9	46,1	38,2 - 54,0
Castellón 2	58	76,3	18	23,7	76,3	66,8 - 85,9
Valencia 1	29	50,0	29	50,0	50,0	37,1 - 62,9
Valencia 2	58	51,8	54	48,2	51,8	42,5 - 63,1
Valencia 3	44	52,4	40	47,6	52,4	41,7 - 63,1
Valencia 4	375	59,1	260	40,9	59,1	55,2 - 62,9
Total	912	56,4	706	43,6	56,4	53,9 - 58,8

^a Número de casos.

^b Porcentajes.

^c Intervalo de confianza del 95%.

Tabla 2
Características demográficas y clínicas de los casos verdaderos positivos y falsos positivos identificados a partir del CMBD

Variables	Verdaderos positivos		Falsos positivos		p
	n	%	n	%	
Sexo					
Niños	542	59,4	417	59,1	> 0,05
Niñas	370	40,6	289	40,9	
Edad al primer ingreso					
Recién nacido	394	43,2	347	49,2	< 0,0001
1 semana (1-7 días)	257	28,2	111	15,7	
1 mes (8-30 días)	50	5,5	61	8,6	
Más de 30 días	211	23,1	187	26,5	
Altas					
Rango	1-24	-	1-28	-	
Número de altas					
1	398	43,6	363	51,5	< 0,0002
2	207	22,7	178	25,2	
3	125	13,7	81	11,5	
4	68	7,5	37	5,2	
5	34	3,7	15	2,1	
Más de 5	80	8,8	32	4,5	
Defunciones hospitalarias	62	6,8	32	4,5	0,0533
Diagnósticos					
Rango	1-8	-	1-5	-	
Número de diagnósticos					
1	508	55,7	618	87,5	< 0,0001
2	208	22,8	69	9,8	
3	88	9,6	14	2,0	
Más de 3	108	11,9	5	0,7	
Diagnóstico Prncial con AC					
Sí	627	68,8	290	41,1	< 0,0001
No	285	31,2	416	58,9	

AC: anomalía congénita.

En la **figura 4** se presenta la correspondencia entre los códigos a tres dígitos registrados en el CMBD y los códigos obtenidos a partir de las historias. De los 1760 diagnósticos con alguna anomalía congénita codificados en el CMBD, 449 (25,5%) no estaban en la historia. Considerando el total de diagnósticos codificados en el CMBD, se obtuvo una concordancia (kappa) de 0,70 (IC95%: 0,68-0,72). Si consideramos solamente los diagnósticos codificados en el CMBD y registrados en la documentación clínica, el índice fue de 0,98 (IC95%: 0,97-0,99).

Discusión

Igual que en otros registros poblacionales²³⁻²⁵, el CMBD es la principal fuente de información para la identificación de anomalías congénitas mayores en el RPAC-CV. Obtener una proporción de 0,74% de FN confirma que la sistemática de seleccionar los códigos

definidos por CIE9-MC como anomalía congénita es adecuada para identificar casos. Además, los cuatro FN fueron identificados en el CMBD de años posteriores durante el seguimiento sistemático que se realiza. Estos datos no coinciden con los obtenidos por Calle y Khoury²⁶, que detectaron un 49% de casos no registrados en las altas hospitalarias.

Por otra parte, la sensibilidad global fue del 68,6%, considerando los casos del RPAC-CV, que incluye a los nacidos vivos, los nacidos muertos y las interrupciones voluntarias del embarazo. Por las características del CMBD no fue posible la detección de anomalías congénitas mayores en interrupciones voluntarias del embarazo ni en nacidos muertos. Así, si para la sensibilidad se utiliza como denominador las anomalías congénitas mayores identificadas en nacidos vivos (1075 casos), su valor asciende al 86,9%. Este resultado es importante para el proceso de recogida de casos en el RPAC-CV, ya que la información clínica hospitalaria es accesible y sin coste.

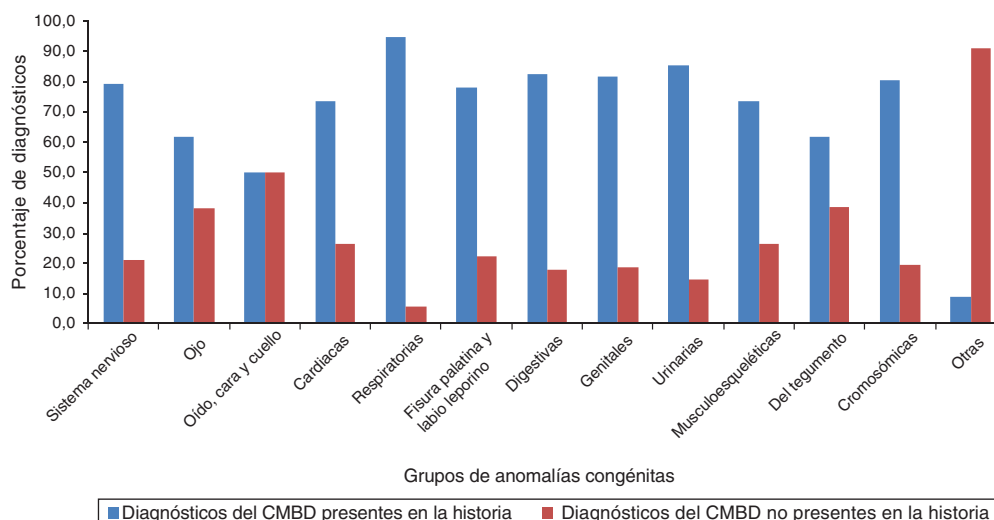


Figura 1. Porcentaje de diagnósticos confirmados y no confirmados con la historia clínica hospitalaria por grupos de anomalías congénitas.

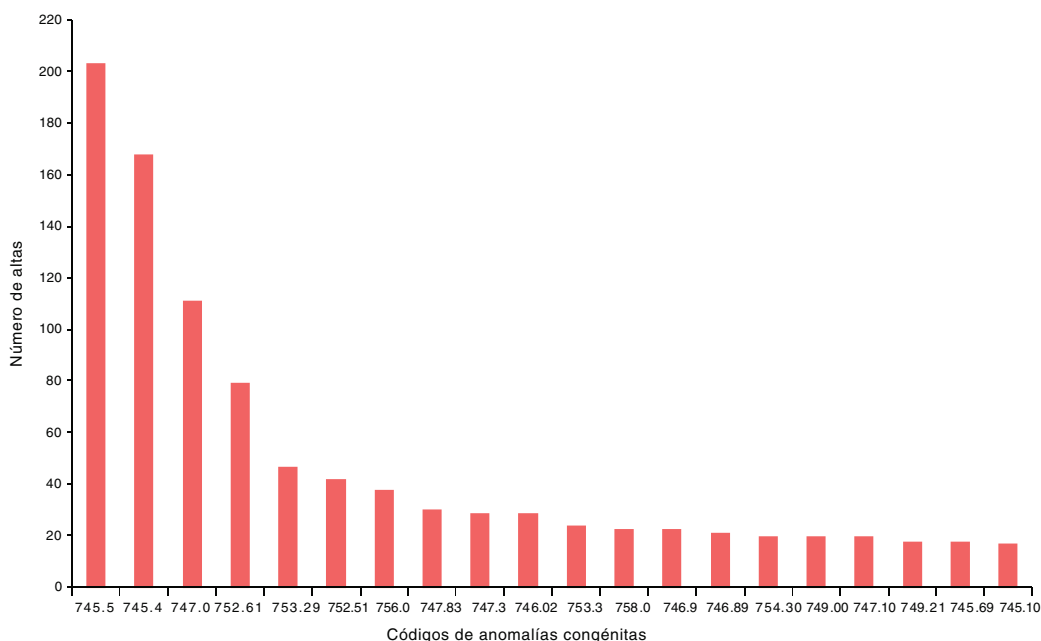


Figura 2. Número de altas distribuidas según códigos a cinco dígitos de anomalías congénitas. Casos verdaderos positivos.

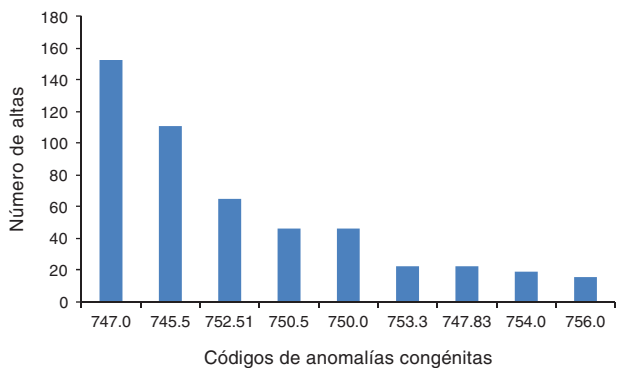


Figura 3. Número de altas distribuidas según códigos a cinco dígitos de anomalías congénitas. Casos falsos positivos.

Si se considera aisladamente la buena concordancia obtenida a tres dígitos entre los códigos de anomalías congénitas de las historias y del CMBD ($\kappa = 0,98$), este resultado apuntaría que el CMBD sería una fuente de información adecuada para estimar la prevalencia de anomalías congénitas mayores en menores de un año por grupos de anomalías congénitas. Pero hay que tener en cuenta la proporción de FP obtenida que ascendió al 43,6% de los casos y el hecho de que el 25,5% de los diagnósticos de anomalías congénitas codificados en el CMBD no se confirmaron al revisar las historias. Por tanto, las estimaciones a partir del CMBD de la prevalencia de anomalías congénitas estarían sobrevaloradas.

La sensibilidad global del 68,6% obtenida es superior a la de otros estudios^{27,28} e inferior a la encontrada por otros autores^{18,20}. El VPP global (56,4%) es muy inferior al obtenido por otros investigadores^{27,28} y la proporción de los FP (43,6%) es muy superior a la de Callif et al.²⁹ (13,2% y 8,5%). Distintas metodologías podrían explicar estas diferencias, aunque también las diferencias encontradas en VPP entre los hospitales apuntarían hacia diferencias en

Conjunto mínimo básico de datos

	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	
740	1																				1
741		4																			4
742			2	42																	44
743					21																21
744						10															10
745							383														383
746								57	2												59
747							6		163												169
748										34											34
749											63										63
750												11									11
751													59								59
752														119							119
753															128						128
754																43	12				55
755																	40				40
756																	2	68			70
757																			8		8
758																				29	29
759																					4
Subtotal	1	6	42	21	10	389	57	165	34	63	11	59	119	128	43	54	68	8	29	4	1311
No consta	0	0	13	13	10	74	76	68	2	18	7	8	27	22	29	17	13	5	7	40	449
Total	1	6	55	34	20	463	133	233	36	81	18	67	146	150	72	71	81	13	36	44	1760

Figura 4. Correspondencia entre los códigos utilizados para codificar las anomalías congénitas en el Conjunto Mínimo Básico de Datos y los códigos obtenidos para codificar las anomalías congénitas de las historias clínicas, con la CIE 9-MC.

Códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión-modificación clínica

740: Anencefalia y similar; 741: Espina bífida; 742: Anomalías congénitas del sistema nervioso, otra; 743: Anomalías congénitas del ojo; 744: Anomalías congénitas de oído, cara y cuello; 745: Anomalías congénitas del bulbo arterioso y cierre intracardiaco; 746: Anomalías congénitas del corazón, otra; 747: Anomalías congénitas del aparato circulatorio; 748: Anomalías congénitas del sistema respiratorio; 749: Fisura palatina y labio leporino; 750: Anomalías congénitas del tracto digestivo superior; 751: Anomalías congénitas del aparato digestivo, otra; 752: Anomalías congénitas del aparato urinario; 753: Anomalías congénitas del órgano genital; 754: Anomalías congénitas musculoesqueléticas; 755: Anomalías congénitas del miembro; 756: Anomalías congénitas musculoesqueléticas, otra; 757: Anomalías congénitas del tegumento; 758: Anomalías congénitas cromosómicas; 759: Anomalías congénitas, otra; NC: Diagnóstico del Conjunto Mínimo Básico de Datos no confirmado con la historia clínica.

la validez de las altas de cada centro al incluirse centros de referencia para estas patologías y otros centros que no lo son y, por lo tanto, tienen menos casos de anomalías congénitas mayores.

Se ha encontrado que los casos VP tienen mayor número de altas y diagnósticos de diferentes anomalías congénitas que los FP, lo cual se podría explicar por la mayor gravedad de la patología en los VP, que contribuye a una mayor identificación de casos. La proporción de FP en los que la anomalía congénita se detecta en recién nacidos es superior a la obtenida para los VP, lo cual se podría explicar al detectar una anomalía congénita más grave, porque se enviaría el paciente a hospitales de referencia, donde se produciría el ingreso en días posteriores. La mayor mortalidad hospitalaria entre los VP también apuntaría a una mayor gravedad de anomalías congénitas en estos. Es necesario en estudios posteriores identificar diferencias en códigos de anomalías congénitas para casos VP y FP. Estudios previos^{30,31} ya indican que el tipo de anomalía congénita está asociado a la identificación y confirmación de casos.

Se encontraron también diferencias entre grupos de anomalías congénitas. La mayor proporción de diagnósticos presentes en ambas fuentes fue para «anomalías congénitas respiratorias», mientras la mayor proporción de diagnósticos no confirmados por historias corresponden a «otras anomalías congénitas», debido a la inclusión de anomalías congénitas inespecíficas que son confirmadas posteriormente.

La mayor proporción de diagnósticos de FP se observó para el conducto arterioso persistente seguido de la comunicación interauricular. Este es un resultado esperado por la definición de caso utilizada (EUROCAT)³². Así, no se considera anomalía congénita mayor el conducto arterioso persistente en menores de 37 semanas de gestación y esta información no siempre está en el CMBD. Además, las comunicaciones interauriculares tipo foramen oval no se consideran anomalías congénitas mayores, pero sí las de tipo *ostium secundum*, y esta diferenciación no puede realizarse mediante la CIE9-MC.

Una limitación del estudio es la no inclusión de hospitales privados por no estar su CMBD disponible. Sin embargo, la mayor parte

de las anomalías congénitas mayores en nacidos en hospitales privados se identificarían a partir del CMBD de hospitales públicos en algún momento. Otra limitación podría ser los casos incluidos sin información clínica disponible. Sin embargo, dada la baja proporción en que esto ocurrió (2% en casos y 3% en la muestra), es poco probable que sea fuente de sesgo.

La principal limitación del CMBD es el elevado número de FP que proporciona y que hace necesaria la revisión de historias de todos los casos identificados para evitar la sobreestimación de la prevalencia. Tampoco recoge las anomalías congénitas mayores en interrupciones voluntarias del embarazo ni en nacidos muertos, por lo que se necesita incorporar la información del Registro de Interrupciones Voluntarias del Embarazo y de Mortalidad Perinatal para no infraestimar la prevalencia. Por último, la clasificación utilizada en la codificación de los diagnósticos^{33,34} impide identificar adecuadamente los síndromes³⁵ por la inespecificidad de algunos códigos.

La utilización de múltiples fuentes y la revisión de la documentación clínica son necesarios para mantener la adecuada cobertura y calidad del RPAC-CV^{30,31}. Además, la realización de estudios más detallados que precisen variables asociadas a VP y FP permitirá una extracción de casos del CMBD más eficiente para su utilización en el RPAC-CV.

Editor responsable del artículo

Pere Godoy.

Declaración de transparencia

La autora principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

¿Qué se sabe sobre el tema?

El Conjunto Mínimo Básico de Datos se utiliza como fuente de información de muchos sistemas de información actuales, pero no se ha estudiado su validez como fuente de identificación de anomalías congénitas, muchas de las cuales no disponen de un código específico en la CIE9.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Se ha comprobado la utilidad del Conjunto Mínimo Básico de Datos como fuente de identificación de anomalías congénitas, pero es necesaria la utilización complementaria de otras fuentes y la revisión de la documentación clínica. El disponer de casos validados en el Registro Poblacional de Anomalías Congénitas de la Comunidad Valenciana permite conocer la situación real de estas patologías y desarrollar políticas sanitarias adecuadas para su prevención.

Contribuciones de autoría

Los/las autores/as son responsables de la investigación y han participado en su concepto y diseño, análisis e interpretación de los datos, escritura y corrección del manuscrito, y aprueban el texto final que ha sido enviado. C. Cavero y S. Gimeno obtuvieron los datos. C. Martos y M. J. Rabanaque concibieron y diseñaron el estudio, y supervisaron todos los aspectos de su realización. S. Gimeno y O. Zurriaga contribuyeron al análisis de los datos. C. Cavero interpretó los hallazgos y redactó el primer borrador del manuscrito. C. Martos y M.J. Rabanaque realizaron una revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales. Todos/as los/las autores/as aportaron ideas e interpretaron los hallazgos y aprobaron la versión final. C. Cavero es la responsable del artículo.

Financiación

Parcialmente financiado por la Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana (Proyecto AP-31/11).

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- EUROCAT. The status of health in the European Union. Ulster: Congenital Malformations; 2009.
- Organización Mundial de la Salud. Defectos congénitos. Ginebra: 63ª Asamblea Mundial de la Salud; 2010. p. 1-7.
- Organización Mundial de la Salud. Datos y estadísticas. Ginebra: OMS. (Consultado el 20/6/2015.) Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ChildMort?lang=en>
- Statistical Office of the European Communities. Statistics. Luxemburgo: EUROSTAT. (Consultado el 20/6/2015.) Disponible en: <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>
- Instituto Nacional de Estadística. Demografía y población. Madrid: INE. (Consultado el 20/6/2015.) Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/p319a/serie/10/&file=01001.px&type=pcaxis&L=0>
- Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud. Valencia: Conselleria de Sanitat. (Consultado el 20/6/2015.) Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia/infoEstadistica.jsp?CodPor=121&CodPunto=3143&Opcion=SANMS55200&MenuSup=SANMS55000&Nivel=2>
- Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, et al. Paper 1: The EUROCAT network - organization and processes. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011;91:2-15.
- Ritz B, Yu F, Fruin S, et al. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. Am J Epidemiol. 2002;155:17-25.
- Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. Epidemiology. 2007;18:226-33.
- Kuciene R, Dulskiene V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects. Medicina (Kaunas). 2008;44:827-32.
- Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90:355-8.
- Lee CD, Jones TF. Hospital discharge database optimization in Guillain-Barré syndrome surveillance. Muscle Nerve. 2012;46:60-2.
- Penberthy L, McClish D, Pugh A, et al. Using hospital discharge files to enhance cancer surveillance. Am J Epidemiol. 2003;158:27-34.
- Astier P. Un mínimo básico para definir los productos de la asistencia sanitaria: el CMBD, un modelo en expansión. Rev Calidad Asistencial. 2001;16:376-7.
- Librero J, Ordiñana R, Peiró S. Automated analysis of the quality of the minimum set of basic data. Implications for risk-adjusting systems. Gac Sanit. 1998;12:9-21.
- Ben Cheikh W, Abad JM, Arribas F, et al., por el Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios (GRISA). Public hospital utilization by the foreign population in Aragon, Spain (2004-2007). Gac Sanit. 2011;25:314-21.
- Botella P, Zurriaga O, Posada de la Paz M, et al., en nombre de REPIER. Atlas Nacional/Provincial de Enfermedades Raras 1999-2003. REPIER editores; 2006.
- Ford JB, Roberts CL, Algert CS, et al. NICUS group. Using hospital discharge data for determining neonatal morbidity and mortality: a validation study. BMC Health Serv Res. 2007;7:188.
- Sanfélix-Gimeno G, Ferreros I, Librero J, et al. Characterization of folate supplementation in pregnancy, based on a combination of health information systems. Gac Sanit. 2012;26:512-8.
- Wang Y, Cross PK, Druschel CM. Hospital discharge data: can it serve as the sole source of case ascertainment for population-based birth defects surveillance programs. J Public Health Manag Pract. 2010;16:245-51.
- Cavero C. Anomalías congénitas en menores de un año en la Comunitat Valenciana, 1999-2008. Trabajo de fin de Máster en Salud Pública y Gestión Sanitaria. 7ª ed. Valencia: Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES); 2010.
- Astolfi G, Bianchi F, Lupi C, et al. Using hospital discharge records, birth certificates and a birth defects registry for epidemiological and public health purposes: experience in Emilia-Romagna region (Northern Italy). Epidemiol Prev. 2013;37:279-88.
- Riou C, Rouget F, Sinteff JP, et al. Completeness assessment of the Breton registry of congenital abnormalities: a checking tool based on hospital discharge data. Rev Epidemiol Sante Publique. 2015;63:223-35.
- Mosquera Tenreiro C, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, et al. Frecuencia y tendencia temporal de los defectos congénitos en Asturias. La necesidad de la vigilancia clinicoepidemiológica. Gac Sanit. 2009;23:300-5.
- Salemi JL, Tanner JP, Block S, et al. The relative contribution of data sources to a birth defects registry utilizing passive multisource ascertainment methods: does a smaller birth defects case ascertainment net lead to overall or disproportionate loss. J Registry Manag. 2011;38:30-8.
- Calle EE, Khoury MJ. Completeness of the discharge diagnoses as a measure of birth defects recorded in the hospital birth record. Am J Epidemiol. 1991;134:69-77.
- Alba N, García AM, Benavides FG. El conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria como fuente de información para el estudio de las anomalías congénitas. Rev Esp Salud Pública. 1999;73:61-71.
- Cronk CE, Malloy ME, Pelech AN, et al. Completeness of state administrative databases for surveillance of congenital heart disease. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2003;67:597-603.
- Callif-Daley FA, Huether CA, Edmonds LD. Evaluating false positives in two hospital discharge data sets of the Birth Defects Monitoring Program. Public Health Rep. 1995;110:154-60.
- Hexter AC, Harris JA, Roeper P, et al. Evaluation of the hospital discharge diagnoses index and the birth certificate as sources of information on birth defects. Public Health Rep. 1990;105:296-307.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Gideon P, et al. Positive predictive value of computerized records for major congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17:455-60.
- Eurocat. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital anomalies. Ulster; 2005. p. 1-193.
- Frohner BK, Lussky RC, Alms MA, et al. Validity of hospital discharge data for identifying infants with cardiac defects. J Perinatol. 2005;25:737-42.
- Holmes LB, Westgate MN. Using ICD-9 codes to establish prevalence of malformations in newborn infants. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;94:208-14.
- Rasmussen SA, Moore CA. Effective coding in birth defects surveillance. Teratology. 2001;64:3-7.

2.3. Trabajo 3

Gimeno-Martos S, Caverro-Carbonell C, López-Maside A, Bosch-Sánchez S, Martos-Jiménez C, Zurriaga O. Anomalías cromosómicas: la experiencia del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2016; 84: 203-10.

También disponible la versión en inglés: Gimeno-Martos S, Caverro-Carbonell C, López-Maside A, Bosch-Sánchez S, Martos-Jiménez C, Zurriaga O. Chromosomal anomalies: The experience of the Congenital Anomalies Registry of the Valencia Region. An Pediatr (Barc). 2016; 84: 203-10.

Una vez creado el Registro Poblacional de AC de la CV, se decidió estudiar las AC cromosómicas por ser el segundo grupo más frecuente y cuya prevalencia puede verse afectada por el aumento de la edad materna. El objetivo de este trabajo fue describir la tendencia y distribución de las AC cromosómicas en la CV, en menores de un año, durante el periodo 2007-2011.

Se seleccionaron los casos con al menos una AC cromosómica nacidos vivos, nacidos muertos e IVE, entre 2007 y 2011, del Registro Poblacional de AC. Se calculó la prevalencia por 10.000 nacidos, tanto de las AC cromosómicas como de los distintos tipos de síndromes cromosómicos con sus IC95% y se compararon los datos mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Se estudió la evolución temporal durante el periodo de estudio.

Se identificaron 895 casos de AC cromosómicas, lo que supuso una prevalencia de 33,5 por 10.000 nacimientos (IC95% 31,0-35,9), siendo los síndromes más frecuentes: Down (67% de los casos), Edwards (11,6%), Patau (4,6%), Turner (4,6%) y Klinefelter (2,8%).

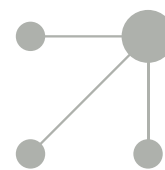
La prevalencia de las AC cromosómicas se mantuvo estable durante el periodo de estudio, excepto en el año 2010 en que se produjo un descenso significativo, siendo la prevalencia en este año de 27,5 por 10.000 nacimientos (IC95% 25,3-29,7), Este fenómeno se observó también en el síndrome de Down y en el de Patau.

La mayoría de los casos registrados fueron IVE, representando el 72,1%. La proporción de casos nacidos vivos fue del 26,1% y nacidos muertos del 1,8%. Se observaron un total de 518 AC asociadas a los principales síndromes. Las cardiopatías congénitas representaban el 70,3% de las AC asociadas.

La provincia de Castellón presentó la prevalencia más elevada, 39,1 por 10.000 nacimientos (IC95% 36,5-41,7). En cuanto al país de origen de la madre, la prevalencia más elevada se obtuvo para madres españolas, 33,1 por 10.000 nacimientos (IC95% 30,6-35,5). La prevalencia en madres extranjeras fue de 23,9 (IC95%21,9-26,0).

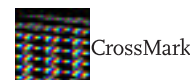
La edad media de la madre fue de 35 años (24-45). La mayor prevalencia, 133,0 por 10.000 nacimientos (IC95% 128,2-137,8), se observó en mayores de 39 años, representando el 17,9% de los casos. El grupo de 35-39 años le siguió en prevalencia, siendo ésta de 58,0 por 10.000 nacimientos (IC95% 54,8-61,2), agrupando el 38,5% de los casos.

Este estudio ha permitido conocer el impacto real de las AC cromosómicas en la CV e identificar grupos de mayor riesgo.



ORIGINAL

Anomalías cromosómicas: la experiencia del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana[☆]



S. Gimeno-Martos^a, C. Cavero-Carbonell^{a,*}, A. López-Maside^b, S. Bosch-Sánchez^b,
C. Martos-Jiménez^{a,c} y O. Zurriaga^{a,b,c}

^a Área de Investigación sobre Enfermedades Raras, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana, Valencia, España

^b Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Sanitat, Valencia, España

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

Recibido el 4 de mayo de 2015; aceptado el 14 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 29 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Anomalía congénita cromosómica;
Síndrome de Down;
Registro poblacional;
Comunitat Valenciana

Resumen

Objetivo: Describir la tendencia y la distribución de las anomalías congénitas (AC) cromosómicas en la Comunitat Valenciana, en menores de un año, durante el periodo 2007-2011.

Metodología: Se seleccionó a los nacidos vivos y muertos e interrupciones voluntarias del embarazo por AC entre 2007 y 2011 del Registro Poblacional de AC de la Comunitat Valenciana con AC cromosómica (códigos Q90-Q99.9 de la 10.^a Clasificación Internacional de Enfermedades-British Pediatric Association). Se calcularon la prevalencia por 10.000 nacidos y sus intervalos de confianza (IC) al 95% para el conjunto de AC cromosómica y algunos síndromes cromosómicos. El análisis se realizó mediante el cálculo de prevalencia y se compararon los datos utilizando la prueba de la chi al cuadrado de Pearson.

Resultados: Se identificaron 895 casos de AC cromosómicas, lo que supuso una prevalencia de 33,5 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 31,0-35,9), siendo los síndromes más frecuentes: Down, Edwards, Patau, Turner y Klinefelter. Las prevalencias de las AC cromosómicas y síndrome de Down fueron estables en el periodo, excepto en 2010. El Down fue la AC cromosómica más frecuente (67%) y las interrupciones voluntarias del embarazo por AC, el tipo de finalización del embarazo mayoritario (69%). Entre las AC asociadas, las cardiopatías congénitas representaban un 70,3%. La mayoría de las madres de niños con AC cromosómicas eran españolas (73,3%) y en el grupo de edad de madres mayores de 39 años se identificó la prevalencia más elevada (133,0 por 10.000 nacimientos). La provincia de Castellón presentó la prevalencia más elevada, 39,1 por 10.000 nacimientos.

[☆] Presentaciones previas: I Jornadas de Investigación Integral en Ciencias Ómicas y Estilos de Vida, Valencia, 11-13 de junio del 2014; XXXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, Alicante, 3-5 de septiembre del 2014; I Congreso de Biomedicina PreDocs Valencia, Valencia, 27 y 28 de noviembre del 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cavero.cla@gva.es (C. Cavero-Carbonell).

KEYWORDS

Chromosome congenital abnormalities; Down's syndrome; Population register; Valencia Region

Conclusiones: La prevalencia se ha mantenido estable durante el quinquenio, exceptuando el descenso significativo del año 2010, detectado para AC cromosómicas y 2 de los principales síndromes. Las AC cromosómicas son un importante problema de salud pública, ya que representan el 15% de todas las AC identificadas en la Comunitat Valenciana, coincidiendo con los valores de Europa.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Chromosomal anomalies: The experience of the Congenital Anomalies Registry of the Valencia Region

Abstract

Objective: To describe the temporal trend and distribution of chromosomal congenital abnormalities (CA) in the Valencia Region, in less than one year olds, during the period 2007-2011.

Methodology: Live births, still births and termination of pregnancy due to foetal anomaly between 2007 and 2011 with chromosomal CA (Q90-Q99.9 codes of the 10th International Classification of Diseases -British Paediatric Association) were selected from the CA population-based Registry of Valencia Region. The prevalence per 10,000 births for the chromosomal CA and for the different types of chromosomal syndromes with 95% confidence intervals was calculated. The analysis was performed by calculating prevalences and data were compared using Pearson Chi-squared test.

Results: A total of 895 cases were found, representing a prevalence of 33.5 per 10,000 births (95% CI: 31.0-35.9), highlighting five syndromes: Down's, Edward's, Patau, Turner and Klinefelter. The prevalence of chromosomal CA and Down's syndrome were stable over the period, except in 2010. Down's was the most frequent chromosomal CA (67% of the cases), and the most frequent termination of pregnancy type was for foetal anomaly (69%). Cardiac heart defects represented 70.3% of the associated congenital anomalies. Mothers of children with chromosomal CA were mainly Spanish (73.3%). The age group of mothers over 39 years had a higher prevalence (133.0 per 10,000 births). The province of Castellón had the highest prevalence, 39.1 per 10,000 births.

Conclusions: The prevalence has remained stable over the five years, excluding the significant decline in 2010, for chromosomal CA detected and two of the major syndromes. The chromosomal CA are an important public health problem as they represent 15% of all CA identified in the Valencia Region, and agrees with the European data.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las anomalías congénitas (AC) cromosómicas hacen referencia a toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular con afectación del número o de la estructura de los cromosomas. Las AC cromosómicas representan aproximadamente el 15% de las AC mayores diagnosticadas antes del año de vida en Europa y se asocian al 25% de las muertes perinatales por AC¹, siendo las AC cromosómicas más frecuentes las trisomías 21, 18 y 13².

Las AC cromosómicas contribuyen a una alta mortalidad perinatal e infantil, y pueden provocar abortos espontáneos. Además, muchos no llegan a nacer debido a la realización de la interrupción voluntaria del embarazo por AC (IVE-AC). Las discapacidades físicas y/o mentales que ocasionan suelen ser de carácter grave, en la mayoría de los casos, afectando al paciente de por vida, lo que también

provoca un elevado coste sanitario, social y emocional por la cronicidad de estas enfermedades³⁻⁶. La gestión de las AC cromosómicas requiere un enfoque multidisciplinar para la evaluación continua y el seguimiento de las AC asociadas y trastornos adquiridos, ya que el conocimiento de estas condiciones asociadas es importante para los profesionales sanitarios que tratan a estos pacientes.

Por tanto, es importante un diagnóstico precoz con el fin de establecer la mejor estrategia dirigida a minimizar los riesgos para la salud de los niños/as, porque el incremento de la mortalidad supone un grave e importante problema en estos casos⁷.

El desarrollo de sistemas de información también es importante, ya que son la base para la vigilancia y para la investigación clínica y epidemiológica de las AC. Estos sistemas han ido evolucionando con el fin de abarcar diferentes aspectos referentes a la epidemiología, como la investigación etiológica y la evaluación de servicios sanitarios⁶.

En este contexto, en la Comunitat Valenciana (CV) se creó el registro poblacional de AC en 2009, integrado en el Sistema de Información de Enfermedades Raras, siguiendo la metodología, los criterios y los controles de calidad de la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas (EUROCAT)⁸, lo que permite la comparación de los datos con otros registros, tanto nacionales como europeos, y así poder avanzar en la investigación de las AC.

De esta manera, es posible describir la tendencia y distribución de las AC cromosómicas en menores de un año, nacidos en el periodo 2007-2011 en la CV, que es el objetivo de este trabajo.

Material y métodos

Se planteó un estudio epidemiológico transversal sobre las AC cromosómicas a partir de los datos obtenidos del Registro Poblacional de Anomalías Congénitas en la Comunitat Valenciana (RPAC-CV).

Las fuentes de información del RPAC-CV para la identificación de casos son: el Conjunto Mínimo Básico de Datos, el Registro de Mortalidad Perinatal⁹ de la CV y el Registro de Interrupciones Voluntarias del Embarazo de la CV. Además, el Registro de Metabopatías de la CV se utiliza como fuente complementaria para la obtención de datos sobre el parto, recién nacido y la madre. A partir de estas fuentes, se realiza la revisión de la documentación clínica que permite la confirmación de pacientes con AC y la recogida de información clínica y epidemiológica. Una vez confirmados los casos, estos son incorporados al RPAC-CV.

Para este estudio se seleccionaron los nacidos vivos (NV), nacidos muertos (NM) y las IVE-AC durante el periodo 2007-2011 con al menos una AC cromosómica (códigos: Q90-Q99.9 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10.^a Revisión-British Pediatric Association) y cuyas madres eran residentes en la CV. La inclusión de casos en dicho registro se hace siguiendo el protocolo elaborado y consensuado por los registros miembros de EUROCAT⁸. Por tanto, se registran las AC mayores (malformaciones que representan un riesgo vital, requieren cirugía o implican secuelas severas) y las AC menores (no presentan secuelas significativas, ni alteraciones en la calidad o esperanza de vida) solo si están asociadas a una AC mayor.

Las variables de los casos incluidas en el análisis fueron: año de nacimiento o IVE-AC, tipo de AC cromosómicas, tipo de finalización del embarazo y AC asociadas. Y las variables pertenecientes a las madres que se analizaron fueron: provincia de residencia en el momento del nacimiento o IVE-AC, edad en el momento del parto o IVE-AC y país de nacimiento.

Se calculó la prevalencia de AC cromosómicas total y anual, así como sus intervalos de confianza al 95% (IC del 95%). Se estudió la evolución temporal para el periodo 2007-2011. Además, se obtuvo la prevalencia de AC cromosómicas y sus IC del 95% para las variables analizadas y se compararon los datos mediante la prueba de la chi al cuadrado de Pearson.

Además, se describió el tipo de finalización del embarazo (NV, NM o IVE-AC) producido en las AC cromosómicas y se analizó la evolución de las IVE-AC a lo largo del quinquenio.

Se identificaron las AC más frecuentes asociadas a las AC cromosómicas, agrupándose por sistemas y/o aparatos para obtener la frecuencia de cada uno y se analizó el grupo que poseía más casos con el fin de obtener las AC específicas de mayor presencia.

Se realizó un análisis por provincias para describir la variabilidad geográfica de las AC cromosómicas en la CV, estudiando así la distribución en las 3 provincias y el cálculo de sus prevalencias y sus IC del 95%, utilizando como referencia los nacimientos en cada provincia de la CV para todo el periodo 2007-2011.

Por último, para analizar la relación de la edad y el país de nacimiento materno con el riesgo de AC cromosómicas, por una parte, se realizaron subgrupos de edad materna por quinquenios para observar la distribución de los casos de AC cromosómicas y se calcularon los porcentajes y sus IC del 95%. Por otro lado, se obtuvieron los porcentajes de casos según el país de nacimiento de la madre y se realizó el cálculo de prevalencias y sus IC del 95% utilizando como referencia los nacimientos de la CV de cada año según la nacionalidad materna (española o extranjera) y la prueba de la chi al cuadrado de Pearson para determinar diferencias significativas.

Resultados

En el periodo 2007-2011 se registraron en la CV un total de 895 casos, menores de un año, con al menos una AC cromosómica, representando una prevalencia de 33,5 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 31,0-35,9).

En la [tabla 1](#) se presenta la distribución de los casos de AC cromosómicas por tipo de síndrome. El síndrome de Down (SD) fue el más frecuente de los casos de AC cromosómicas y el 9,8% de las AC totales de la CV, con una prevalencia de 22,4 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 20,5-24,4).

Se observó en la tendencia temporal que las prevalencias a lo largo del periodo se mantuvieron estables, exceptuando en el año 2010, donde se produjo un descenso estadísticamente significativo. Este fenómeno ocurre tanto a nivel de las AC cromosómicas, cuya prevalencia en 2010 es de 27,5 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 25,3-29,7), como particularmente en el SD y Patau, cuyas prevalencias presentan una disminución significativa respecto a los años anteriores y posteriores ([fig. 1](#)).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al año de nacimiento al comparar el SD con el resto de los síndromes ($p > 0,47$).

La mayoría de los casos registrados fueron IVE-AC, seguido de los NV y NM. Al observar cada tipo de síndrome individualmente, el síndrome de Turner fue el que mayor proporción de IVE-AC presentó con un 87,8% de los 41 casos y el que menos el SD, con un 69,0% de 600 casos. Respecto a los NV, la mayor proporción de casos se observó para el SD con el 30,3% y el de Turner el que menos. El síndrome de Edwards fue el que presentó mayor número de casos NM, con una proporción del 7,7% del total de sus casos ([tabla 2](#)).

Durante el periodo de estudio, se observó un patrón de estabilidad en la proporción de IVE-AC, que se mantuvo alrededor del 70% de casos, excepto en 2010, cuyo valor fue del 64,8%.

Tabla 1 Número total de casos, proporción y prevalencia de los síndromes cromosómicos, Comunitat Valenciana, 2007-2011

Síndromes	Total casos	Porcentaje	Prevalencia por 10.000 nacidos
Down	600	67,04	22,4 (IC del 95%, 20,5-24,4)
Edward	104	11,62	3,8 (IC del 95%, 3,1-4,7)
Patau	41	4,58	1,5 (IC del 95%, 1,0-2,0)
Turner	41	4,58	1,5 (IC del 95%, 1,0-2,0)
Klinefelter	25	2,79	0,9 (IC del 95%, 0,5- 1,3)
Otras	84	9,38	3,1 (IC del 95%, 2,4-3,9)
ACCr	895	100	33,4 (IC del 95%, 31- 35,9)

ACCr: anomalía congénita cromosómica.

Tabla 2 Casos y porcentajes de síndromes cromosómicos según el tipo de finalización del embarazo, Comunitat Valenciana, 2007-2011

Síndromes	Nacido vivo		Nacido muerto		IVE-AC		Total casos
	n	%	n	%	n	%	
Down	182	85,9	4	28,6	414	70,8	600
Edward	14	6,6	8	57,1	82	14,0	104
Patau	7	3,3	1	7,1	33	5,6	41
Turner	5	2,4	0	0	36	6,2	41
Klinefelter	4	1,9	1	7,1	20	3,4	25
Total	212	100	14	100	585	100	811

IVE-AC: interrupción voluntaria del embarazo por anomalía congénita.

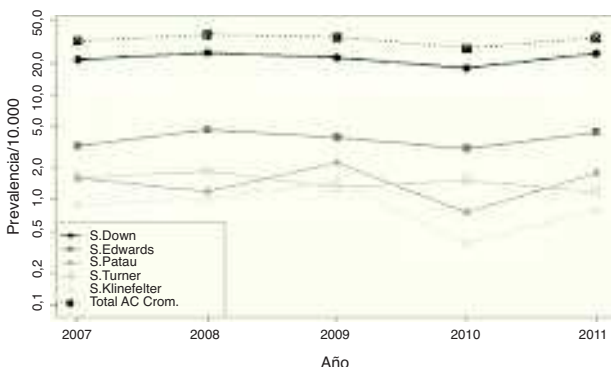


Figura 1 Evolución de la prevalencia del total de las anomalías congénitas cromosómicas y de los principales síndromes cromosómicos, Comunitat Valenciana, 2007-2011.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la distribución de las categorías de la variable tipo de finalización del embarazo (NV, NM e IVE-AC) entre el SD y los síndromes de Edwards y Turner ($p=0,038$).

Hubo un total de 518 AC asociadas a los principales síndromes (independientemente de que fueran AC mayores o menores) (tabla 3). Hay que señalar que un caso con AC cromosómica podía tener asociada más de una AC, identificándose un total de 220 pacientes con AC cromosómicas que además presentaban otra AC. Un 58,6% de estos pacientes tenían más de una AC asociada. Las AC más frecuentes fueron las AC cardíacas, representando el 70,3% de AC asociadas identificadas, seguidas por las malformaciones músculo-esquelética y urinarias, cuya proporción es de 5,8% en ambos casos. Dentro de las AC cardíacas, las comunicaciones

interauriculares e interventriculares fueron las más frecuentes, con un 27,9 y un 20,0%, respectivamente.

Geográficamente, se constató que casi la mitad de los casos (48,4%) pertenecían a la provincia de Valencia, seguida de Alicante (36,9%) y Castellón, con el 14,4% de los casos de AC cromosómicas. Se observó que la prevalencia de AC cromosómicas de la provincia de Castellón era mayor que en el resto de provincias, ya que su valor era de 39,1 AC cromosómicas por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 36,5-41,7),

Tabla 3 Distribución de las anomalías congénitas asociadas identificadas en los casos de anomalías congénitas cromosómicas, por grupos de anomalías congénitas, Comunitat Valenciana, 2007-2011

Grupo anomalía congénita	Anomalía congénita asociada (n)	Porcentaje
Sistema circulatorio	364	70,3
Sistema urinario	30	5,8
Sistema músculo-esquelético	30	5,8
Sistema digestivo	19	3,7
Sistema nervioso	18	3,5
Órganos genitales	14	2,7
Ojo, oído, cara, cuello	13	2,5
Sistema respiratorio	9	1,7
Otras anomalías congénitas	9	1,7
Anomalías congénitas cromosómicas	7	1,4
Otras no especificadas	5	1
Total	518	100

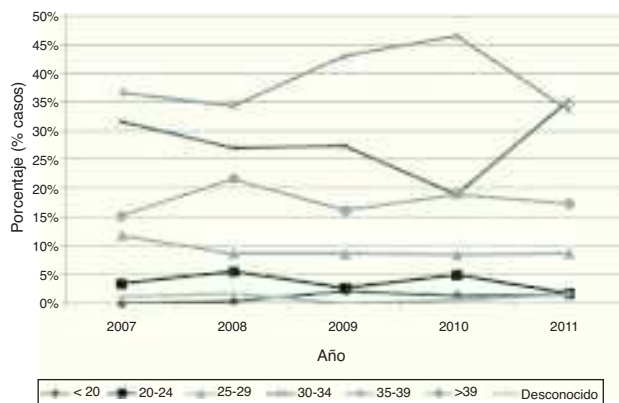


Figura 2 Evolución anual del porcentaje de casos respecto al grupo de edad materna de los síndromes cromosómicos de la Comunitat Valenciana en el periodo 2007-2011.

mientras que para Alicante y Valencia se estableció en 35,3 (IC del 95%, 32,8-37,8) y 31,2 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 28,9-33,5), respectivamente.

El país de nacimiento de la madre no constaba en un 9,4% de casos. El 17,3% de las madres incluidas en el estudio eran extranjeras, siendo Marruecos y Rumanía los países de procedencia más frecuentes. La prevalencia de AC cromosómicas en españolas con hijos afectados por AC cromosómicas en la CV para el periodo fue de 33,1 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 30,6-35,5) y en extranjeras de 23,94 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 21,9-26,0), identificando así diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0004$).

En especial hubo un aumento de la prevalencia de madres extranjeras, produciéndose un incremento significativo al pasar de 17,6 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 15,8-19,4) a 29,32 (IC del 95%, 27,1-31,6) del año 2007 a 2008. Sin embargo, se identificó un descenso significativo, del 2010 al 2011, al pasar de 28,1 (IC del 95%, 25,8-30,3) a 17,8 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 16,1-19,6). Una situación similar se observa en la prevalencia en madres españolas, ya que pasó de 38,2 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 35,6-40,8) en el año 2009 a 24,9 (IC del 95%, 22,8-27,0) en 2010. Además, 2010 fue el único año donde las extranjeras obtuvieron una prevalencia más elevada que las españolas.

La edad media de la madre fue de 35 años (IC del 95%, 24-45) y el rango de 14 a 50 años. Se observó que las mujeres de entre 35-39 años son las que mayor proporción de casos de AC cromosómicas (38,5%) tenían y cuya prevalencia es de 58,0 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 54,8-61,2), seguido del grupo de 30 a 34 años con 28,4% de casos (25,0 por 10.000 nacimientos, IC del 95%, 22,9-27,1) y por el grupo de mayores de 39 con casi un 17,9% (133,0 por 10.000 nacimientos, IC del 95%, 128,2-137,8). El grupo de mayores de 39 años resultó ser el más prevalente todos los años. Se observó que el grupo de 30-34 años fue el que presentó un mayor descenso en el año 2010 de entre todos los grupos de edad (fig. 2).

Al comparar los diferentes síndromes cromosómicos con los grupos de edad, se puede observar cómo a partir de los 30 años los casos aumentan considerablemente, siendo el grupo de mayores de 39 años el que tiene mayor prevalencia en casi todos los síndromes. No se han detectado casos de

síndrome de Klinefelter y Patau en madres menores de 25 años (tabla 4).

Se detectaron diferencias significativas referente a la distribución de los grupos de edades (< 20, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, > 39 años) de las madres únicamente al comparar el SD y el síndrome de Klinefelter ($p = 0,004$).

Discusión

La prevalencia de AC en la CV en el periodo 2007-2011 es similar a la descrita por los diferentes países europeos pertenecientes a la red EUROCAT¹⁰. Sin embargo, en la prevalencia de las AC cromosómicas (33,5 por 10.000 nacimientos en la CV) existen grandes variaciones. Países como Portugal, Irlanda y Ucrania presentan prevalencias más bajas, mientras que los registros de Francia, Alemania, Suiza y el País Vasco¹¹ (35,8 por 10.000 nacimientos) alcanzan valores más elevados.

La prevalencia del SD en la CV presenta valores intermedios, similares a los obtenidos en otros registros, como el de Italia y Bélgica.

En la CV, las AC cromosómicas son el segundo subgrupo de AC más prevalente, destacando las notables diferencias existentes entre los diferentes síndromes. En Europa, las más frecuentes son las trisomías 21, 18 y 13², coincidiendo con los resultados obtenidos en la CV.

El descenso estadísticamente significativo de la prevalencia de AC cromosómicas en el año 2010 puede ser explicado, al menos en parte, por las siguientes razones: a) el número de madres españolas descendió bruscamente al pasar de 151 en el año 2009 a 97 en el 2010 (coincidiendo con las diferencias identificadas en relación al país de nacimiento de la madre en un estudio anterior¹², aunque en este caso el riesgo mayor fue identificado en las extranjeras); b) en 2010 hubo un aumento de la proporción de casos en madres entre 35-39 años, siendo esta su cifra más elevada en el quinquenio, seguidas por las madres de 30-34 años y por las mayores de 39 años, identificando la edad de la madre como un factor importante, corroborando lo ya establecido en estudios previos¹³⁻¹⁵, y c) la disminución en el número de IVE-AC realizadas ese mismo año alcanzó un valor por debajo del 65,0%¹⁶. Esto puede deberse a que en 2010 entró en vigor la Ley de Salud Sexual y Reproductiva¹⁷ y se observó una disminución del número total de IVE-AC en la CV. Dicha Ley permite a las mujeres interrumpir la gestación bajo su petición y sin necesidad de justificación y/o examen prenatal antes de la semana 14, independientemente de la edad de esta, por lo que podría existir pérdida de información a causa de la infranotificación de estos supuestos, viéndose afectada la calidad de la información, siempre teniendo en cuenta lo que supone la implantación de una nueva aplicación o sistema de información. No obstante, ya se había identificado una disminución en el año 2009, mayor incluso que la observada en el año 2010.

A nivel general de las AC cromosómicas, las IVE-AC se mantuvieron estables, exceptuando el descenso de 2010. En el periodo de estudio se notificaron un total de 54.867 IVE por todas las causas en la CV, siendo el SD la principal anomalía por la que se realizaron (223 IVE-AC en 2008 y 249 en 2011) seguida por las AC cardíacas, AC del sistema nervioso y síndrome de Edwards^{16,18}.

Tabla 4 Prevalencia por 10.000 nacimientos de los síndromes cromosómicos por grupos de edad materna, Comunitat Valenciana, 2007–2011

Grupo edad materna (años)	S. Down	S. Edwards	S. Patau	S. Turner	S. Klinefelter
< 20					
n	8	0	0	1	0
Prevalencia	11,8	0	0	1,48	0
IC del 95%	10,4-13,4	0	0	1,0-2,0	0
20-24					
n	21	5	0	1	0
Prevalencia	8,96	2,13	0	0,42	0
IC del 95%	7,7-10,2	1,5-2,7	0	0,1-0,7	0
25-29					
n	50	10	1	11	2
Prevalencia	8,72	1,74	0,17	1,92	0,34
IC del 95%	7,5-10,0	1,2-2,3	0,0-0,3	1,3-2,5	0,1-0,6
30-34					
n	162	25	16	12	8
Prevalencia	15,95	2,46	1,57	1,18	0,79
IC del 95%	14,3-17,6	1,8-3,1	1,0-2,1	0,7-1,6	0,4-1,2
35-39					
n	240	38	14	14	10
Prevalencia	40,5	6,41	2,36	2,36	1,69
IC del 95%	37,8-43,2	5,3-7,5	1,7-3,0	1,7-3,0	1,1-2,2
> 39					
n	112	25	10	2	5
Prevalencia	92,49	20,65	8,26	1,65	4,13
IC del 95%	88,5-96,5	18,7-22,6	7,1-9,5	1,1-2,2	3,3-5,0

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

El aumento de la detección prenatal de AC cromosómicas, siendo el cariotipo fetal la manera más fiable de identificar anomalías, ha permitido conocer el pronóstico de estos bebés y ha dado lugar a una mayor realización de IVE-AC, lo que ha elevado la tasa de niños que nacen con fenotipos normales y sin alteraciones¹, minimizando así los riesgos en fetos y gestantes. Además, los avances en las técnicas de detección están permitiendo conocer detalladamente alteraciones de tipo cromosómico, cada vez más pequeñas y específicas, así como los factores no genéticos de tipo ambiental¹⁹.

Por otra parte, los análisis geográficos permiten identificar variaciones espaciales en la prevalencia de las AC cromosómicas en distintas áreas²⁰. En el presente estudio se identificaron diferencias geográficas entre las distintas provincias de la CV: se observó una mayor prevalencia de las AC cromosómicas en Castellón, la cual puede deberse a la mayor frecuencia de AC cardíacas existente en esta provincia (por su asociación con las AC cromosómicas), ya descrita en estudios anteriores²¹. No obstante, sería necesario realizar estudios que permitan identificar posibles factores de riesgo ambientales, teniendo en cuenta también los socio-culturales y demográficos, ya que algunas zonas de Castellón destacan por ser de predominio industrial y esta situación podría tener relación con los valores más elevados de prevalencia y afectar a la asociación entre AC cromosómicas y AC cardíacas.

A pesar de que la asociación de AC a síndromes es poco frecuente^{22,23}, se detectaron 220 casos de AC cromosómicas que poseían un total de 518 AC asociadas. El 70% de estas asociaciones fueron de origen cardíaco, lo que concuerda con lo obtenido en otros estudios nacionales y europeos, ya que las AC cardíacas son las malformaciones más frecuentes. En la CV ya se identificaron las comunicaciones interventriculares e interauriculares junto al conducto arterioso permeable como las de mayor prevalencia en el periodo 1999-2008²⁰, observándose este mismo incremento en otros estudios en Inglaterra y Turquía^{24,25}.

Se identificó una diferencia significativa en el riesgo de AC cromosómicas según el país de nacimiento materno, como anteriormente se ha remarcado¹². La edad de la madre es muy importante al ser el único factor de riesgo bien establecido para el SD. Destaca principalmente que a partir de los 35 años el riesgo aumenta, pero para las AC no cromosómicas está menos establecido como factor de riesgo¹³⁻¹⁵. Encontramos el caso contrario en las madres más jóvenes, las cuales tienen menor riesgo de AC cromosómicas pero en las que sí se ha descrito un aumento de las anomalías no cromosómicas, en especial problemas abdominales congénitos^{26,27}.

Respecto a las limitaciones del estudio, hay que mencionar que no se han incluido variables pertenecientes a la madre, como comorbilidad o medicación consumida durante la gestación, pero desde el RPAC-CV se está trabajando para

mejorar la información recogida y así ampliar el estudio de las anomalías. Además, anteriormente el Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios era la única fuente de información para estos estudios (poseía una alta especificidad, valores predictivos elevados y baja sensibilidad^{28,29}) pero la utilización del RPAC-CV ha supuesto una mejora y un avance en el análisis de estas enfermedades, ya que utiliza múltiples fuentes de información, ampliando así los datos y permitiendo el cálculo de incidencia y prevalencia³⁰. Por lo tanto, actualmente el RPAC-CV es la mejor opción para la vigilancia de las AC y el estudio de sus aspectos epidemiológicos^{6,31}.

En conclusión, la prevalencia de las AC cromosómicas en la CV durante el periodo 2007-2011 se ha mantenido estable a lo largo del quinquenio, exceptuando el descenso estadísticamente significativo del año 2010 detectado para el conjunto de las AC cromosómicas y en 2 de los principales síndromes. Además, las AC cromosómicas destacan como un importante problema de salud, pública ya que representan aproximadamente el 15% de todas las AC identificadas en la CV, coincidiendo con la proporción que ocupa este grupo en la base de datos de EUROCAT que incluye los casos de los registros poblacionales europeos de AC.

Financiación

Esta investigación ha sido posible gracias a la ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI10/01676) y al Proyecto SpainRDR (PR11/122).

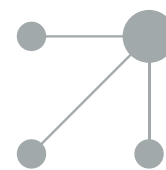
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eu J Hum Gen.* 2012;20:521-6.
- Boyd PA, Loane M, Garne E, Khoshnood B, Dolk H, EUROCAT working group. Sex chromosome trisomies in Europe: Prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *Eur J Human Genet.* 2011;19:231-4.
- Organización Mundial de la Salud Defectos congénitos. Ginebra: 63.ª Asamblea Mundial de la Salud; 2010. p. 1-7.
- Day MD, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation.* 2009;119:865-70.
- Dhandayuthapani G, Chakrabarti S, Ranasinghe A, Hunt L, Grant D, Martin RP, et al. Short-term outcome of infants presenting to pediatric intensive care unit with new cardiac diagnoses. *Congenit Heart Dis.* 2010;5:444-9.
- Salvador Peral J, García-Miñaur Rica S, Caballín Fernández MR, Mosquera Tenreiro C, Baena Díez N, García López E, et al. Registros poblacionales de defectos congénitos en España. *An Esp Pediatr.* 1998;48:575-82.
- López-Velasco N, Sotillo-Mallo L, Martínez-Montoro B, Fernández-Miranda M de L. Gestación gemelar con un feto con síndrome de Patau (trisomía 13): tres casos clínicos. *Ginecol Obstet Mex.* 2013;81:158-62.
- Eurocat. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital anomalies. Ulster. 2005: 1-19.
- Servicio de estudios de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud. Informe técnico del Registro de Mortalidad Perinatal de la Comunitat Valenciana. Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Sanita, Valencia; 214 [consultado 30 Jul 2014]. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Informe_Tecnico_Perinatal.pdf.
- EUROCAT [sede web] Prevalence Data Tables [Acceso 22 Jul 2014]. Cases and prevalence (per 10,000 births) of all congenital anomaly subgroups for all registries, from 2008-2012. [aprox. 3 pantallas] [consultado 22 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/newprevdata/showPDF.aspx?winx=1342&winy=668&file=allsubgroups.aspx>.
- EUROCAT [sede web] Prevalence Data Tables [consultado 7 Sept 2014]. Cases and prevalence (per 10,000 births) of Down syndrome for all registries, from 2008-2012 [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/newprevdata/showPDF.aspx?winx=1342&winy=668&file=downs.aspx>.
- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez Frías ML. Informe de Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas en España: datos registrados por el ECEMC en el periodo 1980-2007. 2008; 7:58-87 [consultado 2 Ago 2014]. Disponible en: <http://sid.usal.es/idocs/F8/ART11799/ECEMC.pdf>.
- Liao Yp Zhang D, Zhou W, Meng FM, Bao Ms Xiang P, Liu CQ. Combined folate gene MTHDF and TC polymorphisms as maternal risk factors for Down syndrome in China. *Genet Mol Res.* 2014;13:1764-73.
- Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13:221-7.
- Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol.* 2000;96:701-6.
- Dirección General de Salud Pública [sede web] Área de Epidemiología [consultado 30 Jul 2014]. Informes de Salud: Interrupciones voluntarias del embarazo en la Comunitat Valenciana 2010. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2011. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/biblioteca/publicacion_dgsp.jsp?cod_pub_ran=329750135.
- Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Jefatura de Estado. Disposición general. 2010; 55:21001-21014 [consultado 5 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-3514>.
- Dirección General de Salud Pública [sede web] Área de Epidemiología [consultado 30 Jul 2014]. Informes de Salud: Interrupciones voluntarias del embarazo en la Comunitat Valenciana 2011. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2012. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/biblioteca/publicacion_dgsp.jsp?cod_pub_ran=257608594.
- Martínez-Frías ML. Características generales de los defectos congénitos: terminología y causas. *Semergen.* 2010;36:135-9.
- Rankin J, Pettenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan H, Stone D, et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991-99. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F375-9.
- Cavero Carbonell C, Zurriaga O, Pérez Panadés J, Barona Vilar C, Martos Jiménez C. Variación temporal y distribución geográfica de las cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana. *An Pediatr (Barc).* 2013;79:149-56.
- Dirección General de Salud Pública [sede web]. Área de Epidemiología [consultado 30 Jul 2014]. Informes de Salud. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2007.
- The status of Elath in the European Union: Congenital malformations. EUROCAT Central Registry [sede web]. University of Ulster [consultado 30 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/.special-report-con-malfts.pdf>.

24. Dadvand P, Rankin J, Shirley MD, Rushton S, Pless-Mulloli T. Descriptive epidemiology of congenital heart disease in Northern England. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23:58-65.
25. Baspinar O, Karaaslan S, Oran B, Baysal T, Elmaci AM, Yorulmaz A. Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. *Türk J Pediatric*. 2006;48:237-43.
26. Loane M, Dolk H, Bradbury I, EUROCAT Working Group. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980-2002: A phenomenon restricted to younger mothers? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:363-9.
27. Kazaura MR, Lie RT, IRgens LM, Didriksen A, Kapstad M, Ege-naes J, et al. Increasing risk of gastroschisis in Norway: An age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol*. 2004;159:358-63.
28. Cavero C. El Conjunto Mínimo Básico de Datos como fuente de investigación de las anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. Máster Oficial Universitario en Salud Pública (Universidad de Zaragoza), 2011-2012.
29. Moratilla NA, García AM, Benavides FG. El conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria como fuente de información para el estudio de las anomalías congénitas. *Rev Esp Salud Pública*. 1999;73:61-71.
30. Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco MJ, et al. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80:249-57.
31. Mosquera Tenreiro C, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Fernández Toral J, Moro Bayón C, Rodríguez Fernández A, et al. Frecuencia y tendencia temporal de los defectos congénitos en Asturias. La necesidad de la vigilancia clinicoepidemiológica. *Gac Sanit*. 2009;23:300-5.



ORIGINAL ARTICLE

Chromosomal anomalies: The experience of the Congenital Anomalies Registry of the Valencia Region^{☆,☆☆}

S. Gimeno-Martos^a, C. Cervero-Carbonell^{a,*}, A. López-Maside^b, S. Bosch-Sánchez^b,
C. Martos-Jiménez^{a,c}, O. Zurriaga^{a,b,c}

^a Área de Investigación sobre Enfermedades Raras, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana, Valencia, Spain

^b Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Sanitat, Valencia, Spain

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

Received 4 May 2015; accepted 14 September 2015

KEYWORDS

Chromosome
congenital
abnormalities;
Down's syndrome;
Population register;
Valencia Region

Abstract

Objective: To describe the temporal trend and distribution of chromosomal congenital abnormalities (CA) in the Valencia Region, in less than one year olds, during the period 2007–2011.

Methodology: Live births, still births and termination of pregnancy due to foetal anomaly between 2007 and 2011 with chromosomal CA (Q90-Q99.9 codes of the 10th International Classification of Diseases –British Paediatric Association) were selected from the CA population-based Registry of Valencia Region. The prevalence per 10 000 births for the chromosomal CA and for the different types of chromosomal syndromes with 95% confidence intervals was calculated. The analysis was performed by calculating prevalences and data were compared using Pearson Chi-squared test.

Results: A total of 895 cases were found, representing a prevalence of 33.5 per 10 000 births (95% CI: 31.0–35.9), highlighting five syndromes: Down's, Edward's, Patau, Turner and Klinefelter. The prevalence of chromosomal CA and Down's syndrome were stable over the period, except in 2010. Down's was the most frequent chromosomal CA (67% of the cases), and the most

☆ Please cite this article as: Gimeno-Martos S, Cervero-Carbonell C, López-Maside A, Bosch-Sánchez S, Martos-Jiménez C, Zurriaga O. Anomalías cromosómicas: la experiencia del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.09.010>

☆☆ Previous presentations: I Jornadas de Investigación Integral en Ciencias Ómicas y Estilos de Vida; 11–13 June 2014; Valencia, Spain. XXXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología; 3–5 September 2014; Alicante, Spain. I Congreso de Biomedicina PreDocs Valencia; 27 and 28 November 2014; Valencia, Spain.

* Corresponding author.

E-mail address: cavero.cla@gva.es (C. Cervero-Carbonell).

PALABRAS CLAVE

Anomalía congénita cromosómica;
Síndrome de Down;
Registro poblacional;
Comunitat Valenciana

frequent termination of pregnancy type was for foetal anomaly (69%). Cardiac heart defects represented 70.3% of the associated congenital anomalies. Mothers of children with chromosomal CA were mainly Spanish (73.3%). The age group of mothers over 39 years had a higher prevalence (133.0 per 10000 births). The province of Castellón had the highest prevalence, 39.1 per 10000 births.

Conclusions: The prevalence has remained stable over the five years, excluding the significant decline in 2010, for chromosomal CA detected and two of the major syndromes. Chromosomal CA are an important public health problem as they represent 15% of all CA identified in the Valencia Region, and agrees with the European data.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Anomalías cromosómicas: la experiencia del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana

Resumen

Objetivo: Describir la tendencia y la distribución de las anomalías congénitas (AC) cromosómicas en la Comunitat Valenciana, en menores de un año, durante el periodo 2007-2011.

Metodología: Se seleccionó a los nacidos vivos y muertos e interrupciones voluntarias del embarazo por AC entre 2007 y 2011 del Registro Poblacional de AC de la Comunitat Valenciana con AC cromosómica (códigos Q90-Q99.9 de la 10.^a Clasificación Internacional de Enfermedades-British Pediatric Association). Se calcularon la prevalencia por 10.000 nacidos y sus intervalos de confianza (IC) al 95% para el conjunto de AC cromosómica y algunos síndromes cromosómicos. El análisis se realizó mediante el cálculo de prevalencia y se compararon los datos utilizando la prueba de la chi al cuadrado de Pearson.

Resultados: Se identificaron 895 casos de AC cromosómicas, lo que supuso una prevalencia de 33,5 por 10.000 nacimientos (IC del 95%, 31,0-35,9), siendo los síndromes más frecuentes: Down, Edwards, Patau, Turner y Klinefelter. Las prevalencias de las AC cromosómicas y síndrome de Down fueron estables en el periodo, excepto en 2010. El Down fue la AC cromosómica más frecuente (67%) y las interrupciones voluntarias del embarazo por AC, el tipo de finalización del embarazo mayoritario (69%). Entre las AC asociadas, las cardiopatías congénitas representaban un 70,3%. La mayoría de las madres de niños con AC cromosómicas eran españolas (73,3%) y en el grupo de edad de madres mayores de 39 años se identificó la prevalencia más elevada (133,0 por 10.000 nacimientos). La provincia de Castellón presentó la prevalencia más elevada, 39,1 por 10.000 nacimientos.

Conclusiones: La prevalencia se ha mantenido estable durante el quinquenio, exceptuando el descenso significativo del año 2010, detectado para AC cromosómicas y 2 de los principales síndromes. Las AC cromosómicas son un importante problema de salud pública, ya que representan el 15% de todas las AC identificadas en la Comunitat Valenciana, coincidiendo con los valores de Europa.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

The term chromosomal congenital anomaly (CA) refers to any morphological, structural, functional or molecular developmental anomaly affecting the number or structure of chromosomes. Chromosomal CAs represent approximately 15% of the major CAs diagnosed before one year of age in Europe and are associated with 25% of perinatal deaths due to CA.¹ The most common chromosomal CAs are trisomy 21, 18 and 13.²

Chromosomal CAs contribute to high perinatal and infant mortality and can provoke miscarriage. Moreover, many cases do not reach birth due to voluntary termination of

pregnancy for CA (VTP-CA). The physical and/or mental disabilities they cause tend to be severe, in most cases, affecting the patient for life, and this entails a high healthcare, social and emotional cost due to the chronic nature of these diseases.³⁻⁶ Management of chromosomal CAs requires a multidisciplinary approach to the ongoing assessment and followup of the associated CAs and acquired disorders, since knowledge of these associated conditions is important for healthcare professionals treating these patients.

Early diagnosis is therefore important in order to establish the best strategy designed to minimise the risks to the children's health, because increased mortality represents a serious and major problem in these patients.⁷

It is also important to develop information systems, since they are the basis for monitoring and for clinical and epidemiological investigation of CAs. Such systems have been evolving to cover a range of issues related to epidemiology, such as aetiological investigation and assessment of health-care services.⁶

In this context, the Population-Based Congenital Anomalies Register was established in the Comunidad Valenciana (Valencian Community: VC) in 2009, as an integral part of the Rare Diseases Information System, following the methodology, criteria and quality controls of the European Network of Population-Based Registers for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT),⁸ making it possible to compare the data with other registers, both Spanish and European, and thereby progress in research on CAs.

This enables us to describe the trend and distribution of chromosomal CAs in infants less than one year old born in the VC during the period from 2007 to 2011, which is the purpose of this article.

Material and methods

We conducted a cross-sectional epidemiological study of chromosomal CAs using data obtained from the Population-Based Congenital Anomalies Register of the Valencian Community (PCAR-VC).

We identified cases by searching the Conjunto Mínimo Básico de Datos (Basic Minimum Data Set), the Perinatal Mortality Register⁹ of the VC and the Register of Voluntary Terminations of Pregnancy in the VC. In addition, we used the Metabolic Disorders Register of the VC as a supplementary source for obtaining data on deliveries, newborns and mothers. On the basis of these sources we reviewed the clinical documentation, enabling us to confirm the patients with CAs and collect the clinical and epidemiological information. Once the cases were confirmed they were incorporated into the PCAR-VC.

For this study we selected the live births (LB), stillbirths (SB) and VTP-CAs during the period 2007–2011 with at least one chromosomal CA (codes Q90-Q99.9 in the 10th Revision of the International Classification of Diseases-British Paediatric Association) whose mothers were resident in the VC. Cases are included in this register following the protocol formulated and agreed upon by the member registers of EUROCAT.⁸ Therefore major CAs (life-threatening malformations requiring surgery or involving severe sequelae) are registered, and minor CAs (those that are not associated with significant sequelae or changes in quality of life or life expectancy) are registered only if they are associated with a major CA.

The case variables included in the analysis were year of birth or of VTP-CA, type of chromosomal CA, type of end of pregnancy and associated CAs. The variables analysed pertaining to the mothers were province of residence at the time of birth or of VTP-CA, age at delivery or VTP-CA and country of birth.

We calculated the overall and annual prevalences of chromosomal CAs, and also their 95% confidence intervals (95% CIs). We studied the time trend for the period 2007–2011. The prevalences of chromosomal CAs and their

95% CIs were also obtained for the variables being analysed and the data were compared using Pearson's chi-square test.

In addition, the type of end of pregnancy (LB, SB or VTP-CA) that occurred with the chromosomal CAs was described and the trend in VTP-CAs over the five-year period was analysed.

The most common CAs associated with chromosomal CAs were identified and grouped by body systems to obtain the frequency of each, and the group with most cases was analysed in order to establish the specific CAs with the largest presence.

An analysis by province was conducted to describe the geographical variability of chromosomal CAs in the VC, which enabled us to study the distribution in the 3 provinces and calculate their prevalences and 95% CIs, using births in each province of the VC for the whole period from 2007 to 2011 as a reference.

Finally, to analyse the association of maternal age and country of birth and the risk of chromosomal CAs, we established maternal age subgroups by five-year intervals, on the one hand, to observe the distribution of cases of chromosomal CAs, and the percentages and their 95% CIs were calculated. On the other hand, the percentages of cases according to the mother's country of birth were obtained and the prevalences and their 95% CIs were calculated, using births in the VC by maternal nationality (Spanish or foreign) as a reference, and Pearson's chi-square test was performed to determine significant differences.

Results

A total of 895 cases of infants under one year old with at least one chromosomal CA were recorded in the VC in the period 2007–2011, representing a prevalence of 33.5 per 10 000 births (95% CI, 31.0–35.9).

Table 1 shows the distribution of cases of chromosomal CAs by syndrome type. Down syndrome (DS) was the most frequent among the cases of chromosomal CAs, accounting for 9.8% of total CAs in the VC, with a prevalence of 22.4 per 10 000 births (95% CI, 20.5–24.4).

In the time trend it was observed that the prevalences over the period remained stable, except in 2010, when there was a statistically significant reduction. This phenomenon occurred both at the level of chromosomal CAs as a whole, whose prevalence in 2010 was 27.5 per 10 000 births (95% CI: 25.3–29.7), and particularly for DS and Patau, whose prevalences showed a significant decrease compared with the preceding and following years (Fig. 1).

No statistically significant differences were found with respect to birth year when DS was compared with the other syndromes ($P > .47$).

Most of the recorded cases were VTP-CAs, followed by LBs and SBs. When each type of syndrome was observed individually, Turner syndrome showed the highest proportion of VTP-CAs, with 87.8% of the 41 cases, and DS had the lowest, with 69.0% of 600 cases. As for LBs, the highest proportion was observed for DS, with 30.3%, and the lowest for Turner. Edwards syndrome showed the largest number of SBs, with a proportion of 7.7% of all cases (Table 2).

During the study period, a pattern of stability was observed in the proportion of VTP-CAs, which remained at

Table 1 Total number of cases, proportion and prevalence of chromosomal syndromes, Valencian Community, 2007–2011.

Syndrome	Total cases	Percentage	Prevalence per 10 000 births
Down	600	67.04	22.4 (95% CI, 20.5–24.4)
Edward	104	11.62	3.8 (95% CI, 3.1–4.7)
Patau	41	4.58	1.5 (95% CI, 1.0–2.0)
Turner	41	4.58	1.5 (95% CI, 1.0–2.0)
Klinefelter	25	2.79	0.9 (95% CI, 0.5–1.3)
Others	84	9.38	3.1 (95% CI, 2.4–3.9)
ChrCAs	895	100	33.4 (95% CI, 31–35.9)

ChrCAs: chromosomal congenital anomalies.

Table 2 Cases and percentages of chromosomal syndromes by type of end of pregnancy, Valencian Community, 2007–2011.

Syndrome	Live birth		Stillbirth		VTP-CA		Total cases
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Down	182	85.9	4	28.6	414	70.8	600
Edward	14	6.6	8	57.1	82	14.0	104
Patau	7	3.3	1	7.1	33	5.6	41
Turner	5	2.4	0	0	36	6.2	41
Klinefelter	4	1.9	1	7.1	20	3.4	25
Total	212	100	14	100	585	100	811

VTP-CA: voluntary termination of pregnancy for congenital anomaly.

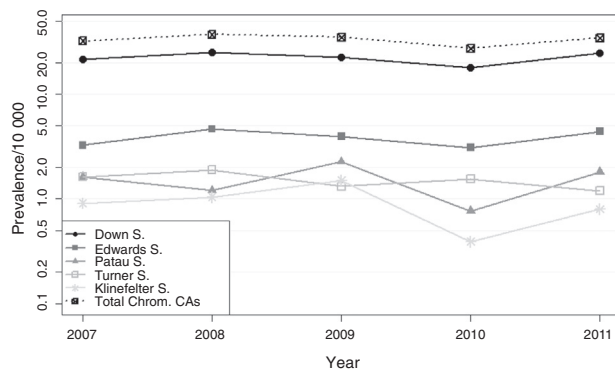
around 70% of cases, except in 2010, for which the figure was 64.8%.

Statistically significant differences between DS and Edwards and Turner syndromes were found with respect to the distribution of categories for the type of end of pregnancy variable (LB, SB and VTP-CA) ($P=0.038$).

There was a total of 518 CAs associated with the principal syndromes (regardless of whether they were major or minor CAs) (Table 3). It should be noted that a case of chromosomal CA could have more than one CA associated with it; a total of 220 patients with chromosomal CAs that also had another CA were identified. Of these patients, 58.6% had more than one associated CA. The most frequent CAs were cardiac CAs, which represented 70.3% of the associated CAs identified, followed by musculoskeletal and urinary malformations, the proportions of which were 5.8% in both cases. Within the

category of cardiac CAs atrial and ventricular septal defects were the most frequent, with proportions of 27.9% and 20.0% respectively.

In geographical terms it was established that half the cases (48.4%) occurred in the province of Valencia, followed by Alicante (36.9%) and Castellón, with 14.4% of the cases

**Figure 1** Prevalence trend of total chromosomal congenital anomalies and of the principal chromosomal syndromes, Valencian Community, 2007–2011.**Table 3** Distribution of associated congenital anomalies identified in cases of chromosomal congenital anomalies, by congenital anomaly groups, Valencian Community, 2007–2011.

Congenital anomaly group	Associated congenital anomaly (<i>n</i>)	Percentage
Circulatory system	364	70.3
Urinary system	30	5.8
Musculoskeletal system	30	5.8
Digestive system	19	3.7
Nervous system	18	3.5
Genital organs	14	2.7
Eye, ear, face, neck	13	2.5
Respiratory system	9	1.7
Other congenital anomalies	9	1.7
Chromosomal congenital anomalies	7	1.4
Others unspecified	5	1
Total	518	100

of chromosomal CAs. It was observed that the prevalence of chromosomal CAs in the province of Castellón was higher than in the other provinces, standing at 39.1 chromosomal CAs per 10 000 births (95% CI, 36.5–41.7), whereas the figures for Alicante and Valencia were 35.3 (95% CI, 32.8–37.8) and 31.2 per 10 000 births (95% CI, 28.9–33.5) respectively.

The mother's country of birth was not recorded in 9.4% of cases. Of the mothers included in the study 17.3% were foreign, with Morocco and Romania being the most frequent countries of origin. The prevalence of chromosomal CAs in Spanish mothers with children affected by chromosomal CAs in the VC for the period was 33.1 per 10 000 births (95% CI, 30.6–35.5) and in foreign mothers it was 23.94 per 10 000 births (95% CI, 21.9–26.0); thus statistically significant differences were identified ($P = .0004$).

In particular, a significant increase occurred between 2007 and 2008 in the prevalence for foreign mothers, which went from 17.6 (95% CI, 15.8–19.4) to 29.32 (95% CI, 27.1–31.6) per 10 000 births. However, a significant decrease was identified from 2010 to 2011, when the figure went from 28.1 (95% CI, 25.8–30.3) to 17.8 (95% CI, 16.1–19.6) per 10 000 births. A similar situation was observed in the prevalence in Spanish mothers, since it went from 38.2 per 10 000 births (95% CI, 35.6–40.8) in 2009 to 24.9 (95% CI, 22.8–27.0) in 2010. Moreover, 2010 was the only year in which foreign mothers showed a higher prevalence than Spanish mothers.

The mean age of the mother was 35 years (95% CI, 24–45) and the range was 14–50 years. It was observed that mothers aged between 35 and 39 were those with the highest proportion of cases of chromosomal CAs (38.5%) and a prevalence of 58.0 per 10 000 births (95% CI, 54.8–61.2), followed by the 30 to 34-year-old group with 28.4% of cases (25.0 per 10 000 births; 95% CI, 22.9–27.1) and by the group aged over 39, with almost 17.9% (133.0 per 10 000 births; 95% CI, 128.2–137.8). The group of mothers aged over 39 years had the highest prevalence in every year. It was observed that the 30- to 34-year-old group showed the largest decrease of all the age groups in 2010 (Fig. 2).

On comparing the various chromosomal syndromes with the age groups, it can be seen that from the age of 30 there was a considerable increase in the number of cases and that the group of mothers aged over 39 years had the highest prevalence for nearly all syndromes. No cases of Klinefelter

and Patau syndromes were found in mothers aged <25 years (Table 4).

The only significant differences with respect to the distribution of maternal age groups (under 20, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, over 39 years) were detected when comparing DS and Klinefelter syndrome ($P = .004$).

Discussion

The prevalence of CAs in the VC in the period 2007–2011 was similar to that described by the various European countries belonging to the EUROCAT network.¹⁰ However, the prevalence of chromosomal CAs (33.5 per 10 000 births in the CV) varies widely. Countries such as Portugal, Ireland and Ukraine show lower prevalences, whereas the registers in France, Germany, Switzerland and the Basque Country¹¹ (35.8 per 10 000 births) reach higher values.

The prevalence of DS in the VC shows intermediate values, similar to those obtained in other registers, such as those of Italy and Belgium.

In the VC chromosomal CAs were the second most prevalent subgroup of CAs, a striking feature being the notable differences among the various syndromes. In Europe the most frequent are trisomy 21, 18 and 13,² coinciding with the results obtained in the VC.

The statistically significant decrease in the prevalence of chromosomal CAs in 2010 can be explained, at least in part, by the following: (a) the number of Spanish mothers fell sharply, from 151 in 2009 to 97 in 2010 (coinciding with the differences identified in relation to the mother's country of birth in a previous study,¹² although in that case the higher risk was identified in foreign mothers); (b) in 2010 there was an increase in the proportion of cases in mothers aged between 35 and 39 years, showing the highest figure for this group in the five-year period, followed by mothers aged 30–34 years and by those over 39, identifying the mother's age as an important factor and confirming what had already been established in previous studies,^{13–15} and (c) the number of VTP-CAs performed that same year fell to a value below 65.0%.¹⁶ This may be due to the fact that in 2010 the Ley de Salud Sexual y Reproductiva (Sexual and Reproductive Health Act)¹⁷ came into force in Spain and a decrease in the total number of VTP-CAs was observed in the VC. This Act allows women to interrupt pregnancy at their own request, with no requirement for justification and/or prenatal examination, before the 14th week, regardless of their age. There could therefore be a loss of information due to under-reporting of such cases, and the quality of the information could be affected, always bearing in mind what is involved in introducing a new application or information system. Nevertheless, a decrease had already been identified in 2009, even greater than that observed in 2010.

For chromosomal CAs in general, VTP-CAs remained stable, except for the decrease in 2010. A total of 54 867 VTPs were notified for all causes in the VC during the study period, DS being the main anomaly for which they were performed (223 VTP-CAs in 2008 and 249 in 2011), followed by cardiac CAs, CAs of the nervous system and Edwards syndrome.^{16,18}

The increase in prenatal detection of CAs, with foetal karyotyping as the most reliable way of identifying anomalies, has made it possible to ascertain the prognosis of

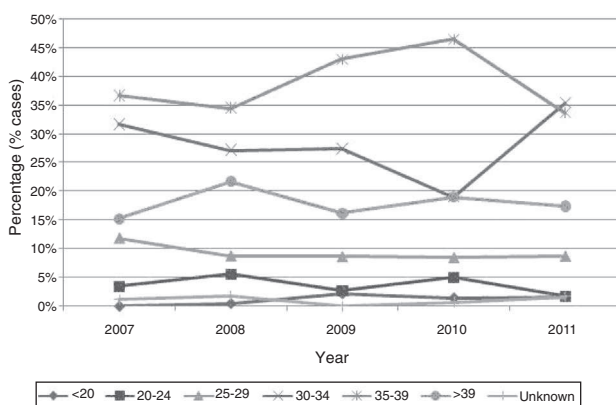


Figure 2 Annual trend of the percentage of cases in relation to maternal age group for chromosomal syndromes in the Valencian Community in the period 2007–2011.

Table 4 Prevalence per 10 000 births of chromosomal syndromes by maternal age groups, Valencian Community, 2007–2011.

Maternal age group (years)	Down S.	Edwards S.	Patau S.	Turner S.	Klinefelter S.
<20					
<i>n</i>	8	0	0	1	0
Prevalence	11.8	0	0	1.48	0
95% CI	10.4–13.4	0	0	1.0–2.0	0
20–24					
<i>n</i>	21	5	0	1	0
Prevalence	8.96	2.13	0	0.42	0
95% CI	7.7–10.2	1.5–2.7	0	0.1–0.7	0
25–29					
<i>n</i>	50	10	1	11	2
Prevalence	8.72	1.74	0.17	1.92	0.34
95% CI	7.5–10.0	1.2–2.3	0.0–0.3	1.3–2.5	0.1–0.6
30–34					
<i>n</i>	162	25	16	12	8
Prevalence	15.95	2.46	1.57	1.18	0.79
95% CI	14.3–17.6	1.8–3.1	1.0–2.1	0.7–1.6	0.4–1.2
35–39					
<i>n</i>	240	38	14	14	10
Prevalence	40.5	6.41	2.36	2.36	1.69
95% CI	37.8–43.2	5.3–7.5	1.7–3.0	1.7–3.0	1.1–2.2
>39					
<i>n</i>	112	25	10	2	5
Prevalence	92.49	20.65	8.26	1.65	4.13
95% CI	88.5–96.5	18.7–22.6	7.1–9.5	1.1–2.2	3.3–5.0

95% CI, 95% confidence interval.

these babies and has given rise to a higher rate of VTP-CA, which has raised the proportion of children born with normal phenotypes and without abnormalities,¹ thereby minimising the risks to fetuses and expectant mothers. In addition, advances in detection techniques are enabling us to discover ever smaller and more specific chromosomal abnormalities, as well as nongenetic factors of an environmental kind.¹⁹

On the other hand, geographical analyses make it possible to identify regional variations in the prevalence of chromosomal CAs in different areas.²⁰ In our study geographical differences were identified between the provinces of the VC: a higher prevalence of chromosomal CAs was observed in Castellón, which could be due to the higher frequency of cardiac CAs in that province (because of their association with chromosomal CAs), already described in previous studies.²¹ However, studies need to be conducted to enable possible environmental risk factors to be identified, also taking sociocultural and demographic factors into account, since some areas of Castellón are notable for being predominantly industrial, and this could be related to the higher prevalence values and affect the association between chromosomal CAs and cardiac CAs.

Despite the fact that association of CAs with syndromes is unusual,^{22,23} we found 220 cases of chromosomal CAs with a total of 518 associated CAs. Of these associations, 70% were of cardiac origin, consistent with the results obtained in other Spanish and European studies, since cardiac CAs are the most common malformations. Ventricular and atrial septal defects together with patent ductus arteriosus

were already identified as the anomalies with the highest prevalence in the VC in the period 1999–2008,²¹ and the same increase was observed in other studies in England and Turkey.^{24,25}

A significant difference was identified in the risk of chromosomal CAs according to the maternal country of birth, as has previously been emphasised.¹² The mother's age is very important, since it is the only well-established risk factor for DS. The most prominent finding is that the risk increases from 35 years of age; but it is less established as a risk factor for nonchromosomal CAs.^{13–15} We find the opposite case in younger mothers, who have a lower risk of chromosomal CAs but in whom an increase in nonchromosomal anomalies has been described, particularly congenital abdominal defects.^{26,27}

With regard to the limitations of the study, it should be mentioned that variables pertaining to the mother, such as comorbidity and medication taken during pregnancy, were not included, but those responsible for the PCAR-VC are working to improve the information gathered and thereby broaden the study of anomalies. Moreover, the Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (Basic Minimum Hospital Data Set) was previously the only source of information for these studies (it had high specificity, high predictive values and low sensitivity^{28,29}), but the use of the PCAR-VC has led to improvement and progress in the analysis of these diseases, as it uses multiple sources of information, thus expanding the data and making it possible to calculate incidence and prevalence.³⁰ The PCAR-VC is therefore currently

the best option for monitoring CAs and studying their epidemiological aspects.^{6,31}

In conclusion, the prevalence of chromosomal CAs in the VC during 2007–2011 remained stable over the five-year period, apart from the statistically significant decrease detected in 2010 for chromosomal CAs as a whole and for two of the main syndromes. Furthermore, chromosomal CAs stand out as an important public health problem, since they represent approximately 15% of all the CAs identified in the VC, coinciding with the proportion this group occupies in the EUROCAT database, which includes the cases in the European population-based CA registers.

Funding

This research study was made possible by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (Healthcare Research Fund) (FIS PI10/01676) and by the SpainRDR Project (PR11/122).

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eu J Hum Gen.* 2012;20:521–6.
- Boyd PA, Loane M, Garne E, Khoshnood B, Dolk H, EUROCAT working group. Sex chromosome trisomies in Europe: prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *Eur J Human Genet.* 2011;19:231–4.
- Organización Mundial de la Salud Defectos congénitos. Ginebra: 63.ª Asamblea Mundial de la Salud; 2010. p. 1–7.
- Day MD, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation.* 2009;119:865–70.
- Dhandayuthapani G, Chakrabarti S, Ranasinghe A, Hunt L, Grant D, Martin RP, et al. Short-term outcome of infants presenting to pediatric intensive care unit with new cardiac diagnoses. *Congenit Heart Dis.* 2010;5:444–9.
- Salvador Peral J, García-Miñaur Rica S, Caballín Fernández MR, Mosquera Tenreiro C, Baena Díez N, García López E, et al. Registros poblacionales de defectos congénitos en España. *An Esp Pediatr.* 1998;48:575–82.
- López-Velasco N, Sotillo-Mallo L, Martínez-Montoro B, Fernández-Miranda MdL. Gestación gemelar con un feto con síndrome de Patau (trisomía 13): tres casos clínicos. *Ginecol Obstet Mex.* 2013;81:158–62.
- Eurocat. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital anomalies; 2005. p. 1–19. Ulster.
- Servicio de estudios de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud. Informe técnico del Registro de Mortalidad Perinatal de la Comunitat Valenciana. Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Sanita, Valencia; 214 Available from: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Informe_Tecnico_Perinatal.pdf [accessed 30.07.14].
- EUROCAT [sede web] Prevalence Data Tables [accessed 22.07.14]. Cases and prevalence (per 10,000 births) of all congenital anomaly subgroups for all registries, from 2008–2012. [aprox. 3 pantallas]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/newprevdata/showPDF.aspx?winx=1342&winy=668&file=allsubgroups.aspx> [accessed 22.07.14].
- EUROCAT [sede web] Prevalence Data Tables [accessed 07.09.14]. Cases and prevalence (per 10,000 births) of Down syndrome for all registries, from 2008–2012 [aprox. 2 pantallas]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/newprevdata/showPDF.aspx?winx=1342&winy=668&file=downs.aspx>.
- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez Frías ML. Informe de Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas en España: datos registrados por el ECEMC en el periodo 1980–2007. 2008; 7:58–87. Available from: <http://sid.usal.es/idos/F8/ART11799/ECEMC.pdf> [accessed 02.08.14].
- Liao Yp Zhang D, Zhou W, Meng FM, Bao Ms Xiang P, Liu CQ. Combined folate gene MTHFD and TC polymorphisms as maternal risk factors for Down syndrome in China. *Genet Mol Res.* 2014;13:1764–73.
- Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13:221–7.
- Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol.* 2000;96:701–6.
- Dirección General de Salud Pública [sede web] Área de Epidemiología [accessed 30.07.14]. Informes de Salud: Interrupciones voluntarias del embarazo en la Comunitat Valenciana 2010. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2011. Available from: http://www.sp.san.gva.es/biblioteca/publicacion_dgsp.jsp?cod.pub_ran=329750135.
- Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Jefatura de Estado. Disposición general. 2010; 55:21001–21014 Available from: <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-3514> [accessed 05.08.14].
- Dirección General de Salud Pública [sede web] Área de Epidemiología [accessed 30.07.14]. Informes de Salud: Interrupciones voluntarias del embarazo en la Comunitat Valenciana 2011. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2012. Available from: http://www.sp.san.gva.es/biblioteca/publicacion_dgsp.jsp?cod.pub_ran=257608594.
- Martínez-Frías ML. Características generales de los defectos congénitos: terminología y causas. *Semergen.* 2010;36:135–9.
- Rankin J, Pettenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan H, Stone D, et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991–99. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F375–9.
- Cavero Carbonell C, Zurriaga O, Pérez Panadés J, Barona Vilár C, Martos Jiménez C. Variación temporal y distribución geográfica de las cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana. *An Pediatr (Barc).* 2013;79:149–56.
- Dirección General de Salud Pública [sede web]. Área de Epidemiología. Informes de Salud. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2007 [accessed 30.07.14].
- The status of Elath in the European Union: Congenital malformations. EUROCAT Central Registry [sede web]. University of Ulster. Available from: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/.special-report-con-malfs.pdf> [accessed 30.07.14].
- Dadvand P, Rankin J, Shirley MD, Rushton S, Pless-Mulloli T. Descriptive epidemiology of congenital heart disease in Northern England. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23:58–65.
- Baspınar O, Karaaslan S, Oran B, Baysal T, Elmacı AM, Yorulmaz A. Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2006;48:237–43.
- Loane M, Dolk H, Bradbury I, EUROCAT Working Group. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980–2002: a

- phenomenon restricted to younger mothers? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21:363–9.
27. Kazaura MR, Lie RT, IRgens LM, Didriksen A, Kapstad M, Ege-naes J, et al. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol.* 2004;159:358–63.
 28. Caverio C. El Conjunto Mínimo Básico de Datos como fuente de investigación de las anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. Máster Oficial Universitario en Salud Pública (Universidad de Zaragoza), 2011–2012.
 29. Moratilla NA, García AM, Benavides FG. El conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria como fuente de información para el estudio de las anomalías congénitas. *Rev Esp Salud Pública.* 1999;73:61–71.
 30. Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceiteiro JM, García Blasco MJ, et al. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2006;80:249–57.
 31. Mosquera Tenreiro C, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Fernández Toral J, Moro Bayón C, Rodríguez Fernández A, et al. Frecuencia y tendencia temporal de los defectos congénitos en Asturias. La necesidad de la vigilancia clinicoepidemiológica. *Gac Sanit.* 2009;23:300–5.

2.4. Trabajo 4

Cavero-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Páramo-Rodríguez L, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C, Zurriaga Ó. Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2016. [Epub ahead of print]

A pesar de los riesgos potenciales del consumo de medicamentos durante el embarazo, este consumo se ha incrementado más del 60% en las últimas décadas. Para conocer la situación en la CV, se planteó este trabajo cuyo objetivo fue identificar el riesgo de AC asociado a la utilización de medicamentos, en atención ambulatoria, en embarazadas.

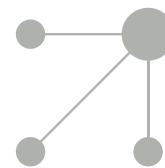
Se llevó a cabo un estudio de casos y controles, considerando caso a los menores de un año nacidos vivos en 2009 y 2010, diagnosticados de AC, y de madres residentes en la CV, obtenidos del Registro de AC de la CV. Se seleccionaron dos controles por caso del Registro de Metabopatías de la CV. A partir del módulo de GAIA se obtuvo la medicación prescrita y dispensada a la embarazada, tanto para los casos como para los controles.

Para estudiar la asociación se calcularon las Odds Ratio (OR) crudas de AC, con sus IC95%, para los medicamentos más frecuentes y por grupos (establecidos por la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química). Para aquellos casos en los que se encontraron diferencias significativas, se obtuvieron las OR ajustadas por peso y edad gestacional del recién nacido, así como multiparidad, edad, departamento de salud de residencia y país de la madre, aplicando un modelo de regresión logística, tanto para el conjunto de AC como para cada grupo de AC.

Se identificaron 1.913 casos y 3.826 controles. Los grupos de medicamentos más frecuentemente prescritos y dispensados fueron los que actúan sobre los sistemas musculoesquelético, nervioso, respiratorio, sobre la sangre y órganos hematopoyéticos, y antiinfecciosos. Los medicamentos más habituales fueron ibuprofeno, dexketoprofeno, paracetamol, amoxicilina, sulfato de hierro y una combinación de ácido fólico.

Se observó un aumento del riesgo de AC significativo para los fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético (OR ajustada de 1,14, IC95% 1,02-1,28). Se identificó una disminución del riesgo significativa en el grupo que actúa sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos (OR ajustada de 0,87, IC95% 0,78-0,98).

La prescripción y dispensación de medicación en embarazadas se puede utilizar como aproximación al consumo de medicamentos potencialmente teratogénos. Se encontraron asociaciones tanto en las que los medicamentos actúan como factor de riesgo como de las que actúan como factor protector.



ORIGINAL

Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana[☆]

Clara Cavero-Carbonell^a, Silvia Gimeno-Martos^{a,b,*}, Lucía Páramo-Rodríguez^a,
María José Rabanaque-Hernández^c, Carmen Martos-Jiménez^{a,b} y Óscar Zurriaga^{a,b,d}

^a Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana. Universitat de València Estudi General, Valencia, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^c Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^d Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Valencia, España

Recibido el 5 de abril de 2016; aceptado el 22 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas;
Preparación farmacéutica;
Embarazo;
Factores de riesgo;
Comunitat Valenciana

Resumen

Antecedentes: El consumo de medicamentos durante el embarazo se ha incrementado en las últimas décadas.

Objetivo: Identificar el riesgo de anomalías congénitas (AC) asociado a la utilización de medicamentos en atención ambulatoria en embarazadas residentes en la Comunitat Valenciana.

Métodos: Estudio de casos-controles, considerando caso a menores de un año nacidos vivos en 2009-2010 diagnosticados de AC y residentes en la Comunitat Valenciana, obtenidos del registro poblacional de AC. Los controles se seleccionaron del Registro de Metabolopatías y la medicación prescrita y dispensada se obtuvo del módulo Gestión Integral de Prestación Farmacéutica. Se calcularon las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza al 95% y las OR ajustadas mediante regresión logística.

Resultados: Se identificaron 1.913 casos y 3.826 controles. Los grupos de medicamentos más frecuentemente prescritos y dispensados fueron: los que actúan sobre los sistemas musculoesquelético, nervioso, respiratorio, sobre la sangre y órganos hematopoyéticos, y antiinfecciosos. Los medicamentos más habituales fueron: ibuprofeno, dexketoprofeno, paracetamol, amoxicilina, sulfato de hierro y una combinación de ácido fólico. Se identificó un aumento del riesgo de anomalías congénitas significativo para los fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético (OR ajustada de 1,14 [intervalo de confianza al 95% 1,02-1,28]). Se observó una disminución del riesgo significativa en el grupo que actúa sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos (OR ajustada de 0,87 [intervalo de confianza al 95% 0,78-0,98]).

[☆] Presentaciones previas: Conferencia europea *Safety of Medication use in Pregnancy*, EUROmedCAT, Poznan (Polonia), febrero de 2015, y I Congreso de Biomedicina Predocs de Valencia, Valencia (España), noviembre de 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gimeno_silmar@gva.es (S. Gimeno-Martos).

KEYWORDS

Congenital abnormalities;
Pharmaceutical preparations;
Pregnancy;
Risk factors;
Valencia Region

Conclusiones: Se han identificado asociaciones de medicamentos con AC en mujeres embarazadas residentes en la Comunitat Valenciana, tanto para fármacos que actúan como factores de riesgo de AC como para fármacos que actúan como factores protectores de AC.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Drugs use in pregnancy in the Valencia Region and the risk of congenital anomalies**Abstract**

Background: Despite the potential risks of drug use during pregnancy, consumption has increased in recent decades.

Objective: To identify the risk of congenital anomalies (CA) associated with the use of drugs in primary care in pregnant women residents in the Valencia Region.

Methods: A case-control study, considering a case as a less than one year old live birth in 2009-2010, diagnosed with a CA and resident in the Valencia Region, obtained from the CA population-based registry. Controls were selected from the Metabolic Disease Registry, and the drugs prescribed and dispensed from the Integral Management of Pharmaceutical Services. Crude odds ratio (OR) was calculated with its 95% confidence intervals and adjusted OR was calculated using logistic regression.

Results: A total of 1,913 cases and 3,826 controls were identified. The most frequently used drug groups were those acting on the musculoskeletal, nervous and respiratory systems, on the blood and blood forming organs, and anti-infection drugs. The most common drugs used were ibuprofen, dextetoprofen, paracetamol, amoxicillin, ferrous sulphate, and a combination of folic acid. A significantly increased risk of CA was identified for drugs acting on the musculoskeletal system (adjusted OR 1.14 [95% confidence interval 1.02-1.28]). A significantly decreased risk was observed for drugs acting on the blood and blood forming organs (adjusted OR 0.87 [95% confidence interval 0.78-0.98]).

Conclusions: Associations between drugs and CA in pregnant women resident in the Valencia Region have been identified for drugs that act as risk factors of CA, and for drugs that act as protective factors of CA.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El término de anomalía congénita (AC) incluye cualquier tipo de error del desarrollo físico, psíquico, funcional, sensorial o motor, que ocurre durante la vida intrauterina y se detecta durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida. Incluso cabe incluir también las alteraciones moleculares y los errores congénitos del metabolismo¹.

Las AC representan un importante problema de salud pública en términos de impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, contribución a la mortalidad fetal e infantil, así como en coste emocional de las familias, y costes médicos, sociales y educativos necesarios para mejorar la calidad de vida tanto de los afectados como de sus familias².

La etiología de las AC es desconocida, si bien se considera que son el resultado de interacciones entre factores genéticos y ambientales, sin que se haya establecido su interacción y la importancia relativa de cada uno^{3,4}.

Desde el descubrimiento del efecto teratogénico de la talidomida⁵ se ha avanzado en la investigación de los efectos teratogénicos que determinados medicamentos, por

diversos mecanismos, pueden tener sobre el feto, principalmente si son consumidos durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, los resultados obtenidos no son siempre concluyentes⁶. Así, medicamentos utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo, como carbimazol y metimazol, se han asociado a AC como la atresia de coanas y el onfalocelo⁷, aunque no en todos los estudios se evidencia⁸.

Los antibióticos han sido ampliamente investigados, encontrándose diferencias entre ellos. Penicilinas, eritromicina y cefalosporinas no se han asociado a AC. Fisuras orales y faciales se han encontrado asociadas al consumo de amoxicilina durante los primeros meses del embarazo. Las sulfamidas y las nitrofurantoínas se han asociado a AC graves como la anencefalia y a AC cardíacas, así como a atresia de coanas, fisuras orales y faciales y hernia diafragmática^{9,10}.

Los resultados obtenidos para otros grupos de medicamentos como los antiepilépticos son discordantes^{11,12}, o no se han encontrado evidencias concluyentes sobre la asociación con AC¹³. Otras veces es difícil diferenciar el posible efecto teratogénico del medicamento y el de la enfermedad de base^{14,15}.

A pesar de los riesgos potenciales del consumo de medicamentos durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, en las últimas décadas este consumo se ha incrementado más del 60%, utilizándose al menos un medicamento en el 50% de las gestaciones¹⁶. Además, se prescribe a veces medicación potencialmente teratogena sin el adecuado consejo contraceptivo¹⁷. Se estima que el 1% de las mujeres embarazadas están expuestas a medicación potencialmente teratogena, y el 0,6% en el primer trimestre¹⁸.

La existencia en la Comunitat Valenciana (CV) del módulo de Gestión Integral de Prestación Farmacéutica (GAIA)¹⁹, que forma parte del Sistema de Información de la Asistencia Ambulatoria, hace posible llevar a cabo estudios de utilización de medicamentos, ya que registra la prescripción farmacológica del facultativo en la consulta ambulatoria, permitiendo su posterior explotación.

Además, la reciente creación del registro poblacional de AC de la CV, que recoge los casos de menores de un año residentes en la CV que han sido diagnosticados con alguna AC siguiendo los criterios y controles de calidad de la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas²⁰, permite disponer de datos validados de las AC en la CV. Y la existencia del Registro de Metabolopatías de la CV, que contiene la información de los nacimientos que se producen anualmente en la comunidad mediante el registro de estos al realizarse las pruebas de enfermedades metabólicas en los recién nacidos, permite disponer de información de los nacidos no incluidos en el registro poblacional de AC.

El objetivo es identificar en mujeres embarazadas residentes en la CV el riesgo potencial de AC asociado a la prescripción y dispensación de medicamentos en atención ambulatoria, como indicadores del consumo de medicamentos durante el embarazo.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico de casos y controles con recogida de información retrospectiva a partir de fuentes secundarias.

Se definieron como casos los menores de un año nacidos vivos en los años 2009-2010, diagnosticados de una AC (definición de la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas²⁰) durante el primer año de vida y residentes en la CV, y como controles, los menores de un año nacidos vivos en los años 2009-2010, no diagnosticados de una AC durante el primer año de vida y residentes en la CV. Se utilizaron 2 controles por caso y la selección de estos se realizó aleatoriamente por frecuencias (asegurando que la distribución de controles y casos fuera la misma para: sexo, mes y año de nacimiento y provincia de residencia).

Del nacido vivo se incluyó: número de tarjeta sanitaria, mes y año de nacimiento, sexo, multiparidad, tipo de parto, peso y edad gestacional al nacimiento, y tipo de AC (casos). De la madre se incluyó: número de tarjeta sanitaria, edad y municipio de residencia en el momento del parto, país de nacimiento, y medicación prescrita y dispensada durante el embarazo.

Las fuentes de información utilizadas fueron: registro poblacional de AC (se seleccionaron los casos y se obtuvieron sus variables de estudio y las de sus madres –excepto la medicación–), Registro de Metabolopatías (se seleccionaron los controles y se obtuvieron sus variables y las de sus madres –excepto la medicación–) y GAIA (se obtuvo para casos y controles la medicación prescrita y dispensada en atención ambulatoria a la madre).

Utilizando el número de tarjeta sanitaria del nacido vivo se ha podido integrar la información de las distintas fuentes y se ha podido identificar a la madre de cada menor. En los datos de medicación de la madre, el número de tarjeta sanitaria estaba encriptado y el número de tarjeta sanitaria de la madre incluido en la base de datos de casos y controles fue encriptado, mediante el mismo algoritmo, para poder integrar la información de medicación. En el análisis no se identificó a los participantes, ya que la base de datos final con la que se realizó el estudio, utilizando el programa Stata 12²¹, fue anonimizada de manera irreversible.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de los medicamentos prescritos y dispensados a las madres tanto de los casos como de los controles. Para ello, se consideró como periodo de exposición el comprendido entre los 30 días anteriores a la fecha de inicio de la gestación y la fecha de nacimiento del niño. Se incluyeron los 30 días anteriores para asegurar que el periodo de exposición fuera durante el embarazo. La fecha inicial se calculó restando a la fecha de nacimiento del niño las semanas de gestación al nacimiento. Los medicamentos prescritos y dispensados se codificaron y agruparon siguiendo la clasificación Anatómica, Terapéutica y Química²². Se consideraron de manera individualizada tantas exposiciones de la madre como a fármacos diferentes estuvo expuesta. La descripción se realizó por grupos, identificando los medicamentos más frecuentemente prescritos y dispensados, en casos y controles.

Según la residencia de la embarazada se analizaron las posibles diferencias en la prescripción y dispensación por grupos de medicamentos entre los diferentes departamentos de salud. Se identificaron las diferencias significativas con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. El análisis se realizó separadamente para casos y controles.

Se realizó un análisis bivariante exploratorio para detectar asociaciones de cada grupo de medicamentos y los fármacos más frecuentes prescritos y dispensados en casos y controles. Se calcularon las odds ratio (OR) brutas y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). El análisis multivariante se realizó para aquellos medicamentos o grupos de medicamentos para los que se encontraron diferencias significativas.

Se obtuvieron las OR ajustadas utilizando un modelo de regresión logística. Se ajustó teniendo en cuenta las siguientes variables, ya descritas como confusoras en la literatura: la edad de la madre (< 20, 20-35, > 35 años), el peso al nacimiento (≥ 2.500 g, < 2.500 g), la edad gestacional (≥ 37 , < 37 semanas de gestación), multiparidad (No/Sí), el país de origen de la mujer (nacidas en España/no nacidas en España) y el departamento de salud (1 al 23). Se hicieron pruebas de diagnóstico del modelo comprobando la colinealidad entre las variables de ajuste (utilizando el factor de inflación de la varianza). El análisis se realizó tanto para el conjunto de las AC como para cada grupo de anomalías.

Tabla 1 Características de los nacidos vivos y de las madres, según el grupo al que pertenecen los menores

	Controles		Casos	
	n	(%)	n	(%)
Nacido vivo				
<i>Año de nacimiento</i>				
2009	1.948	(50,9)	974	(50,9)
2010	1.878	(49,1)	939	(49,1)
<i>Sexo</i>				
Hombre	1.957	(51,2)	1.058	(55,3)
Desconocido	0	(0,0)	1	(0,1)
<i>Multiparidad</i>				
Sí	141	(3,7)	126	(6,6)
Madre				
<i>Edad, años</i>				
< 20	106	(2,8)	72	(3,8)
20-35	2.872	(75,1)	1.304	(68,2)
> 35	844	(22,1)	505	(26,4)
Desconocida	4	(0,1)	32	(1,7)
<i>Provincia</i>				
Valencia	1.920	(50,2)	862	(45,1)
Alicante	1.443	(37,7)	804	(42,0)
Castellón	459	(12,0)	246	(12,9)
Desconocida	4	(0,1)	1	(0,1)
<i>País</i>				
España	2.818	(73,7)	1.340	(70,0)
No España	968	(25,3)	524	(27,4)
Desconocido	40	(1,0)	49	(2,6)

Resultados

Durante los años 2009-2010, se identificaron 1.913 casos nacidos vivos menores de un año diagnosticados de AC durante el primer año de vida y residentes en la CV. Se seleccionaron 3.826 controles nacidos vivos residentes en la CV y sin diagnóstico de AC durante su primer año de vida. En la [tabla 1](#) se presentan las características de los nacidos vivos y de sus madres según el grupo al que pertenecen.

De las 27.712 recetas prescritas y dispensadas, el 33,2% correspondieron a madres de casos y el 66,8% a madres de controles. El 14,0% de las madres de casos y el 15,1% de las madres de controles tenían datos de medicación.

En casos y controles los grupos de medicamentos más frecuentes fueron los mismos: los que actúan sobre los sistemas respiratorio, nervioso, musculoesquelético, sobre la sangre y órganos hematopoyéticos, y antiinfecciosos.

Se produjo únicamente un cambio en la proporción del grupo de los antiinfecciosos, que pasó de la cuarta posición en la prescripción a la primera en la dispensación. Y los grupos de medicamentos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos y el sistema musculoesquelético intercambiaron posiciones al comparar casos y controles, identificándose una mayor proporción de los primeros en los controles y una mayor proporción de los segundos en los casos.

Los medicamentos más habituales, coincidiendo también en casos y controles, fueron: ibuprofeno, sulfato ferroso, amoxicilina, la combinación de ácido fólico con yoduro potásico y cianocobalamina, paracetamol y dexketoprofeno.

En los 2 grupos, y tanto en prescripción como en dispensación, el medicamento más frecuente fue el ibuprofeno. Algunos fármacos presentaron una proporción diferente en la prescripción y la dispensación; por ejemplo, en la prescripción el segundo en frecuencia fue el sulfato ferroso (3,0%), y en la dispensación, la amoxicilina (3,0%). No se identificaron diferencias entre casos y controles al comparar separadamente prescripción y dispensación.

Se realizó el análisis de la prescripción y la dispensación por departamentos de salud y solo se encontraron diferencias significativas en los casos: en la prescripción y la dispensación para el grupo de medicamentos que actúan sobre el sistema genitourinario y hormonas sexuales ($p=0,008$ y $p<0,001$, respectivamente), y además, en la dispensación para el grupo que actúa sobre el sistema respiratorio ($p=0,03$).

Se obtuvo la proporción de recetas prescritas y dispensadas por 100.000 habitantes en los diferentes departamentos de salud para casos y controles por separado. Los departamentos con mayor proporción de recetas sobre el total de habitantes fueron los mismos y en el mismo orden en los casos para prescripción y dispensación. Lo mismo ocurrió en los controles, pero con departamentos diferentes.

El riesgo de AC tanto en la prescripción como en la dispensación no fue significativo para el conjunto de todos los medicamentos.

Al realizar el análisis por grupos de medicamentos prescritos, se obtuvo un mayor riesgo de AC estadísticamente significativo para el grupo de fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético, con una OR de 1,13 (IC95%

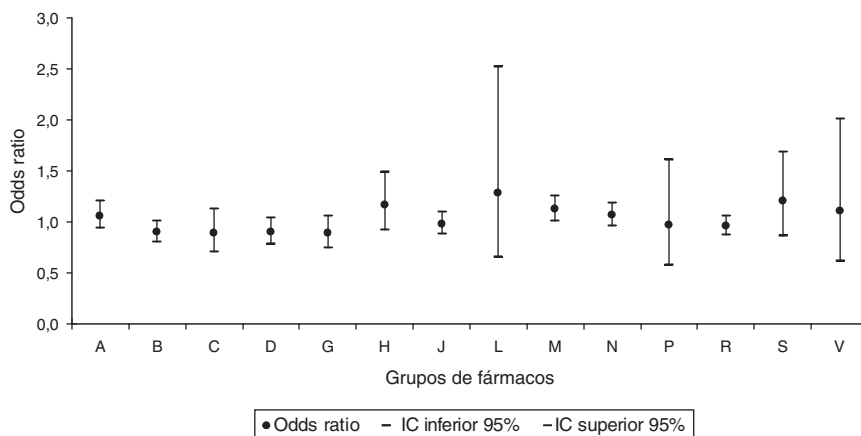


Figura 1 Odds ratios de anomalías congénitas por grupos de fármacos en la prescripción.

A: tracto alimenticio y metabolismo; B: sangre y órganos hematopoyéticos; C: sistema cardiovascular; D: dermatológicos; G: sistema genitourinario y hormonas sexuales; H: preparados hormonales sistémicos; IC: intervalo de confianza al 95%; J: antiinfecciosos de uso sistémico; L: antineoplásicos y agentes inmunomodulares; M: sistema musculoesquelético; N: sistema nervioso; P: productos antiparásitos, insecticidas y repelentes; R: sistema respiratorio; S: sistema sensorial; V: varios.

1,01-1,26) (fig. 1). Se observó un efecto protector de AC para la dispensación del grupo de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos, con una OR de 0,88 (IC95% 0,79-0,99) (fig. 2).

El riesgo de AC tampoco fue significativo para ninguno de los medicamentos más frecuentes, ni en la prescripción ni en la dispensación.

Por último, se realizó el análisis multivariante de los 2 grupos de medicamentos en los que se habían encontrado diferencias significativas para casos y controles. Se ajustó la OR por peso y edad gestacional al nacimiento, multiparidad, y edad, departamento de salud y país de origen de la madre. Al comprobar la colinealidad entre las covariables se obtuvo un factor de inflación de la varianza menor de 3 en todos los casos.

En la prescripción del grupo de fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético se mantuvo el aumento del riesgo de AC significativo, con una OR ajustada de 1,14 (IC95% 1,02-1,28), y también permaneció la disminución significativa del riesgo de AC para la dispensación del grupo de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos, con una OR ajustada de 0,87 (IC95% 0,78-0,98).

Al realizar el análisis por grupos de AC, únicamente se identificó para las AC del sistema circulatorio un aumento significativo con una OR ajustada de 1,18 (IC95% 1,01-1,37) en la prescripción del grupo de fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético (fig. 3). No se identificó relación significativa en ninguno de los grupos de AC para la dispensación del grupo de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos (fig. 4).

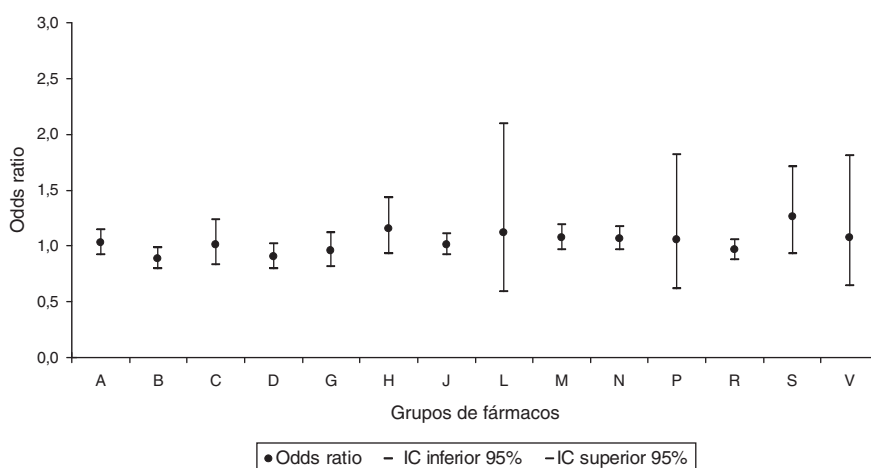


Figura 2 Odds ratios de anomalías congénitas por grupos de fármacos en la dispensación.

A: tracto alimenticio y metabolismo; B: sangre y órganos hematopoyéticos; C: sistema cardiovascular; D: dermatológicos; G: sistema genitourinario y hormonas sexuales; H: preparados hormonales sistémicos; IC: intervalo de confianza al 95%; J: antiinfecciosos y agentes inmunomodulares; M: sistema musculoesquelético; N: sistema nervioso; P: productos antiparásitos, insecticidas y repelentes; R: sistema respiratorio; S: sistema sensorial; V: varios.

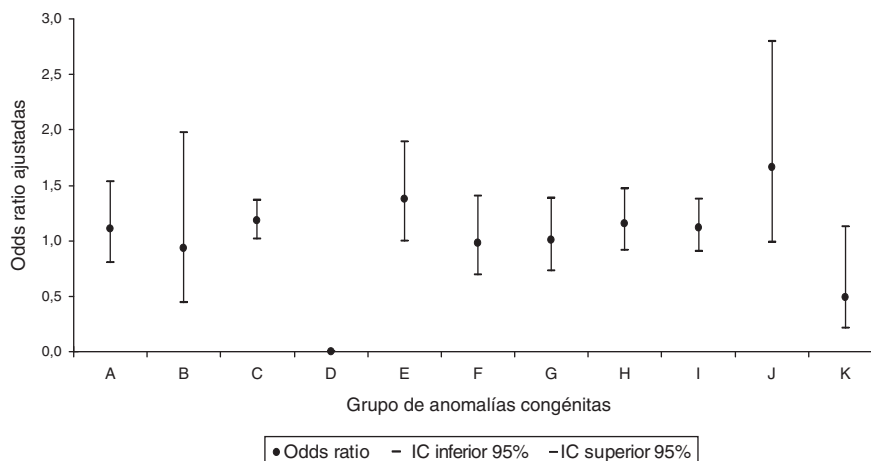


Figura 3 Odds ratios ajustadas de anomalías congénitas por grupos de anomalías congénitas en la prescripción del grupo de fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético.

A: sistema nervioso; B: ojo, oído, cara y cuello; C: sistema circulatorio; D: sistema respiratorio; E: labio leporino y paladar hendido; F: sistema digestivo; G: órganos genitales; H: sistema urinario; I: sistema musculoesquelético; IC: intervalo de confianza al 95%; J: otras malformaciones; K: anomalías cromosómicas.

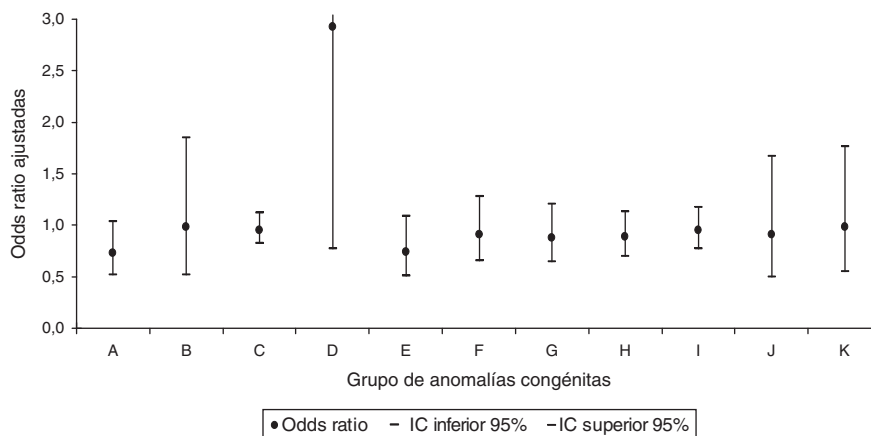


Figura 4 Odds ratios ajustadas de anomalías congénitas por grupos de anomalías congénitas en la dispensación del grupo de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos.

A: sistema nervioso; B: ojo, oído, cara y cuello; C: sistema circulatorio; D: sistema respiratorio; E: labio leporino y paladar hendido; F: sistema digestivo; G: órganos genitales; H: sistema urinario; I: sistema musculoesquelético; IC: intervalo de confianza al 95%; J: otras malformaciones; K: anomalías cromosómicas.

Discusión

El consumo de medicación fue mayor en los controles, con un 15% de embarazadas que consumieron fármacos frente a un 14% en los casos. Estos datos son inferiores a los descritos en otros estudios, en los que se identifican consumos muy variados (desde un 37 hasta un 81%)^{16,23,24}.

La frecuente utilización de medicamentos en embarazadas se debe principalmente al hecho de que el consumo no siempre es evitable. Existen casos en los que es necesario, y los beneficios son mayores que el riesgo teratogénico al que se exponen²⁵. Ante esta situación, lo más importante es valorar el balance riesgo/beneficio antes de la prescripción, administrar la mínima dosis eficaz durante el tiempo más corto posible, usar el menor número de fármacos posible y recurrir a fármacos con amplia experiencia clínica. Esta evaluación se tiene que hacer para cada embarazada

y se debe evitar la utilización de fármacos en el primer trimestre²⁶.

Los medicamentos más utilizados en este estudio coinciden con los identificados como de uso más frecuente en otros estudios^{24,27}, diferenciándose 2 tipos: aquellos cuya administración se recomienda durante el embarazo y los utilizados para tratar enfermedades que se presentan en la gestación.

Los análisis realizados sobre las posibles diferencias entre departamentos de salud no han permitido establecer ningún patrón geográfico. Es necesario el planteamiento de investigaciones que permitan identificar posibles diferencias geográficas en la utilización de los medicamentos y las causas que las desencadenan, ya que a nivel internacional se ha descrito la existencia de una notable variación²⁸ y, además, en la CV se ha identificado un patrón geográfico en la prevalencia y la distribución de algunas AC²⁹.

La prescripción a embarazadas de fármacos que actúan a nivel musculoesquelético, sobre todo de 2 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ibuprofeno y dexketoprofeno), aumenta significativamente el riesgo de AC en el hijo (OR ajustada 1,14) y, concretamente, el de AC del sistema circulatorio (OR ajustada 1,18). Esto coincide con otros estudios en los que la OR ajustada del conjunto de AC y de AC cardíacas mostraba una asociación perjudicial con el uso de AINE³⁰, aunque también existen otras investigaciones en las que no se evidencia³¹.

El mayor riesgo de AC identificado puede deberse a que uno de los principales efectos adversos de los AINE en el feto es el cierre prematuro del ductus arterioso, provocando una sobrecarga del ventrículo derecho con hipertrofia y dilatación de este, a lo que se le asocia una insuficiencia tricuspídea y un cortocircuito auricular de derecha a izquierda³². Además, la disminución del flujo de la arteria renal y del líquido amniótico revierte cuando se suspende el tratamiento con AINE³³, y estos pueden provocar hipertensión pulmonar y aumento del sangrado cutáneo e intracraneal en el feto, partos más largos y con mayores pérdidas de sangre y anemias más severas en la madre³⁴.

Otra situación se da en la dispensación a embarazadas de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos (sobre todo sulfato ferroso y la combinación de ácido fólico, yoduro potásico y cianocobalamina), ya que se ha observado una disminución significativa del riesgo de AC en el hijo (OR ajustada 0,87). No se ha identificado un efecto protector para ningún grupo de AC en concreto, pese a ser ampliamente conocida la acción preventiva del ácido fólico, asociado con multivitaminas, en las anomalías congénitas del tubo neural³⁵ y en otros grupos de malformaciones³⁶. Además, el hierro es fundamental para prevenir la anemia, ya que durante la gestación retrasa el crecimiento del feto y aumenta la posibilidad de pérdida del bebé, malformaciones genéticas y del sistema nervioso, bajo peso y frecuencia de partos prematuros³⁷.

Al tratarse de un estudio de casos y controles poblacional con recogida de información retrospectiva a partir de fuentes secundarias, se minimizó el sesgo de selección de un estudio no poblacional y el sesgo de información diferencial entre casos y controles de la recogida de información por encuesta de un estudio no poblacional. También se minimizaron los sesgos derivados de las no respuestas.

Una de las limitaciones del proyecto es la calidad de los datos en las fuentes secundarias. En el caso del registro poblacional de AC, por no constar el número de tarjeta sanitaria del 13,1% de las madres no se pudieron integrar los posibles datos de medicación existentes. Y en el caso de GAIA existe un subregistro, ya descrito en otros estudios^{38,39}, al no incluir recetas de medicamentos no financiados por el Sistema Nacional de Salud, medicamentos que no necesitan receta para su dispensación y recetas prescritas por facultativos privados. Además, con los medicamentos de bajo precio existe la posibilidad de que prefieran comprarlos directamente en lugar de conseguir la receta. Este infraregistro no es probable en los medicamentos más caros, que requieran ajustes de dosis o necesiten un mayor control médico³⁸. No obstante, esta fuente de información, con sus limitaciones, nos permite realizar una aproximación del consumo de fármacos en la CV que sería infinitamente más costosa utilizando otras técnicas.

Otra limitación es que se ha considerado la prescripción y la dispensación en GAIA como utilización del medicamento por la embarazada y que no ha sido posible diferenciar la exposición en función del trimestre de embarazo. Además, por el tipo de diseño planteado no se pueden identificar los medicamentos como factores etiológicos inequívocos de las AC, pero sí se puede valorar el riesgo asociado a estos. Para ello se tendrían que considerar otros posibles factores causales (ambientales, genéticos, socioeconómicos, etc.).

No obstante, la monitorización de la prescripción y la dispensación de medicamentos durante el embarazo puede ser utilizada como aproximación del consumo de medicamentos por las gestantes. El disponer de la exposición a medicamentos hace posible la identificación de aquellos fármacos potencialmente teratógenos, permitiendo la identificación de sus asociaciones con las AC tanto como factor de riesgo como protector. Además, servirá como base para establecer pautas de actuación clínicas y administrativas que permitan realizar farmacoterapias individualizadas efectivas y seguras en la gestación, y para iniciar la vigilancia sistemática de los riesgos farmacológicos de las AC a partir de las fuentes utilizadas.

Financiación

Esta investigación ha sido financiada por el Instituto Médico Valenciano, por el proyecto del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI10/01676) y por la Spanish Rare Diseases Registries Research Network (SpainRDR) con el apoyo del International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) y del Instituto de Salud Carlos III (PR11/122).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Martínez-Frías ML. Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas. *Semergen*. 2010;36:135-9.
2. EUROCAT [Internet]. The status of health in the European Union: Congenital malformations [aprox. 2 pantallas]. June 2009 [consultado 17 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/memberreg/>
3. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. En: Posada M, Groft S, editores. *Rare diseases epidemiology. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer Science and Business Media B. V.; 2010. p. 349-74.
4. Graham JM, Shaw GM. Gene-environment interactions in rare diseases that include common birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73:865-7.
5. Martínez-Frías ML. Talidomida: 50 años después. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:25-32.
6. Van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update*. 2010;16:378-94.
7. Clementi M, di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E337-41.
8. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Clementi M. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94:612-9.

9. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:978–85.
10. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2012;23:699–705.
11. Adab N. Birth defects and epilepsy medication. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:833–45.
12. Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LT. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology*. 2008;71:714–22.
13. Watts DH, Huang S, Culnane M, Kaiser KA, Scheuerle A, Mofenson L, et al. Birth defects among a cohort of infants born to HIV-infected women on antiretroviral medication. *J Perinat Med*. 2011;39:163–70.
14. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Lin AE, Browne ML, et al. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension*. 2009;54:63–70.
15. Gentile S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123:266–75.
16. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:51.e1–8.
17. Schwarz EB, Santucci A, Borrero S, Akers AY, Nikolajski C, Gold MA. Perspectives of primary care clinicians on teratogenic risk counseling. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85:858–63.
18. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: A population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1125–32.
19. Dirección General para la Prestación Farmacéutica. GAIA: Gestor Integral de Prestación Farmacéutica. *Boletín Farmacoterapéutico Valenciano*. 2002;1:51–4.
20. EUROCAT [Internet]. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the registration and surveillance of congenital anomalies. [aprox. 2 pantallas]. September 2005 [consultado 23 Jun 2015]. Disponible en: http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1_3instructionmanual
21. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, TX: StataCorp LP; 2011.
22. WHO [Internet]. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013 [aprox. 3 pantallas]. Oslo: WHO; 2012 [consultado 29 Jun 2015]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
23. Baraka M, Steurbaut S, Coomans D, Dupont AG. Determinants of medication use in a multi-ethnic population of pregnant women: A cross-sectional study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014;19:108–20.
24. Bérard A, Sheehy O. La cohorte des grossesses du Québec: prévalences et conséquences de l'utilisation des médicaments durant la grossesse. *Thérapie*. 2014;69:71–81.
25. Wiebe S. Managing women with epilepsy. *BMJ*. 2000;320:3–4.
26. Larrubia Muñoz O, Pérez Domínguez FJ. *Fármacos y embarazo*. Jano. 2010;1762:66–71.
27. Marín GH, Cañas M, Homar C, Aimetta C, Orchuela J. Uso de fármacos durante el período de gestación en embarazadas de Buenos Aires, Argentina. *Rev Salud Publica (Bogotá)*. 2010;12:722–31.
28. Dawn JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:895–902.
29. Caveró Carbonell C, Zurriaga O, Pérez Panadés J, Barona Vilar C, Martos Jiménez C. Variación temporal y distribución geográfica: cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:149–56.
30. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006;77:268–79.
31. Nielsen G, Sorensen H, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001;322:266–70.
32. Chacón Aguilar R, Menéndez Hernando C, Chimentí Camacho P, Franco Sánchez ML, Sánchez Luna M. Hipertensión pulmonar neonatal grave tras ingestión de antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:357–60.
33. Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Bennett PR. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1046–51.
34. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician*. 2009;80:1371–8.
35. López-Camelo JS, Orioli IM, da Graça Dutra M, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, et al. Reduction of birth prevalence rate of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A*. 2005;135:120–5.
36. Richard-Tremblay AA, Sheehy O, Bérard A. Annual trends in use of periconceptional folic acid and birth prevalence of major congenital malformations. *Curr Drug Saf*. 2013;8:153–61.
37. Sacsquispe Contreras S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. *Rev Estomatol Herediana*. 2004;14:54–8.
38. Sanfélix-Gimeno G, Ferreros I, Libro J, Peiró S. Caracterización de la suplementación de folatos en el embarazo a partir de la combinación de sistemas de información sanitaria. *Gac Sanit*. 2012;26:512–8.
39. Grau Rubio MA, Albelda Puig C, Díaz Mondéjar R, García Herrera JL. Utilización de hormona de crecimiento en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2003–2007. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82:711–7.

2.5. Trabajos complementarios

Cavero-Carbonell C, Gras-Colomer E, Guaita-Calatrava R, López-Briones C, Amorós R, Abaitua I, Posada M, Zurriaga O. Consensus on the criteria needed for creating a rare-disease patient registry. A Delphi study. J Public Health (Oxf). 2016; 38: e178-86.

Ante la inminente creación del registro español de ER surgió la necesidad de definir la manera de implementar registros de pacientes en ER orientados a obtener datos de interés para las administraciones públicas, partiendo de objetivos específicos que favorezcan el desarrollo de políticas sanitarias y sociales. Para ello, se llevó a cabo este estudio con la finalidad de definir los criterios de inicio y fomento de un registro de pacientes de ER, definir resultados intermedios y finales, estandarizar métodos de análisis para los objetivos propuestos, y planificar los aspectos necesarios para el desarrollo de estos registros.

Se utilizó el método de consenso Delphi. Se seleccionaron 41 participantes: miembros del proyecto “Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación” (SpainRDR) y representantes del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), asociaciones de pacientes (Federación Española de Enfermedades Raras -FEDER-), Ministerio de Sanidad, Sociedades Científicas, y expertos en información y registros en el ámbito sanitario. Se organizaron 3 rondas de consultas. En la primera se indicó a los consultados que consideraran las propuestas y que, en su caso, ampliaran más los criterios. El cuestionario constaba de 18 preguntas. En la segunda se les solicitó la graduación/clasificación por orden de importancia de los ítems incluidos en la consulta. El cuestionario constaba de 9 preguntas. Y, en la tercera ronda se planteó la discusión global de los ítems más puntuados y el consenso explícito en torno a ellos. Este cuestionario constaba de 9 preguntas. Todos los cuestionarios se elaboraron en Google Docs.

Este método de consenso permitió acordar entre diferentes expertos los criterios específicos (definición de registro de pacientes en el ámbito español, la mejora de la calidad sanitaria como la principal finalidad del registro de pacientes y resultados intermedios -situación clínica, seguimiento y cumplimiento terapéutico- y finales -supervivencia y calidad de vida- que debe incluir) que definen un registro de pacientes en el contexto de las ER y qué características (prevalencia superior a 0,1/10.000, disponer de tratamiento específico y pertenecer al grupo de enfermedades endocrinas y sistema nervioso) deben cumplir las ER para ser incluidas en ellos. Además de utilizarse de base para la creación del registro español de ER, este estudio puede servir de guía para la creación de otros registros de ER.

Consensus on the criteria needed for creating a rare-disease patient registry. A Delphi study

Clara Caveró-Carbonell¹, Elena Gras-Colomer¹, Rosana Guaita-Calatrava²,
Carmen López-Briones³, Rubén Amorós³, Ignacio Abaitua^{4,5,6}, Manuel Posada^{4,5,6},
Oscar Zurriaga^{1,7,8}

¹Rare Diseases Research Area, FISABIO-Public Health, Valencia, Spain

²Public Health Center, Valencia, Spain

³Inequalities Research Area, FISABIO-Public Health, Valencia, Spain

⁴Institute of Rare Diseases Research (IIER), Madrid, Spain

⁵SpainRDR and CIBERER, Madrid, Spain

⁶Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

⁷Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud, Conselleria de Sanitat, Valencia, Spain

⁸Spanish Consortium of Epidemiology and Public Health Research (CIBERESP), Madrid, Spain

Address correspondence to Elena Gras-Colomer, E-mail: gras_ele@gva.es

ABSTRACT

Background Patient registries (PRs) are important tools for public-health surveillance and rare-disease research. The purpose of this study is to identify the most important criteria for the creation of a rare-disease PR that could be used by public-health authorities to develop health policies.

Methods A consensus-development Delphi study was used, with participants selected for their expertise in rare diseases and registries. Participants were asked to complete a questionnaire on the most important criteria for creating PRs. Three rounds were performed.

Results Agreement was reached on half the questions in the first round and on 89% of questions in the final round, with a total expert participation rate of around 60% by the final stage. This study made it possible to reach a broader consensus starting from experts' initial assessment of the features that should be considered for the creation of a rare-disease PR.

Conclusion The consensus method used made it possible to define the characteristics of a PR based on expert opinion within a rare-disease framework. This study may serve as a guide for helping other researchers plan and build a rare-disease PR.

Keywords Delphi technique, expert opinion, rare diseases, registry

Introduction

Rare diseases (RDs) are defined by the European Union (EU) as life-threatening or chronically debilitating diseases with low prevalence (<5/10 000).¹ There are estimated to be between 5000 and 8000 different RDs.² Their low prevalence creates difficulties and problems for RD patients and their families because there is little knowledge in this field and the public and private sectors invest insufficient resources.

A registry is a tool for improving knowledge on RDs³ and consists of a systematic compilation of data for the purpose of healthcare planning, implementation and evaluation in a defined population. Registries differ from one another depending on their target entities, the populations covered, the

type of data collected and their main uses.⁴ The emergence of chronic diseases as a public-health concern initiated an increase in patient registries (PRs) in the 1950s that continues to

Clara Caveró-Carbonell, Researcher of Rare Diseases Research Area
Elena Gras-Colomer, Research Assistant of Rare Diseases Research Area
Rosana Guaita-Calatrava, Research Assistant of Rare Diseases Research Area
Carmen López-Briones, Research Assistant of Inequalities Research Area
Rubén Amorós, Research Assistant of Inequalities Research Area
Ignacio Abaitua, Researcher
Manuel Posada, Researcher
Oscar Zurriaga, Head of Rare Diseases Research Area

this day.⁵ PRs are now considered important tools for public-health surveillance. By enabling the joining of data from different sources—as does RD-Connect⁶—they are proving especially useful in clinical and epidemiological research on RDs.

PRs have been used in recent years for the study of some RDs, such as cystic fibrosis,^{7,8} neurofibromatosis,⁹ spina bifida,¹⁰ juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis¹¹ and oculopharyngeal muscular dystrophy, among others.¹² However, stakeholders in RDs (clinical professional societies, healthcare organizations, private or public research foundations, patients' associations, their families and services) have not used existing systems to create a suitable RD registry.¹³ This could be due to the usual confusion between the concepts of 'PR', 'population-based registry' (PBR) and 'disease registry', although, according to the scientific literature, there are well-established differences. A PBR is characterized by defined populations, whereas a PR addresses specific diseases and does not have completeness as its main objective.^{3,14}

The ideal design and scope of a registry is determined by its intended purpose.¹⁵ It is important to identify key stakeholders and assess feasibility. Once the decision to proceed has been taken, the next essential issues are: setting up a registry team, establishing its governance and oversight plan, defining the scope and rigor needed; and defining the dataset, patient outcomes and target population.¹⁴ Two further basic issues should be considered: the completeness of case ascertainment, and the validity of values for each data point.⁵ First, to minimize these limitations, best-practice methods and processes must be employed.^{16–18} Secondly, multiple data sources are preferable as they help experts to fully understand the natural history of the disease, and guarantee high-quality data.¹⁵

The purpose of this study is to identify RD experts' points of view on the most important characteristics and criteria for the creation of a PR that could be used by public-health authorities to develop health and social policies.

Methods

The aim of this study was to reach a consensus regarding the items necessary for creating a PR. To this end, a qualitative technique—a modified Delphi method—was used to conduct a national survey among RD experts to find out which patient-specific outcomes and features they considered essential for this kind of registry. The Delphi method is an iterative facilitator-led process that can take place without panellists needing to be physically present. Thus, its anonymous nature avoids the problem of 'single influence' in which a study's results are influenced by one individual's replies.^{19–21} The process went through the following stages.

Selecting the panellists

Panellists were recruited either for their experience or their prior participation in RD-related activities. The sample group was composed of 41 multidisciplinary experts. Most of them (18) were representatives of the Spanish Rare Disease Registry Research Network (SpainRDR),^{22,23} which is conducting a national project to create a Spanish RD registry. One expert was from the Centre for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER)—a Spanish network structure promoting clinical excellence in RD; two were experts from the Spanish Rare Disease Federation (FEDER), which brings together more than 200 RD patients' and family associations; five experts work in the Spanish Health Ministry; another five were selected from other scientific associations; four more were experts on health information systems; and the remaining six were experts on disease registries and information systems.

Designing the Delphi items and survey

The questionnaire's objectives, scope and methodology were defined by the study's steering committee, which was composed of the SpainRDR research team. The committee pondered and selected items it considered to be either the most important ones for creating a PR, or those that most commonly cause confusion. These items were previously identified through a literature search in specialist journals, policy documents and websites.^{3,5,13–15,23–29} A modified Delphi was then used that was based on a structured questionnaire that had 18 questions: 7 single-choice, 10 multiple-choice and 1 open question (Appendix 1). Space was provided next to each question to allow participants to add comments.

Preparing and sending the questionnaires to the experts

The study was conducted in three rounds. The questionnaire was built with 'Google Docs' (Google Inc.[®]) and delivered via e-mail. Responses were collected during 30 days, with a reminder being sent 15 days after the first mailing. Responses were anonymized in each round.

In the first round, experts were requested to provide their opinions on the items presented to them. Some questions were found to be controversial and yielded variable responses, so they were reformulated in the second round to clarify their meaning. The multiple-choice questions asked participants to rate each item from the list on a 10-point scale (from 1—least important to 10—most important), and the opinion questions used a 5-point level-of-agreement Likert scale (from 1—strongly disagree to 5—strongly agree). The third round informed respondents of each item's score in the previous

round and engaged them in a general discussion on those questions regarded as controversial, with the objective of reaching a final consensus.

Analysing the Delphi data

After each round a report was written to evaluate the round's results and reformulate questions if necessary. Answers were considered appropriate when chosen by more than 50% of respondents. Answers with a lower percentage were deemed controversial and were included in the following round, to be assessed again by respondents.

In the case of the single- and multiple-choice questions, we obtained absolute frequencies, percentages and their 95% Bayesian credible intervals (95% CI) for the posterior probability of choosing each answer. The Bayesian credible intervals were based on the binomial model for the proportion, with β (0.5, 0.5) prior distribution, and they were chosen from the commonly used confidence intervals due to their better accuracy.³⁰ In the case of the rating-scale questions, we obtained quartiles, sample mean and standard deviation, and 95% Bayesian credible intervals for the mean. The 95% CIs were based on the normal model, with prior joint distribution of the mean and variance proportional to the inverse of the variance.

Results

The first round of the study was conducted in November 2012, with 25 (61%) of the experts surveyed completing the round. The second round took place in January 2013, with 59% of experts participating (24), and the third and final round was performed in February 2013 with the collaboration of 28 experts (68%). Consensus was reached on 50% of responses in the first round and finally on 16 of the 18 questions assessed, as shown in Table 1. Tables 2–4 show the results of the single, multiple-choice and rating-scale questions.

Question 1 of the first round was designed to test experts' level of knowledge regarding the definition of PR. Responses show that 76% of experts agreed that 'PR' and 'PBR' have different meanings, and 68% said the same about 'disease registry' and 'PBR'. The highest discrepancy was observed when defining 'PR' and 'disease registry': there was no consensus for these terms, with 56% of respondents answering that they were almost synonymous but with just a slight difference. A reformulated version of this question was, therefore, carried over into the second round. It assessed the level of agreement on five definitions of PR, with 88% of experts choosing the correct answer (see Table 4), a result that was confirmed in the third round.

Question 3 was an open question meant to collect different opinions that were then turned into a single-choice question

Table 1 Questions with consensus, without consensus and reformulated in each round of the Delphi method

Q	Item	First round	Second round	Third round	Final consensus
		Consensus	Reformulated	Consensus	Consensus
1	Definition of PR		X	X	X
2	Criteria for building and maintaining a registry	X			X
3	Most important characteristic of a disease for it to be included in an RD registry		X	–	–
4	Fundamental purpose of a registry	X			X
5	Type of population that should be included in a registry		X	X	X
6	Preferred geographic area	X			X
7	RDs that are most needed in an PR		X	X	X
8	Key features	X			X
9	Information that must be included in a registry		X	X	X
10	Outcomes that should be included	X			X
11	Intermediate outcomes	X			X
12	Final outcomes	X			X
13	Advantages of an PR		X	X	X
14	Minimum staff that a registry should have	X			X
15	Most appropriate institution for a registry	X			X
16	Entities that provide access to outcomes	X			X
17	Form in which data should be transferred		X	X	X
18	Registry information that should be made public		X	–	–

Q, question; X, yes; –, no.

Table 2 Answers reaching consensus with multiple-choice answers^a

Q ^b	Items; consensus in first round (n ^c = 25)	Freq ^d	Percentage	95% CI ^e
2	<i>Criteria for building and maintaining a registry</i>			
	The need to promote and enhance clinical research	23	92	79.3–99.3
	The need to plan and manage health services	21	84	68.3–95.6
8	<i>Key features</i>			
	Minimum quality criteria	20	80	63.3–93.1
	Ensuring continuity	16	64	45.2–81.1
9	<i>Information that must be included in a registry</i>			
	Sex	23	92	79.3–99.3
	Date of birth	23	92	79.3–99.3
10	<i>Outcomes that should be included</i>			
	Final outcome	22	88	73.6–97.7
	Informed consent	19	76	58.5–90.4
11	<i>Intermediate outcomes</i>			
	Clinical status of patient	14	56	37.1–74.2
	Monitoring of a clinical protocol/guide	10	40	22.3–58.9
12	<i>Final outcomes</i>			
	Survival	23	92	79.3–99.3
	Quality of life related to health	20	80	63.3–93.1
14	<i>Minimum staff that a registry should have</i>			
	Public-health technician/epidemiologist	20	80	63.3–93.1
	Expert group with a strong scientific base	18	72	53.9–87.5
16	<i>Entities that provide access to outcomes</i>			
	Public-health institutions	25	100	98.1–100
	Research projects, regional, national, international	21	84	68.3–95.6

^aThe two highest scoring responses for each question are shown.

^bQuestion.

^cNumber of participants.

^dAbsolute frequencies.

^eBayesian credible intervals.

in the second round, with the following items: disease prevalence, availability or not of treatment, disease specificity, patient age, disability and quality of life, and genetic component. Surprisingly, the option ‘disability and quality of life’ obtained consensus in this round, but not in the third round.

Regarding the type of population to be included in the registry (question 5), experts agreed (68%) on the use of both types (‘reference population’ and ‘managed reference population’). Concerning the types of RD that should be included in a registry (question 7), no consensus was reached in the first round, so the question was completely reformulated

in the three sections of the second round. The following characteristics obtained a consensus in the second round: prevalence above 0.1/10 000 (50%), the availability of a specific orphan drug (67%) and the disease being one of the endocrine, metabolic or nervous system (79%). This question was eventually accepted in the third round.

The items selected by experts as the most important ones for creating a registry (question 9) were date of birth (92%) and sex (92%). Other items also obtained 50–75% scores, however, so in order to reach a broader consensus this question was reformulated into a single-choice question in the next round. The items that came out of the second round as most important were personal health identification (ID) number (33%) and date of birth (25%). These results were confirmed in the third round.

When asked about the benefits offered by a registry (question 13), 50% of experts marked all items as potential benefits, with very similar scores for all of them. This question was, therefore, reformulated in the second round, with each potential benefit being assessed on a 1–5 rating scale. The item that was eventually considered to be most important advantage of a registry was ‘Serves as a tool to locate or identify cases for researchers and patients interested in participating in studies or in clinical or therapeutic trials’.

Question 15 inquired about the most appropriate environment for locating a PR, with the option ‘Health authority’ receiving most of the votes (64%). There was no consensus, however, regarding whether this should be a regional (32%) or a national entity (32%).

The highest discrepancy in results was found in question 17, which dealt with how results should be transferred. No consensus was reached on the type of anonymization that should be used. This question was, therefore, included in the second round, where ‘data anonymization with coded identification’ obtained a 50% score.

Finally, when presented with a list of types of information that a registry should make public (question 18), experts decided in favour of all of them. We, therefore, asked them to rate the items again in the second round and this time ‘Lethality’ was considered the most important one, with a total score of 160 points. In the third round, however, 79% of experts failed to confirm this, so this question ended up being one for which no consensus was obtained.

Discussion

Main study findings

The study showed there was broad agreement among experts on the characteristics that should be considered in the creation of a rare-disease PR, and made it possible to extract different conclusions from their opinions. The consensus method

Table 3 Answers reaching consensus with single choice^a

Q ^b	Items	Freq ^c	Percentage	95% CI ^d
Consensus in first round (n ^e = 25)				
4	<i>Fundamental purpose of a registry</i>			
	Study the natural history of disease	8	32	14.6–48.0
6	<i>Preferred geographic area</i>			
	National	14	56	33.7–70.0
15	<i>Most appropriate institution for a registry</i>			
	Health Administration	16	64	41.0–76.5
Consensus in second round (n = 24)				
3	<i>Most important characteristic of a disease for it to be included in an RD registry</i>			
	Disability and quality of life (hospitalization, interventions etc)	12	50	28.1–64.7
5	<i>Type of population that should be included in a registry</i>			
	Reference population (healthcare or other)	12	50	31.0–69.0
7	<i>RDs that are most needed in a PR</i>			
	a. More than 0.1/10 000 (ex Charcot-Marie)	12	50	30.2–67.9
17	<i>Form in which data should be transferred</i>			
	Anonymized: identification data encoded or no data	12	50	29.4–66.8

^aThe two highest scoring responses for each question are shown.

^bQuestion.

^cAbsolute frequencies.

^dBayesian credible intervals.

^eNumber of participants.

employed enabled experts from different specific fields to reach agreement on the definition of a PR in the context of RDs, as well as on the criteria that a RD should meet in order to be included in such a PR. This study may, therefore, help other researchers to plan, create and manage a PR of RD.

Current knowledge on the subject

Currently, there are so many different concepts about registries, their various purposes and different uses that making an inventory, and standardizing or prescribing good PR design features is a very complicated matter.¹⁵ Nevertheless, efforts toward this end are under way, such as the European recommendations,³¹ or the Italian^{27,28} and Spanish RD groups.²³

What this study adds

The study obtained agreement on half the questions in the first round and on 89% of questions by the final round. Considering the usual participation rates for online health-related questionnaires, these are very adequate results.^{32,33} They may have been due to the use of online tools, which

improved response time and allowed participants to answer from any location. Participation exceeded 50% in all three rounds, with the highest rate being attained in the last round. The number of participants seems appropriate; it was high enough to provide a variety of opinions while still limited enough to minimize the risk of noise. In addition, professionals came from an optimal range of backgrounds, which translated into a wide variety of points of view.

There was some initial confusion surrounding the terms 'PR' and 'disease registry', but agreement was eventually reached on a definition of PR. The definition adopted was that provided by the Agency for Healthcare Research and Quality,¹³ which is the most widely accepted one.^{4,25,26}

In the opinion of the experts consulted, a registry should help promote and enhance clinical research, and it should always be created using well-established quality criteria. The conclusions from the workshop on PRs for RDs³⁴ suggested that data quality should be ensured by the use of focused data management, and that physicians should be convinced of the importance of a registry. In the same way, the Italian RD

Table 4 Answers reaching consensus with a graduation response^a

Q ^b	Items; consensus in second round (n ^c = 24)	Mean	SD ^d	95% CrI ^e
1	<i>Definition of PR (1–5 scale)</i>			
	'Organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and other) to evaluate specific outcomes in a population defined by a particular disease, condition, or exposure, and that serves a predetermined purpose, whether scientific, clinical or political'	4.2	0.9	3.8–4.6
	'Health information system constituted by a file of documents that contain uniform individual information and which is collected in a comprehensive and systematic way to meet a predetermined purpose'	3.7	1.0	3.3–4.2
13	<i>Advantages of a PR (1–5 scale)</i>			
	Serves as a tool to locate or identify cases for researchers and patients interested in participating in studies or in clinical or therapeutical trials.	4.0	1.0	3.6–4.5
	Connects registries with other databases to provide a complete overview of the disease and to obtain additional results	3.3	1.4	2.7–3.9
18	<i>Registry information that should be made public (1–10 scale)</i>			
	Lethality	6.7	3.0	5.4–8.0
	Frequency of pathology	6.5	3.5	5.0–8.0

^aThe two highest scoring responses for each question are shown.

^bQuestion.

^cNumber of participants.

^dStandard deviation.

^eBayesian credible intervals.

registry²⁷ performed an assessment of data-collection completeness and consistency to improve the quality of results.

Experts also stated that the two main objectives of a registry are to 'study the natural history of the disease' and to 'assess the safety, effectiveness and quality of medical treatment', with no agreement on which is the more important one. This lack of consensus suggests that there may be more plausible options, and the literature does, indeed, show very different possible aims for an RD registry.¹⁵ A questionnaire on the current situation of RD registries²⁸ indicates that 'epidemiological and clinical research' is the main aim of registries in Europe, a result in line with the recommendations of the EU Committee of Experts on RDs (EUCERD).³¹

The national scope was considered the best option for an RD registry. In 2005,³⁵ only 29% of healthcare registries in Spain covered the whole of the nation, while currently 61% of registries in Europe are national.²⁸ Data are usually collected in regional areas but information is then transferred to a national registry, such as the Italian RD Registry.²⁷ The EUCERD³¹ recommendations do not specify what area a registry should cover, but data collections need to be as much internationally interoperable as possible. Also, in line with the literature, RD registries should be managed by national health authorities²⁹ and supervised by public-health technicians or epidemiologists.¹⁵

Results showed that experts thought that the common dataset of a registry should contain patients' ID numbers and dates of birth. These results coincide with other authors' proposals.²⁷ Experts also concluded that the inclusion of a specific RD in a registry should be based on its prevalence (>0.1/10 000), the availability of orphan drugs for its treatment, and the disease being one of the endocrine, metabolic or nervous system.

The experts agreed on the need to request patients' informed consent and to anonymize all data. Similarly, the EUCERD³¹ recommendations require informed consent and state that patients' identities should be kept as confidential and secure as possible. Currently, only 10.8% of European registries use irreversible anonymization; 47.6% use reversible anonymizing and 41.5% use identifiable data. In addition, 33% of registries do not request patients' informed consent.²⁸ More efforts should, therefore, be made to improve data protection.

Our study identified two items that experts disagreed on. The first item was the most important characteristic of a disease for it to be included in an RD registry (question 3), which experts first identified as 'disability and quality of life', but by the final round there was no longer a consensus; a possible explanation for this could be that it is difficult to choose a single item that determines whether a disease should be

included in a registry. The second source of disagreement was the type of registry information that should be made public, probably because most experts considered it important to disseminate all available information.

Limitations of this study

This study on RD was conducted at the national level, with all the inherent limitations; a supranational study would very probably be of greater interest.

Concerning the Delphi method used, it provides a specific view of the study's subject matter and could be useful for implementing measures to improve rare-disease PRs.^{19,21,36} There is, however, no cut-off point for the level of consensus achieved. The literature sets the cut-off point at somewhere between 50 and 80% agreement.³⁷ Since this is the first consensus study on RD characteristics for a PR, we took our own decision to set the cut-off point at 50%. We aimed to identify the most important characteristics and not focus on a single item for each question. The Delphi method also has an obvious inherent limitation: results are highly dependent on panel composition. We, therefore, endeavoured to gather a heterogeneous and multidisciplinary expert group with representatives from various kinds of institutions and organizations in an anonymous process that made it impossible to identify the characteristics of the experts participating in each round.

Supplementary data

Supplementary data are available at *PUBMED* online.

Acknowledgements

The authors would like to thank all the experts involved in the study: Aldana Espinal JM (Andalusian Health Department, Spain), Arribas F (Social Welfare, Health and Family Department of Aragon, Spain), Margolles Martins M (General Director of Planning, Management and Health Innovation, Asturias Health Department, Spain), Santana M (Canary Island Health Department, Spain), García Ribes M (Coordinator of the Clinical Genetics and Rare Diseases Group, Family and Community Medicine Spanish Society, Spain), Gutiérrez Ávila G (Epidemiology Service, Castilla-La Mancha Health Department), Vega Alonso T (Observatory of Public Health Department in Castile and Leon, Spain), Álamo Sanz R (Observatory of Public Health Department in Castile and Leon, Spain), Josep Jiménez Villa (Head of the Division of Health Assessment Department, Catalonia, Spain), Ramos Aceitero JM (Epidemiology Unit, Consumer and Community Health Department, Government of Extremadura, Spain), Navarro Fernández-Balbuena C (Department of Pathology and Neuropathology, Galician Health Department;

Spain), Galmés Truyols A (Medical Epidemiologist at Public Health in Balearic Islands, Spain), Astray Mochales J (Department of Epidemiology, Directorate of Health Promotion and Prevention, Ministry of Health, Region of Madrid, Spain), Palomar Rodríguez J (Department of Social and Health Planning, Pharmacy and Citizen. Ministry of Health and Social Policy, Region of Murcia, Spain), Ardanaz E (Public Health Institute of Navarra), Izarzugaza MI (Registry and Health Information Service, Department of Health, Basque Government, Spain), Ramalle Gómara E (Epidemiology and Health Prevention Service, Department of Public Health, La Rioja), Posada M (Institute of Rare Disease Research Director, Carlos III Health institute) [all of them representatives of the Spanish Rare Disease Registry Research Network (SpainRDR)]; Millán JM [Centre for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER), Spain]; Sánchez de Vega R (Spanish Federation of Rare Diseases-FEDER); Peña-Rey I (Spanish Health Ministry); Álvarez Bartolomé M (Spanish Health Ministry); Romero A (Spanish Health Ministry); Soler P (Spanish Health Ministry); Martínez M (Spanish Health Ministry); Sorlí JV (Spanish Society of Family and Community Medicine); Caballero MT (Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology); Lara Gallego B (Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery); Dulin E (Spanish Association of Neonatal Screening); Moreno Galdó A (Spanish Society of Pulmonology Pediatric); García-León J (Health Technology Assessment Agency, Andalusian Regional Government); Navarro C (Epidemiology Department, Health Regional Department, Region of Murcia); García A (Health Department, Catalonia); Pedro Serrano (Assessment and Planning Service, Canary Islands Health Service); Saracho Rotaache R (Nephrologist, Spanish National Renal Registry); Vives JL (Haematologist, ENERCA project); Arpa J (Neurologist, Ataxias and paraparesias Study Committee); Abad Sazatornil MR (Hospital Pharmacist, Orphan Drugs); Galán E (Maternal and Children's Hospital Infanta Cristina, and School of Medicine, Genetics); Sanjurjo Crespo P (Metabolism Laboratory, Hospital de Cruces, Baracaldo, Paediatrician). This work was presented orally at the XXXI Scientific Meeting of the Spanish Society of Epidemiology and XV Congress of the Spanish Society of Public Health and Health Administration, in Granada, September 2013, with the title 'Consensus on the Development of a Patient Registry in Rare Diseases. The Experience of the SpainRDR Project'.

Funding

This work was funded by the Carlos III Health Institute, within the call for research proposals of the International

Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), through the Spanish Rare-Disease Registries Research Network (SpainRDR).

References

- 1 Montserrat Moliner A, Wáligóra J. The European Union policy in the field of rare diseases. *Public Health Genomics* 2013;**16**:268–77.
- 2 Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare diseases: Europe's challenges COM (2008) 679 final. Brussels. November 2008. http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf (23 December 2014, date last accessed).
- 3 Drolet BC, Johnson KB. Categorizing the world of registries. *J Biomed Inform* 2008;**41**:1009–20.
- 4 Lim T-O, Goh A, Lim Y-N *et al*. Review article: use of renal registry data for research, healthcare planning and quality improvement: what can we learn from registry data in the Asia-Pacific region? *Nephrology* 2008;**13**:745–52.
- 5 Goldberg J, Gelfand HM, Levy PS. Registry evaluation methods: a review and case study. *Epidemiol Rev* 1980;**2**:210–20.
- 6 Thompson R, Johnston L, Taruscio D *et al*. RD-Connect: an integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research. *J Gen Intern Med* 2014;**29**(Suppl 3):S780–787.
- 7 Kerem E, Viviani L, Zolin A *et al*. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *Eur Respir J* 2014;**43**:125–33.
- 8 Viviani L, Zolin A, Mehta A *et al*. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry: valuable lessons learned on how to sustain a disease registry. *Orphanet J Rare Dis* 2014;**9**:81.
- 9 Johnson KJ, Hussain I, Williams K *et al*. Development of an international internet-based neurofibromatosis Type 1 patient registry. *Contemp Clin Trials* 2013;**34**:305–11.
- 10 Thibadeau JK, Ward EA, Soe MM *et al*. Testing the feasibility of a National Spina Bifida Patient Registry. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;**97**:36–41.
- 11 De Blic EA, Augustine EF, Marshall FJ *et al*. Methodology of clinical research in rare diseases: development of a research program in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL) via creation of a patient registry and collaboration with patient advocates. *Contemp Clin Trials* 2013;**35**:48–54.
- 12 Daneshvari S, Youssof S, Kroth PJ. The NIH Office of Rare Diseases Research Patient Registry Standard: A report from the University of New Mexico's Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Patient Registry. *AMLA Annu Symp Proc* 2013;**2013**:269–77.
- 13 Gliklich RE, Champion DM, Leavy MB. *Developing a Registry of Patient Registries: Options for the Agency for Healthcare Research and Quality*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm> (10 October 2014, date last accessed).
- 14 Gliklich R, Dreyer N, Leavy M, eds. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*, 3rd edn. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm> (10 October 2014, date last accessed).
- 15 Richesson R, Vehik K. Patient registries: utility, validity and inference. In: de la Paz MP, Groft SC (eds). *Rare Diseases Epidemiology*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Netherlands: Springer, 2010, 87–104. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-481-9485-8_6 (15 October 2014, date last accessed).
- 16 Arts DGT, De Keizer NF, Scheffer G-J. Defining and improving data quality in medical registries: a literature review, case study, and generic framework. *J Am Med Inform Assoc JAMIA* 2002;**9**:600–11.
- 17 Clinical Data Interchange Standards Consortium. 2015. <http://www.cdisc.org/> (02 April 2015, date last accessed).
- 18 Richesson RL, Shereff D, Andrews JE. Standardization of Questions in Rare Disease Registries: the PRISM Library Project. *Interact J Med Res* 2012;**1**:e10.
- 19 De Villiers MR, de Villiers PJT, Kent AP. The Delphi technique in health sciences education research. *Med Teach* 2005;**27**:639–43.
- 20 Dalkey NC. The Delphi Method. 1969. http://www.rand.org/pubs/research_memoranda/RM5888.html (10 October 2014, date last accessed).
- 21 Dalkey NC, Brown BB, Cochran S. *The Delphi Method: An Experimental Study of Group Opinion*, by N. C. Dalkey. Santa Monica, California: The RAND Corporation, 1969.
- 22 Instituto de Salud Carlos III. SpainRDR Spanish Rare Disease Registries Research Network. <https://spainrdr.isciii.es/es/Paginas/default.aspx> (21 November 2014, date last accessed).
- 23 De la Paz MP. *National Rare Disease Registries: Overview from Spain*. *Orphanet J Rare Dis* 2014;**9**(Suppl 1):O8.
- 24 Black N. Developing high quality clinical databases. *BMJ* 1997;**315**:381–2.
- 25 Forrest CB, Bartek RJ, Rubinstein Y *et al*. The case for a global rare-diseases registry. *Lancet* 2011;**377**:1057–9.
- 26 Dreyer NA, Garner S. Registries for robust evidence. *JAMA* 2009;**302**:790–1.
- 27 Taruscio D, Kodra Y, Ferrari G *et al*. The Italian National Rare Diseases Registry. *Blood Transfus Trasfus Sangue* 2014;**12**(Suppl 3):s606–613.
- 28 Taruscio D, Gainotti S, Mollo E *et al*. The current situation and needs of rare disease registries in Europe. *Public Health Genomics* 2013;**16**:288–98.
- 29 Rubinstein YR, Groft SC, Bartek R *et al*. Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: rare disease-HUB (RD-HUB). *Contemp Clin Trials* 2010;**31**:394–404.
- 30 Ross TD. Accurate confidence intervals for binomial proportion and Poisson rate estimation. *Comput Biol Med* 2003;**33**:509–31.
- 31 EUCERD Core Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection. European Union committee of experts on rare diseases (EUCERD); 2013. http://www.eucerd.eu/?page_id=13 (22 November 2014, date last accessed).
- 32 Aerny Perreten N, Domínguez-Berjón MF, Astray Mochales J *et al*. Response rates in three opinion surveys performed through online questionnaires in the health setting. *Gac Sanit SESPAS* 2012;**26**:477–9.

- 33 Debin M, Souty C, Turbelin C *et al.* Determination of French influenza outbreaks periods between 1985 and 2011 through a web-based Delphi method. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013;**13**:138.
- 34 Wrobel PE. *Need for Data Collection to Increase Knowledge on Rare Disorders and Optimize Disease Management and Care*. Brussels; 2009. <http://www.epposi.org/images/stories/publications/rare-diseases/2009/Registries2009final.pdf> (25 November 2014, date last accessed).
- 35 Imaz Iglesia I, Aibar Remón C, González Enríquez J *et al.* Characteristics of 107 Spanish healthcare registries and evaluation of the utilization thereof. *Rev Esp Salud Pública* 2005;**79**:17–34.
- 36 Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;**311**:376–80.
- 37 Keeney S, Hasson F, McKenna H. Consulting the oracle: ten lessons from using the Delphi technique in nursing research. *J Adv Nurs* 2006;**53**:205–12.

Cavero-Carbonell C, Vinkel-Hansen A, Rabanaque-Hernández MJ, Martos Jiménez C, Garne E. Fetal exposure to Montelukast and congenital anomalies – a population based study in Denmark. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016. Pendiente de ser publicado. Aceptado el 20 de Diciembre de 2016.

El 50% de las gestantes consumen al menos un medicamento pese a los potenciales riesgos que tienen. Sólo en los casos en que la madre tiene una patología de base que sin control puede ser más peligrosa que el propio fármaco (como en el caso de las asmáticas) se aconseja el tratamiento. En concreto, el fármaco Montelukast está aprobado como tratamiento adyuvante del asma en embarazadas pero hasta el momento no se han determinado sus posibles riesgos de AC. Por ello, se realizó un estudio cuyo objetivo fue identificar las diferencias existentes en los resultados del embarazo, incluyendo las anomalías congénitas, en mujeres danesas cuyo embarazo finalizó entre 1998 y 2009, en función de su exposición al antiasmático Montelukast.

Se realizó un estudio transversal observacional. Se seleccionaron del Registro Danés de Nacimientos los embarazos que terminaron entre 1998 y 2009 y del Registro Danés de Pacientes las IVE y abortos espontáneos del mismo periodo. Se excluyeron los embarazos múltiples y los de menos de 12 semanas. La exposición al Montelukast se obtuvo del Registro Danés de Prescripciones. El periodo de exposición considerado fue desde los tres meses antes de la última menstruación hasta el final del primer trimestre de embarazo. Se estudiaron cuatro grupos de embarazadas: 1) mujeres con prescripción de Montelukast, 2) mujeres con prescripción de Montelukast y otros antiasmáticos, 3) mujeres con prescripción de otros antiasmáticos y 4) mujeres sin prescripción de algún tipo de antiasmáticos.

Se identificaron un total de 754.300 embarazos simples con edad gestacional superior a 12 semanas: 401 embarazos sólo tuvieron prescripción del Montelukast, 426 embarazos tenían prescripción de Montelukast y otros antiasmáticos, 24.878 tuvieron sólo prescripción de otros antiasmáticos y 728.595 no tuvieron prescripción de Montelukast ni otros antiasmáticos.

Se encontraron diferencias significativas entre grupos para las siguientes características maternas: estatus marital, paridad, año de embarazo, diagnóstico hospitalario de asma y educación materna. El grupo de embarazadas con prescripción sólo de Montelukast para el tratamiento del asma, se caracterizó por tener hijos con peso y edad gestacional al nacimiento más bajos y hospitalizaciones más largas, mayor número de IVE y más casos de embarazadas con preclampsia, diabetes gestacional y cesárea.

No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de AC entre los grupos de embarazadas. En los grupos con prescripción de Montelukast se identificaron 50 AC en 33 nacidos vivos y 3 IVE producidas por malformaciones fetales.

En conclusión, las mujeres en tratamiento sólo con Montelukast presentaron mayor riesgo de nacimientos pretérmino y de complicaciones maternas, pero dado el diseño del estudio no se pueden atribuir al efecto de la medicación, sino que podría haber otras causas como el efecto en sí del asma o tamaño de los grupos. No se identificó ningún aumento de riesgo de AC pero se deberán realizar estudios con mayor número de embarazadas para confirmar la ausencia de riesgo identificada.

Fetal exposure to Montelukast and congenital anomalies – a population based study in Denmark.

Journal:	<i>Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Original Research Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Cavero-Carbonell, Clara; Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research in the Valencian Region, Rare Diseases Research Unit Hansen, Anne Vinkel; University of Copenhagen, Department of Public Health Rabanaque-Hernández, M ^a José; University of Zaragoza, Department of Microbiology, Preventive Medicine and Public Health Martos, Carmen; Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research in the Valencian Region, Rare Diseases Research Unit Garne, Ester; Hospital Lillebaelt, Pediatric Department
Key Words:	Montelukast, Pregnancy, Asthma, Denmark, Congenital anomalies

SCHOLARONE™
Manuscripts

View

ABSTRACT**Background:**

The objective was to study pregnancy outcomes between groups of Danish women, with pregnancy ending between 1998-2009, according to their exposure to Montelukast.

Methods:

Cross-sectional observational study in Danish women, selecting live births and stillbirths (Birth Registry) and spontaneous abortions and induced terminations (Patient Registry).

Montelukast exposure was obtained from the Prescription Registry (ATC code R03DC03). Exposure period was from three months before the last menstrual period until the end of the first trimester. Four groups were studied: 1) women with prescription for Montelukast, 2) women with prescription for Montelukast and other anti-asthmatic medications, 3) women with prescription for other anti-asthmatic medications, 4) women without prescription for any anti-asthmatic medications.

Results:

A total of 754,300 singleton pregnancies (> 12 weeks) were identified: 401 pregnancies in group 1, 426 pregnancies in group 2, 24,878 in group 3 and 728,595 in group 4.

Risk of preterm birth, maternal preeclampsia and gestational diabetes was increased for pregnancies exposed to Montelukast. No significant differences were found for the risk of major congenital anomalies (CA). Adjusted odds ratio for CA was 1.4 (95% CI 0.9-2.3) for the group 1 and 1.0 (95% CI 0.6-1.8) for group 2.

Conclusions:

Pregnant women with prescriptions for Montelukast had a higher risk of preterm birth and maternal complications. These risks are known to be associated with maternal asthma, No increased risk of CA was found. Further analysis including more exposed pregnancies will be needed in order to determine the risk of specific CA.

Key words:

Montelukast, Pregnancy, Asthma, Denmark, Congenital anomalies.

INTRODUCTION

Asthma is the most common chronic disease among young women and it may complicate pregnancy. The prevalence of asthma has been increasing world-wide and approximately 4–8% of pregnant women carry a diagnosis of asthma (Rocklin, 2011; Osur, 2005). Evidence suggests that there is a two-sided relationship: asthma can impact the outcome of pregnancy and, conversely, the pregnancy may alter the clinical asthma status of the woman (Rocklin, 2011; Yawn and Knudtson, 2007; Enriquez et al., 2007; Calderwood and Nelson-Piercy, 2005).

The ultimate goal of asthma therapy in pregnancy is maintaining adequate oxygenation of the fetus by preventing hypoxic episodes in the mother. The management of asthma can be summarized in four categories: assessment and monitoring, education of patients, control of factors contributing to severity, and pharmacologic therapy (Namazy and Schatz, 2006). Concerning this last category, asthma management during pregnancy should continue to include the medication that gives the best control of the asthma symptoms. It is difficult to predict how a woman's asthma will act during pregnancy. For about one third of women, symptoms will improve during pregnancy, another one third will have no change in asthma symptoms, and for a final one third of women the asthma severity (or symptoms) will increase (Organization of Teratology Information Specialists, 2010; Namazy and Schatz, 2011; Charlton et al., 2013).

Poorly controlled asthma poses substantial risks to both maternal and fetal health, including increased risk of congenital anomalies (Nelsen et al., 2012). Some studies have suggested an increased risk for congenital anomalies (cleft lip with or without cleft palate, congenital heart defects, esophageal atresia, anorectal atresia, gastroschisis, omphalocele and hipospatias) while others have not (Organization of Teratology Information Specialists, 2010; Blais and Forget, 2008; Blais et al., 2010; Källén and Oalsson, 2007; Murphy et al., 2013; Tata et al., 2008; Eltonsy et al., 2011; Garne et al., 2015).

Prospective and retrospective studies have confirmed that severe or uncontrolled asthma during pregnancy may result in adverse maternal and fetal outcomes. Increased maternal complications, including preeclampsia, gestational diabetes, preterm labour, vaginal haemorrhage, placenta previa, and caesarean delivery, have been described. Adverse fetal outcomes include increased risk of perinatal mortality, intrauterine growth restriction, preterm birth, and low birth weight, have also been identified (Rocklin, 2011; Organization of Teratology Information Specialists, 2010; Namazy and Schatz, 2011; Gluck and Gluck, 2005; Schatz et al., 2006; Bakhireva et al., 2005).

An inadequate asthma control is expected to pose a higher risk to fetal health than do asthma medications during pregnancy. Current asthma and obstetric guidelines recommend the continuous use effective medication therapy to control asthma (Yawn and Knudtson, 2007; Nelsen et al., 2012). The United States guidelines (NAEPP Expert Panel, 2007) for the management of asthma during pregnancy recommend a stepwise approach to treatment with the goal of maintaining control of maternal asthma. The British Thoracic Society guidelines (British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014) clearly states that medical treatment is identical for pregnant and non-pregnant women and oral steroids should be given in appropriate doses if clinically indicated.

Differences in relation to the specific anti-asthmatic medications that were most commonly prescribed before, during and after pregnancy in different regions of Europe were observed (Charlton et al., 2016). There are many different medications for treatment of asthma and there are studies that evaluate the risk of use the first line treatment during

1 pregnancy (Dombrowski et al, 2004; Norjavaara and de Verdier, 2003; Breton et al., 2010; Blais et al., 2009) but other
2 asthma medications are less well studied in pregnant women.
3

4 The leukotriene modifiers, including the receptor antagonists Montelukast, are currently approved for the
5 treatment of asthma. These anti-inflammatory agents protect against bronchoconstriction, reduce asthma symptoms and
6 exacerbations, and improve pulmonary function in patients with mild to moderate persistent disease (Gluck and Gluck,
7 2005).
8

9
10 There are clinical studies on these medications, but most of them are in asthmatic children or comparison studies
11 with other anti-asthma medications (Wahn and Dass, 2008; Knorr et al., 2001; Maspero et al., 2008; Kondo et al., 2006).
12 The leukotriene receptor antagonists are considered an alternative to inhaled corticosteroids but not the preferred
13 treatment for persistent asthma during pregnancy because of limited knowledge about safety data during pregnancy
14 (Yawn and Knudtson, 2007; Namazy and Schatz, 2011). There is one study that supports their safety during pregnancy
15 (Bakhireva et al., 2007) and another study of Montelukast-exposed pregnancies found no increase in baseline rate of
16 major congenital malformations (Sarkar et al., 2009). A case report of a limb reduction defects after exposure to
17 Montelukast was found but a response using data from insurance claims in United States could not confirm the suspicion
18 of an increased risk (Nelsen et al., 2012).
19
20
21
22
23

24 The main objective of this study is to determine whether the treatment of asthma with Montelukast only in
25 pregnant women has different pregnancy outcomes and complications compared to treatment with Montelukast and other
26 anti-asthmatic medication at the same time, treatment with other anti-asthmatic medications alone and compared to no
27 use of anti-asthmatic medications, in a national population based register study.
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

MATERIAL AND METHODS

The study was a cross-sectional observational epidemiological study on data obtained from Danish registries (Thygesen et al., 2011). The data sources for the study were the Danish Medical Birth Registry (Knudsen and Olsen, 1998), the Danish National Patient Register (Lynge et al., 2011) and the Danish National Prescription Registry (Kildemoes et al., 2011). Data from these three databases were linked in Statistics Denmark using the unique personal identification number (known as the CPR).

Firstly, all pregnancies reaching at least 12 weeks of gestation recorded in the Danish registries with a pregnancy end between 1998 and 2009 were selected: live births and stillbirths (pregnancy loss after 28 weeks of gestation) from the Danish Medical Birth Registry and induced terminations and spontaneous abortions from the National Patient Register. Multiples pregnancies for live births and stillbirths were excluded. For abortions and terminations it was unknown in the database if it was a single or a multiple pregnancy.

In order to be able to follow the pregnancy in the prescription registry, the study was restricted to pregnancies where the woman had been living in Denmark for one year before last menstrual period and one year after pregnancy. The date of last menstrual period was estimated via gestational age, but where gestational age was missing, last menstrual period was set to pregnancy end date minus 280 days for live births, 252 days for stillbirths, 62 days for spontaneous abortions and 108 days for induced terminations (for those that were coded to take place after 12 weeks of gestation).

Secondly, Montelukast exposure was defined as the woman having redeemed a prescription for Montelukast (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System -ATC- code R03DC03) (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012) at a pharmacy in the time span from three months before last menstrual period to end of first trimester. The exposure was determined using data from the Danish National Prescription Registry.

The pregnancy outcomes of the women exposed to Montelukast without a prescription for other anti-asthmatic medications in the same time period were compared to those of women with a prescription for Montelukast and other anti-asthmatic medications (ATC code R03) in the period from three months before last menstrual period to end of first trimester.

Two more groups for comparison were defined, one consisting of pregnancies to women without Montelukast prescription but with a prescription for other anti-asthmatic medications and the other one formed by pregnancies to women who did not receive a prescription for Montelukast or for any other anti-asthmatic medications, in the exposure period of interest.

The pregnancy outcomes studied for the fetus were: birth outcome -live birth, stillbirths, induced terminations, spontaneous abortion after 12 weeks-, birth weight (live and still births only), gestational age (live and still births only), period of hospitalization (live births), death in the first year of life (live births), sex (live births) and congenital anomalies. Congenital anomaly was defined according to the EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies) criteria with minor anomalies excluded (Boyd et al., 2011). For this study also infants with a code for hip dislocation were excluded. The outcomes studied for the mother were: maternal diagnosis with preeclampsia (codes O10-O15 in ICD10), gestational diabetes (code O24 in ICD10), vaginal haemorrhage (codes N938, N939 in ICD10), placenta praevia (code O44 in ICD10) and caesarean delivery (emergency and planned).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Moreover, other variables of the mother that may act as confounding factors in the relationships were studied. Those variables were: education, smoking during pregnancy (not available for terminations and pregnancy losses before 28 weeks of gestation), age at pregnancy end (calculated from mother’s day of birth), parity, pregnancy year and hospital diagnosis of asthma.

Finally, using the statistical program SPSS (version 19) , the frequencies of maternal characteristics, pregnancy outcomes and complications, and congenital anomalies among live born children for the four studied groups were identified and the significant differences were compared with the Pearson Chi-square test. Furthermore, odds ratio for congenital anomaly with exposure to asthma medications, Montelukast, and both were computed by logistic regression, adjusted for period and maternal age, education and parity, among live born infants with no missing covariate information.

For Peer Review

RESULTS

A total of 1,055,649 pregnancies with pregnancy end between 1998 and 2009 were identified. After exclusion of 17,164 multiple pregnancies, 283,821 pregnancies with gestational age less than 12 weeks and 364 pregnancies with a prescription of Montelukast outside the defined exposure period, there were 754,300 single pregnancies with gestational age more than 12 weeks to be included in the study (Figure 1).

For 827 pregnancies, the woman had a prescription for Montelukast in the period of interest. Hereof, 426 had prescriptions for other asthma medications as well, and 401 were exposed only to Montelukast. Of the 753,473 pregnancies not exposed to Montelukast, 24,878 had a prescription for another asthma medication, and the remaining 728,595 ("Population group") had no prescription for anti-asthmatics in the period of interest (Figure 1). Overall 0.1% of pregnant women had a prescription for Montelukast (half of them alone and the other half with other anti-asthmatic medication), 3.3% had prescriptions for other asthma medication and 96.6% of pregnant women had no prescriptions for anti-asthmatic medications.

The maternal characteristics for the four groups are presented in Table 1. The pregnancies in the "Montelukast group" were significantly more likely to be the first pregnancy, to have a hospital diagnosis for asthma and to take place in the most recent years than the "Population group" and the "Other asthma medications group". There were also statistically significant differences in education with more mothers in the "Montelukast group" with basic education compared to the "Population group".

The pregnancy outcomes and complications for the four studied groups are described in Table 2. Babies born to mothers in the "Montelukast group" had significantly lower birth weight, lower gestational age and longer period of hospitalization both neonatally and from 1 month to one year of age compared to infants from the "Population group" and the "Other asthma medication group". Mothers in the "Montelukast group" had more diagnoses of preeclampsia and gestational diabetes and more often gave birth by emergency caesarean section ($p < 0.0001$ to $p = 0.044$).

Rate of congenital anomalies was 4.2% in the "Montelukast only" group and 2.9% in the "Population group", not statistically different. Adjusted odds ratio for major congenital anomaly was 1.4 (95% CI 0.9-2.3) for the group 1 (Table 3). In addition to the 16 live births with congenital anomalies in the "Montelukast group", there were three terminations of pregnancy for fetal anomaly. There were no terminations for fetal anomaly in the "Montelukast and Other asthma medications group". Case lists describing the major congenital anomalies are seen in Table 4. The most common subtype was congenital heart defects by representing the 32.6% of major congenital anomalies identified.

DISCUSSION

This is one of the first studies about Montelukast and this national population based study captured over 755,000 pregnancies between 1998 and 2009. The study was based on prescription data for asthma medications during pregnancy and prescription information was recorded independently by the prescriber or pharmacist, removing maternal recall bias. Our study showed that 0.1% of pregnant women in Denmark had a prescription for Montelukast (half of them alone and the other half with other anti-asthmatic medication), 3.3% had prescriptions for other asthma medication and 96.6% of the pregnant women did not have any prescription for use anti-asthmatic medications in the defined exposure period.

These findings are comparable to other study in European countries, where the prescriptions for a leukotriene receptor antagonist (like the Montelukast) during pregnancy ranged from 0.04% to 1.14. Moreover, all the European regions saw some decline in the level of leukotriene receptor antagonist prescribing during pregnancy (Charlton et al., 2016). This may be due to concerns about using medications during pregnancy and the pregnant women therefore consider discontinuation. Almost 30% of women with asthma stop controller therapy, when they become pregnant and a reduced use of asthma medication during the first trimester of pregnancy has been reported (Zetstra-van der Woude et al., 2013). This can lead to poor control of the asthma disease and increase risk for exacerbations, along with maternal and neonatal complications. However, studies about cessation of asthma medication in pregnancy are limited (Zetstra-van der Woude et al., 2013; Enriquez et al., 2006).

The significantly different maternal characteristics identified in the pregnancies in the “Montelukast group” with younger maternal age and more first pregnancies are probably due to fact that the Montelukast became commercially available in the late 90s. In addition, for the higher proportions with a hospital diagnosis for asthma maybe because Montelukast is recommended for cases with persistent and more severe asthma (Organization of Teratology Information Specialists, 2010). Our study also showed a higher risk for maternal preeclampsia and gestational diabetes in the group exposed to Montelukast only compared to the “Population group”. These complications have been described as risk factors for maternal asthma (Rocklin, 2011) and may not be related to the medication exposure. This conclusion is strengthened by the gradual increase in proportion of pregnancies with preeclampsia with 3.7% in the population group, 4.4% in “Other asthma medication” group, 6.8% in “Montelukast and other asthma medication” group to 7.2% in the “Montelukast only” group. Same increase in percentage for exposure groups are seen for gestational diabetes (Table 2). The increased risk of preterm birth, low birth weight and neonatal hospitalisations have also been found to be risk factors for pregnancies with maternal asthma (Rocklin, 2011; Murphy et al., 2013).

Our study found no statistically significant difference in risk of major congenital anomalies between “Montelukast group” and the other groups. OR for “Other asthma medications” was 1.1 (95%CI 1.0-1.2), which is almost the same as found in a meta-analysis (OR 1.11 (95%CI 1.02-1.21) (Murphy et al., 2013) and in a recent EUROmediCAT study (OR 1.21 (99%CI 1.09-1.34) (Garne et al., 2016). Number of anomalies in the two groups exposed to Montelukast are rather small and the statistical power limited. The most common type of major congenital anomalies identified in the two groups exposed to Montelukast was congenital heart defects (CHD) (32.6%). CHD is the most frequent group of anomalies and account for approximately one third of all major congenital anomalies (Boyd et al., 2011). It must be noted that our study did not have sufficient statistical power to look at specific congenital anomalies. Further, disentangling the effect of exposure to asthma medications from those of the underlying asthma disease is difficult.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Montelukast sodium has the advantage of once-daily dosing and oral administration. This selective leukotriene receptor antagonist decreases the activation of the cysteinyl leukotriene receptor. The American College of Obstetricians and Gynecologists and the American College of Allergy, Asthma and Immunology suggest Montelukast as an effective adjuvant therapy in pregnant women for whom resistance to other asthma treatments, or decreased effectiveness of those treatments, has been established before pregnancy (Koren et al., 2010). They should not be started during pregnancy but could be continued in women who were using them to successfully control their asthma before pregnancy (Charlton et al., 2016).

In order to avoid asthma exacerbations during pregnancy it is important for pregnant women with asthma to consult their health care provider about the best way to treat their asthma during pregnancy as the benefits of treating asthma during pregnancy generally outweigh the potential risks of the medications (Organization of Teratology Information Specialists, 2010). Each woman should be provided with basic information about the relationship between asthma and pregnancy and receive an individual treatment action plan. Moreover, for women who require controller therapy during pregnancy, frequent visits to assess asthma control and adherence are recommended (Namazy and Schatz, 2011; Dolk et al., 2015).

Strength and limitations

The strength of the study is the population based design and the use of prescriptions as a measure for medication exposure removing the problem with maternal recall bias.

A limitation of this study is that prescription may be a poor proxy for actual use of antiasthmatics, as they are often used on an 'as needed' basis, and that the timing of prescription may not coincide with timing of use. Furthermore, we do not have data on asthma severity, asthma exacerbations in pregnancy, or dose of asthma medication use. This means that this study cannot fully distinguish between the effects of the medication and those of the disease – even differences between the Montelukast users and those using other antiasthmatics may be explained by those groups having differences in disease severity. As we have not accounted for the differences in characteristics of maternal characteristics between the groups, we do not know if the differences observed in various birth outcomes may be explained by those.

It is also a limitation that the information of congenital anomalies was based on discharge diagnosis without validation of the coding.

CONCLUSION

Women with asthma and prescriptions for asthma medications have an increased risk for preterm birth and maternal complications in pregnancy. This study did not find a significantly increased risk for congenital anomalies after fetal exposure to Montelukast. However, even though national data was used, the number of exposed pregnancies was limited.

Post-marketing surveillance systems are essential for evaluating the use and safety of medications during pregnancy and electronic healthcare databases are valuable sources of data that may contribute to provide this information.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABBREVIATIONS

- ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
- ICD10: International Classification of Diseases 10th Revision
- EUROCAT: European network of population-based registries for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies

For Peer Review

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was partly funded by the EUROMediCAT research project which has been supported by the European Commission under the Seventh Framework Programme (grant agreement number 260598).

CONFLICT OF INTEREST

All the authors declare that they have no conflict of interest.

For Peer Review

REFERENCES

- 1) Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD. 2005. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol* 116: 503-9.
- 2) Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, et al. 2007. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 119: 618–25.
- 3) Blais L, Forget A. 2008. Asthma exacerbations during first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol* 121: 1379-84.
- 4) Blais L, Beauchesne MF, Lemièrre C, Elftouh N. 2009. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 124: 1229-34.
- 5) Blais L, Kettani FZ, Elftouh N, Forget A. 2010. Effect of Maternal Asthma on the Risk of Specific Congenital Malformations: A Population-Based Cohort Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88: 216-22.
- 6) Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. 2011. Paper 1: The EUROCAT Network—Organization and Processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91: S2-S15.
- 7) Breton MC, Beauchesne MF, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. 2010. Risk of perinatal mortality associated with inhaled corticosteroid use for the treatment of asthma during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 126: 772-777.
- 8) British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2014. British guidelines on asthma management: a national clinical guideline. London. p 1-192.
- 9) Calderwood C, Nelson-Piercy C. 2005. Asthma and cystic fibrosis in pregnancy. *Women's Health Medicine* 2: 29-32.
- 10) Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ, de Vries CS. 2013. Asthma management in pregnancy. *PLoS ONE* 8: e60247.
- 11) Charlton RA, Pierini A, Klungsøyr K, Neville AJ, Jordan S, de Jong-van den Berg LT, et al. 2016. Asthma medication prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *BMJ Open* 6: e009237.
- 12) Dolk H, de Jong-van den Berg L, Pierini A, Morris J, Bakker M, Jordan S, et al. 2015. EUROmediCAT Recommendations: European Pharmacovigilance concerning Safety of Medication Use in Pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 24: 3–7.
- 13) Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. 2004. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 190: 737-44.
- 14) Eltonsy S, Forget A, Blais L. 2011. Beta2-agonists Use during Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91: 937-47.
- 15) Enriquez R, Wu P, Griffin MR, Gebretsadik T, Shintani A, Mitchel E, et al. 2006. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 195: 149-53.
- 16) Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, Wu P, Cooper WO, Gebretsadik T, et al. 2007. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 120: 625-30.

- 1 17) Garne E, Hansen AV, Morris J, Zaupper L, Addor MC, Barisic I, et al. 2015. Use of asthma medication during
2 pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study. *J Allergy Clin*
3 *Immunol* 136: 1496-1502.
- 4
5
6 18) Garne E, Vinkel Hansen A, Morris J, Jordan S, Klungsøyr K, Engeland A, et al. 2016. Risk of congenital anomalies
7 after exposure to asthma medication in the first trimester of pregnancy - a cohort linkage study. *BJOG* 123: 1609-18.
- 8
9 19) Gluck JC, Gluck PA. 2005. Asthma controller therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 192: 369-80.
- 10
11 20) Källen B, Olausson PO. 2007. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the
12 fetus. *Eur J Clin Pharmacol* 63: 383-8.
- 13
14 21) Kildemoes HW, Sørensen HT, Hallas J. 2011. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health* 39:
15 38-41.
- 16
17 22) Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. 2001. Montelukast, a leukotriene
18 receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 108: E48.
- 19
20 23) Knudsen LB, Olsen J. 1998. The Danish Medical Birth Registry. *Dan Med Bull* 45: 320-3.
- 21
22 24) Kondo N, Katsunuma T, Odajima Y, Morikawa A. 2006. A randomized open-label comparative study of montelukast
23 versus theophylline added to inhaled corticosteroid in asthmatic children. *Allergol Int* 55: 287-93.
- 24
25 25) Koren G, Sarkar M, Einarson A. 2010. Safety of using montelukast during pregnancy. *Can Fam Physician* 56: 881-2.
- 26
27 26) Lyng E, Sandegaard JL, Rebolj M. 2011. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health* 39: 30-3.
- 28
29 27) Maspero J, Guerra F, Cuevas F, Gutierrez JP, Soto-Ramos M, Anderton S, et al. 2008. Efficacy and tolerability of
30 salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in childhood asthma: A prospective, randomized, double-blind,
31 double-dummy, parallel-group study. *Clin Ther* 30: 1492-504.
- 32
33 28) Murphy VE, Wang G, Namazy JA, Powell H, Gibson PG, Chambers C, et al. 2013. The risk of congenital
34 malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic
35 review and meta-analysis. *BJOG* 120: 812-22.
- 36
37 29) NAEP Expert Panel. 2007. Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: summary report
38 2007. *J Allergy Clin Immunol* 120: 94-138.
- 39
40 30) Namazy JA, Schatz M. 2006. Management of asthma during pregnancy. *Womens Health* 2: 405-13.
- 41
42 31) Namazy JA, Schatz M. 2011. Asthma and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 128: 1384-5.
- 43
44 32) Nelsen LM, Shields KE, Cunningham ML, Stoler JM, Bamshad MJ, Eng PM, et al. 2012. Congenital malformations
45 among infants born to women receiving montelukast, inhaled corticosteroids, and other asthma medications. *J*
46 *Allergy Clin Immunol* 129: 251-4.
- 47
48 33) Norjavaara E, de Verdier MG. 2003. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968
49 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 111: 736-42.
- 50
51 34) Organization of Teratology Information Specialists. 2010. Asthma and Pregnancy.
- 52
53 35) Osur SL. 2005. The management of asthma and rhinitis during pregnancy. *J Women Health* 14: 263-76.
- 54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- 36) Rocklin RE. 2011. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reprod Toxicol* 32: 189-97.
- 37) Sarkar M, Koren G, Kalra S, Ying A, Smorlesi C, DeSantis M, et al. 2009. Montelukast use during pregnancy; a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol* 65: 1259-64.
- 38) Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. 2006. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 194: 120-6.
- 39) Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, et al. 2008. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax* 63: 981-7.
- 40) Thygesen LC, Daasnes C, Thaulow I, Brønnum-Hansen H. 2011. Introduction to Danish (nationwide) registers on health and social issues: structure, access, legislation, and archiving. *Scand J Public Health* 39: 12-6.
- 41) Wahn U, Dass SB. 2008. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. *Clin Ther* 30: 1026-35.
- 42) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2012. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo. p 1-284.
- 43) Yawn B, Knudtson M. 2007. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy. *J Am Board Fam Med* 20: 289-98.
- 44) Zetstra-van der Woude PA, Vroegop JS, Bos HJ, de Jong-van den Berg LT. 2013. A population analysis of prescriptions for asthma medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 131: 711-7.

TABLE AND FIGURE LEGENDS

Figure 1

^a LB: live birth, ^b SB: stillbirth, ^c PA: induced termination, ^d SA: spontaneous abortion, ^e ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

* Exposed period of interest: from three month before last menstrual period to end of first trimester of pregnancy

Table 1

a: Significant differences between “Population group” and “Montelukast group” for this variable.

b: Significant differences between “Other asthma drugs group” and “Montelukast group” for this variable.

c: Significant differences between “Montelukast and Other asthma drugs group” and “Montelukast group” for this variable.

(There are significant differences when the value for the Chi-Square Test is <0.05)

Table 2

a: Significant differences between “Population group” and “Montelukast group” for this variable.

b: Significant differences between “Other asthma drugs group” and “Montelukast group” for this variable.

c: Significant differences between “Montelukast and Other asthma drugs group” and “Montelukast group” for this variable.

(There are significant differences when the value for the Chi-Square Test is <0.05)

d: Percentages can not be shown for cells with less than 3 cases

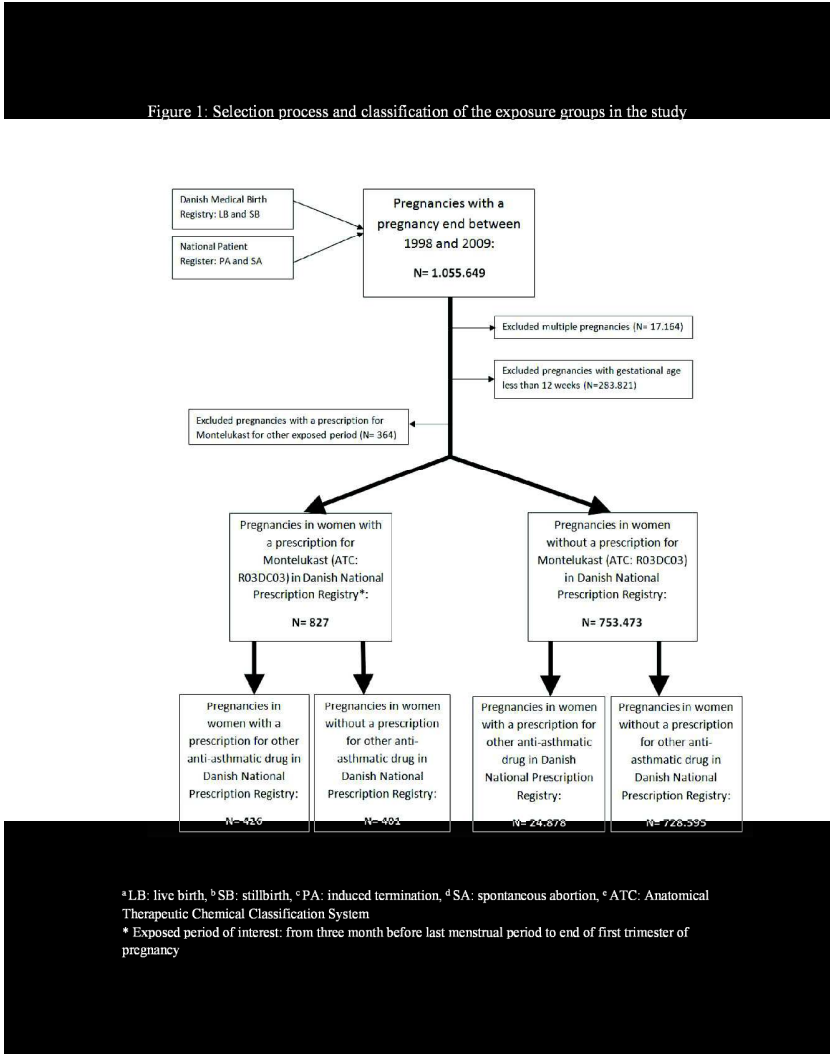
Table 3

a: OR: Odds Ratio

b: CI: Confidence Intervals

Table 4

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



CAPTION: Figure 1: Selection process and classification of the exposure groups in the study

LEGEND:

a LB: live birth, b SB: stillbirth, c PA: induced termination, d SA: spontaneous abortion, e ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

* Exposed period of interest: from three month before last menstrual period to end of first trimester of pregnancy

Figure 1

209x297mm (300 x 300 DPI)

Table 1: Frequencies of maternal characteristics for the studied groups

	Population – no prescriptions for asthma medications		Other Asthma Medications		Montelukast and Other Asthma Medications		Montelukast	
	N=728,595		N=24,878		N=426		N=401	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Education ^a								
Basic	118,411	16.2	4,845	19.5	84	19.7	94	23.4
Intermediate	295,556	40.6	9,734	39.1	161	37.8	153	38.2
Professional	304,421	41.8	10,004	40.2	175	41.1	150	37.4
Not known	10,207	1.4	295	1.2	6	1.4	4	1.0
Smoking								
No	548,452	75.3	17,810	71.6	331	77.7	301	75.1
Yes	127,161	17.4	5,289	21.2	57	13.4	73	18.2
Not known	19,522	2.7	664	2.7	10	2.3	9	2.2
Missing	33,460	4.6	1,115	4.5	28	6.6	18	4.5
Age								
<21	23,153	3.2	867	3.5	16	3.8	18	4.5
21-30	395,715	54.3	13,278	53.4	205	48.1	200	49.9
31-40	299,881	41.2	10,357	41.6	190	44.6	179	44.6
>40	9,846	1.3	376	1.5	15	3.5	4	1.0
Parity ^{a,b}								
No	310,795	42.7	10,621	42.7	198	46.5	194	48.4
Yes	417,800	57.3	14,257	57.3	228	53.5	207	51.6
Pregnancy year ^{a,b,c}								
1997 - 1999	171,614	23.5	6,248	25.1	63	14.8	40	10.0
2000 - 2004	302,034	41.5	9,955	40.0	148	34.7	136	33.9
2005 - 2009	254,947	35.0	8,675	34.9	215	50.5	225	56.1
Hospital diagnosis ^{a,b} of asthma								
No	716,523	98.3	18,145	72.9	186	43.7	187	46.6
Yes	12,072	1.7	6,733	27.1	240	56.3	214	53.4

a: Significant differences between "Population group" and "Montelukast group" for this variable.

b: Significant differences between "Other asthma drugs group" and "Montelukast group" for this variable.

c: Significant differences between "Montelukast and Other asthma drugs group" and "Montelukast group" for this variable.

(There are significant differences when the value for the Chi-Square Test is <0.05)

Table 2: Frequencies of pregnancy outcomes and complications for the studied groups

		Population		Other Asthma Medications		Montelukast and Other Asthma Medications		Montelukast	
		N=728,595		N=24,878		N=426		N=401	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Birth outcome ^{a, b, c}	Stillbirths	2,444	0.3	102	0.4	0	0.0	3	0.7
	Spontaneous abortion	22,971	3.2	834	3.4	22	5.1	6	1.5
	Induced termination	6,864	0.9	227	0.9	5	1.2	8	2.0
	Live births	696,316	95.6	23,715	95.3	399	93.7	384	95.8
Among births		N=698,760		N=23,817		N=399		N=387	
Birth weight ^{a, b}	>2499 g	668,062	95.6	22,621	95.0	371	93.0	353	91.2
	<2500 g	25,890	3.7	1,094	4.6	27	6.8	31	8.0
	Missing	4,808	0.7	102	0.4	1	0.2	3	0.8
Gestational age ^{a, b}	>36	659,280	94.4	22,398	94.0	363	91.0	349	90.2
	<37	35,229	5.0	1,330	5.6	35	8.8	34	8.8
	Missing	4,251	0.6	89	0.4	1	0.2	4	1.0
Maternal outcomes	Preeclampsia ^{a, b}	25,958	3.7	1,055	4.4	27	6.8	28	7.2
	Gestational diabetes ^a	13,391	1.9	617	2.6	11	2.8	13	3.4
	Placenta praevia	2,291	0.3	80	0.3	5	1.3	< 3	-- ^d
	Emergency caesarean ^a	51,710	7.4	1,912	8.0	38	9.5	39	10.0
	Planned caesarean ^{a, c}	72,345	10.4	3,009	12.6	84	21.1	56	14.5
Among live borns		N=696,316		N=23,715		N=399		N=384	
Sex	Female	338,834	48.7	11,494	48.5	179	44.9	193	50.3
	Male	357,295	51.3	12,217	51.5	220	55.1	191	49.7
	Missing	187	0.0	4	0.0	0	0.0	0	0.0
Period of ^{a, b} hospitalization	No	641,835	92.2	21,506	90.7	347	87.0	327	85.1
	1 week	33,561	4.8	1,330	5.6	31	7.8	36	9.4
	1 month	16,265	2.3	678	2.9	17	4.2	11	2.9
	>1 month	4,655	0.7	201	0.8	4	1.0	10	2.6
Death the first year of life	Yes	2,534	0.4	89	0.4	< 3	-- ^d	< 3	-- ^d

a: Significant differences between "Population group" and "Montelukast group" for this variable.

b: Significant differences between "Other asthma drugs group" and "Montelukast group" for this variable.

c: Significant differences between "Montelukast and Other asthma drugs group" and "Montelukast group" for this variable.
(There are significant differences when the value for the Chi-Square Test is <0.05)

d: Percentages can not be shown for cells with less than 3 cases

Table 3: Odds ratio for major congenital anomaly with exposure to asthma drugs, Montelukast and both, adjusted for period and maternal age, education and parity, among live born infants with no missing covariate information

	Population	Other Asthma Medications	Montelukast and Other Asthma Medications	Montelukast
	N=687,031	N=23,444	N=396	N=380
Congenital Anomalies				
No	667,280	22,705	384	364
Yes	19,751	739	12	16
OR ^a (95% CI ^b)	1 (REF)	1.1 (1.0-1.2)	1.0 (0.6-1.8)	1.4 (0.9-2.3)

a: OR: Odds Ratio
b: CI: Confidence Intervals

For Peer Review

Table 4: Case lists describing the major congenital anomalies among live born infants and terminations for fetal anomaly for the two groups with a prescription for Montelukast

Major Congenital Anomaly	Montelukast and Other Asthma Medications	Montelukast
	N=12	N=19
Eye	6	0
Congenital cataract	< 3	0
Congenital heart defects	3	11
Ventricular septal defect	0	3
Atrial septal defect	< 3	3
Atrioventricular septal defect	0	< 3
Coarctation of aorta	0	< 3
Respiratory	< 3	0
Oro-facial clefts	< 3	0
Cleft lip with or without palate	< 3	0
Digestive system	0	4
Ano-rectal atresia and stenosis	0	3
Genital	< 3	3
Hypospadias	< 3	3
Urinary	0	3
Congenital hydronephrosis	0	< 3
Bladder exstrophy and/or epispadia	0	< 3
Limb	4	5
Club foot - talipes equinovarus	< 3	< 3
Syndactyly	< 3	0
Other	< 3	0
Genetic syndrome	0	< 3
Total	18	28

3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

3.1. Objetivo General

El objetivo general del proyecto es describir la frecuencia de las AC en la CV e identificar factores asociados que puedan explicar la posible existencia de variabilidad en su prevalencia; así como analizar la validez de la principal fuente de información para la identificación de las AC.

3.2. Objetivos Específicos

3.2.1 Estimar la prevalencia de las AC cardíacas en la CV a partir del CMBD, en menores de un año, e identificar la posible existencia de variaciones temporales y espaciales durante el periodo 1999-2008, como base para la creación del Registro Poblacional de AC de la CV.

3.2.2. Evaluar la validez del CMBD para identificar AC mayores, en menores de un año, nacidos en 2007, residentes en la CV, tomando como referencia la información procedente de las historias clínicas de los servicios y/o unidades de neonatología de diez hospitales públicos de la CV.

3.2.3. Describir la tendencia y distribución de las AC cromosómicas, en menores de un año, nacidos en el periodo 2007-2011 en la CV, a partir del Registro Poblacional de AC de la CV.

3.2.4. Identificar, en mujeres embarazadas residentes en la CV con hijos nacidos vivos en 2009-2010, el riesgo potencial de AC asociado a la prescripción y dispensación de medicamentos en atención ambulatoria, como indicadores del consumo de medicamentos durante el embarazo.

Cada objetivo específico se responde con uno de los trabajos realizados siguiendo el mismo orden de aparición, es decir, el objetivo específico 1 se contempla en el trabajo 1 y así sucesivamente.

4. METODOLOGÍA

La línea de investigación de la presente Tesis Doctoral ha sido abordada a través de los cuatro trabajos cuyas metodologías se presentan a continuación.

4.1. Metodología propia del Trabajo 1

A) Diseño del estudio

Se realizó un estudio epidemiológico observacional transversal.

A) Periodo de estudio

El periodo de referencia del estudio estuvo comprendido entre 1999 y 2008, ambos incluidos.

B) Sujetos de estudio

Se incluyeron los niños menores de un año, nacidos durante el periodo de estudio, residentes en la CV y al menos con un diagnóstico de AC cardíaca.

C) Variables de estudio

Las variables incluidas en el análisis fueron: sexo, tipo de ACC y residencia.

D) Fuente de información

El estudio se realizó a partir de los datos obtenidos del CMBD de hospitales públicos de la CV. En primer lugar, se seleccionaron todas las altas de menores de un año, nacidos entre 1999-2008 y residentes en la CV, en las que en el diagnóstico principal, o alguno de los diagnósticos secundarios, estuvieran codificados con uno de los códigos del grupo de AC cardíaca (745-747) de la CIE-9 MC.

Para realizar el seguimiento hasta el año de vida, se utilizó el CMBD de la CV correspondiente al periodo 1999-2009. En la tabla 1, se indican los tipos de AC cardíacas incluidas y sus correspondientes códigos de la CIE-9 MC. Para estos tipos de AC cardíacas se realizó un análisis más detallado.

Tabla 1. Tipos de Anomalías Congénitas Cardíacas y sus correspondientes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión Modificación Clínica (CIE-9MC)

Tipos de Anomalías Congénitas Cardíacas	CIE-9 MC
Tronco arterial común	745.0
Transposición completa de grandes vasos	745.10
Tetralogía de Fallot	745.2
Ventrículo común	745.3
Defecto de tabique ventricular	745.4
Defecto de tabique auricular	745.5
Defecto de los cojinetes endocárdicos	745.6
Atresia congénita de válvula pulmonar	746.01
Estenosis congénita de válvula pulmonar	746.02
Atresia y estenosis tricuspídea congénitas	746.1
Anomalía de Ebstein	746.2
Estenosis congénita de válvula aórtica	746.3
Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	746.7
Coartación de aorta	747.10
Conexión anómala total de venas pulmonares	747.41
Total de Anomalías Congénitas Cardíacas	745 - 747

Para obtener el número de casos a los que se les había diagnosticado alguna AC cardíaca, antes del primer año de vida, sólo se incluyó en el análisis la primera alta de cada paciente que contenía al menos un código de AC cardíaca en alguno de sus diagnósticos (principal o secundarios, pudiendo llegar a ser un máximo de 10 diagnósticos). Los casos que tenían más de una AC cardíaca, se contaron tantas veces como AC cardíacas diferentes tenía diagnosticadas el paciente, cuando se consideraron los diferentes subgrupos, pero sólo se tuvo en cuenta la primera alta cuando se analizaban las AC cardíacas globalmente.

Para la selección de la primera alta, se consideró que constituían el mismo caso aquellas altas con igual número de tarjeta sanitaria. En los casos de los que no se disponía de éste número se tuvo en cuenta el sexo, la fecha de nacimiento, el código del hospital y el número de historia clínica para dicha selección.

Además, en algunos casos, se utilizó la residencia y la coherencia de las fechas de ingreso y alta para decidir si las altas correspondían al mismo o a diferentes casos, sobre todo para las situaciones en las que se trataba de identificar posibles hermanos gemelos.

E) Análisis de datos

Para el conjunto de las AC cardíacas (total de casos con alguna AC cardíaca) se calculó la prevalencia y sus IC95% para todo el periodo, para los quinquenios (1999-2003 y 2004-2008) y para cada año de estudio. Para los diferentes tipos de AC cardíacas se obtuvo la prevalencia y sus IC95% sólo para el conjunto de periodo de estudio debido al bajo número de casos. La prevalencia se calculó como el cociente entre el número de AC cardíacas en un periodo dado y el número de nacidos vivos en dicho periodo. Este cociente se expresó por 10.000 nacidos vivos.

Para analizar la variabilidad geográfica en la prevalencia de las AC cardíacas se utilizó como unidad de análisis el municipio, al ser la unidad geográfica más pequeña disponible en el CMBD y de la que se disponía información sobre nacidos vivos. Por lo tanto, para cada municipio se obtuvo la prevalencia de AC cardíacas y la RP, utilizando la prevalencia del conjunto de la CV como referencia.

Para identificar con mayor facilidad los patrones geográficos, se realizó la suavización de las RP, mediante un modelo mixto de Poisson. Este modelo se denomina mixto porque incluye efectos fijos y aleatorios. Concretamente, se ha aplicado el modelo propuesto por Besag, York y Mollié¹¹⁸, para describir la variación geográfica de la prevalencia, a partir de los casos observados en relación con los casos que se esperarían si la prevalencia fuera igual a la de la CV. Este modelo, siguiendo un enfoque bayesiano, incluye dos efectos aleatorios e incorpora información sobre la estructura geográfica de la región de estudio.

El primero de los efectos aleatorios tiene una estructura espacial, en el sentido de que el valor esperado de dicho efecto en cada municipio coincide con la media de dicho efecto en los municipios contiguos. De esta forma, se induce dependencia en las razones de prevalencia suavizadas de regiones vecinas. El segundo de estos efectos es independiente para cada uno de los municipios. Este término, al que se le suele llamar heterogeneidad, a diferencia del efecto espacial, permite que cada municipio tenga un comportamiento independiente del de sus vecinos. La inclusión de este término en el modelo asegura la flexibilidad suficiente a la hora de describir el riesgo en cada municipio, mientras el término espacial es capaz de aprovechar la información en regiones vecinas para mejorar las estimaciones objetivo del estudio. Estos modelos son los más utilizados para análisis geográficos de áreas pequeñas y/o enfermedades raras.

Finalmente, se han representado geográficamente en quintiles las RPs obtenidas con los modelos aplicados. La intensidad del color, utilizado en la representación geográfica, marca el exceso de riesgo respecto al conjunto de la CV expresado en tanto por ciento. Con el objeto de cuantificar la evidencia estadística que proporcionan las estimaciones del riesgo en cada municipio, se representó la probabilidad de exceso de riesgo o probabilidad a posteriori para cada uno de ellos permitiendo la identificación de los municipios con un exceso de riesgo significativo.

F) Limitaciones

Entre las limitaciones del trabajo está la no inclusión de las IVE por causa fetal ni mortalidad perinatal (no registradas en el CMBD), aunque estos casos representan una baja proporción del total. Además, sólo se analizó la información procedente de los hospitales del Sistema Público de Salud, al no estar disponibles los datos de los hospitales privados. No obstante, el sesgo de selección no fue elevado ya que la mayoría ingresarían en algún momento en los hospitales más especializados, los cuales pertenecen al sistema público. Finalmente, la definición de caso no se ajustó a la propuesta por EUROCAT, ya que no es posible diferenciar, para algunas anomalías cardíacas, entre AC mayores y menores con el CMBD, por lo que no se pudieron comparar los resultados obtenidos con los de registros poblacionales de EUROCAT.

4.2. Metodología propia del Trabajo 2

A) Diseño del estudio

Se realizó un estudio epidemiológico observacional retrospectivo.

B) Periodo de estudio

El periodo de estudio fue el año 2007.

C) Sujetos de estudio

La población de referencia fueron los nacidos en 2007, y residentes en la CV, con al menos un alta hospitalaria durante el primer año de vida, en alguno de los 10 hospitales públicos de la CV incluidos en el estudio.

Se definió como caso aquel paciente nacido en el año de estudio, residente en la CV, y con al menos un alta, durante el primer año de vida, en alguno de los 10 hospitales participantes en el estudio, en la que el diagnóstico principal y/o alguno de los diagnósticos secundarios estuviera codificado como AC mayores definidas por EUROCAT (en el Anexo II se detallan estos códigos).

D) Variables de estudio

Del CMBD se obtuvieron el número de tarjeta sanitaria, número de historia clínica, código de hospital, fecha de nacimiento, sexo, residencia, fecha de ingreso y de alta, diagnósticos principal y secundarios y circunstancia del alta.

A partir de las variables anteriores se obtuvieron la edad al ingreso, el número de altas, las defunciones hospitalarias, el número de diagnósticos, la suma de los diferentes diagnósticos de la AC del paciente, y la codificación del diagnóstico principal con un código de AC, mediante el cual se obtuvo una variable binaria según la presencia o no de un código de AC en el diagnóstico principal de cualquiera de las altas.

E) Fuente de información

Las fuentes de información utilizadas en el trabajo fueron:

- CMBD correspondiente a los años 2007 y 2008 de 10 hospitales públicos de la CV: 4 en la provincia de Alicante, 2 en la provincia de Castellón y 4 en la provincia de Valencia, incluyendo los hospitales de referencia de cada provincia y el hospital de referencia de la CV para las AC.

- Historias y documentación clínica de los 10 hospitales incluidos en el estudio.

- Registro Poblacional de AC de la CV.

A partir de los CMBD correspondientes a los años 2007 y 2008, se seleccionaron las altas en los menores de un año nacidos en el año 2007 en las que, al menos, el diagnóstico principal y/o alguno de los diagnósticos secundarios estuvieran codificados como AC. Es decir, que incluyeran al menos algún código entre el 740 y el 759 de la CIE-9 MC.

Para valorar los falsos negativos de las altas con AC, se seleccionó, utilizando las mismas bases de datos del CMBD que para los casos, una muestra de menores de un año nacidos en el 2007 y residentes en la CV, con al menos un alta hospitalaria, en que ninguno de los diagnósticos, principal o secundarios, incluyera un código de AC. La selección de la muestra se hizo mediante muestreo aleatorio simple. Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideró un nivel de confianza del 95%, una proporción de AC del 16%, obtenida del estudio de Alba et al.⁶¹, y una precisión del 3%, obteniéndose una muestra total de 544 pacientes. Se amplió la muestra a 640 pacientes, proporción esperada de pérdidas del 15%, para la obtención de reservas en caso de no estar accesible la documentación clínica del paciente.

Tras la agrupación de las altas de cada paciente a través del número de tarjeta sanitaria, se revisaron las historias y/o documentación clínica, que se utilizó como referencia, en colaboración con los servicios/unidades de neonatología de los diez hospitales públicos de la CV, tanto de los casos de AC identificados por el CMBD como los de la muestra. Los diagnósticos de AC contenidos en la historia clínica fueron codificados con la CIE9-MC.

F) Análisis de datos

Al comparar la información obtenida del CMBD y la obtenida de las historias clínicas de los pacientes, se clasificaron como casos verdaderos positivos cuando había registrado al menos un diagnóstico de AC mayor en ambas fuentes. Se consideraron como casos falsos positivos cuando el diagnóstico de AC mayores sólo estaba presente en el CMBD. El caso se clasificó como falso negativo cuando el diagnóstico de AC mayores sólo estaba reflejado en la historia clínica y no en el CMBD y por último, como verdadero negativo se clasificaron los pacientes que no tenían registrado ningún diagnóstico de AC mayor ni en el CMBD ni en la historia clínica.

El valor predictivo positivo global se calculó como el cociente entre los casos verdaderos positivos y el total de casos identificados por el CMBD como AC. Igualmente, se obtuvo el valor predictivo positivo para cada hospital como el cociente entre los casos verdaderos positivos de ese hospital y el total de casos identificados por el CMBD de ese hospital. El valor predictivo negativo se obtuvo como el cociente entre los verdaderos negativos obtenidos a partir de la muestra y el total de casos de la muestra. El análisis no se ha realizado por hospitales ya que el tamaño y tipo de muestreo realizado tenía como objetivo la representatividad para el conjunto de hospitales. En todos los casos se calcularon los intervalos de confianza al 95%.

La sensibilidad fue calculada como el cociente entre los casos verdaderos positivos identificados del CMBD y los casos de AC mayores incluidos en el Registro Poblacional de AC de la CV, correspondientes a los nacidos en 2007, menores de un año. Igualmente, se calculó el intervalo de confianza al 95%.

Para analizar la concordancia entre los diagnósticos con 3 dígitos, codificados con la CIE-9 MC, procedentes del CMBD y los obtenidos de la revisión de las historias clínicas se aplicó la prueba de concordancia Kappa, y sus intervalos de confianza, fijando un nivel de confianza del 95%. Para ello se utilizó el programa EPIDAT 4.1.

G) Limitaciones

Entre las limitaciones del estudio, se puede citar que no se han incluido en el trabajo hospitales privados, por no estar el CMBD de estos hospitales disponible en el momento de realizar el estudio. Sin embargo, al considerar como caso AC mayores y al incluir el hospital de referencia de la CV para estas patologías, así como los hospitales de referencia provinciales, la mayor parte de las AC mayores en nacidos en hospitales privados se identificarían a partir del CMBD de los hospitales públicos, en algún momento del proceso de diagnóstico y/o tratamiento.

Otra limitación podría ser los casos incluidos en el estudio para los que no estaba disponible la información clínica. Sin embargo, dada la baja proporción (2,0%) en que esto ocurrió es poco probable que sea fuente de sesgo en los resultados obtenidos.

4.3. Metodología propia del Trabajo 3

A) Diseño del estudio

Se realizó un estudio epidemiológico transversal.

B) Periodo de estudio

El periodo de referencia estuvo comprendido entre 2007 y 2011, ambos incluidos.

C) Sujetos de estudio

Los sujetos de estudio fueron los nacidos vivos o muertos y las IVE con al menos una AC cromosómica durante el periodo de estudio y residentes en la CV.

D) VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables de los casos incluidas en el análisis fueron: año de nacimiento o de IVE, tipo de AC cromosómicas, tipo de finalización del embarazo (nacidos vivos, nacidos muertos o IVE) y AC asociadas.

Las variables pertenecientes a las madres que se analizaron fueron: provincia de residencia en el momento del nacimiento o IVE, edad en el momento del parto o IVE (categorizada en quinquenios) y país de nacimiento (españolas, extranjeras y desconocida).

E) Fuente de información

La fuente de información empleada para este estudio fue el Registro Poblacional de AC de la CV, que utiliza como fuentes primarias el CMBD, el Registro de Mortalidad Perinatal y el Registro de IVE, además del Registro de Metabolopatías como fuente complementaria.

Una vez detectados, confirmados los casos con la documentación clínica y eliminadas duplicidades, se incluyen en el registro. Las AC se codifican de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión- Modificación de la Asociación Pediátrica Británica (CIE-10 BPA), que es la clasificación utilizada por EUROCAT, cuyos códigos pertenecen principalmente al capítulo Q, con la excepción de 6 AC que se encuentran en el capítulo D y P.

La inclusión de los casos al registro de AC se hace mediante un protocolo elaborado y consensuado por EUROCAT³⁵. Se incluyen todas las AC mayores confirmadas, mientras que las menores únicamente se incluyen cuando están asociadas a una AC mayor.

En este estudio se seleccionaron los casos del registro de AC con al menos una AC cromosómica, que se corresponden con los códigos entre el Q90 al Q99.9 de la CIE-10 BPA.

F) Análisis de datos

Se calculó la prevalencia para el conjunto del periodo de estudio y la prevalencia anual, así como sus IC95%, lo que permitió analizar la tendencia temporal, tanto del conjunto de AC cromosómicas como de las IVE.

Se identificaron los diferentes síndromes cromosómicos, obteniéndose la prevalencia y sus IC 95% para cada uno de ellos. También se analizaron las AC cromosómicas según la finalización del embarazo.

Se obtuvo el número total de otras AC asociadas a las AC cromosómicas existentes y el número de pacientes con AC cromosómicas con otras AC asociadas. Las AC asociadas identificadas se agruparon por sistemas y/o aparatos con el fin de obtener la frecuencia de cada uno. Posteriormente, se identificó el grupo más frecuente y las AC específicas de dicho grupo que se presentaron con mayor frecuencia.

Se analizaron las prevalencias para cada una de las tres provincias de la CV considerando la residencia de la madre en el momento del parto. Además, las madres se dividieron en grupos referentes a la nacionalidad (española, extranjera) y se calcularon las proporciones y las prevalencias y sus IC95%.

Finalmente, se calculó la edad mínima, máxima y media de las madres en el momento de terminación del parto para el periodo de estudio y se obtuvo la distribución de los casos por grupos quinquenales de edad de la madre. Se calcularon las prevalencias e IC95% para cada quinquenio.

La prueba Chi-cuadrado de Pearson permitió identificar las diferencias significativas existentes en las variables estudiadas.

G) Limitaciones

Los estudios transversales tienen la dificultad de que al analizar todas las variables en un periodo, o punto, de tiempo determinado es difícil poder establecer los posibles factores de riesgo como inequívocos. Por lo que, los resultados que se obtienen a partir de este tipo de estudios no permiten establecer relaciones de causalidad.

Además, no se incluyeron variables pertenecientes a la madre, como comorbilidad o medicación consumida durante la gestación, pero desde el Registro de AC se está trabajando para mejorar la información recogida y así ampliar el estudio de las AC.

4.4. Metodología propia del Trabajo 4

A) Diseño del estudio

Se realizó un estudio epidemiológico de casos y controles de base poblacional.

B) Periodo de estudio

El periodo de referencia estuvo comprendido entre 2009 y 2010, ambos incluidos.

C) Sujetos de estudio

Respecto a los sujetos de estudio, se ha definido como casos a los menores de un año, nacidos vivos en los años 2009 y 2010, diagnosticados de una AC (siguiendo los criterios de EUROCAT³⁵ - Anexo II) durante el primer año de vida y residentes en la CV. Los controles fueron los menores de un año nacidos vivos en los años 2009 y 2010, no diagnosticados de una AC durante el primer año de vida y residentes en la CV. Para aumentar la eficiencia se han utilizado dos controles por caso y la selección de los mismos se ha realizado aleatoriamente por frecuencias. Es decir, asegurando que la distribución de controles tuviera la misma distribución que los casos según sexo, mes y año de nacimiento y provincia de residencia.

D) VARIABLES DE ESTUDIO

Del nacido vivo se incluyó el número de tarjeta sanitaria, mes y año de nacimiento, sexo, multiparidad (No/Sí), peso ($\geq 2.500g$, $< 2.500g$) y edad gestacional al nacimiento (≥ 37 , < 37 semanas de gestación), y tipo de AC (en casos).

De la madre se incluyó el número de tarjeta sanitaria, edad (< 20 , $20-35$, > 35 años) y departamento de salud al que pertenece el municipio de residencia en el momento del parto (1 al 23), país de nacimiento (nacidas en España/no nacidas en España), y medicación prescrita y dispensada durante el embarazo.

E) Fuente de información

Las tres fuentes de información utilizadas fueron:

- Registro Poblacional de AC de la CV, de donde se seleccionaron los casos. También se obtuvieron sus variables de estudio y las de las madres (excepto la medicación).

- Registro de Metabolopatías de la CV, de donde se obtuvieron los controles con sus variables. La selección de los controles se realizó tras el descarte previo de los casos registrados en el Registro de AC, al estar incluidos también en el Registro de Metabolopatías por incluir este registro todos los nacimientos de la CV. Además, de este registro se obtuvieron los datos de la madre para los controles, exceptuando los datos de prescripción y dispensación de medicamentos.

- GAIA, de donde se obtuvo para casos y controles la medicación prescrita y dispensada en atención ambulatoria a la madre (principio activo, dosis, forma farmacéutica, posología).

Utilizando el número de la tarjeta sanitaria del nacido vivo se pudo integrar la información de las distintas fuentes de AC en los casos y se identificó a la madre de cada menor. En los datos de medicación de la madre, proporcionados por GAIA, el número de tarjeta sanitaria estaba encriptado y el número de tarjeta sanitaria de la madre incluido en la base de datos de casos y controles fue encriptado, mediante el mismo algoritmo proporcionado por GAIA, para poder integrar la información de la prescripción y dispensación. En el análisis no se identificó a los participantes ya que la base de datos final con la que se ha realizado fue anonimizada de manera irreversible. Todo este proceso se llevó a cabo con la aprobación del Comité Ético de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior en Investigación de Salud Pública.

F) Análisis de datos

Se realizó un estudio descriptivo de los medicamentos prescritos y dispensados a las madres, tanto de los casos como controles. Para ello, se ha considerado como periodo de exposición el comprendido entre los 30 días anteriores a la fecha de inicio de la gestación hasta la fecha de nacimiento del niño. Se incluyeron los 30 días anteriores para asegurar que el periodo de exposición fuera durante el embarazo. La fecha inicial se calculó restando a la fecha de nacimiento del recién nacido las semanas de gestación al nacimiento.

Los medicamentos prescritos y dispensados a cada mujer incluida en el estudio se codificaron con la clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC)¹¹⁹. La descripción se realizó por grupos, según esta clasificación, identificando los medicamentos más frecuentes prescritos y dispensados tanto en casos como en controles.

Según la residencia de la mujer embarazada se analizaron las posibles diferencias en la prescripción y dispensación por grupos de medicamentos entre los diferentes Departamentos de Salud de la CV con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. El análisis se realizó separadamente para casos y controles.

En primer lugar, se realizó un análisis bivariante exploratorio para detectar asociaciones de cada grupo de medicamentos y medicamentos más frecuentes prescritos y dispensados en casos y controles. Para ello se calcularon las OR crudas con sus IC95%.

El análisis multivariante se realizó para aquellos medicamentos, o grupos de medicamentos, para los que se encontraron diferencias significativas para casos y controles. Se obtuvieron las OR ajustadas utilizando un modelo de regresión logística. Para el ajuste se tuvo en cuenta la edad de la madre, el peso del niño al nacimiento, la edad gestacional, multiparidad, el país de origen de la mujer y el Departamento de Salud de residencia de la madre. El análisis se realizó tanto para el conjunto de las AC incluidas en el registro como para cada grupo de anomalías.

G) Limitaciones

Una de las limitaciones del trabajo es que el número de tarjeta sanitaria de la madre no costaba en el Registro de AC en el 13,1% de los casos, lo que impidió integrar los posibles datos de medicación existentes. Además, en el caso de GAIA existe un subregistro, ya descrito en otros estudios^{53,120}, al no incluir las recetas de medicamentos no financiados por el Sistema Nacional de Salud, los medicamentos que no necesitan receta para su dispensación y las recetas prescritas por facultativos privados.

Además, con los medicamentos de bajo precio existe la posibilidad de que muchas mujeres prefieran comprarlo directamente, en lugar de acudir a una consulta médica para conseguir la correspondiente receta. Sin embargo, este infraregistro no es probable que se produzca en los medicamentos más caros, en los que requieran ajustes de dosis o necesiten un mayor control médico⁵³. No obstante, esta fuente de información, con sus limitaciones, permite realizar una aproximación del consumo de fármacos en la CV que sería infinitamente más laboriosa y costosa utilizando otras técnicas.

Otra limitación es que se ha utilizado la prescripción y dispensación como estimación del consumo de medicamentos por la mujer embarazada. Además, por el tipo de diseño planteado, estudio observacional analítico, no se pueden identificar a los medicamentos como factores etiológicos inequívocos de las AC, pero sí se puede valorar el riesgo asociado a estos. Para ello, se tendrían que considerar otros posibles factores causales como los ambientales, genéticos, socio-económicos,...

No obstante, consideramos que la monitorización de la prescripción y dispensación de medicamentos durante el embarazo puede ser utilizada como aproximación al consumo de medicamentos por las mujeres gestantes. El hecho de disponer de la exposición a medicamentos hace posible analizar aquellos fármacos potencialmente teratógenos, permitiendo la identificación de sus asociaciones con las AC tanto si actúan como factor de riesgo o como factor protector. Además, el estudio puede ser la base para establecer pautas de actuación clínicas y administrativas que permitan realizar farmacoterapias individualizadas efectivas y seguras en la gestación.

4.5. Consideraciones éticas, financiación y conflicto de interés

A) Consideraciones éticas

No existieron conflictos éticos relacionados con la realización de esta Tesis. Los datos referentes a la salud se consideran especialmente sensibles, por lo que requieren una protección especial y sólo deben ser utilizados con fines epidemiológicos. La investigación respetó la confidencialidad de la información en todos los trabajos.

No fue necesaria la evaluación por un Comité Ético de Investigación (CEIC) de los tres primeros trabajos que forman parte de este estudio ya que se utilizaron bases de datos reguladas legalmente, mediante su correspondientes órdenes de creación, y garantizando en todo momento la confidencialidad de los pacientes. Además, se cumplió con la legislación española al respecto regulada por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD)¹²¹ y por el Real Decreto 1720/2007 del 21 de diciembre¹²², que aprueba el reglamento de desarrollo de la LOPD, garantizando la protección de los datos incluidos en los registros de carácter personal y su tratamiento.

Sin embargo, sí fue necesaria la evaluación por parte del correspondiente CEIC del cuarto trabajo al solicitan datos de prescripción y dispensación de fármacos en la CV. Estos datos no son recogidos de manera sistemática en el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la CV, que incluye al Registro Poblacional de Anomalías Congénitas, pero, en cambio, si incluye las tareas de validación sistemática de los casos mediante la revisión de documentación clínica.

Además, en todos los trabajos que forman parte del estudio los análisis se realizaron con bases de datos anonimizadas. Es decir, en la base de datos no aparecen nombres, sino un código aleatorio generado mediante una operación matemática, que no identifica al paciente, pero asegura su trazabilidad, haciendo imposible la identificación de los pacientes. Por último, los datos no estuvieron al alcance de personas ajenas a la investigación en ningún momento y se consideraron estrictamente confidenciales.

B) Financiación

Todos los trabajos fueron parcialmente financiados por proyectos obtenidos en diversas convocatorias por los investigadores del Área de Investigación en Enfermedades Raras de la Fundación FISABIO en los últimos años.

En concreto, el primer trabajo fue parcialmente financiado por el Proyecto del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI10/01676) y también por el proyecto del Ministerio de Educación y Ciencia (MTM2010-19528, cofinanciado con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional) y por la Generalitat Valenciana (ACOMP11/218). El segundo trabajo fue parcialmente financiado por la Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana (Proyecto AP-31/11).

La realización del tercer y cuarto trabajo fue posible gracias a la ayuda del FIS PI10/01676, mencionada anteriormente, y al Proyecto SpainRDR (PR11/122). El último trabajo contó también con la financiación del Instituto Médico Valenciano.

C) Conflicto de intereses

Ni la doctoranda ni las directoras de la Tesis presentaron conflictos de interés a la hora de desarrollar la línea de investigación. El resto de autores de los trabajos presentados en la Tesis Doctoral tampoco tuvieron conflictos de interés, tal y como se explicita en los distintos artículos.

5. APORTACIONES DE LA DOCTORANDA

5.1. Aportaciones

La línea de investigación de esta Tesis Doctoral ha contribuido al conocimiento de las AC en la CV, su frecuencia, distribución y posibles factores asociados a las mismas. Además se ha validado la principal fuente de información para la identificación de AC, el CMBD. Las aportaciones concretas en cada trabajo han sido las que constan a continuación.

Trabajo 1

El incremento observado en la prevalencia de AC cardíacas, a lo largo del periodo de estudio, concuerda con lo publicado por otros autores^{123,124}. Esto podría ser explicado por las mejoras en los procedimientos diagnósticos¹²⁴. Además, los avances en los tratamientos, que se han producido en las últimas décadas, han dado lugar a un descenso en la mortalidad infantil y a un aumento en el número de niños vivos con AC cardíacas¹².

Por lo que respecta a la prevalencia por tipos de AC cardíacas, se ha observado una mayor prevalencia del defecto del tabique auricular y del defecto del tabique ventricular, respecto al resto AC cardíacas estudiadas, siendo el defecto de tabique auricular el más frecuente.

No obstante, hay que tener en cuenta que se identificó una sobreestimación de la prevalencia de las AC cardíacas mayores, en menores de un año, cuando se utiliza únicamente el CMBD como fuente de información. Las limitaciones en la precisión de la información del CMBD y la CIE-9 MC, utilizada en la codificación de los diagnósticos, no permiten identificar separadamente algunas AC cardíacas mayores y menores. Por ejemplo, no se puede excluir el conducto arterioso permeable, cuando se presenta de forma aislada, en pacientes cuya edad gestacional al nacimiento es menor de 37 semanas y el defecto del tabique auricular tipo foramen oval cuando se presenta también de forma aislada.

Respecto al conducto arterioso permeable, no todos los casos tienen códigos en el CMBD que orienten sobre una posible prematuridad y, por otro lado, el código para los dos tipos de defecto del tabique auricular (foramen oval y ostium secundum) es el mismo en la CIE-9 MC (código 745.5), lo que imposibilita la diferenciación entre ellos.

Además, la no inclusión de los casos de IVE y de la mortalidad perinatal infraestima algunas AC cardíacas graves que puedan ser motivo de IVE, por causa fetal o de mortalidad perinatal. Por ello, los datos obtenidos a partir del CMBD no son totalmente comparables con los obtenidos por EUROCAT.

Por último, se encontraron diferencias geográficas en la prevalencia de AC cardíacas entre los municipios de la CV. Los municipios con mayor prevalencia se concentran en una zona en la provincia de Castellón, zona con predominio industrial y también agrícola, características que no comparten los municipios de Alicante en los que se observó también mayor prevalencia. Por tanto, no se pudieron identificar características comunes a los municipios con mayor prevalencia. Sin embargo, estas diferencias podrían ser explicadas, al menos en parte, por diferencias en la precisión de los diagnósticos y la codificación del CMBD entre los hospitales de la CV. Por lo tanto, serán necesarios estudios analíticos posteriores que permitan, por una parte, estudiar la influencia de la calidad de la información en las estimaciones realizadas, y, por otra, identificar factores ambientales, sociodemográficos, etc. que expliquen esta variabilidad geográfica.

A pesar de las limitaciones del trabajo comentadas anteriormente, se identificó el CMBD como una importante fuente de información para la identificación de AC.

Trabajo 2

A partir de las conclusiones obtenidas sobre el CMBD en el primer trabajo presentado, que coincidían con las obtenidas en otros estudios de registros poblacionales^{58,59,125}, se planteó la validación del mismo.

La sensibilidad del CMBD para la detección de AC, 68,6% (IC95%: 66,1-71,1), y la proporción muy baja de falsos negativos (0,74%) obtenidos en este estudio, son resultados importantes que confirman que la sistemática de seleccionar los códigos de AC en el CMBD es adecuada para la identificación de casos en el registro poblacional. Además, la documentación clínica hospitalaria es accesible y su revisión no tiene un coste económico excesivo.

Por otra parte, como se apuntó en el primer trabajo, la no inclusión de datos de mortalidad perinatal e IVE en el CMBD es lo que conlleva a que el valor de la sensibilidad no sea mayor.

Se considera buena la concordancia obtenida, utilizando tres dígitos, entre los códigos de AC de las historias y del CMBD, ya que el valor de Kappa fue 0,98 (IC95%: 0,97-0,99). Este resultado indica que el CMBD es una fuente de información adecuada para estimar la prevalencia de AC en menores de un año. No obstante, hay que tener en cuenta la alta proporción de falsos positivos obtenida, 43,6% de los casos, y el hecho de que el 25,5% de los diagnósticos de AC codificados en el CMBD no se confirmaron al revisar las historias, difiriendo estos valores según el grupo de AC considerado. La mayor proporción de diagnósticos confirmados por la historia fue para «AC respiratorias», mientras que la mayor proporción de diagnósticos no confirmados corresponden a «otras AC», debido a la inclusión de AC inespecíficas.

Por tanto, las estimaciones a partir del CMBD de la prevalencia de AC estarán sobrevaloradas, al no poder diferenciar las AC menores de las mayores. Los resultados coinciden con los obtenidos en el primer trabajo de esta Tesis Doctoral, ya que la mayor proporción de diagnósticos falsos positivos se observó para el conducto arterioso persistente, seguido de la comunicación interauricular.

Trabajo 3

En la CV, las AC cromosómicas son el segundo subgrupo de AC más prevalente, destacando las notables diferencias existentes entre los diferentes síndromes. Los resultados obtenidos coincidieron con los identificados en Europa que establecen como los más frecuentes las trisomías 21, 18 y 13¹⁶.

Se identificó una prevalencia de AC cromosómicas de 33,5 por 10.000 nacimientos (IC95% 31,0-35,9) para el periodo 2007-2011. Durante el periodo de estudio, la prevalencia permaneció estable, excepto por el descenso estadísticamente significativo que se observó en el año 2010 con una prevalencia de 27,5 (IC95% 25,3-29,7). Esto podría ser explicado, al menos en parte, por la disminución en el año 2010 del número de IVE²¹⁹, principal fuente de identificación de casos (72,1% de los casos) debido, posiblemente, a la entrada en vigor la Ley de Salud Sexual y Reproductiva¹³⁰. Aunque también podría ser debido, parcialmente, a un descenso en el 2010 de casos de madres españolas y de madres con edad comprendida entre 35 y 39 años. Las mujeres españolas que representaron el 73,3% de los casos y presentaron la prevalencias más elevada en el periodo de estudio, por tanto una disminución de este grupo en el año 2010, podría explicar una disminución de la prevalencia. Igualmente, el grupo de madres de 35-39 años que agrupó el 38,5% de los casos, también presentó durante el periodo de estudio la prevalencia más elevada que el resto de grupos de edad, junto con el grupo de más de 39 años.

Se identificaron diferencias geográficas entre las distintas provincias de la CV. Se observó una mayor prevalencia de las AC cromosómicas en Castellón, fenómeno que puede estar relacionado con la mayor frecuencia de AC cardíacas, descrita en el primer trabajo, en esta misma zona, por su asociación con las AC cromosómicas. En este estudio el 70% de las AC asociadas a las AC cromosómicas fueron de origen cardíaco.

Las diferencias provinciales también podrían ser explicadas, al menos en parte, por diferencias en la calidad de los datos de las fuentes de información utilizadas por el Registro de AC.

No obstante, sería necesario realizar estudios que permitan identificar tanto diferencias en la exhaustividad y precisión de los datos como posibles factores de riesgo ambientales, socioculturales y demográficos, ya que algunas zonas de Castellón destacan por ser de predominio industrial y esta situación podría tener relación con los valores más elevados de prevalencia, tanto de AC cromosómicas como de AC cardíacas.

Trabajo 4

El consumo de medicación durante el embarazo en la CV fue inferior al descrito en otros estudios, en los que se identificaron consumos muy variados, desde un 37% hasta un 81%^{91,131,132}. Los medicamentos más frecuentemente prescritos en este estudio (ibuprofeno, sulfato ferroso, amoxicilina, la combinación de ácido fólico con yoduro potásico y cianocobalamina, paracetamol y dexketoprofeno) coinciden con los identificados como de uso más frecuente en otros trabajos^{132,133}, diferenciándose dos tipos: aquellos cuya administración se recomienda durante el embarazo y los utilizados para tratar enfermedades que se presentan en la gestación.

La prescripción a embarazadas de fármacos que actúan a nivel musculoesquelético, sobre todo de dos antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno y dexketoprofeno), aumenta significativamente el riesgo de AC en el hijo y, concretamente, el de AC del sistema circulatorio. Esto coincide con otros estudios que mostraban una asociación perjudicial con el uso de antiinflamatorios no esteroideos¹³⁴, aunque también existen otras investigaciones en las que no se evidencia esa relación¹³⁵.

En la dispensación a embarazadas de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos, sobre todo sulfato ferroso y la combinación de ácido fólico, yoduro potásico y cianocobalamina, se ha observado una disminución significativa del riesgo de AC en el hijo. No se ha identificado un efecto protector para ningún grupo de AC en concreto, pese a ser ampliamente conocida la acción preventiva del ácido fólico, asociado con multivitaminas, en las AC del tubo neural¹³⁶ y en otros grupos de malformaciones¹³⁷. Además, el hierro es fundamental para prevenir la anemia, que durante la gestación retrasa el crecimiento del feto y aumenta la posibilidad de pérdida del bebé, malformaciones genéticas y del sistema nervioso, bajo peso y frecuencia de partos prematuros¹³⁸.

Los análisis realizados sobre las posibles diferencias, en la prescripción y dispensación de fármacos, entre departamentos de salud no han permitido establecer ningún patrón geográfico.

Es necesaria la realización de investigaciones que permitan identificar posibles diferencias geográficas en la utilización de los medicamentos, y los motivos por los que se producen, ya que a nivel internacional se ha descrito la existencia de una notable variación¹³⁹ y, además, en los trabajos anteriores se han identificado posibles patrones geográficos en la prevalencia y la distribución de algunas AC. Por último, futuras investigaciones también tendrían que tener en cuenta la influencia de la propia patología de la madre.

Los trabajos presentados en esta tesis son los primeros estudios de este tipo realizados sobre las AC en la CV. Además, han permitido establecer la metodología para llevar a cabo la vigilancia sistemática de estas patologías en la CV y han servido de base para la colaboración y participación en estudios europeos sobre las AC.

5.2. Implicaciones de los resultados y líneas de investigación futuras

Los resultados del primer y segundo trabajo que forman parte de esta Tesis Doctoral contribuyeron a la creación oficial del Registro Poblacional de AC de la CV en el año 2012 y a que la CV entrara a formar parte de EUROCAT como miembro de pleno derecho, convirtiéndose, junto con el País Vasco, en los dos únicos registros españoles que actualmente lo son. Además, el registro de la CV es uno de los seis miembros de pleno derecho de EUROCAT con mayor cobertura poblacional al cubrir una zona con más de 40.000 nacimientos al año, al mismo nivel que registros como en el de Noruega y el de Hungría que tienen una cobertura nacional.

La creación oficial del Registro Poblacional de AC de la CV pone a disposición de la investigación clínica, epidemiológica y social una base de datos de calidad para llevar a cabo estudios como los que forman parte de esta Tesis Doctoral, así como estudios con metodología cualitativa como el realizado sobre las AC cardíacas en la CV¹⁴⁰. En definitiva, permite determinar la prevalencia de AC y sus subgrupos en la CV y su comparación con otras áreas europeas, realizar vigilancia epidemiológica e identificar de factores de riesgo o grupos y áreas de riesgo.

Además, el hecho de que el Registro Poblacional de AC de la CV sea miembro de EUROCAT y siga el mismo procedimiento en la recogida y codificación de los datos que el resto de registros que forman parte de EUROCAT, permite la comparabilidad de la prevalencia tanto de las AC en global como de AC específicas. Estas comparaciones se han podido realizar en el tercer trabajo que forma parte de esta Tesis Doctoral, al utilizarse como fuente de información el Registro Poblacional de AC de la CV. Por otra parte, el que el registro sea miembro de EUROCAT, facilita el diseño y realización de proyectos de investigación conjunta en el ámbito europeo bien sobre AC específicas¹⁴¹⁻¹⁴³ o bien sobre posibles factores de riesgo^{144,145}.

La realización del cuarto de los trabajos fue posible a raíz del contacto establecido con el proyecto sobre seguridad de los fármacos durante el embarazo (EUROmediCAT), un spin-off que se inició en el año 2011 en el marco de EUROCAT, y que tuvo su máxima expresión en la estancia que la doctoranda realizó en la Universidad de Copenhague, que forma parte de esta Tesis Doctoral, y cuyo resultado científico es uno de los trabajos complementarios incluidos. La estancia y la elaboración de este cuarto trabajo han permitido que, recientemente, la CV haya entrado a formar parte de EUROmediCAT, asociación para la vigilancia del riesgo del consumo de fármacos durante el embarazo.

Como futuras líneas de trabajo, este año 2017 se ha iniciado el proyecto "Establishing a linked European Cohort of Children with Congenital Anomalies", financiado por el programa de Investigación e Innovación Horizonte2020 en el que participa el Registro Poblacional de AC de la CV, a través del Área de investigación de enfermedades raras de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la CV, siendo la doctoranda la investigadora principal de este proyecto a nivel de la CV. Los objetivos son investigar la salud y los resultados educativos de niños con AC durante los 10 primeros años de vida y facilitar el desarrollo de una relación más recíproca entre familias con niños con anomalías congénitas, profesionales del ámbito sanitario y social e investigadores mediante la herramienta "ConnectEpeople".

Por último, el equipo del Área de investigación en enfermedades raras está trabajando en una propuesta para la obtención de financiación a través del 3rd Health Programme Work Plan 2016 de la Comisión Europea, para la realización de un proyecto piloto sobre las AC, cuya finalidad sea establecer un registro de AC raras, basado en la estructura, organización y experiencia del Registro Poblacional de AC de la CV.

En definitiva, los trabajos de esta Tesis Doctoral han sido de gran importancia, tanto para la creación del Registro Poblacional de AC de la CV como para la aplicación de la metodología adecuada que ha permitido el inicio y posterior desarrollo de la línea de investigación sobre las AC, con el objeto de conocer la prevalencia y los factores asociados a estas patologías, sobre todo la exposición a fármacos. Además, esta línea de investigación en la CV está permitiendo que alumnado de la Universitat de València desarrolle trabajos de fin de grado y de fin de máster, de diferentes disciplinas académicas, sobre diversos aspectos de las AC en la CV.

6. CONCLUSIONES

- El Conjunto Mínimo Básico de Datos permite identificar y analizar la tendencia temporal, y las variaciones geográficas, de la frecuencia de anomalías congénitas cardíacas diagnosticadas durante el primer año de vida. Esta fuente de información está disponible en todas las comunidades autónomas y es especialmente útil en aquellas áreas geográficas donde no se disponen de registros poblacionales.
- Es necesaria la utilización de otras fuentes de datos complementarias, como los registros de interrupciones voluntarias del embarazo y de mortalidad perinatal, así como la revisión de historias clínicas, para mejorar la exhaustividad y la precisión de la información del Conjunto Mínimo Básico de Datos sobre anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana.
- El disponer de un registro poblacional de Anomalías Congénitas en la Comunitat Valenciana permite conocer la frecuencia real de estas patologías, y ser la base para la investigación clínica y epidemiológica, así como para desarrollar políticas sanitarias adecuadas para su prevención y control.
- El Registro Poblacional de Anomalías Congénitas permite la comparación de resultados con otras zonas europeas, ya que todos siguen los criterios y procedimientos normalizados de la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas.
- La monitorización de la prescripción y dispensación de medicamentos durante el embarazo puede ser utilizada como aproximación del consumo de medicamentos por las mujeres gestantes, haciendo posible la identificación de aquellos fármacos potencialmente teratógenos y permitiendo el estudio de su posible asociación con las anomalías congénitas, tanto como factor de riesgo como protector.
- La información sobre la exposición a medicamentos es la base para establecer pautas de actuación clínicas y administrativas que permitan realizar farmacoterapias individualizadas, seguras y efectivas durante la gestación.

7. CONCLUSIONS

- The Spanish Hospital Discharges Dataset can be used as information source for identifying and analyzing time trends and geographical variations of the congenital heart defects diagnosed during the first year of life. This source of information is available in all the Spanish regions and is especially useful in those geographical areas where there is not a population-based registry.
- It is necessary the utilization of other complementary data sources, such as the termination of pregnancy due to fetal anomaly and perinatal mortality registries, and the review of clinical records in order to improve the completeness and the validity of the information from the Spanish Hospital Discharges Dataset about congenital anomalies in the Valencia Region.
- The population-based Registry of Congenital Anomalies of the Valencia Region allows knowing the real frequency of these pathologies and provides valuable information for clinical and epidemiological research on congenital anomalies, as well as to develop health policies for their prevention and control.
- The population-based Registry of Congenital Anomalies allows to compare the results with other European areas, since it follows the standard criteria and procedures of European Network of Population Registries for the Surveillance of Congenital Anomalies.
- The monitoring of the prescription and dispensation of drugs during the pregnancy can be used as an approximation of the drugs consumption by the pregnant women. It can be used to identify potential teratogenic drugs and to analyse the possible risk or protector factors associated to the congenital anomalies.
- The information on the drugs exposure is useful to establish clinical and administrative guidelines in order to apply a safe and effective individualized drug therapy during the pregnancy.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Eurocat. A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. Eurocat Central Registry: Ulster 2004. p. 1-104.
2. Eurocat. The status of health in the European Union. Congenital Malformations. Ulster 2009. p. 1-34.
3. Montserrat Moliner A, Waligóra J. The European Union policy in the field of rare diseases. Public Health Genomics. 2013; 16: 268–77.
4. Organización Mundial de la Salud. Defectos congénitos. Ginebra: 63^a Asamblea Mundial de la Salud; 2010. p. 1-7.
5. Organización Mundial de la Salud [sede web].Ginebra: OMS [Acceso 28 Jul 2016]. Datos y estadísticas [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CM1002015REGWORLD?lang=en>
6. Organización Mundial de la Salud [sede web].Ginebra: OMS [Acceso 28 Jul 2016]. Datos y estadísticas [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ghe1002015-ESP?lang=en>
7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [sede web]. Madrid: MSSSI [Acceso 25 Sept 2016]. Salud Pública [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/home.htm>
8. Dirección General de Salud Pública [sede web]. Valencia: Conselleria de Sanitat [Acceso 28 Jul 2016]. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia/infoEstadistica.jsp?CodPor=121&>
9. European Surveillance of Congenital anomalies [sede web]. Ulster [Acceso 28 Jul 2016]. Prevalence Tables [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://eurocat-network.eu/>
10. Day MD, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. Circulation. 2009; 119: 865-70.

11. Dorfman AT, Marino BS, Wernovsky G, Tabbutt S, Ravishankar C, Godinez RI, et al. Critical heart disease in the neonate: presentation and outcome at a tertiary care center. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9: 193-202.
12. Eurocat. Congenital Heart Defects in Europe, 2000-2005. *Ulster* 2009. p. 1-32.
13. Martínez JM, Río M, Bennasar M, Hernández-Andrade E, Gratacós E. Exploración anatómica cardíaca: Ecocardiografía fetal. *Medicina fetal.* 2007; 1: 317-22
14. Sainz, JA, Zurita MJ, Guillen I, Borrero C, García-Mejido J, Almeida C, et al. Prenatal screening of congenital heart defects in population at low risk of congenital defects. A reality today. *An Pediatr (Barc).* 2015; 82: 27-34. (In Spanish)
15. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20: 521-6.
16. Boyd PA, Loane M, Garne E, Khoshnood B, Dolk H. EUROCAT working group. Sex chromosome trisomies in Europe: prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *Eur J Human Genet.* 2011; 19: 231-4.
17. Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez Frías ML. Informe anual del ECEMC sobre Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas en España: Datos del período 1980-2010. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2011; 1: 84-121.
18. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez Frías ML. Informe de Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas en España: datos registrados por el ECEMC en el periodo 1980-2007. *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2008; 7: 58-87.
19. Du L, Xie HN, Zhu YX, Li LJ, Peng R, Zheng J. Fetal persistent left superior vena cava in cases with and without chromosomal anomalies. *Prenat Diagn.* 2014; 34: 797-802.

20. Sípek A, Gregor V, Horáček J, Sípek A Jr, Langhammer P. Prevalence of selected congenital anomalies in the Czech Republic: renal and cardiac anomalies and congenital chromosomal aberrations. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2013; 62: 112-28.
21. Zhang L, Zhang XH, Ren MH, Song GN. Chromosome abnormalities and congenital heart diseases: a retrospective on 49 cases. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010; 41: 312-5, 323.
22. Saji T. Clinical Characteristics of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Down syndrome. *Pediatr Int.* 2014; 56: 297-303.
23. Petry P, Polli JB, Mattos VF, Rosa RCM, Zen PRG, Graziadio C, et al. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A: 1278–83.
24. Pasquali D, Arcopinto M, Renzullo A, Rotondi M, Accardo G, Salzano A, et al. Cardiovascular abnormalities in Klinefelter syndrome. *Int J Cardiol.* 2013; 30; 168: 754-9.
25. Yagel S, Cohen SM, Rosenak D, Messing B, Lipschuetz M, Shen O, et al. Added value of three-/four-dimensional ultrasound in offline analysis and diagnosis of congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 432-7.
26. Blevins CH, Wilson ME. Klinefelter's Syndrome. *BMJ* 2012; 345: e7558.
27. Peroos S, Forsythe E, Pugh JH, Arthur-Farraj P, Hodes D. Longevity and Patau syndrome: what determines survival? *BMJ Case Rep.* 2012.
28. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology.* 2007; 18: 226-33.
29. Samango-Sprouse CA, Stapleton EJ, Mitchell FL, Sadeghin T, Donahue TP, Gropman AL. Expanding the phenotypic profile of boys with 47, XXY: The impact of familial learning disabilities. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A: 1464-9.
30. Martínez-Frías ML. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *J Med Genet.* 2010; 47: 73-80.

31. López-Velasco N, Sotillo-Mallo L, Martínez-Montoro B, Fernández-Miranda Mde L. Twin pregnancy discordant for trisomy 13: three cases. *Ginecol Obstet Mex.* 2013; 81:158-62. (In Spanish)
32. Orphanet: portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. [sede web] Rare disease registries in Europe [Acceso 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>
33. De Wals P, Dolk H, Bertrand F, Gillerot Y, Weatherall JA, Lechat MF. Epidemiologic surveillance of congenital abnormalities using the EUROCAT Register. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1988; 36: 273-82. (In French)
34. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 355-8.
35. Eurocat. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital anomalies. Ulster 2005. p. 1-193.
36. Centro de Educación Médica E investigaciones Clínicas [sede web]. Buenos Aires [Acceso 24 Sept de 2016]. Investigación – Unidades Y Programas – ECLAMC [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://www.cemic.edu.ar/investigacion/inv_unidadesyprog_eclamc.asp
37. Public Health Agency of Canada [sede web]. Alberta [Acceso 24 Sept 2016]. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rcsac/index-eng.php>
38. International Clearinghouse for Birth Defects [sede web]. Roma [Acceso 24 Sept de 2016]. About Us [aprox. 1 pantallas]. Disponible en: <http://www.icbdsr.org/page.asp?n=AboutUs>
39. Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, et al. Value of clinical analysis in epidemiological research: the Spanish registry experience. *Am J Med Genet.* 1991; 41: 192-5.
40. Salvador J, García-Miñaur S, Caballín MR, Mosquera C, Baena N, García E, et al. Population-based congenital birth defect registries in Spain. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 575-82. (In Spanish)

41. Zurriaga Llorens O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco MJ, et al. Disease registries in the epidemiological researching of rare diseases in Spain. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 249-57. (In Spanish)
42. Boletín Oficial del Estado. Orden 8 de octubre de 1992, de la Conselleria de Sanitat i Consum, por la que se regula el conjunto mínimo básico de datos a utilizar en la información hospitalaria. DOGV núm. 1891. 28/10/92.
43. Astier P. Un mínimo básico para definir los productos de la asistencia sanitaria: el CMBD, un modelo en expansión. *Rev Calidad Asistencial*. 2001; 16: 376-37.
44. Salvador JA. Sistemas de información hospitalarios: el C.M.B.D. *Scire* 3; 1997, 2: 115-30.
45. Librero J, Ordiñana R, Peiró S. Automated analysis of the quality of the minimum set of basic data. Implications for risk-adjusting systems. *Gac Sanit*. 1998; 12: 9-21. (In Spanish)
46. Botella Rocamora P, Zurriaga Lloréns O, Posada de la Paz M, Martínez Beneito MA, Bel Prieto E, Robustillo Rodela A, et al. Atlas Nacional Provincial de Enfermedades Raras (1999-2003). Valencia: REpIER; 2006. p. 1-382.
47. Corral Baena S, Guerrero Aznar MD, Beltrán García M, Salas Turrens J. Use of MBDS as a tool for the detection of drug-related adverse events. *Farm Hosp*. 2004; 28: 258-65. (In Spanish)
48. Tejero Encinas S, Asensio Villahoz P, Vaquero Puerta JL. Epidemiological surveillance of pulmonary tuberculosis treated at the specialized care level based on 2 data sources, Valladolid. *Rev Esp Salud Publica*. 2003; 77: 211-20. (In Spanish)
49. Ben Cheikh W, Abad JM, Arribas F, Andrés E, Rabanaque MJ; por el Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios (GRISSA). Public hospital utilization by the foreign population in Aragon, Spain (2004-2007). *Gac Sanit*. 2011; 25: 314-21. (In Spanish)

50. Villanueva-Martínez M, Hernández-Barrera V, Chana-Rodríguez F, Rojo-Manaute J, Rios-Luna A, San Román Montero J, et al. Trends in incidence and outcomes of revision total hip arthroplasty in Spain: a population based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012; 13: 37.
51. Val MP, Guimbao J, Vergara A, Varela C, de Mateo S, Herrera D. Descriptive epidemiology of non-meningococcal bacterial meningitis in the province of Saragossa from 1999 to 2004. Evaluation of the Epidemiological Surveillance System. *Gac Sanit.* 2007; 21: 390-6. (In Spanish)
52. Ford JB, Roberts CL, Algert CS, Bowen JR, Bajuk B, Henderson-Smart DJ. Using hospital discharge data for determining neonatal morbidity and mortality: a validation study. *BMC Health Serv Res.* 2007; 7: 188.
53. Sanfélix-Gimeno G, Ferreros I, Librero J, Peiró S. Characterization of folate supplementation in pregnancy, based on a combination of health information systems. *Gac Sanit.* 2012; 26: 512-8. (In Spanish)
54. Wang Y, Cross PK, Druschel CM. Hospital discharge data: can it serve as the sole source of case ascertainment for population-based birth defects surveillance programs? *J Public Health Manag Pract.* 2010; 16: 245-51.
55. Bird TM, Hobbs CA, Cleves MA, Tilford JM, Robbins JM. National rates of birth defects among hospitalized newborns. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006; 76: 762-9.
56. Boulet SL, Correa-Villaseñor A, Hsia J, Atrash H. Feasibility of using the national hospital discharge survey to estimate the prevalence of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006; 76: 757-61.
57. Caveró C. Anomalías congénitas en menores de un año en la Comunitat Valenciana, 1999-2008. Trabajo de fin de Máster en Salud Pública y Gestión Sanitaria, 7ª Edición. Escuela Valenciana de Estudios de la Salud, 2010.
58. Mosquera Tenreiro C, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Fernández Toral J, Moro Bayón C, Rodríguez Fernández A, et al. Prevalence and secular trend of congenital defects in Asturias, Spain. The need for clinical-epidemiological surveillance. *Gac Sanit.* 2009; 23: 300-5. (In Spanish)

59. Salemi JL, Tanner JP, Block S, Bailey M, Correia JA, Watkins SM, et al. The relative contribution of data sources to a birth defects registry utilizing passive multisource ascertainment methods: does a smaller birth defects case ascertainment net lead to overall or disproportionate loss? *J Registry Manag.* 2011; 38: 30-8.
60. Calle EE, Khoury MJ. Completeness of the discharge diagnoses as a measure of birth defects recorded in the hospital birth record. *Am J Epidemiol.* 1991; 134: 69-77.
61. Alba N, García AM, Benavides FG. Minimum basic set of data of hospital discharges as a source of information for a study of congenital abnormalities. *Rev Esp Salud Pública.* 1999; 73: 61-9. (In Spanish)
62. Ritz B. Air pollution and congenital anomalies. *Occup Environ Med.* 2010; 67: 221-2.
63. Dolk H, De Wals P. Congenital Anomalies. En: Elliott P, Cuzick J, English D, Stern R, editor. *Geographical & Environmental Epidemiology. Methods for Small-Area Studies.* New York: Oxford University Press; 1996. p. 72-88.
64. Martínez-Frías ML. The thalidomide experience: review of its effects 50 years later. *Med Clin (Barc).* 2012; 139: 25-32. (In Spanish)
65. Mitchell AA. Adverse drug reactions in utero: perspectives on teratogens and strategies for the future. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89: 781-3.
66. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update.* 2010; 16: 378-94.
67. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: E337-41.
68. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Clementi M. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94: 612-9.

69. Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein MA. Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 369-77.
70. Lin S, Munsie JP, Herdt-Losavio ML, Druschel CM, Campbell K, Browne ML, et al. Maternal asthma medication use and the risk of selected birth defects. *Pediatrics.* 2012; 129: e317-24.
71. Lin S, Herdt-Losavio M, Gensburg L, Marshall E, Druschel C. Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85: 161-8.
72. Munsie JW, Lin S, Browne ML, Campbell KA, Caton AR, Bell EM, et al. Maternal bronchodilator use and the risk of orofacial clefts. *Hum Reprod.* 2011; 26: 3147-54.
73. Lin S, Munsie JP, Herdt-Losavio ML, Bell E, Druschel C, Romitti PA, et al. Maternal asthma medication use and the risk of gastroschisis. *Am J Epidemiol.* 2008; 168: 73-9.
74. Carmichael SL, Ma C, Werler MM, Olney RS, Shaw GM; National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and hypospadias. *J Pediatr.* 2009; 155: 39-44. e1.
75. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 585. e1-585. e7.
76. Werler MM, Bower C, Payne J, Serna P. Findings on potential teratogens from a case-control study in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003; 43: 443-7.
77. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163: 978-85.
78. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology.* 2012; 23: 699-705.

79. Bakker MK, Kerstjens-Frederikse WS, Buys CH, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT. First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: a population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88: 94-100.
80. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther.* 2007; 29: 918-26.
81. Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2007; 80: 18-27.
82. Adab N. Birth defects and epilepsy medication. *Expert Rev Neurother.* 2006; 6: 833-45.
83. Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LT; EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology.* 2008; 71: 714-22.
84. Watts DH, Huang S, Culnane M, Kaiser KA, Scheuerle A, Mofenson L, et al. Birth defects among a cohort of infants born to HIV-infected women on antiretroviral medication. *J Perinat Med.* 2011; 39: 163-70.
85. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 656-61.
86. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract.* 2009; 15: 183-92.
87. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol.* 2008; 26: 24-30.

88. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Lin AE, Browne ML, et al. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension*. 2009; 54: 63-70.
89. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010; 40: 1723-33.
90. Gentile S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatr Scand*. 2011; 123: 266-75.
91. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205: 51. e1-8.
92. Schwarz EB, Santucci A, Borrero S, Akers AY, Nikolajski C, Gold MA. Perspectives of primary care clinicians on teratogenic risk counseling. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009; 85: 858-63.
93. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 1125-32.
94. Biggio JR Jr, Chapman V, Neely C, Cliver SP, Rouse DJ. Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol*. 2010; 115: 290-6.
95. Artama M, Ritvanen A, Gissler M, Isojärvi J, Auvinen A. Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy—a population-based cohort study in Finland. *Int J Epidemiol*. 2006; 35: 280-7.
96. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al.; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2185-93.
97. Asindi AA, Al-Daama SA, Zayed MS, Fatinni YA. Congenital malformation of the gastrointestinal tract in Aseer region, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2002; 23: 1078-82.

98. Sebastian Calderón J, Zarante I. Congenital urological anomalies: epidemiological description and associated risk factors in Colombia 2001-2004. *Arch Esp Urol*. 2006; 59: 7-14. (In Spanish)
99. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology*. 2007; 18: 226-33.
100. Kuciene R, Dulskiene V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects. *Medicina (Kaunas)*. 2008; 44: 827-32.
101. Aqrabawi HE. Facial cleft and associated anomalies: incidence among infants at a Jordanian medical centre. *East Mediterr Health J*. 2008; 14: 356-9.
102. Perveen F, Tyyab S. Frequency and pattern of distribution of congenital anomalies in the newborn and associated maternal risk factors. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2007; 17: 340-3.
103. Amorim LF, Pires CA, Lana AM, Campos AS, Aguiar RA, Tibúrcio JD, et al. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29,770 newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84: 83-90.
104. Loane M, Dolk H, Morris JK; EUROCAT Working Group. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *BJOG*. 2009; 116: 1111-9.
105. English D. Geographical epidemiology and ecological studies. En: Elliott P, Cuzick J, English D, Stern R, editor. *Geographical & Environmental Epidemiology. Methods for Small-Area Studies*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 3-13.
106. Ambramsky L, Armstrong B, Botting B, Boyd P, Dolk H, Dunn C, et al. A study of the Geographical Variation in Overall Rates of Congenital Abnormalities and the Rates of Specific Abnormalities. *Ulster* 2003. p. 1-83.
107. M Batra M, Heike CL, Phillips RC, Weiss NS. Geographic and occupational risk factors for ventricular septal defects: Washington State, 1987-2003. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161: 89-95.

108. Strickland MJ, Klein M, Correa A, Reller MD, Mahle WT, Riehle-Colarusso TJ, et al. Ambient air pollution and cardiovascular malformations in Atlanta, Georgia, 1986-2003. *Am J Epidemiol.* 2009; 169: 1004-14.
109. Hansen CA, Barnett AG, Jalaludin BB, Morgan GG. Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia. *PLoS One.* 2009; 4: e5408.
110. Rankin J, Chadwick T, Natarajan M, Howel D, Pearce MS, Pless-Mullooli T. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. *Environ Res.* 2009; 109: 181-7.
111. Dolk H, Armstrong B, Lachowycz K, Vrijheid M, Rankin J, Abramsky L, et al. Ambient Air Pollution and Risk of Congenital Anomalies in England, 1991-99. *Occup Environ Med* 2009. 2010; 67: 223-7.
112. Rotko T, Kousa A, Alm S, Jantunen M. Exposures to nitrogen dioxide in EXPOLIS-Helsinki: microenvironment, behavioral and sociodemographic factors. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2001; 11: 216-23.
113. Chaix B, Gustafsson S, Jerrett M, Kristersson H, Lithman T, Boalt A, et al. Children's exposure to nitrogen dioxide in Sweden: investigating environmental injustice in an egalitarian country. *J Epidemiol Community Health.* 2006; 60: 234-41.
114. Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JE. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child.* 2000; 82: 349-52.
115. Khoshnood B, Lelong N, Vodovar V, Kassis M, Goffinet F. Registries of birth defects: a tool for monitoring, research, and evaluation of interventions. *Bull Acad Natl Med.* 2013; 197: 329-40.
116. Diario Oficial de la Comunitat Valenciana (DOCV) [sede web] Núm. 6748. ORDEN 4/2012, de 7 de marzo, Conselleria de Sanidad, Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunitat Valenciana. [2012/3283] [Acceso 24 Jul 2016] Ref. Base Datos 003421/2012. Disponible en: http://www.docv.gva.es/portal/ficha_disposicion.jsp?L=1&sig=003421/2012

117. Dirección General para la Prestación Farmacéutica. Boletín Farmacoterapéutico Valenciano. GAIA: Gestor Integral de Prestación Farmacéutica. Valencia. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2002.
118. Besag J, York JC, Mollié A. Bayesian image restoration with applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math.* 1991; 43:1-59.
119. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012. p. 1-284.
120. Grau Rubio MA, Albelda Puig C, Díaz Mondéjar R, García Herrera JL. Utilization of growth hormone in Valencia Region, Spain, during the period 2003-2007. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82: 711-7. (In Spanish)
121. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE nº298; 14 de diciembre de 1999.
122. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE nº17, 17 de enero de 2008.
123. Dadvand P, Rankin J, Shirley MD, Rushton S, Pless-Mulloli T. Descriptive epidemiology of congenital heart disease in Northern England. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009; 23: 58-65.
124. Başpınar O, Karaaslan S, Oran B, Baysal T, Elmaci AM, Yorulmaz A. Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2006; 48: 237-43.
125. Riou C, Rouget F, Sinteff JP, Pladys P, Cuggia M. Completeness assessment of the Breton registry of congenital abnormalities: a checking tool based on hospital discharge data. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2015; 63: 223-35. (In french)
126. Liao YP, Zhang D, Zhou W, Meng FM, Bao MS, Xiang P, et al. Combined folate gene MTHFR and TC polymorphisms as maternal risk factors for Down syndrome in China. *Genet Mol Res.* 2014; 13: 1764-73.
127. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13: 221-7.

128. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol.* 2000; 96: 701-6.
129. Dirección General de Salud Pública [sede web] Valencia: Conselleria de Sanitat [Acceso 30 Jul 2016]. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud [aprox. 5 pantallas]. Informes de Salud: Interrupciones voluntarias del embarazo en la Comunitat Valenciana 2010. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/biblioteca/publicacion_dgsp.jsp?cod_publicacion=329750135.
130. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Jefatura de Estado. Disposición general. 2010; 55: 21001-21014.
131. Baraka M, Steurbaut S, Coomans D, Dupont AG. Determinants of medication use in a multi-ethnic population of pregnant women: A cross-sectional study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2014; 19: 108-20.
132. Bérard A, Sheehy O. Quebec Pregnancy Cohort: prevalence of medication use during gestation outcomes. *Therapie.* 2014; 69: 71-81. (In French)
133. Marín GH, Cañas M, Homar C, Aimetta C, Orchuela J. Taking medicine during pregnancy in females living in Buenos Aires, Argentina. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2010; 12: 722-31. (In Spanish)
134. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2006; 77: 268-79.
135. Nielsen GL, Sorensen H, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based observational study and case-control study. *BMJ.* 2001; 322: 266-70.
136. López-Camelo JS, Orioli IM, da Graça Dutra M, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, et al. Reduction of birth prevalence rate of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A.* 2005; 135: 120-5.

137. Richard-Tremblay AA, Sheehy O, Bérard A. Annual trends in use of periconceptional folic acid and birth prevalence of major congenital malformations. *Curr Drug Saf.* 2013; 8: 153-61.
138. Sacsquispe Contreras S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. *Rev Estomatol Herediana.* 2004; 14: 54-8.
139. Dawn JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 895-902.
140. Páramo-Rodríguez L, Mas Pons R, Cervero-Carbonell C, Martos-Jiménez C, Zurriaga Ó, Barona Vilar C. An open heart: experiences of the parents of children with congenital heart disease. *Gac Sanit.* 2015; 29: 445-50. (In Spanish)
141. Springett A, Wellesley D, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, et al. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000-2011. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A: 3062-9.
142. Boyle B, Garne E, Loane M, Addor MC, Arriola L, Cervero-Carbonell C, et al. The changing epidemiology of Ebstein's anomaly and its relationship with maternal mental health conditions: a European registry-based study. *Cardiol Young.* 2016: 1-9.
143. Bergman JE, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Nijman RJ, Addor MC, et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol.* 2015; 33: 2159-67.
144. Dolk H, Wang H, Loane M, Morris J, Garne E, Addor MC, et al. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology.* 2016; 86: 1716-25.
145. Wemakor A, Casson K, Garne E, Bakker M, Addor MC, Arriola L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30: 1187-98.

9. ANEXOS

Anexo I: Factor de impacto, áreas temáticas y contribución de la doctoranda en las publicaciones incluidas

Trabajo 1

Cavero Carbonell C, Zurriaga O, Pérez Panadés J, Barona Vilar C, Martos Jiménez C. Variación temporal y distribución geográfica de las cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2013; 79: 149-56.

Factor de impacto (2015): 0,773 (Q4)*

Áreas temáticas de la revista: Pediatrics*

Contribución de la doctoranda: Concepción y diseño del estudio, revisión bibliográfica, análisis de datos, interpretación de resultados, redacción de la primera versión del manuscrito, participación en las sucesivas revisiones y aprobación final de la versión a publicar.

Trabajo 2

Cavero-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Zurriaga O, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C. La validez del Conjunto Mínimo Básico de Datos como fuente de identificación de Anomalías Congénitas en la Comunitat Valenciana. Gac Sanit. 2016. [Epub ahead of print]

Factor de impacto (2015): 1,509 (Q3)*

Áreas temáticas de la revista: Public, Environmental and Occupational Health*

Contribución de la doctoranda: Concepción y diseño del estudio, revisión bibliográfica, análisis de datos, interpretación de resultados, redacción de la primera versión del manuscrito, participación en las sucesivas revisiones y aprobación final de la versión a publicar.

Trabajo 3

Gimeno-Martos S, Caverro-Carbonell C, López-Maside A, Bosch-Sánchez S, Martos-Jiménez C, Zurriaga O. Anomalías cromosómicas: la experiencia del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2016; 84: 203-10.

También disponible la versión en inglés: Chromosomal anomalies: The experience of the Congenital Anomalies Registry of the Valencia Region

Factor de impacto (2015): 0,773 (Q4)*

Áreas temáticas de la revista: Pediatrics*

Contribución de la doctoranda: Concepción y diseño del estudio, revisión bibliográfica, análisis de datos, interpretación de resultados, redacción de la primera versión del manuscrito, participación en las sucesivas revisiones y aprobación final de la versión a publicar.

Trabajo 4

Caverro-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Páramo-Rodríguez L, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C, Zurriaga Ó. Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2016.[Epub ahead of print]

Factor de impacto (2015): 0,773 (Q4)*

Áreas temáticas de la revista: Pediatrics*

Contribución de la doctoranda: Concepción y diseño del estudio, revisión bibliográfica, análisis de datos, interpretación de resultados, redacción de la primera versión del manuscrito, participación en las sucesivas revisiones y aprobación final de la versión a publicar.

Trabajos complementarios

Cavero-Carbonell C, Gras-Colomer E, Guaita-Calatrava R, López-Briones C, Amorós R, Abaitua I, Posada M, Zurriaga O. Consensus on the criteria needed for creating a rare-disease patient registry. A Delphi study. J Public Health (Oxf). 2016; 38: e178-86.

Factor de impacto (2015): 2,019 (Q2)*

Áreas temáticas de la revista: Public, Environmental and Occupational Health*

Contribución de la doctoranda: Concepción y diseño del estudio, revisión bibliográfica, análisis de datos, interpretación de resultados, redacción de la primera versión del manuscrito, participación en las sucesivas revisiones y aprobación final de la versión a publicar.

Cavero-Carbonell C, Vinkel-Hansen A, Rabanaque-Hernández MJ, Martos Jiménez C, Garne E. Fetal exposure to Montelukast and congenital anomalies – a population based study in Denmark. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016. Pendiente de ser publicado. Aceptado el 20 de Diciembre de 2016.

Factor de impacto (2015): 1,954 (Q3)*

Áreas temáticas de la revista: Developmental Biology/Toxicology*

Contribución de la doctoranda: Concepción y diseño del estudio, revisión bibliográfica, análisis de datos, interpretación de resultados, redacción de la primera versión del manuscrito, participación en las sucesivas revisiones y aprobación final de la versión a publicar.

*Factor de impacto y área temática obtenidos del Journal Citation Reports (JCR) y Subject Category de la ISA Web of Knowledge.

Asunto: Decision re: Birth Defects Research - BDRA-16-0176.R1

De: "Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology "

<onbehalfof+m_vekemans@yahoo.fr@manuscriptcentral.com>

Fecha: 20/12/2016 9:04

Para: cavero_cla@gva.es

Date:20 December 2016

Manuscript number: BDRA-16-0176.R1

Fetal exposure to Montelukast and congenital anomalies - a population based study in Denmark.

Dear Dr. Cavero-Carbonell:

I am pleased to inform you that your revised , "Fetal exposure to Montelukast and congenital anomalies - a population based study in Denmark.," by Cavero-Carbonell, Clara; Hansen, Anne Vinkel; Rabanaque-Hernández, M^a José; Martos, Carmen; Garne, Ester, is acceptable for publication in Birth Defects Research.

Your article cannot be published until the publisher has received the appropriate signed license agreement. Within the next few days the corresponding author will receive an email from Wiley's Author Services system which will ask them to log in and will present them with the appropriate license for completion.

Please note that you will receive email notification when your proofs are available to download and correct. Once all of the articles for a given issue have been proofed and corrected, the contents of the issue will be organized according to the print version and posted as the current issue at <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/102526943>.

Thank you for submitting your manuscript to Birth Defects Research. I look forward to seeing more of your work in the future.

Sincerely,

Michel Vekemans MD, PhD
Editor
Birth Defects Research

Anexo II: Códigos correspondientes a las AC mayores definidas por EUROCAT

ANOMALÍAS CONGÉNITAS	CÓDIGOS CIE-9 MC
<u>Sistema Nervioso</u>	740, 741, 742
-Defectos del tubo neural	740, 741, 742.0
*Anencefalia y similares	740
*Encefalocele	742.0 (Excluido si está asociado con anencefalia)
*Espina bífida	741 (Excluida si está asociada con anencefalia o con encefalocele)
-Hidrocéfalo	742.3 (Excluye hidroanencefalia y excluye asociación con defectos del tubo neural)
-Microcéfalo	742.1 (Excluye asociación con defectos del tubo neural)
-Arrinencefalia/ Holoprosencefalia	742.2
<u>Ojo</u>	743
-Anoftalmia/ Microftalmia	743.0, 743.1
*Anoftalmia	743.0
-Catarata congénita	743.3
-Glaucoma congénito	743.2
<u>Oído, cara y cuello</u>	744
-Anotia	744.01
<u>Enfermedades congénitas cardíacas</u>	745, 746, 747.0-747.4 (Excluye conducto arterioso permeable aislado con <37 semanas de gestación)
-Tronco común	745.0
-Transposición de los grandes vasos	745.1
-Ventrículo común	745.3
-Defecto del tabique ventricular	745.4
-Defecto del tabique auricular	745.5

-Defectos de los cojinetes endocárdicos	745.6
-Tetralogía de Fallot	745.2
-Atresia y estenosis tricuspidea	746.1
-Anomalía de Ebstein	746.2
-Estenosis de la válvula pulmonar	746.02
-Atresia de la válvula pulmonar	746.01
-Estenosis/Atresia de la válvula aórtica	746.3
-Corazón izquierdo hipoplástico	746.7
-Corazón derecho hipoplástico	746.89
-Coartación de aorta	747.1
-Conexión anómala total de venas pulmonares	747.41
<u>Respiratorio</u>	748
-Atresia coanal	748.0
<u>Fisura oro-faciales</u>	749.0, 749.1, 749.2
-Labio leporino con o sin fisura palatal	749.1, 749.2
-Fisura palatal	749.0 (Excluye asociación con labio leporino)
<u>Sistema Digestivo</u>	750, 751, 756.6
-Fístula traqueoesofágica con o sin atresia esofágica	750.3
-Atresia y estenosis duodenal	751.1 (Excluye asociación con páncreas anular)
-Atresia y estenosis de otras partes del intestino delgado	751.1
-Atresia y estenosis ano-rectal	751.2
-Enfermedad de Hirschsprung	751.3
-Atresia del conducto biliar	751.61
-Páncreas anular	751.7
-Hernia diafragmática	756.6

<u>Defectos de la pared abdominal</u>	756.70, 756.79
-Gastrosquisis	756.79
- Onfalocele	756.79
<u>Urinario</u>	753, 756.71, 752.62
-Agenesia renal bilateral, incluyendo Síndrome de Potter	753.0 (Excluye unilateral)
-Displasia renal	753.15
-Hidronefrosis congénita	753.29
-Extrofia de la vejiga urinaria/Epispadia	753.5/753.8(niñas),752.62(niños)
-Válvula uretral posterior y/o Síndrome ciruela pasa	753.6/ 756.71
<u>Genital</u>	752.0-752.4, 752.60, 752.62, 752.7-752.9
-Hipospadia	752.61 (niños), 753.8 (niñas)
-Sexo indeterminado	752.7
<u>Miembros</u>	754.3-754.8, 755
-Reducción de miembros	755.2-755.5
-Reducción de miembro superior	755.2
-Reducción de miembro inferior	755.3
-Ausencia completa de un miembro	755.21, 755.31, 755.4
-Talipes equinovaro	754.51
-Dislocación y/o displasia de cadera	754.3/755.63
-Polidactilia	755.0
-Sindactilia	755.1
-Artrogriposis múltiple congénita	754.89
<u>Musculoesquelético</u>	754.0-754.2, 756.0-756.5, 756.8-756.9, 762.80
-Dwarfarismo tanatofórico	756.4
-Síndrome Jeunes	756.4
-Acondroplasia/ Hipocondroplasia	756.4
-Craniosinostosis	756.0
-Bandas de constricción congénitas/ bandas amnióticas	756.89

<u>Otras malformaciones</u>	747.5-747.9, 757, 759.0-759.7
-Asplenia	759.0
-Situs inversus	759.3
-Gemelos acoplados	759.4
-Desordenes de la piel	757.1, 757.3
<u>Síndromes genéticos y microdeleciones</u>	759.8
<u>Cromosómicas</u>	758.0-758.3, 758.5-758.9
-Síndrome de down	758.0
-Síndrome de Patau/ Trisomía 13	758.1
-Síndrome de Edward/ Trisomía 18	758.2
-Síndrome de Turner	758.6
-Síndrome de Klinefelter	758.7
-Síndrome de Cri-du-chat	758.31
-Síndrome de Wolff-Hirschorn	758.39

CIE-9 MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9^a Revisión Modificación
Clínica

