

# ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA: VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA EN EL ÚLTIMO CUARTO DE SIGLO (1980-2004)

E. Bermejo<sup>1</sup>, L. Cuevas<sup>1</sup>, J. Mendioroz<sup>1</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>1,2</sup>.

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

<sup>2</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

## Summary

### Title: Congenital anomalies in Spain: Surveillance during the last quarter-century (1980-2004).

The main results of the annual surveillance of congenital anomalies performed in the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Anomalies) are presented here. The analysed data correspond to the last 25 years (1980-2004). A total of 2,045,751 newborn infants were surveyed, for an overall coverage of 23.39% of births in Spain. Among those infants, 32,883 were registered because of the presence of congenital defects detected during the first three days of life, for a prevalence of 1.61%. A statistically significant decrease of the global prevalence has been observed after the passing of the law permitting terminations of pregnancy (TOP) following prenatal detection of malformations. According to the ECEMC's data, that decrease can be attributable to the impact of TOP on the neonatal frequency, as there is an increasing number of defects that can be prenatally detected. The global decrease is also observed in most of the 17 Spanish Autonomic Regions, and is statistically significant in 11 of them. After studying the secular trend for some selected anomalies, either globally or by Autonomic Regions, the decrease is the rule. However, given the difficulties to routinely gather data on TOP, the epidemiological and etiological analyses including them are still almost unfeasible. Another circumstance that has to be taken into consideration in any investigation on congenital defects in our country, is the increasing number of immigrant people having infants in Spain, as it has been observed in the ECEMC's data. Finally, the versatility of the ECEMC registry to adapt itself to changes in the surveyed population and in knowledge, is highlighted, as well as the accomplishment, in the ECEMC, of the objectives summarized by the NBDPN (National Birth Defects Prevention Network), from the USA, in their guidelines for conducting birth defects surveillance, edited in 2004.

## Introducción

Como en el caso de cualquier otro problema de salud pública, el valor de los programas específicos destinados a la vigilancia de la frecuencia de los defectos congénitos, reside en la utilidad de los datos registrados para mejorar dicha salud pública. Ello depende en gran medida de los objetivos que tenga planteados cada uno de tales sistemas de vigilancia. El ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) surgió con el objetivo general, compartido por algunos de los registros existentes en todo el mundo, de identificar las causas por las que se altera el desarrollo prenatal, para poder llegar a prevenir dichas alteraciones y lograr que los niños nazcan sanos. Al igual que otros programas del resto del mundo, el ECEMC se planteó como actividad prioritaria la vigilancia de las frecuencias. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de ellos, complementó ésta con los estudios clínicos y analíticos. Así, en lugar de contabilizar simplemente los defectos congénitos independientemente de su presentación en cada niño, desde los inicios del programa se viene llevando a cabo la investigación sobre aspectos clínicos (patogénicos, dismorfogénicos

y etiológicos). Además, se registran niños sanos (controles) que sirven como grupo de comparación. Tanto para los casos como para los controles, se recogen en el ECEMC hasta 300 datos por cada niño. De este modo, al identificar alguna alarma en la evolución de las frecuencias de cualquiera de las formas de presentación clínica de los defectos, en este programa de investigación es posible tratar de relacionarla con eventuales variaciones en las variables y factores sobre los que se recoge información. Sin embargo, aparte del objetivo general inicialmente planteado, el progreso constante que se ha producido en el área de estudio de los defectos congénitos, ha dado lugar al establecimiento de objetivos emergentes en el ECEMC, con importantes implicaciones translacionales. En el momento actual, aparte de cuantificar la magnitud del problema, vigilar los cambios en la ocurrencia e indagar sus causas, el programa de investigación de los defectos congénitos del ECEMC está capacitado para otras muchas acciones. Entre ellas destaca la de informar acerca de los riesgos basales de las distintas malformaciones (que sólo existen en los datos del ECEMC), así como identificar grupos o poblaciones con mayor riesgo. Además, sus datos son útiles también para contribuir

a la evaluación y elaboración de estrategias y planes de prevención, y para la planificación de los recursos sanitarios y sociales. En este capítulo se muestran precisamente, los principales resultados de una de las actividades de base llevadas a cabo en el ECEMC: la vigilancia epidemiológica anual de los defectos congénitos en España, que este año abarca ya un período de 25 años.

## Material y Métodos

### 1. Material

El material analizado a lo largo de este capítulo, procede de la base de datos del registro del ECEMC. A continuación se explica brevemente el funcionamiento de este Programa, con el fin de detallar el tipo de datos que se recogen, su procedencia, y la metodología empleada para su obtención y procesamiento, para así facilitar la comprensión de los resultados que se irán mostrando.

El ECEMC fue organizado en 1976 como un programa de investigación clínica y epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos. Para ello, se estructuró como un sistema permanente de registro de niños recién nacidos, que tiene *base hospitalaria* y es de *tipo caso-control*. La metodología del Programa está descrita en el "Manual Operacional del ECEMC" [Martínez-Frías, 2003], que recoge la normativa común que rige todo su funcionamiento y cuyo cumplimiento es condición *sine qua non* para poder integrarse en el ECEMC. Se define como *caso* a todo recién nacido en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los neonatos. Para cada *caso*, se selecciona un *control*, definido como el siguiente nacimiento del mismo sexo que el caso, que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos. Para los casos se especifican pormenorizadamente todos los hallazgos clínicos y procedentes de los estudios complementarios realizados. En los protocolos del ECEMC se recogen, como ya se ha indicado, más de 300 datos por cada niño, sea caso o control, abarcando información sobre la historia obstétrica y familiar, datos demográficos, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, exposición prenatal a medicamentos y otros productos químicos, a factores físicos, exposiciones ocupacionales, y otros datos relativos al embarazo. Por otra parte, se recoge el cómputo de nacimientos ocurridos cada mes (que es la unidad temporal del registro) en cada hospital parti-

cipante. Ese total de nacimientos, sumado al de los otros hospitales incluidos en el Programa, constituye el denominador para efectuar el cálculo de las frecuencias de defectos congénitos. Hasta la fecha, se han controlado más de dos millones cien mil nacimientos, procedentes de 141 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Se ha recogido información de más de 35.000 niños con defectos congénitos, y un número similar de recién nacidos sin anomalías, seleccionados como controles. En la Sección IX de este Boletín se incluye una relación de todos los centros que participan o han participado en el ECEMC. En la actualidad, más de 380 médicos, que figuran en la Sección VIII de este Boletín, colaboran desde alguno de dichos hospitales e integran el **Grupo Periférico del ECEMC**. Este grupo es el encargado de la detección de los casos y la selección de los controles, así como de la recogida de los datos de unos y otros, y de su envío mensual al **Grupo Coordinador del ECEMC**. Este último es un equipo multidisciplinar integrado por médicos, biólogos y especialistas en Estadística e Informática; es el encargado del procesamiento de la información recibida desde el Grupo Periférico, así como de la realización del estudio citogenético de alta resolución y citogenético-molecular de los casos, y de completar el diagnóstico junto con el Grupo Periférico. De esta forma, en la investigación sobre los defectos congénitos que se lleva a cabo en el ECEMC, se cubren las áreas de Epidemiología, Dismorfología, Genética clínica, Citogenética, Teratología, Pediatría y Obstetricia, gracias a la colaboración entre el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador, constituyendo y funcionando desde sus inicios, en el año 1976, como una *red temática y multidisciplinaria de investigación sobre los defectos congénitos*. Dicha red es de probada eficacia, a juzgar por los continuos resultados de la colaboración, incluidos en múltiples publicaciones en revistas especializadas (en la Sección VII de este Boletín se incluye una relación de las publicaciones de los últimos años).

#### a) Población estudiada

En Abril de 1976 se inició la recogida de datos sobre los recién nacidos vivos (RNV), y en Enero de 1980 se comenzaron a recoger además los datos sobre los recién nacidos muertos (RNM). Por tanto, si lo que se quiere es estudiar la frecuencia en RNV, se pueden utilizar los datos registrados desde 1976, pero si lo que se pretende es ofrecer cifras referidas al total de recién nacidos (sean éstos nacidos vivos, o muertos prenatalmente), es obligado limitar los datos a los recogidos a partir de Enero de 1980. En la Tabla 1 se ha detallado la población de recién nacidos controlados en cada período de tiempo, así como el número de niños con defectos congénitos registrados en cada uno de dichos perio-

dos y el porcentaje que representan con respecto a los nacimientos controlados. Con el fin de ofrecer cifras referidas al **total de recién nacidos**, en el presente capítulo, referido a los resultados del año 2004, se ha considerado el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2004, en el que el total de nacimientos controlados (RNV+RNM) ascendió a 2.045.751, entre los que 32.883 (1,61%) presentaron defectos congénitos detectados durante los tres primeros días de vida. Es importante desglosar los datos, como así se ha hecho en el presente análisis, en tres períodos: el período previo a la aprobación en España de la ley por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo tras la detección prenatal de defectos congénitos (período 1980-85), el período posterior a dicha aprobación (1986-2003), y el año 2004.

### b) Cobertura del registro del ECEMC

Con el fin de ofrecer una idea acerca de la representatividad de los datos analizados, en la Tabla 2 se incluye la cobertura global del registro, y se detallan sus respectivas coberturas en cada una de las CC.AA. Se ha expresado la cobertura mediante el porcentaje que representan los nacimientos controlados en cada Comunidad (o en toda España), con respecto al número total de nacimientos contabilizados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el área correspondiente. Se han considerado para ello los nacimientos contabilizados en el año 2003, que es el último año sobre el cual existen datos publicados por el INE en el momento de elaborar este Boletín [Instituto Nacional de Estadística, 2005]. Como se puede apreciar en la Tabla 2, de los 439.863 nacimientos ocurridos en España en 2003, el ECEMC controló 102.901, de donde se deduce que la cobertura total del registro del ECEMC en el año 2003 fue del 23,39% de los nacimientos nacionales.

Por lo que se refiere a la cobertura del ECEMC en las distintas Comunidades Autónomas (CC.AA.), en todas ellas

fue superior al 11%, salvo en las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla, que hasta el momento no se han incorporado a este Programa. La cobertura más amplia se observa en la Región de Murcia, con el 84,21% de los nacimientos, Cantabria (68,91%) y Castilla-La Mancha (con una cobertura del 62,81%). Merece ser destacado el hecho de que aunque en ciertas Comunidades, como la Región de Murcia o Cantabria, todos los hospitales de la red sanitaria pública participan en el Programa, algunos años la cobertura no es del 100% porque, a veces, por motivos diversos, no pueden enviar datos durante algún mes, por lo que se registran menos nacimientos.

## 2. Métodos

Se han efectuado dos tipos de análisis: el estudio de la *distribución temporal* de la prevalencia de los distintos defectos congénitos al nacimiento, y el estudio de la *distribución geográfica* (por CC.AA.) de dicha prevalencia.

Para el **estudio de la distribución temporal** se realizó un *análisis de regresión lineal* (test de la chi-cuadrado con un grado de libertad). Dicho análisis permite concluir, por una parte, si es creciente o decreciente la tendencia de la recta a la cual se ajusta la distribución de la frecuencia a lo largo de los períodos de tiempo considerados y, en segundo lugar, si esa tendencia es significativa. Para averiguar la magnitud de la tendencia, sea creciente o decreciente, hay que tener en cuenta el valor absoluto de **b**, que nos indica la intensidad (o impacto) de la disminución o del incremento de la frecuencia. En cuanto al signo de **b**, si es positivo, la tendencia es de incremento y, si es negativo, la tendencia es de descenso. En cuanto a los períodos de tiempo considerados, cuando ha sido preciso agrupar los datos, se ha hecho en tres períodos, que ya se anticiparon al comentar la Tabla 1. Los períodos son:

TABLA 1

### POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO

	Malformados		Total RN
	Nº.	%	
Total recién nacidos vivos .....	34.623	1,59	2.177.110
Período: Abril 1976-diciembre 1979 .....	2.357	1,64	143.979
Período: 1980-2004 .....	32.266	1,59	2.033.131
Total recién nacidos muertos .....			
Período: 1980-2004 .....	617	4,89	12.620
Total recién nacidos vivos+mueartos .....	32.883	1,61	2.045.751
Período: 1980-1985 .....	8.488	2,22	382.390
Período: 1986-2003 .....	23.158	1,49	1.559.352
Período: 2004 .....	1.237	1,19	104.009

- a) Período 1980-1985: es el *período de referencia* o *período base* y, la frecuencia registrada durante el mismo es, por tanto, la *frecuencia base* o *frecuencia basal de los defectos congénitos en nuestra población*. Ello es debido a que hasta 1985 no era posible interrumpir legalmente el embarazo. Sin embargo, en Julio de 1985 se aprobó la Ley Orgánica 9/1985 (BOE 12 de Julio) que regulaba la posibilidad de interrumpir la gestación en determinados supuestos, entre los que se encuentra la existencia de anomalías en el feto. Por consiguiente, la frecuencia registrada hasta entonces no estaba modificada por las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) y, además, las frecuencias fueron constantes a lo largo de esos años. Por tanto, se puede considerar como frecuencia basal.
- b) Período 1986-2003: la frecuencia registrada con posterioridad al año 1985 ha estado (y está) influida por la realización de IVEs en una cierta proporción de gestaciones en las que el feto está afectado. Precisamente, de la comparación de la frecuencia registrada en este período con la registrada en el período base, se puede inferir la magnitud del impacto de

las IVEs sobre la frecuencia neonatal de los defectos congénitos.

- c) Año 2004: es el nuevo período que se estudia en este Boletín.

Cuando lo que se analiza es la distribución secular de la frecuencia *por años*, se han considerado los datos del período 1980-1985 en un solo grupo ya que, como se acaba de indicar, las frecuencias fueron estables a lo largo del mismo. Por tanto, se incluyen como primer punto en la distribución, para comparar la evolución posterior de la frecuencia.

Para el **estudio de la distribución por Comunidades Autónomas**, se ha aplicado el *test de homogeneidad* (chi-cuadrado con  $k-1$  grados de libertad, donde "k" es el número de áreas geográficas con datos especificados en el período considerado). La interpretación del test, cuando éste es significativo, es que la distribución geográfica de la prevalencia en el período estudiado es heterogénea, es decir que existen diferencias entre las frecuencias registradas en las distintas Comunidades.

Se han considerado estadísticamente significativos aquellos resultados de los tests que implican un valor de "p" inferior a 0,05.

TABLA 2  
COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC  
(Según datos del INE para 2003)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2003	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2003	COBERTURA ECEMC EN 2003 (%)
Andalucía	9.846	86.015	11,45
Aragón	1.635	11.034	14,82
Principado de Asturias	1.545	7.186	21,50
Islas Baleares <sup>(a)</sup>	1.733	10.591	16,36 <sup>(a)</sup>
Canarias <sup>(b)</sup>	2.516	19.050	13,21 <sup>(b)</sup>
Cantabria	3.296	4.783	68,91
Castilla-La Mancha	10.888	17.336	62,81
Castilla y León	7.020	18.590	37,76
Cataluña	8.697	73.084	11,90
Comunidad Valenciana	9.240	47.257	19,55
Extremadura	5.479	9.929	55,18
Galicia	5.605	20.435	27,43
La Rioja	515	2.833	18,18
Comunidad de Madrid	13.303	67.259	19,78
Región de Murcia	13.824	16.416	84,21
Com. Foral de Navarra	3.690	6.190	59,61
País Vasco	4.069	19.421	20,95
Ceuta y Melilla	0	2.454	0
<b>TOTAL</b>	<b>102.901</b>	<b>439.863</b>	<b>23,39</b>

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

(b) En el año 2003, los datos de las Islas Canarias proceden sólo de Tenerife.

## Resultados y Discusión de los mismos

### 1. Prevalencia Global de Defectos Congénitos

Como se puede apreciar en la Tabla 1, la prevalencia de recién nacidos con defectos congénitos registrada en 2004, que es el año analizado, asciende al 1,19%, cifra que es levemente superior al 1,08% que se registró en el año 2003, aunque la diferencia entre ambas no es estadísticamente significativa. Este hecho podría estar relacionado con el incremento de población inmigrante de diferentes etnias. Este grupo de población, además de tener condiciones sanitarias a veces muy precarias, presenta frecuencias basales de defectos congénitos diferentes a las de la población autóctona española, como se observó en un trabajo previo [Martínez-Frías, 1998]. Además, aún no se ha incorporado plenamente al sistema sanitario público español, por lo que no han tenido acceso al diagnóstico prenatal.

La cifra de prevalencia de recién nacidos con defectos congénitos no ha sido constante a lo largo del tiempo en nuestro país, tal como se puede observar también en la Tabla 1, sino que ha venido disminuyendo progresivamente desde el 2,22% registrado en el período basal (1980-1985), hasta la cifra actual situada en el 1,19%, pasando por el 1,49% registrado entre 1986 y 2003. Ese descenso se puede considerar debido, fundamentalmente, al impacto del diagnóstico prenatal de alteraciones y la subsiguiente IVE en cierta proporción de gestaciones. No obstante, además del impacto de las IVEs, es posible que también esté empujando a contribuir a ese descenso de la frecuencia de recién nacidos con anomalías, la puesta en práctica de las pocas medidas preventivas que hoy día se conocen en relación con los defectos congénitos (principalmente, el abandono o reducción de hábitos tóxicos como el tabaquismo o la ingestión de bebidas alcohólicas, la alimentación equilibrada, la planificación de la gestación, la suplementación periconcepcional con ácido fólico y el control médico del embarazo). Sin embargo, hay que señalar que en la experiencia diaria del ECEMC se comprueba que sólo una parte, aún pequeña, de la población de mujeres y parejas en edad fértil están aplicando estas medidas preventivas. Por tanto, es preciso seguir difundiendo, mediante campañas, todas las medidas de prevención conocidas, para que lleguen a toda la población, incluso a los niños (por lo que ello implica para el futuro).

### 2. Prevalencia Global de Defectos Congénitos por Comunidades Autónomas y Hospitales Colaboradores

El análisis de las frecuencias por Comunidades Autónomas y por hospitales es posible porque, al ser el registro del ECEMC de base hospitalaria, se dispone tanto del numerador (número de casos detectados) como del denominador (total de nacimientos ocurridos en cada hospital) para el cálculo de la frecuencia de defectos congénitos en cada hospital. Además, dado que en España prácticamente el 100% de los partos son hospitalarios, al sumar los datos de los distintos hospitales (por provincias, por Comunidades Autónomas, o según otros criterios si fuera preciso), se obtiene la frecuencia de defectos congénitos en cada área considerada. Por otra parte, el hecho de haber recopilado los datos con una metodología uniforme, implica que son totalmente comparables los registrados en las distintas Comunidades u hospitales. No obstante, hay algunos hechos que pueden afectar de forma desigual a la frecuencia registrada en cada hospital, que se comentan seguidamente.

#### Aspectos que afectan a las frecuencias observadas en los distintos hospitales:

**a) Posibilidades diagnósticas:** dependen de los medios disponibles en cada hospital, que pueden variar mucho de unos a otros.

**b) Derivación de embarazos de riesgo a hospitales de referencia:** el hecho de que no todos los nacimientos tengan lugar en su hospital de zona, sino que algunos considerados como de alto riesgo sean derivados a hospitales de referencia, en los que se puede proporcionar una asistencia más adecuada al recién nacido y/o a la madre, puede tener consecuencias distintas dependiendo de la situación de que se trate:

- Si dentro de una Comunidad Autónoma colaboran con el ECEMC tanto el hospital (u hospitales) de referencia como los hospitales que derivan partos al mismo, cuando se analizan los datos de cada hospital, las frecuencias van a estar sesgadas al alza en los hospitales de referencia, y a la baja en el resto. Sin embargo, al analizar globalmente los datos de toda la Comunidad, la frecuencia no estará alterada.
- Si dentro de una Autonomía está colaborando en el ECEMC el hospital de referencia, pero no todos los hospitales que están refiriendo partos al primero, el resultado será una frecuencia global de defectos congénitos relativamente elevada en dicha circunscripción autonómica.
- Si en una Comunidad Autónoma no está colaborando el hospital de referencia, pero sí participan en el

ECEMC los hospitales que refieren partos al primero, al analizar los datos de toda la Comunidad, la frecuencia de niños con defectos congénitos será relativamente baja.

Para tratar de solucionar estos problemas y corregir los sesgos que producen, se viene registrando, desde hace ya más de 10 años, información sobre si el parto fue referido o no desde otro hospital y el hospital concreto desde el que fue referido.

### c) IVEs realizadas tras la detección prenatal de anomalías:

la realización de IVEs depende en gran medida de las posibilidades diagnósticas disponibles en cada hospital, ya que cuanto mayores sean éstas, mayor será el número de gestaciones en las que, estando afectado el feto, se puedan detectar las anomalías que presenta. Por otra parte, hay hospitales en los que no se realizan IVEs, sino que son derivadas a otros hospitales de la misma o distinta Comunidad Autónoma, y este hecho da lugar a diferencias entre las frecuencias en los distintos hospitales. Esas diferencias en las cifras podrían corregirse si las IVEs fueran correctamente registradas pero, salvo alguna contada excepción, nadie lo está haciendo en nuestro país, al menos de la forma que sería deseable. No obstante, ni siquiera en el supuesto de que se pudieran registrar todas las IVEs estaría resuelto el problema que plantean a la hora de llevar a cabo la vigilancia epidemiológica de las frecuencias. Generalmente, en la mayoría de los registros se intenta solventar sumando los datos de las IVEs a los de los recién nacidos, y es posible citar a modo de ejemplo los dos "registros de registros" más conocidos, el europeo [EUROCAT, 2002; <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html>], y el que engloba países de todo el mundo [ICBDMS, 2003; 2004], siendo el ECEMC uno de los registros participantes en ambos programas. De esta forma, se está aplicando una "corrección" a la frecuencia registrada en recién nacidos. Sin embargo, se trata de un procedimiento incorrecto, tal como se indicó en un trabajo publicado que fue realizado en nuestro grupo [Martínez-Frías y cols., 2000]. En dicho trabajo se demostró que el citado procedimiento da lugar a una sobrevaloración de la frecuencia real que se observaría al nacimiento si no se realizaran IVEs. Ello es debido a que una cierta proporción de las gestaciones interrumpidas habría finalizado en abortos espontáneos si hubieran seguido su curso natural, y esa proporción es relativamente elevada precisamente cuando el feto presenta alteraciones, y más aún cuanto más precoz sea la interrupción. No obstante, aunque se trate de un procedimiento incorrecto, por el momento tampoco hay alternativas mejores, por lo que, aunque sobrevalorando los riesgos, se sigue utilizando. En el período estudiado se han registrado en

el ECEMC un total de 1.120 IVEs, procedentes de 38 hospitales ubicados en 15 Comunidades Autónomas y el Principado de Andorra. Evidentemente, se han realizado muchas más IVEs pero, al ser muy difícil conseguir información sobre las mismas, el resultado es que son relativamente pocos los hospitales participantes en este programa que aportan información sobre las IVEs realizadas. Según los datos elaborados por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo ([http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional\\_prevenccion.htm](http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_prevenccion.htm)), en el año 2003 (que es el más reciente sobre el que figuran estos datos en la web del Ministerio), el 2,83% del total de 79.788 IVEs realizadas, es decir, 2.258 IVEs estaban motivadas por riesgo fetal, aunque la citada fuente no menciona cuántas de ellas fueron debidas a la presencia de malformaciones detectadas en el feto, y cuántas por exposición de riesgo sin que hubiera evidencia alguna de defectos fetales. Si se considera que en el mismo período (año 2003) el ECEMC registró 178 IVEs por defectos congénitos, esta cifra representa el 7,88% del total de IVEs practicadas por riesgo fetal. El hecho de no ser registradas todas, en parte, es debido a que no existe una conciencia generalizada acerca de la importancia de realizar una valoración integral de cada IVE (incluyendo estudios complementarios, radiológicos y de imagen en general, necropsia, y estudio citogenético). Con el fin de dar un adecuado asesoramiento a los padres en relación con el riesgo de recurrencia y, yendo un paso más allá, recogiendo los datos sobre exposiciones para efectuar estudios epidemiológicos sobre las causas. Como consecuencia de ello, al margen de dificultar la vigilancia de las frecuencias, se complica la investigación de las causas por las que se altera el desarrollo prenatal, particularmente la identificación de teratógenos. Supongamos, por ejemplo, que un determinado teratógeno de gran potencia, da lugar a defectos graves fácilmente detectables por ecografía. Ello dará lugar a una elevada proporción de IVEs entre los expuestos y, como contrapartida, nacerá una mayor proporción de niños sanos expuestos prenatalmente a dicho teratógeno. Esto conduciría, si se hiciera un estudio caso-control, a la conclusión de que la exposición prenatal a ese factor previene las alteraciones del desarrollo, cuando en realidad se trata de un potente teratógeno.

Tras considerar los problemas que se acaban de comentar, en la Tabla 3 se muestra la *prevalencia de recién nacidos con defectos congénitos, por Comunidades Autónomas y por hospitales, en tres períodos de tiempo* (descritos en "Material y Métodos"). Para ello, se han tenido en cuenta tanto las IVEs como los partos referidos de unos a otros hospitales. La Tabla 3 está dividida en dos partes: en la parte

TABLA 3

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2003 y 2004**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES.(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2003			2004			80-85	86-2003	2004
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%				
1:	-	-	-	7201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6:	12444	257	2,07	33026	325	0,98	-	-	-	2,07	0,98	-
36:	-	-	-	11966	90	0,75	1065	8	0,75	-	0,77	0,75
44:	-	-	-	-	-	-	2189	48	2,19	-	-	2,10
45:	20221	241	1,19	-	-	-	-	-	-	1,19	-	-
61:	4143	31	0,75	7630	66	0,87	-	-	-	0,75	0,87	-
62:	2873	91	3,17	21439	399	1,86	1132	10	0,88*	3,17	1,89	0,88*
68:	-	-	-	31016	406	1,31	1545	17	1,10	-	1,31	1,04
70:	-	-	-	1520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76:	-	-	-	2974	65	2,19	-	-	-	-	2,19	-
79:	-	-	-	18263	201	1,10	1399	6	0,43	-	1,10	0,43
94:	-	-	-	21731	139	0,64	2123	8	0,38	-	0,64	0,38
109:	-	-	-	12031	111	0,92	1463	11	0,75	-	0,91	0,75
128:	-	-	-	2224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137:	-	-	-	1275	12	0,94	1258	7	0,56	-	3,51	2,19
140:	-	-	-	-	-	-	18	1	5,56	-	-	5,56
ANDALUCÍA	39681	620	1,56	172296	1925	1,12	12192	116	0,95*	1,56	1,14	1,10*
74:	-	-	-	8794	132	1,50	625	4	0,64	-	1,50	0,48
90:	-	-	-	6585	32	0,49	641	2	0,31	-	0,50	0,31
91:	-	-	-	6663	115	1,73	593	5	0,84	-	1,71	0,84
121:	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
ARAGÓN	-	-	-	22384	283	1,26	1859	11	0,59	-	1,26	0,54
17:	-	-	-	4495	68	1,51	309	0	0,00	-	1,78	0,00
52:	2182	41	1,88	1542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53:	-	-	-	13149	184	1,40	991	13	1,31	-	1,40	1,31
55:	2964	73	2,46	9913	171	1,73	337	16	4,75	2,46	1,91	4,75
86:	-	-	-	3013	74	2,46	159	4	2,52	-	2,88	3,73
PRINCIPADO DE ASTURIAS	5146	114	2,22	32112	526	1,64	1796	33	1,84*	2,22	1,78	1,95
16:	2235	61	2,73	9287	205	2,21	599	10	1,67	2,73	2,21	1,67
130:	-	-	-	2705	46	1,70	1152	15	1,30	-	1,77	1,47
ISLAS BALEARES (b)	2235	61	2,73	11992	251	2,09	1751	25	1,43*	2,73	2,11	1,54*
27:	-	-	-	35771	458	1,28	3664	34	0,93	-	1,53	1,49
31:	3112	198	6,36	-	-	-	-	-	-	6,36	-	-
60:	-	-	-	16433	265	1,61	-	-	-	-	1,61	-
69:	-	-	-	197	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
CANARIAS	3112	198	6,36	52401	723	1,38	3664	34	0,93*	6,36	1,57	1,49*
28:	-	-	-	41449	775	1,87	2467	31	1,26	-	2,16	1,26
126:	-	-	-	1696	40	2,36	483	6	1,24	-	2,36	1,24
CANTABRIA	-	-	-	43145	815	1,89	2950	37	1,25	-	2,17	1,25

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

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

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

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

TABLA 3 (Continuación)

## PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2003 y 2004

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2003			2004			80-85	86-2003	2004
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
		Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%			
2:	8032	76	0,95	20371	156	0,77	1092	4	0,37*	0,95	0,77	0,37*
3:	7637	207	2,71	21219	323	1,52	1615	25	1,55*	2,71	1,53	1,55*
13:	21430	417	1,95	51862	969	1,87	3277	67	2,04	1,95	1,86	2,04
18:	5885	102	1,73	9924	122	1,23	564	1	0,18*	1,73	1,24	0,18*
19:	290	4	1,38	3015	50	1,66	264	6	2,27	1,38	1,66	2,27
20:	5306	398	7,50	13516	496	3,67	644	12	1,86*	7,50	3,68	1,86*
21:	4521	130	2,88	27204	420	1,54	-	-	-	2,88	1,54	-
85:	-	-	-	45956	718	1,56	2985	15	0,50	-	1,55	0,50
97:	-	-	-	4941	47	0,95	179	1	0,56	-	0,97	0,56
CASTILLA- LA MANCHA	53101	1334	2,51	198008	3301	1,67	10620	131	1,23*	2,51	1,67	1,23*
9:	8446	115	1,36	18667	176	0,94	1064	5	0,47*	1,36	0,92	0,56*
14:	9720	82	0,84	19677	209	1,06	978	13	1,33**	0,84	1,06	1,33**
38:	12794	268	2,09	33466	589	1,76	2111	33	1,56*	2,09	1,72	1,56*
40:	6839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51:	12610	493	3,91	32279	1277	3,96	1853	38	2,05	3,91	4,00	2,26
64:	-	-	-	4021	60	1,49	-	-	-	-	1,49	-
73:	-	-	-	6343	86	1,36	353	3	0,85	-	1,37	0,85
84:	-	-	-	17207	252	1,46	1296	20	1,54	-	1,46	1,39
CASTILLA Y LEON	50409	1017	2,02	131660	2649	2,01	7655	112	1,46	2,02	2,02	1,50
4:	11116	402	3,62	27873	882	3,16	1620	44	2,72*	3,62	3,32	2,78*
5:	11383	224	1,97	31411	408	1,30	2625	20	0,76*	1,97	1,30	0,76*
12:	2732	89	3,26	12292	117	0,95	1096	8	0,73*	3,26	0,95	0,73*
37:	7829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63:	2586	160	6,19	27958	572	2,05	-	-	-	6,19	2,54	-
75:	-	-	-	11451	213	1,86	982	10	1,02	-	2,10	1,02
77:	-	-	-	16948	221	1,30	-	-	-	-	1,29	-
81:	-	-	-	4514	220	4,87	403	13	3,23	-	5,06	3,23
82:	-	-	-	14064	173	1,23	-	-	-	-	1,23	-
83:	-	-	-	896	11	1,23	127	1	0,79	-	1,23	0,79
102:	-	-	-	913	6	0,66	115	0	0,00	-	0,66	0,00
110:	-	-	-	4529	84	1,85	810	3	0,37	-	2,20	0,37
120:	-	-	-	1054	7	0,66	480	0	0,00	-	0,66	0,00
132:	-	-	-	1377	11	0,80	793	2	0,25	-	0,80	0,25
136:	-	-	-	360	5	1,39	106	1	0,94	-	1,39	0,94
CATALUÑA	35646	987	2,77	155640	2930	1,88	9157	102	1,11*	2,77	2,05	1,12*
33:	-	-	-	4494	50	1,11	1133	27	2,38	-	1,13	2,38
46:	15854	166	1,05	22430	51	0,23	1815	17	0,94*	1,05	0,23	0,83*
50:	3908	75	1,92	21382	317	1,48	2179	25	1,15*	1,92	1,67	1,60
71:	-	-	-	9508	129	1,36	-	-	-	-	1,39	-
80:	-	-	-	2326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111:	-	-	-	3025	45	1,49	382	14	3,66	-	1,52	3,92

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

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

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

TABLA 3 (Continuación)

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2003 y 2004**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES.(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2003			2004			80-85	86-2003	2004
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%				
116:	-	-	-	9279	94	1,01	1680	17	1,01	-	1,01	1,01
118:	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-
122:	-	-	-	5292	20	0,38	956	6	0,63	-	0,38	0,63
123:	-	-	-	5058	49	0,97	289	6	2,08	-	0,97	2,08
124:	-	-	-	8894	144	1,62	1815	18	0,99	-	1,61	0,99
125:	-	-	-	5522	123	2,23	-	-	-	-	2,23	-
131:	-	-	-	1268	12	0,95	-	-	-	-	0,95	-
135:	-	-	-	787	18	2,29	376	13	3,46	-	2,29	3,46
COMUNIDAD VALENCIANA	19762	241	1,22	99706	1112	1,12	10625	143	1,35	1,22	1,16	1,44
23:	10576	95	0,90	26899	904	3,36	1653	50	3,02**	0,90	3,30	3,02**
87:	-	-	-	34031	634	1,86	2271	31	1,37	-	1,84	1,19
98:	-	-	-	5135	107	2,08	437	2	0,46	-	2,10	0,46
99:	-	-	-	4602	126	2,74	-	-	-	-	2,80	-
100:	-	-	-	1815	33	1,82	411	10	2,43	-	1,76	2,43
104:	-	-	-	6309	96	1,52	670	5	0,75	-	1,58	0,75
EXTREMADURA	10576	95	0,90	78791	1900	2,41	5442	98	1,80**	0,90	2,39	1,73**
24:	7996	100	1,25	7025	39	0,56	-	-	-	1,25	0,56	-
25:	8847	156	1,76	9904	15	0,15	192	0	0,00*	1,76	0,15	0,00*
29:	29874	601	2,01	63579	839	1,32	3580	27	0,75*	2,01	1,31	0,73*
78:	-	-	-	1072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92:	-	-	-	5463	52	0,95	-	-	-	-	1,01	-
119:	-	-	-	2224	32	1,44	435	3	0,69	-	1,44	0,69
127:	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134:	-	-	-	871	10	1,15	557	5	0,90	-	1,15	0,90
GALICIA	46717	857	1,83	91110	1021	1,12	4764	35	0,73*	1,83	1,12	0,71*
39:	12746	476	3,73	26203	201	0,77	-	-	-	3,73	0,77	-
129:	-	-	-	1290	48	3,72	531	18	3,39	-	3,80	3,75
LA RIOJA	12746	476	3,73	27493	249	0,91	531	18	3,39*	3,73	0,91	3,75*
8:	-	-	-	20235	182	0,90	1862	35	1,88	-	0,87	1,83
22:	-	-	-	291	10	3,44	-	-	-	-	3,10	-
32:	12638	366	2,90	4637	98	2,11	-	-	-	2,90	2,11	-
34:	461	7	1,52	-	-	-	-	-	-	1,52	-	-
56:	11826	126	1,07	57228	698	1,22	-	-	-	1,07	1,15	-
93:	-	-	-	19507	154	0,79	-	-	-	-	0,78	-
96:	-	-	-	12500	63	0,50	-	-	-	-	0,51	-
112:	-	-	-	1399	16	1,14	69	0	0,00	-	1,07	0,00
113:	-	-	-	3937	42	1,07	509	2	0,39	-	1,07	0,39
114:	-	-	-	1610	32	1,99	681	9	1,32	-	1,99	1,32
115:	-	-	-	20303	237	1,17	2680	37	1,38	-	1,77	2,33
117:	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133:	-	-	-	7192	71	0,99	1777	16	0,90	-	0,96	0,90
138:	-	-	-	2108	3	0,14	1329	2	0,15	-	0,14	0,15

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

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

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

TABLA 3 (Continuación)  
**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
 EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2003 y 2004**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2003			2004			80-85	86-2003	2004
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%	Nº.	Nº.	%	Nº.	Nº.	%				
COMUNIDAD DE MADRID	24925	499	2,00	151241	1607	1,06	8907	101	1,13*	2,00	1,12	1,41*
30:	7673	168	2,19	24373	481	1,97	1753	29	1,65	2,19	1,98	1,65
35:	1131	11	0,97	14800	153	1,03	-	-	-	0,97	1,05	-
59:	2491	70	2,81	13387	362	2,70	863	12	1,39	2,81	2,72	1,39
89:	-	-	-	86924	1180	1,36	6361	70	1,10	-	1,33	0,99
95:	-	-	-	11779	158	1,34	1274	15	1,18	-	1,37	1,18
103:	-	-	-	1371	11	0,80	-	-	-	-	0,87	-
105:	-	-	-	5386	36	0,67	996	2	0,20	-	0,67	0,20
106:	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	1,38	-
107:	-	-	-	10190	27	0,26	1609	9	0,56	-	0,27	0,56
108:	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
REGION DE MURCIA	11295	249	2,20	168899	2415	1,43	12856	137	1,07*	2,20	1,42	1,01*
15:	15566	366	2,35	29307	307	1,05	2732	50	1,83*	2,35	1,03	1,79*
COM. FLORAL DE NAVARRA	15566	366	2,35	29307	307	1,05	2732	50	1,83*	2,35	1,03	1,79*
7:	24617	919	3,73	53732	489	0,91	3364	15	0,45*	3,73	0,95	0,45*
41:	3254	143	4,39	-	-	-	-	-	-	4,39	-	-
48:	3015	42	1,39	-	-	-	-	-	-	1,39	-	-
54:	1849	46	2,49	-	-	-	-	-	-	2,49	-	-
57:	15571	161	1,03	-	-	-	-	-	-	1,03	-	-
58:	2863	55	1,92	24673	320	1,30	2383	16	0,67*	1,92	1,30	0,67*
65:	266	8	3,01	1337	11	0,82	-	-	-	3,01	0,82	-
66:	38	0	0,00	9436	280	2,97	761	23	3,02	0,00	3,00	3,02
PAIS VASCO	51473	1374	2,67	89178	1100	1,23	6508	54	0,83*	2,67	1,26	0,83*
101:	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
ANDORRA	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL ECEMC	382390	8488	2,22	1559352	23158	1,49	104009	1237	1,19*	2,22	1,53	1,26*

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

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

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

izquierda se incluyen, en un total de 9 columnas, los datos correspondientes a los recién nacidos registrados en los tres periodos considerados, y en la parte derecha, en tres columnas (una por cada periodo analizado), la frecuencia corregida al sumar los datos disponibles acerca de las IVES a los de los recién nacidos e incluyendo los partos referidos en sus hospitales de procedencia (bajo el encabezamiento "Re-

cién nacidos + IVES y partos referidos en centros de procedencia"). Se han detallado los datos de cada hospital y los del total de cada Comunidad Autónoma. Para identificar cada hospital se ha empleado el número que tiene asignado en el ECEMC (que aparece en la sección IX del Boletín). Tanto en los datos de la parte izquierda de la tabla como en los de la derecha, se ha aplicado el test de tendencia lineal

para analizar si la frecuencia ha experimentado un incremento o descenso lineal a lo largo del tiempo. En la columna que incluye el porcentaje de casos con defectos congénitos en el año 2004, se señalan con asteriscos los hospitales y Autonomías en los que se observa una tendencia lineal estadísticamente significativa: un asterisco indica que la tendencia significativa es de descenso, y dos asteriscos que la tendencia significativa es de incremento a lo largo del tiempo. De los análisis realizados en la Tabla 3, se pueden destacar los siguientes resultados:

- a) Se detecta un **descenso lineal** estadísticamente significativo de la prevalencia global de recién nacidos con defectos congénitos, en 11 de las 17 Comunidades Autónomas, así como para el total que figura al final de la Tabla 3.
- b) De las 17 Autonomías, sólo en **Extremadura** se registra un **incremento lineal** estadísticamente significativo de la frecuencia global de niños con defectos congénitos a lo largo de los tres períodos estudiados. Sin embargo, dicho incremento no es atribuible al aumento de la frecuencia de defectos concretos, sino a que la frecuencia basal registrada entre 1980 y 1985 en Extremadura era inferior a la esperada, lo que podría ser debido a que el número de hospitales que colaboraban era menor y, por tanto, los datos eran menos representativos de la situación real. Además, hay que tener en cuenta que la atención neonatal en Extremadura ha experimentado una mejora sustancial en las últimas décadas, lo que ha permitido atender dentro de la Comunidad embarazos de riesgo que antes tenían que ser derivados a hospitales de otras Autonomías en los que se podía dispensar una atención especializada más adecuada. La mejora asistencial en Extremadura también ha posibilitado la detección de ciertas alteraciones en los neonatos, que antes sólo se detectaban en etapas posteriores del desarrollo, cuando comenzaban a dar lugar a manifestaciones clínicas evidentes. Como consecuencia de todo ello, se ha ido produciendo un incremento progresivo de la frecuencia, desde los niveles relativamente bajos registrados en los primeros años del Estudio, alcanzando un máximo similar al del resto de las Comunidades, y luego disminuyendo, igualando la tendencia general. De hecho, la frecuencia registrada en Extremadura en el año 2004 es significativamente inferior a la observada en el período previo.
- c) En cuanto a los hospitales en los que la **frecuencia ha aumentado** de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, ésta es una tendencia que ya se viene observando en ellos desde hace algunos años. Uno es el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres,

en el que aunque la tendencia global sea de incremento significativo, la frecuencia registrada en 2004 es ya inferior a la del período previo (aunque la diferencia no sea significativa), lo que posiblemente es debido al impacto de las IVEs. El otro hospital es el Hospital General Virgen de la Concha, de Zamora, en el que la frecuencia registrada en 2004 no difiere de la global del ECEMC, por lo que el incremento detectado podría ser indicativo de una progresiva mejora de la recogida de datos y/o en las técnicas diagnósticas disponibles en dicho hospital, de modo que la frecuencia relativamente baja que se registró en el período basal se ha ido igualando a la del resto del ECEMC.

- d) Por lo que se refiere al estudio de la prevalencia corregida al incluir las IVEs junto a los nacimientos y al contabilizar los partos referidos en los hospitales de los que proceden (parte derecha de la tabla), apenas se modifican los datos que se observaban al estudiar sólo los recién nacidos (parte izquierda de la tabla) ya que, como se ha explicado, no siempre es posible tener la información de todas las IVEs. Las únicas modificaciones en la significación estadística se han producido en el Principado de Asturias, donde el descenso significativo que se apreciaba en los datos de los recién nacidos, deja de serlo al aplicar la corrección (aunque se mantiene el sentido de la tendencia), y lo mismo ha ocurrido en el Hospital Dr. Peset, de Valencia.

### 3. Prevalencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

Se ha estudiado la misma serie de 33 defectos congénitos para los cuales se analiza habitualmente la evolución de su prevalencia al nacimiento, en los tres períodos establecidos (1980-1985, 1986-2003, y 2004), como se muestra en la Tabla 4. La selección se basó en los siguientes criterios: frecuencia relativamente elevada al nacimiento, o la considerable morbi-mortalidad que provocan. Hay que tener en cuenta que algunos de los defectos seleccionados son, en realidad, grupos de defectos (es el caso de las cardiopatías y anomalías de los grandes vasos, los angiomas cutáneos, los nevos, las reducciones de extremidades, o las malposiciones de los pies), puesto que dentro de tales grupos es posible distinguir alteraciones o tipos más concretos. En la Tabla 4 se han ordenado los defectos según su frecuencia registrada en el año 2004, en secuencia decreciente. Para cada defecto, y en cada uno de los tres períodos, se indica el número de casos registrados, la prevalencia que ese número representa por cada 10.000 recién nacidos, y el intervalo de confianza de dicha prevalencia al 95%. Conocer el

intervalo de confianza es útil porque indica dentro de qué rango puede oscilar la frecuencia poblacional de cada anomalía, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra estudiada. Los límites de dicho intervalo son útiles para la comparación de frecuencias: si se imbrican sus intervalos de confianza, no se considera que sean significativamente distintas, y si dichos intervalos no se solapan indican que la diferencia entre ambas frecuencias es estadísticamente significativa.

Como ya viene siendo habitual, los defectos más frecuentes en el año 2004 (Tabla 4) fueron: las *cardiopatías congénitas (incluyendo las alteraciones de los grandes vasos)* (con una prevalencia al nacimiento de 17,31 casos por cada 10.000 nacimientos en el año 2004) y el *hipospadias* (12,11 por 10.000). El *síndrome de Down*, que este año ocupa el cuarto lugar (en vez del tercero del año pasado), tiene una prevalencia neonatal de 7,11 por 10.000, por lo que

TABLA 4  
PREVALENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2003 Y 2004

DEFECTO	1980-1985			1986-2003			2004		
	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%
Cardiopatías/Anomalías grandes vasos**	318	8,32	(7,43-9,26)	2512	16,11	(15,49-16,75)	180	17,31	(14,87-19,93)
Hipospadias*	692	18,10	(16,77-19,47)	2383	15,28	(14,67-15,90)	126	12,11	(10,09-14,32)
Apéndice preauricular*	481	12,58	(11,48-13,73)	1499	9,61	(9,13-10,11)	84	8,08	(6,44-9,90)
Síndrome de Down*	565	14,78	(13,58-16,02)	1748	11,21	(10,69-11,74)	74	7,11	(5,59-8,83)
Angiomas cutáneos*	501	13,10	(11,98-14,27)	1384	8,88	(8,41-9,35)	74	7,11	(5,59-8,83)
Labio leporino ± fisura paladar*	248	6,49	(5,70-7,32)	804	5,16	(4,81-5,52)	59	5,67	(4,32-7,21)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo)*	277	7,24	(6,42-8,12)	846	5,43	(5,07-5,80)	58	5,58	(4,23-7,10)
Nevus*	404	10,57	(9,56-11,62)	962	6,17	(5,79-6,57)	52	5,00	(3,73-6,45)
Reducción de extremidades*	272	7,11	(6,29-7,98)	925	5,93	(5,56-6,32)	52	5,00	(3,73-6,45)
Micrognatia o retrognatia	246	6,43	(5,65-7,26)	913	5,85	(5,48-6,24)	52	5,00	(3,73-6,45)
Fisura del paladar	199	5,20	(4,51-5,95)	679	4,35	(4,03-4,69)	50	4,81	(3,57-6,23)
Sindactilia*	301	7,87	(7,01-8,79)	727	4,66	(4,33-5,01)	43	4,13	(2,99-5,46)
Pie zambo mayor (a)*	208	5,44	(4,73-6,20)	800	5,13	(4,78-5,49)	27	2,60	(1,71-3,67)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27-4,52)	592	3,80	(3,50-4,11)	23	2,21	(1,40-3,21)
Atresia/estenosis de ano/recto	97	2,54	(2,06-3,07)	325	2,08	(1,86-2,32)	23	2,21	(1,40-3,21)
Atresia/estenosis de esófago	88	2,30	(1,85-2,81)	292	1,87	(1,66-2,09)	22	2,12	(1,32-3,09)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	409	2,62	(2,37-2,88)	20	1,92	(1,17-2,97)
Otras malposiciones mayores del pie (a)*	168	4,39	(3,75-5,08)	386	2,48	(2,23-2,73)	17	1,63	(0,95-2,62)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,23)	219	1,40	(1,22-1,60)	15	1,44	(0,81-2,38)
Agnesia renal unilateral**	22	0,58	(0,36-0,84)	164	1,05	(0,90-1,22)	14	1,35	(0,74-2,26)
Espina bifida*	181	4,73	(4,07-5,45)	421	2,70	(2,45-2,96)	13	1,25	(0,67-2,14)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	36	0,94	(0,66-1,27)	160	1,03	(0,87-1,19)	11	1,06	(0,53-1,89)
Anoftalmia o microftalmia*	94	2,46	(1,99-2,98)	250	1,60	(1,41-1,81)	8	0,77	(0,33-1,52)
Hernia o agnesia diafragmática*	107	2,80	(2,29-3,35)	248	1,59	(1,40-1,79)	7	0,67	(0,27-1,39)
Microcefalia*	81	2,12	(1,68-2,60)	275	1,76	(1,56-1,98)	6	0,58	(0,21-1,26)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34-0,81)	60	0,38	(0,29-0,49)	5	0,48	(0,16-1,12)
Genitales ambiguos*	41	1,07	(0,77-1,43)	118	0,76	(0,63-0,90)	4	0,38	(0,10-0,98)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	146	0,94	(0,79-1,09)	4	0,38	(0,10-0,98)
Onfalocele*	65	1,70	(1,31-2,14)	147	0,94	(0,80-1,10)	3	0,29	(0,06-0,84)
Encefalocele*	49	1,28	(0,95-1,67)	77	0,49	(0,39-0,61)	3	0,29	(0,06-0,84)
Anencefalia*	178	4,65	(4,00-5,36)	135	0,87	(0,73-1,02)	2	0,19	(0,02-0,69)
Agnesia renal bilateral*	22	0,58	(0,36-0,84)	60	0,38	(0,29-0,49)	1	0,10	(0,00-0,54)
Defecto de la pared corporal (c)*	13	0,34	(0,18-0,58)	22	0,14	(0,09-0,21)	0	0,00	(0,00-0,35)

LC: Límites de confianza.

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

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

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

\*: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

continúa su tendencia de descenso, ya que en el año 2003 la prevalencia fue de 7,57 por 10.000 recién nacidos.

Por lo que se refiere a la evolución temporal de las frecuencias de los defectos seleccionados, prácticamente las dos terceras partes de esos defectos (21 de los 33) han disminuido significativamente a lo largo de los tres períodos considerados, y sólo **ha aumentado** la prevalencia neonatal de los dos mismos defectos para los que se viene observando esta tendencia en los últimos años (Tabla 4). Se trata de las *cardiopatías/alteraciones de los grandes vasos* y la *agenesia renal unilateral*. Como se ha venido comentando en años anteriores, ello es consecuencia de la mejora, diversificación y uso generalizado de las técnicas diagnósticas, tanto pre como postnatales. Ello permite detectar alteraciones que hace años sólo se diagnosticaban cuando en la evolución posterior daban lugar a algún tipo de complicación (en el caso de las alteraciones cardiovasculares), o como hallazgos casuales al efectuar exploraciones o estudios complementarios por otros motivos, como ocurría con la agenesia renal unilateral, que con frecuencia se diagnosticaba en la necropsia de individuos adultos.

A diferencia de los dos defectos recién referidos, la frecuencia de la mayoría de los defectos muestra un **descenso** estadísticamente significativo en los tres períodos estudiados. Prácticamente para todos ellos se puede considerar que el descenso es debido al impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal, al tratarse de defectos susceptibles de ser diagnosticados intraútero. Algunos, como la *anoftalmia/microftalmia*, que son difíciles de diagnosticar prenatalmente, dado que tienden a asociarse a otras alteraciones del desarrollo más fácilmente diagnosticables, la evolución temporal de su frecuencia está influida por el impacto indirecto del diagnóstico prenatal de las otras alteraciones a las que se asocian. En el caso del *hipospadias*, se realizó un trabajo muy exhaustivo en el que se analizó si el descenso era real y no debido a motivos metodológicos [Martínez-Frías y cols., 2004a], y la conclusión fue que era real; hasta la fecha no ha sido posible averiguar a qué se debió el drástico descenso observado en el año 1996, por lo que se sigue investigando acerca de otras explicaciones alternativas.

#### 4. Análisis Secular de la Prevalencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

Al estudiar la distribución temporal de la frecuencia de los defectos congénitos, lo que se pretende es detectar variaciones que puedan ser relacionadas con modificaciones en algún tipo de factor para, de este modo, sentar la base de una investigación posterior en la que se trate de cla-

rificar la implicación del factor en el origen de tal o tales defectos.

Se han considerado los mismos 16 defectos para los que habitualmente se efectúa el análisis secular de su prevalencia al nacimiento. Son defectos que también de forma habitual son objeto de vigilancia en los registros de defectos congénitos de otros países.

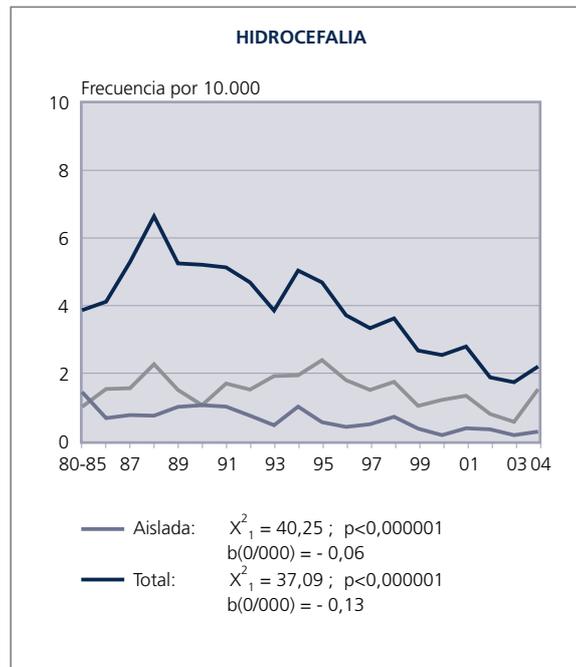
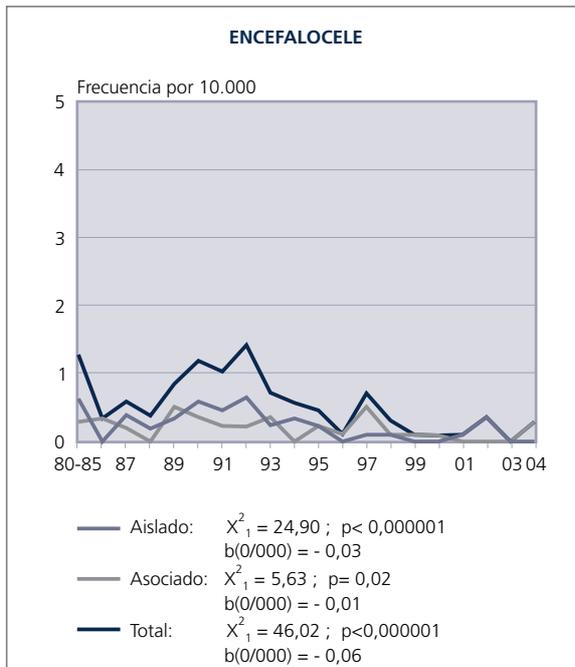
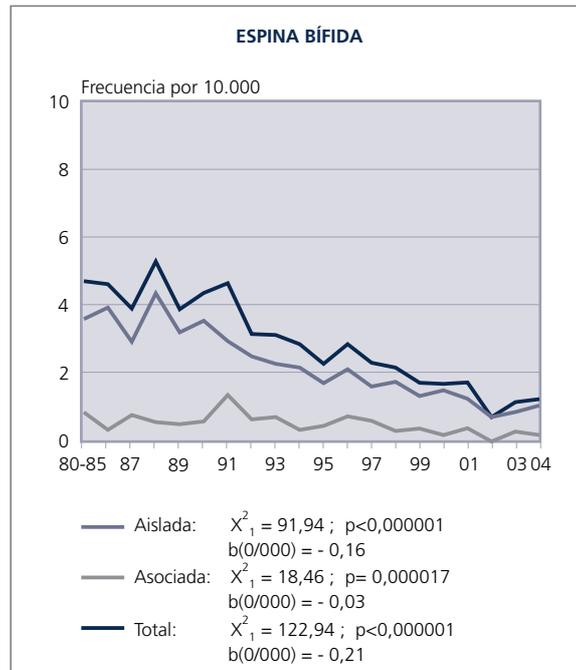
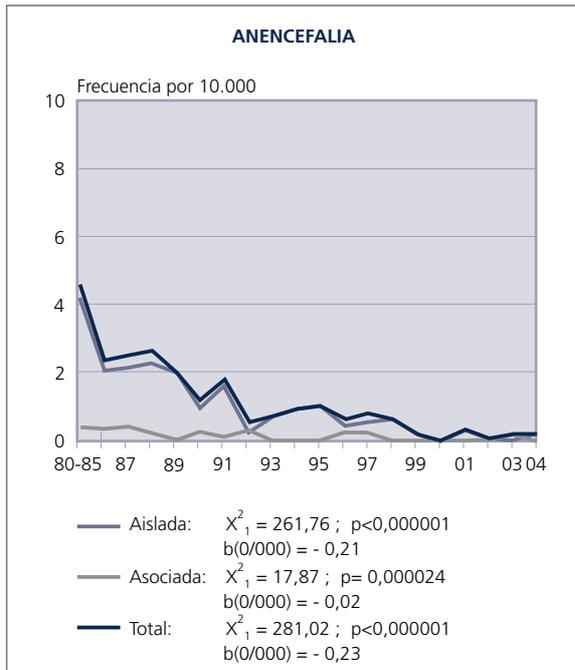
En la serie de **Gráficas 1** se representa la distribución por años de la frecuencia de cada uno de los 16 defectos al nacimiento. Con el fin de observar si todas las formas de presentación clínica han seguido la misma evolución, en cada gráfica (salvo en el caso del síndrome de Down) figuran tres distribuciones: la del *total de casos*, la de los casos *aislados* y la de los *polimalformados* (no sindrómicos), en los que el defecto en cuestión se presenta *asociado a otras alteraciones*. Para el síndrome de Down se incluye la distribución anual del total de casos y, en dos trazos independientes, la distribución de los casos cuyas madres tenían menos de 35 años, y la distribución de los casos en los que la edad materna era superior a 34 años. La distribución se realiza en todos los casos partiendo de un punto que corresponde al período basal (1980-1985), con el que se comparan las frecuencias de los años posteriores. En la gráfica correspondiente a cada uno de los 16 defectos, si el resultado del test de tendencia lineal es estadísticamente significativo, se especifica el valor de la chi-cuadrado, el de **p**, y el de la pendiente ("**b**") de la recta a la cual se ajusta la distribución, para saber si la tendencia es creciente (valor positivo de **b**) o decreciente (valor negativo) a lo largo de los años, y la magnitud de la misma. Es importante recordar que el valor absoluto de **b** informa acerca de la verticalidad (intensidad) del descenso o del incremento de la frecuencia, siendo éstos más acusados cuanto mayor sea el valor absoluto de **b**. Si el resultado del test no es estadísticamente significativo, también se especifica el valor de **b** para la distribución del *total de casos*.

Como se desprende fácilmente del análisis de las Gráficas-1, en todos los defectos, la distribución del *total de casos* muestra una tendencia decreciente, que es estadísticamente significativa en 12 de los 16: *anencefalia*, *espina bifida*, *encefalocele*, *hidrocefalia*, *anoftalmia/microftalmia*, *fisura del paladar*, *labio leporino* (con o sin paladar hendido), *hernia diafragmática*, *hipospadias*, *onfalocele*, *defectos por reducción de extremidades* y *síndrome de Down*. Estos descensos, salvo el de hipospadias, son fundamentalmente atribuibles al impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal.

En cuanto a la intensidad de los descensos, si se observan los valores de **b**, la conclusión es que el defecto cuya frecuencia al nacimiento ha decrecido más es el **síndrome de Down**, que ha disminuido a razón de una media anual de

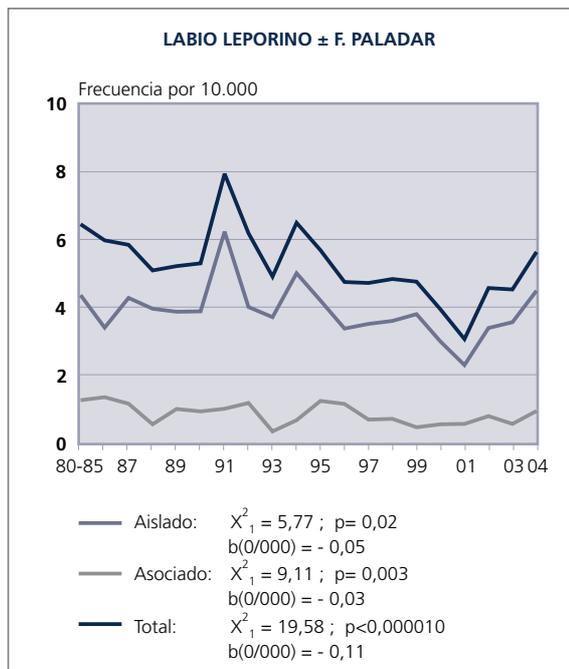
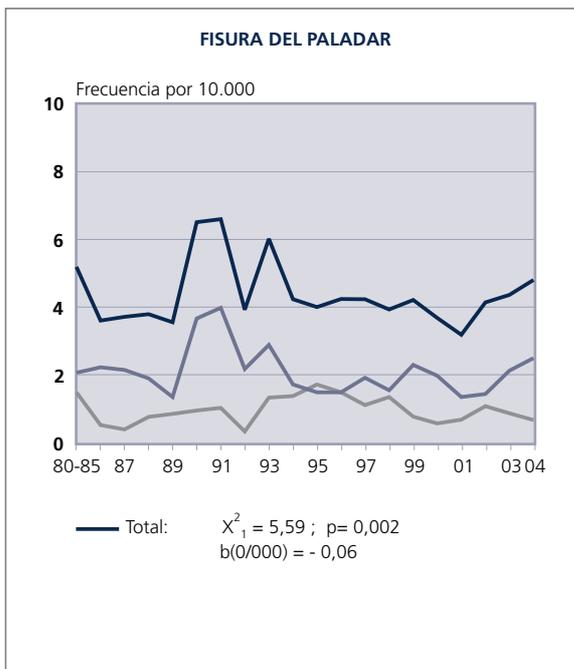
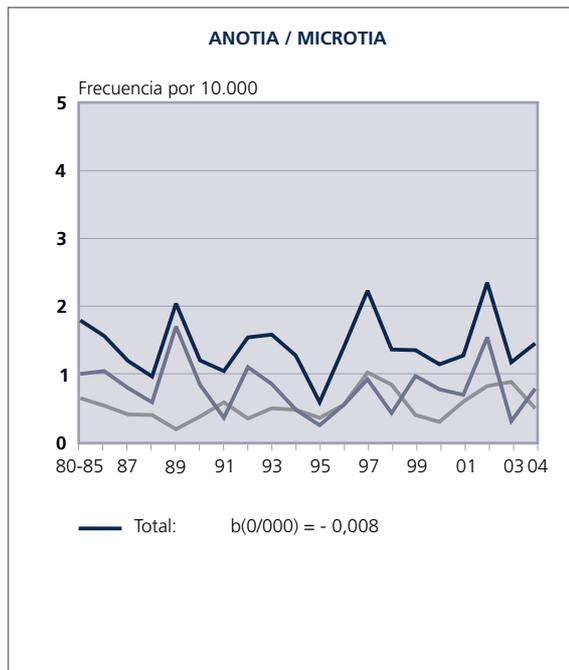
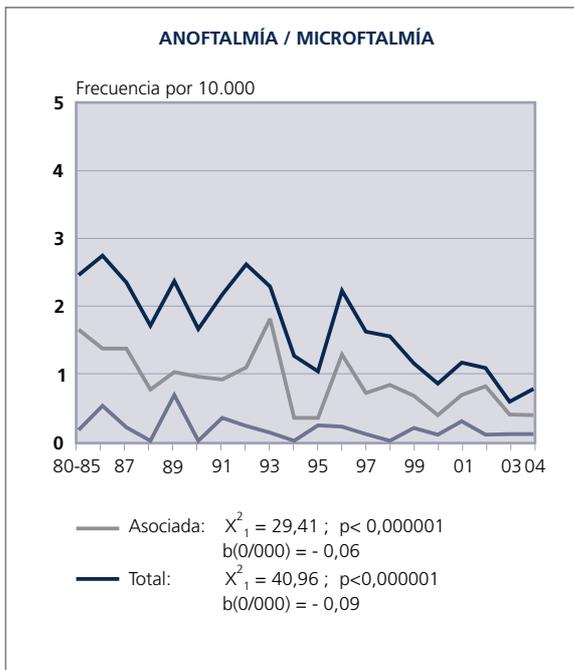
**GRÁFICAS 1**  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS**  
**CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2004**

— Aislados  
 — Asociados  
 — Total



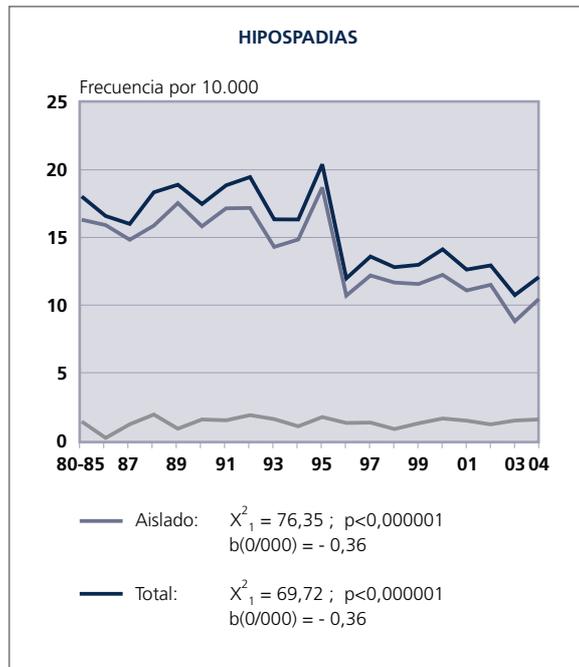
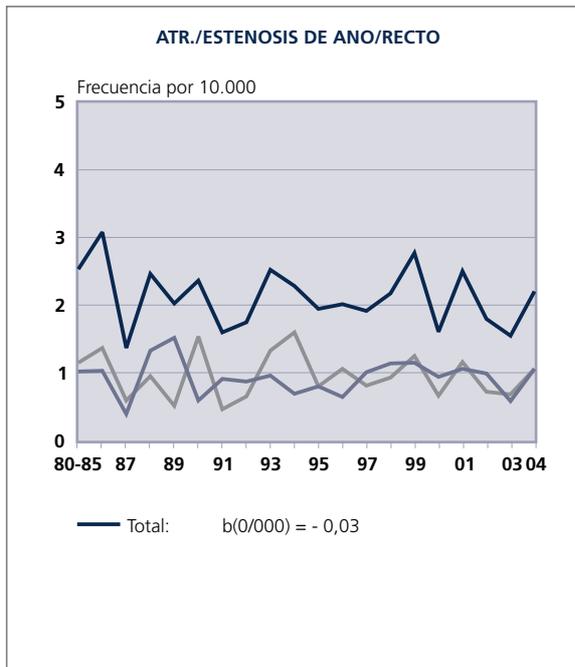
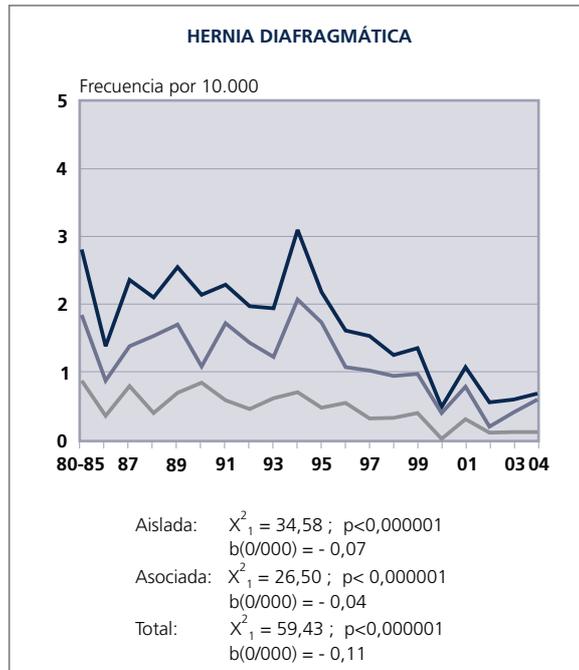
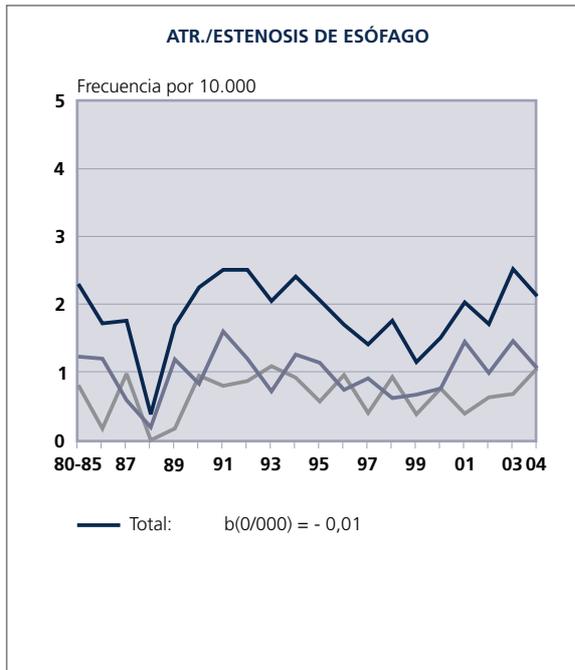
**GRÁFICAS 1 (continuación)**  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS**  
**CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2004**

— Aislados  
 — Asociados  
 — Total



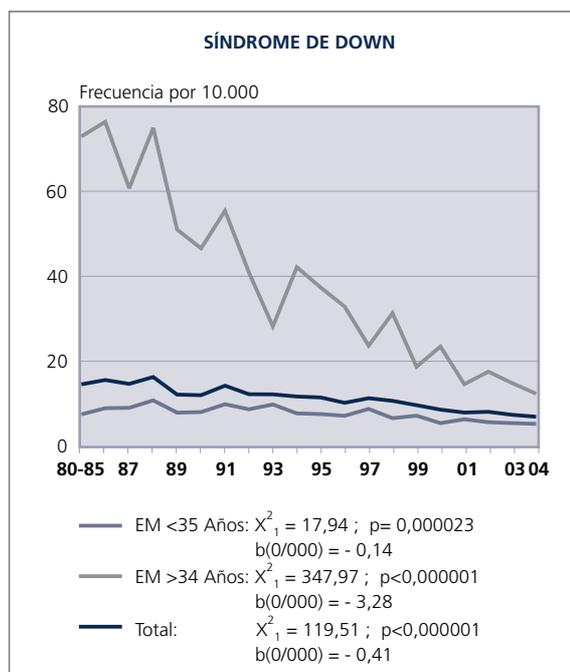
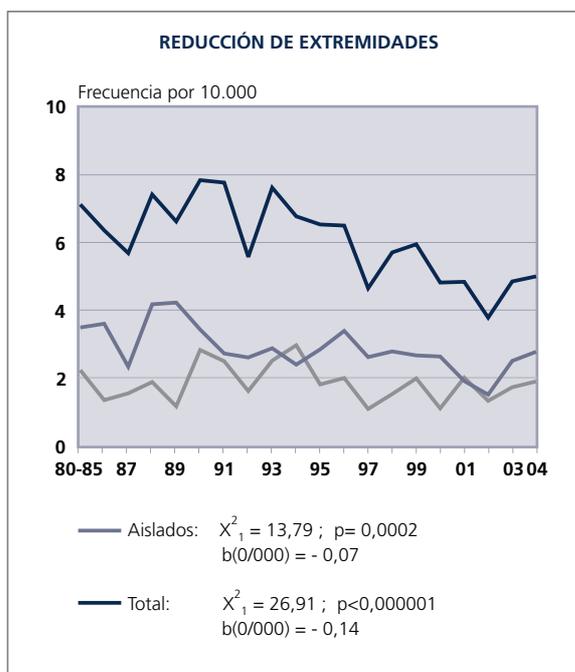
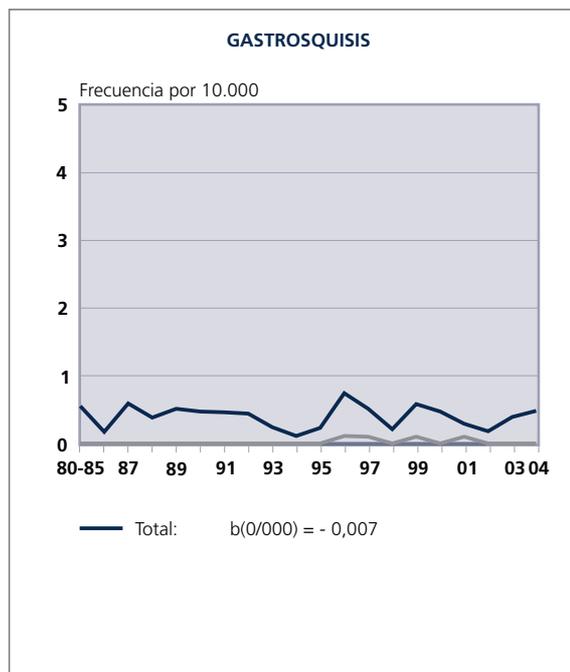
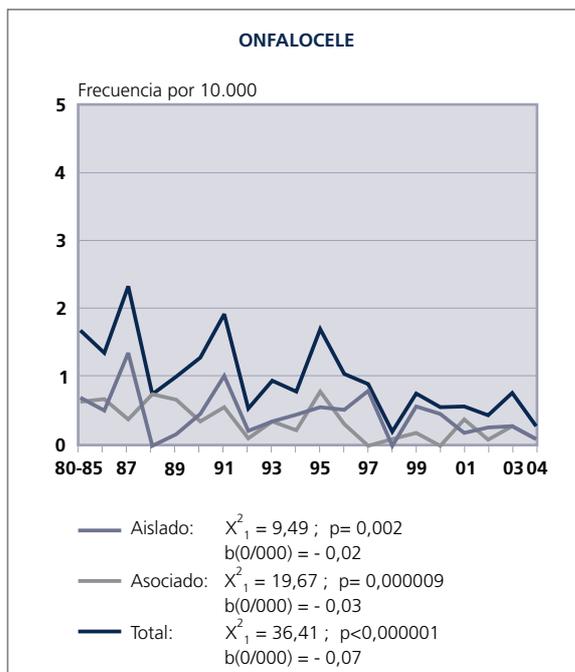
**GRÁFICAS 1 (continuación)**  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS**  
**CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2004**

— Aislados  
 — Asociados  
 — Total



**GRÁFICAS 1 (continuación)**  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS**  
**CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2004**

— Aislados  
 — Asociados  
 — Total



4,1 niños menos con el síndrome por cada 100.000 nacimientos (0,41 por 10.000). Si en lugar de considerar el total de casos se observan las distribuciones por edad materna, el descenso es mucho más drástico en el grupo de madres con más de 34 años, entre las cuales, como promedio, cada año nacen casi 33 (32,8) niños menos con síndrome de Down por cada 100.000 nacimientos. En el grupo de madres más jóvenes (con menos de 35 años) ese descenso es también estadísticamente significativo, pero mucho menos acusado, puesto que disminuye a razón de un promedio anual de 1,4 niños menos con el síndrome por cada 100.000 nacimientos.

Con respecto a las distribuciones de los defectos cuya prevalencia disminuye pero sin alcanzar el nivel de significación estadística establecido, únicamente destacar la del **hipospadias**, que como ya se ha comentado, después de un largo período con oscilaciones interanuales normales, en el que la frecuencia se situó entre 15 y 20 por 10.000 recién nacidos, descendió súbitamente en 1996 para situarse hasta la actualidad, y también de forma muy estable, entre 10 y 15 por 10.000, aspecto que se observa claramente en la gráfica. Como ya se ha indicado, el estudio de este cambio se ha publicado recientemente [Martínez-Frías y cols., 2004a].

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

Dada la estructura organizativa de la Sanidad en España, interesa conocer cuál ha sido la evolución de la prevalencia de ciertas malformaciones congénitas en cada una de las Comunidades Autónomas. Para ello, se han seleccionado 18 defectos congénitos (con los mismos criterios que se vienen aplicando en este capítulo) y se han elaborado una serie de tablas (Tablas 5 a 10) que comparten la misma estructura y que incluyen la frecuencia de cada uno de ellos en cada Comunidad Autónoma y para el total del ECEMC, en los tres períodos de tiempo establecidos. De este modo, sin dispersar mucho los datos, se tiene la distribución témporo-espacial de la prevalencia.

En cada tabla se incluyen los datos de tres defectos, y sobre esos datos se han efectuado dos tipos de análisis: el de homogeneidad geográfica y el de tendencia lineal. En cuanto al *test de homogeneidad geográfica* en cada período (comparación vertical de los datos de cada columna), su resultado (chi-cuadrado con k-1 grados de libertad) figura en la parte inferior de las tablas para cada defecto en cada período; cuando el test es significativo, se indica con un sig-

TABLA 5

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

	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía .....	4,54	0,93	0,00*	3,78	2,90	1,64	1,01	0,46	0,00
Aragón .....	-	0,89	0,00	-	3,13	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias .....	3,89	0,31	0,00*	1,94	1,25	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares(a) .....	0,00	0,00	0,00	13,42	1,67	5,71	0,00	0,00	0,00
Canarias .....	0,00	0,00	0,00	3,21	2,67	0,00	6,43	0,38	0,00*
Cantabria.....	-	0,00	0,00	-	2,09	0,00	-	0,23	0,00
Castilla-La Mancha.....	5,08	1,21	0,00*	4,14	2,88	1,88	1,32	0,56	0,00*
Castilla y León .....	4,36	1,44	0,00*	4,76	2,96	0,00*	1,39	0,53	0,00*
Cataluña .....	5,61	0,45	0,00*	5,89	2,31	1,09*	1,68	0,26	0,00*
Comunidad Valenciana .....	3,54	0,60	0,00*	2,53	1,71	1,88	0,51	0,50	0,94
Extremadura .....	1,89	1,40	0,00	2,84	1,52	0,00	0,95	0,25	0,00
Galicia .....	4,28	1,10	0,00*	5,99	3,40	0,00*	1,71	0,44	0,00*
La Rioja .....	6,28	0,36	0,00*	5,49	0,73	18,83*	0,78	0,36	0,00
Comunidad de Madrid .....	4,81	0,93	1,12*	3,21	2,38	1,12	1,60	0,73	1,12
Región de Murcia .....	7,08	1,12	0,00*	8,85	4,14	2,33*	1,77	0,83	0,78
Comunidad Foral de Navarra .....	3,85	0,34	0,00*	7,07	1,71	0,00*	0,64	1,02	0,00
País Vasco .....	5,05	0,45	1,54*	4,27	3,36	0,00	0,78	0,45	0,00
Andorra.....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
<b>Total:.....</b>	<b>4,65</b>	<b>0,87</b>	<b>0,19*</b>	<b>4,73</b>	<b>2,70</b>	<b>1,25*</b>	<b>1,28</b>	<b>0,49</b>	<b>0,29*</b>
Chi²(k-1): .....	8,53	30,63	11,83	18,58	36,01	22,66	11,50	14,49	6,85
p<0,05: .....	—	+	—	—	+	—	—	—	—

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

no "+" en la base de la tabla, e indica que la distribución geográfica de la prevalencia en el período estudiado es heterogénea, por lo que existen diferencias entre las frecuencias registradas en las distintas Comunidades. Por lo que se refiere al *test de tendencia lineal* a lo largo de los tres períodos (análisis horizontal de los datos de cada fila) en cada Comunidad para cada defecto, se han señalado los resultados estadísticamente significativos a la derecha de la prevalencia registrada en el año 2004, mediante un asterisco cuando se trata de un descenso lineal significativo, y con dos asteriscos cuando hay un incremento significativo en la prevalencia.

Para todos los defectos considerados en las Tablas 5 a 10, se han incluido los datos globales de todo el ECEMC en la parte inferior de dichas tablas, bajo los datos de las Comunidades Autónomas. En este análisis global no se ha observado ningún incremento, mientras para 12 de los 18 defectos se han detectado descensos estadísticamente significativos que corresponden a: *anencefalia*, *espina bífida*, *encefalocele*, *anoftalmía/microftalmía*, *labio leporino*, *hernia diafragmática*, *agenesia renal bilateral*, *onfalocele*, *otros defectos de la pared corporal -excluyendo gastroquisis-*, *defectos por reducción de extremidades*, *síndrome de Down* e *hipospadias*. Estos resultados difieren un poco de los mos-

trados en las Gráficas-1 en relación con el análisis secular año a año, concretamente en lo que respecta a la hidrocefalia (Tabla 6) y la fisura palatina (Tabla 7), defectos para los que el análisis de los datos agrupados en sólo tres períodos ha sido menos sensible para detectar la tendencia decreciente que el análisis secular año a año.

En general, la frecuencia de la mayoría de los defectos ha experimentado descensos significativos en diversas Comunidades Autónomas, siguiendo la tónica general que se ha objetivado para el total. Esos descensos y su magnitud miden el impacto de las IVEs en cada Autonomía. También se aprecia una tendencia general hacia la homogeneización de las frecuencias de los distintos defectos en el último año. Este hecho es lógico, ya que el impacto del diagnóstico prenatal y las IVEs no ha sido el mismo en los primeros años, ni en las distintas Comunidades, por lo que en esos años iniciales se observa una considerable heterogeneidad geográfica en las frecuencias. Esa heterogeneidad, respondía a diferentes causas, como el progresivo aumento de las posibilidades de detección ecográfica de ciertos defectos. Este aspecto, que es dependiente de la utilización de nuevas tecnologías, no ha evolucionado al mismo tiempo en todas las áreas. Por otro lado, los planes específicos para el diagnóstico prenatal de ciertos defectos tampoco han sido uniformes en las

TABLA 6  
PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Hidrocefalia			Anoftalmía o Microftalmía			Anotia/Microtia (a)		
	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía .....	4,28	3,48	2,46	2,52	0,99	0,82*	1,51	1,28	0,82
Aragón .....	-	4,91	0,00	-	0,89	0,00	-	1,79	5,38
Principado de Asturias .....	3,89	4,67	0,00	1,94	1,25	0,00	0,00	0,93	0,00
Islas Baleares(b) .....	4,47	3,34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,67	0,00
Canarias .....	3,21	4,58	8,19	6,43	1,91	2,73	0,00	1,15	0,00
Cantabria.....	-	3,24	3,39	-	0,46	0,00	-	1,62	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,64	4,29	1,88	2,82	1,82	0,94	1,69	1,57	1,88
Castilla y León .....	3,57	4,56	1,31	4,17	2,81	1,31	2,38	1,44	1,31
Cataluña .....	4,21	4,11	4,37	0,84	0,96	0,00	2,24	1,09	4,37
Comunidad Valenciana .....	3,04	2,81	1,88	3,54	1,71	0,94	1,01	1,20	0,94
Extremadura .....	3,78	3,30	0,00	5,67	1,65	0,00*	1,89	1,40	0,00
Galicia .....	4,50	2,52	0,00*	1,28	1,54	0,00	1,50	1,21	2,10
La Rioja .....	3,92	1,09	0,00	0,78	0,00	0,00	0,78	1,45	0,00
Comunidad de Madrid .....	4,81	4,17	1,12	4,01	2,12	3,37	1,60	1,12	1,12
Región de Murcia .....	2,66	3,85	3,89	0,00	2,13	0,00	2,66	1,89	0,78
Comunidad Foral de Navarra .....	3,85	3,07	3,66	3,21	1,02	0,00	2,57	1,36	0,00
País Vasco .....	4,47	4,04	0,00	1,36	1,35	0,00	1,94	1,79	3,07
Andorra .....	-	5,01	-	-	0,00	-	-	2,51	-
<b>Total: .....</b>	<b>3,87</b>	<b>3,80</b>	<b>2,21</b>	<b>2,46</b>	<b>1,60</b>	<b>0,77*</b>	<b>1,78</b>	<b>1,40</b>	<b>1,44</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	4,85	20,31	15,84	30,25	38,83	13,90	6,24	8,45	12,62
p<0,05: .....	—	—	—	+	+	—	—	—	—

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

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

TABLA 7

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

	Fisura paladar			Labio leporino ± fisura paladar			Hernia diafragmática		
	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía .....	3,78	4,70	3,28	8,06	4,12	4,10*	2,52	1,22	0,00*
Aragón .....	-	4,47	0,00	-	4,47	0,00	-	1,34	0,00
Principado de Asturias .....	1,94	5,92	5,57	5,83	5,92	16,70	9,72	1,56	0,00*
Islas Baleares(a) .....	0,00	9,17	0,00	4,47	3,34	5,71	0,00	0,00	0,00
Canarias .....	3,21	4,39	2,73	9,64	4,58	10,92	3,21	1,34	2,73
Cantabria.....	-	4,17	6,78	-	6,49	10,17	-	0,70	0,00
Castilla-La Mancha.....	7,16	4,80	4,71*	4,52	5,86	4,71	2,82	1,46	0,00*
Castilla y León .....	3,77	4,10	3,92	8,33	5,32	6,53*	3,77	2,51	1,31
Cataluña .....	3,93	5,53	5,46	8,14	5,46	5,46	1,96	1,93	0,00
Comunidad Valenciana .....	4,05	3,31	7,53	3,54	4,51	3,76	2,02	1,30	0,94
Extremadura .....	6,62	6,09	3,68	5,67	5,46	3,68	3,78	1,52	0,00*
Galicia .....	6,64	3,84	2,10*	5,14	4,94	2,10	1,93	1,65	4,20
La Rioja .....	7,06	2,18	0,00*	5,49	4,00	0,00	3,92	1,45	0,00
Comunidad de Madrid .....	4,41	3,11	3,37	7,22	5,22	3,37	2,01	0,86	2,25
Región de Murcia .....	5,31	4,09	5,44	7,97	6,16	7,78	2,66	2,37	0,00
Comunidad Foral de Navarra .....	3,21	2,73	14,64	7,07	2,73	10,98	5,78	2,39	0,00*
País Vasco .....	6,61	3,92	6,15	6,22	4,71	7,68	2,14	1,46	0,00
Andorra.....	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
<b>Total: .....</b>	<b>5,20</b>	<b>4,35</b>	<b>4,81</b>	<b>6,49</b>	<b>5,16</b>	<b>5,67*</b>	<b>2,80</b>	<b>1,59</b>	<b>0,67*</b>
Chi²(k-1): .....	18,04	34,36	12,13	14,48	19,77	14,65	21,11	28,14	19,54
p<0,05: .....	—	+	—	—	—	—	—	+	—

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 8

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

	Atresia/estenosis de esófago			Atresia/estenosis de ano/recto			Agenesia renal bilateral		
	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía .....	3,78	1,80	2,46	2,77	2,15	3,28	0,00	0,29	0,00
Aragón .....	-	2,23	5,38	-	0,89	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias .....	1,94	2,49	5,57	7,77	1,56	0,00*	1,94	0,62	0,00
Islas Baleares(a) .....	4,47	3,34	5,71	8,95	2,50	5,71	0,00	0,00	0,00
Canarias .....	12,85	3,05	8,19	0,00	1,34	2,73	0,00	0,19	0,00
Cantabria.....	-	1,39	6,78	-	0,70	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	1,88	2,22	0,94	3,01	2,07	2,82	0,19	0,40	0,00
Castilla y León .....	2,58	2,05	3,92	2,38	2,43	3,92	0,99	0,84	0,00
Cataluña .....	2,81	1,35	1,09	2,81	2,12	2,18	1,12	0,39	0,00
Comunidad Valenciana .....	1,52	1,10	0,94	1,01	1,30	2,82	0,51	0,20	0,94
Extremadura .....	0,95	2,54	0,00	1,89	3,43	0,00	0,95	0,51	0,00
Galicia .....	1,28	1,98	0,00	2,78	2,85	2,10	0,43	0,22	0,00
La Rioja .....	0,78	1,09	0,00	7,06	0,73	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid .....	2,81	1,45	3,37	0,40	1,59	2,25	0,00	0,20	0,00
Región de Murcia .....	0,89	2,07	0,78	2,66	2,49	1,56	0,89	0,71	0,00
Comunidad Foral de Navarra .....	4,50	2,05	0,00	2,57	2,05	3,66	0,64	0,68	0,00
País Vasco .....	1,55	1,57	1,54	1,55	2,47	0,00	0,78	0,22	0,00
Andorra.....	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
<b>Total: .....</b>	<b>2,30</b>	<b>1,87</b>	<b>2,12</b>	<b>2,54</b>	<b>2,08</b>	<b>2,21</b>	<b>0,58</b>	<b>0,38</b>	<b>0,10*</b>
Chi²(k-1): .....	30,81	18,77	20,23	29,52	27,57	7,75	11,56	21,68	8,79
p<0,05: .....	+	—	—	+	—	—	—	—	—

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 9

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

	Onfalocele			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (a)		
	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía .....	0,50	0,99	0,00	1,26	0,35	0,00*	0,50	0,00	0,00*
Aragón .....	-	1,34	5,38	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias .....	0,00	0,62	0,00	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares(b) .....	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00*
Canarias .....	0,00	0,57	0,00	0,00	1,34	2,73	0,00	0,00	0,00
Cantabria.....	-	0,70	0,00	-	0,46	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,45	0,96	0,00*	0,38	0,30	0,00	0,19	0,15	0,00
Castilla y León .....	2,58	1,22	0,00*	0,40	0,30	0,00	0,40	0,23	0,00
Cataluña .....	0,28	0,64	1,09	0,56	0,13	1,09	0,00	0,19	0,00
Comunidad Valenciana .....	0,00	0,70	0,94	0,51	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Extremadura .....	1,89	2,03	0,00	0,00	0,63	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia .....	1,93	1,10	0,00	0,64	0,77	0,00	0,21	0,33	0,00
La Rioja .....	3,14	0,36	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid .....	1,20	0,86	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,33	0,00
Región de Murcia .....	2,66	1,12	0,00	0,00	0,71	1,56	0,00	0,30	0,00
Comunidad Foral de Navarra .....	1,28	1,02	0,00	1,28	0,00	0,00	0,64	0,00	0,00
País Vasco .....	2,53	0,56	0,00*	0,58	0,67	1,54	0,78	0,00	0,00*
Andorra .....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
<b>Total: .....</b>	<b>1,70</b>	<b>0,94</b>	<b>0,29*</b>	<b>0,55</b>	<b>0,38</b>	<b>0,48</b>	<b>0,34</b>	<b>0,14</b>	<b>0,00*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	21,66	19,66	22,70	11,16	37,11	12,62	19,99	19,38	-
p<0,05: .....	—	—	—	—	+	—	—	—	—

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

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

TABLA 10

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

	Reducción extremidades			Síndrome de Down			Hipopspadias		
	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía .....	6,80	4,99	4,92	15,37	14,16	5,74	12,35	13,81	12,30
Aragón .....	-	4,91	5,38	-	10,72	16,14	-	8,93	0,00
Principado de Asturias .....	5,83	7,16	5,57	23,32	10,28	11,14*	33,04	16,82	5,57*
Islas Baleares(a) .....	8,95	1,67	0,00	4,47	15,01	0,00	22,37	22,52	22,84
Canarias .....	12,85	5,73	10,92	12,85	7,63	5,46	16,07	9,73	8,19
Cantabria.....	-	5,56	6,78	-	10,66	0,00	-	27,81	16,95
Castilla-La Mancha.....	7,34	7,07	3,77	15,63	12,63	7,53*	19,02	16,62	10,36
Castilla y León .....	5,95	8,43	11,76**	14,68	12,61	9,14	11,51	15,65	9,14
Cataluña .....	8,14	5,46	1,09*	16,55	8,55	3,28*	22,44	18,18	12,01*
Comunidad Valenciana .....	5,57	4,01	4,71	10,63	8,12	1,88*	19,23	12,74	15,06
Extremadura .....	0,95	7,11	5,51	15,13	10,53	12,86	17,02	21,45	5,51
Galicia .....	8,13	3,95	4,20*	12,63	8,12	2,10*	20,12	13,06	14,69*
La Rioja .....	11,77	2,55	18,83*	12,55	8,37	0,00	24,32	18,91	37,66
Comunidad de Madrid .....	5,22	5,62	4,49	16,45	13,22	5,61*	15,65	10,38	22,45
Región de Murcia .....	7,97	6,28	3,89	22,13	12,02	13,22	16,82	18,59	12,45
Comunidad Foral de Navarra .....	8,99	7,51	10,98	14,78	15,01	25,62	28,91	13,31	14,64*
País Vasco .....	7,19	6,62	1,54	13,60	9,64	4,61*	18,07	8,30	1,54*
Andorra .....	-	5,01	-	-	0,00	-	-	10,03	-
<b>Total: .....</b>	<b>7,11</b>	<b>5,93</b>	<b>5,00*</b>	<b>14,78</b>	<b>11,21</b>	<b>7,11*</b>	<b>18,10</b>	<b>15,28</b>	<b>12,11*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	16,30	48,33	19,79	14,66	72,29	38,17	45,02	174,04	26,32
p<0,05: .....	—	+	—	—	+	+	+	+	—

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

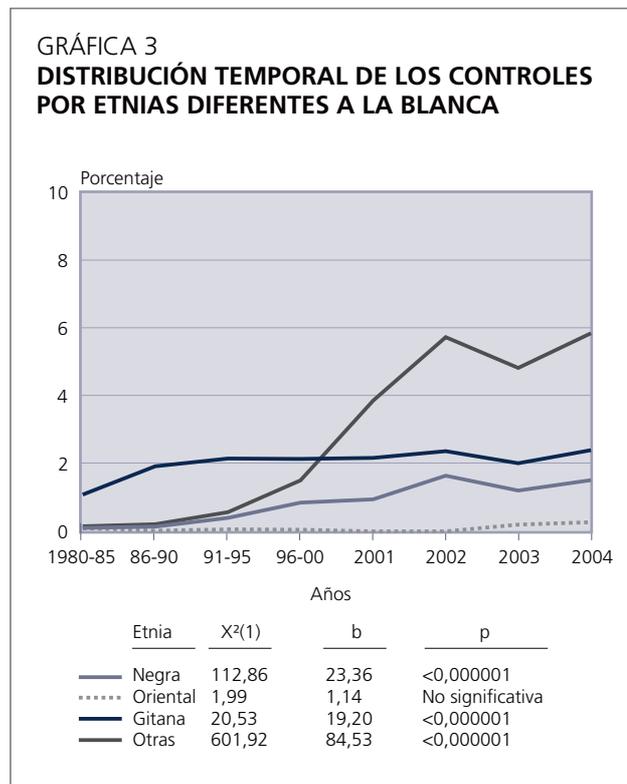
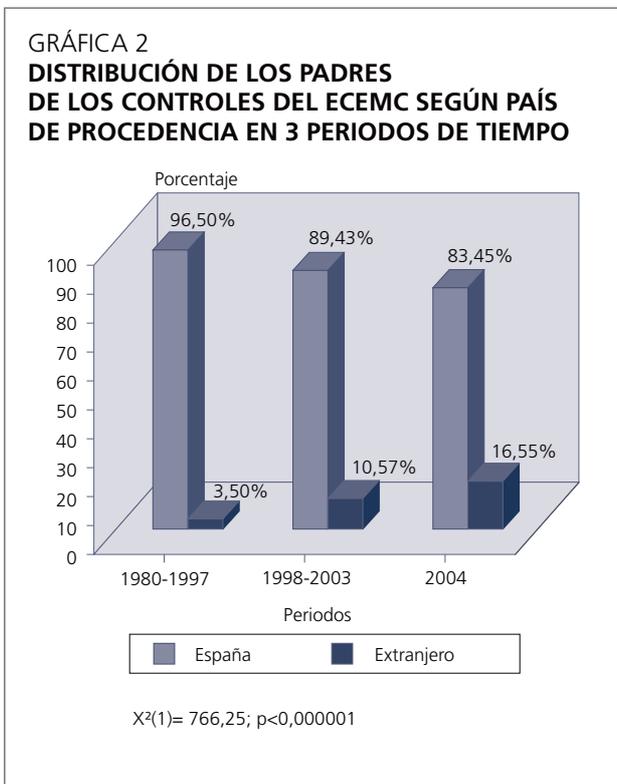
distintas Autonomías, ni se han iniciado simultáneamente. Por ello, sólo en los últimos años los efectos del diagnóstico prenatal y las IVEs se van haciendo más homogéneos y, como consecuencia de ello, también hay una mayor homogeneidad de las frecuencias de los defectos detectables intraútero. De hecho, en el año 2004, el test para detectar heterogeneidad geográfica de la prevalencia, sólo es estadísticamente significativo para el síndrome de Down (Tabla 10).

Por último, se observa un incremento significativo de la prevalencia de defectos por reducción de extremidades en Castilla y León al analizar los datos hasta 2004 (Tabla 10). Dado que la frecuencia no se ha podido relacionar con la procedencia geográfica (dentro de la Comunidad castellano-leonesa) en los últimos años, y teniendo en cuenta que los casos son clínicamente inespecíficos, y no se han encontrado en ellos antecedentes comunes que pudieran hacer pensar en algún factor causal circunscrito al área de Castilla y León, aunque se seguirán estudiando las posibles causas, podría deberse a cuestiones muestrales. De hecho, al seguir analizando los incrementos significativos registrados en el año 2003, que fueron notificados en la edición anterior del Boletín del ECEMC [Bermejo y cols., 2004] (anotia/microtia en Cantabria, fisura palatina en Cataluña, los defectos de la pared corporal en la Comunidad de Madrid, y defectos por reducción de extremidades e hipospa-

dias en Castilla y León), salvo en el caso de los defectos por reducción de extremidades en Castilla y León, para el resto de los defectos la frecuencia ha descendido de nuevo hasta niveles más habituales, por lo que una vez analizada la posibilidad de que hubiera un factor causal común, se ha concluido que posiblemente se trató de oscilaciones muestrales normales.

### 6. Análisis de la procedencia y etnia de los padres

Además de estudiar la frecuencia de los recién nacidos con defectos congénitos, otro aspecto que se viene vigilando en el ECEMC, por su posible influencia sobre la frecuencia, es la evolución creciente que están teniendo en España los nacimientos de padres extranjeros y de etnias diferentes a la blanca, tal como quedó reflejado en el número del Boletín editado en el año 2004 [Bermejo y cols., 2004]. Con el fin de actualizar los datos y de conocer su evolución más reciente, en la Gráfica 2 se muestra la distribución de los padres de los controles del ECEMC según el país de procedencia, en tres períodos de tiempo, y en la Gráfica 3 la distribución temporal de los controles por etnias diferentes a la blanca. En la Gráfica 2 queda patente el incremento tan llamativo (y estadísticamente significativo) de parejas extranjeras que están teniendo hijos en España, que representan el 16,55%



de los padres de los recién nacidos registrados en 2004 (frente al 15,47% en 2003). Dicho porcentaje se ha multiplicado por 4,7 desde el período 1980-1997. Con respecto a la evolución de los grupos étnicos, en la Gráfica 3 se puede apreciar el notable incremento de las etnias diferentes a la blanca que, por consiguiente, está disminuyendo de forma estadísticamente significativa. El aumento del grupo de etnia gitana se debe, no a la inmigración, sino a su progresiva incorporación al sistema sanitario público. Todo ello pone de manifiesto que éstos deben ser factores a controlar en todos los estudios sobre factores de riesgo para defectos congénitos en nuestro país, puesto que los grupos de inmigrantes tienen unas características, tanto genéticas como socio-sanitarias, diferentes a las de la población autóctona española, que dan lugar también a diferentes magnitudes del riesgo que cada uno de esos grupos tiene para defectos congénitos, tal como se puso de manifiesto en un trabajo realizado en el ECEMC [Martínez-Frías, 1998].

## Comentarios Finales

La vigilancia de las frecuencias de los defectos congénitos constituye uno de los pilares sobre los que se asienta la investigación sobre este tipo de patologías, y así es como se entiende en el ECEMC, por lo que constituye una de las actividades básicas llevadas a cabo en este Programa de investigación. Está claro que es preciso conocer la evolución de las frecuencias para tener en cuenta posibles factores a controlar en los estudios analíticos, pero en el ECEMC, además de realizar la vigilancia de las frecuencias, se añadió la vigilancia de los factores de riesgo conocidos, o de aquellos que plantean alguna duda acerca del riesgo que pudieran conllevar. En este sentido, es posible citar alguno de los trabajos llevados a cabo en el ECEMC, en los que se analiza, por ejemplo, la evolución del consumo de diversas cantidades de alcohol por las mujeres embarazadas de nuestra población [Martínez-Frías y cols., 2003a], o del consumo de tabaco [Martínez-Frías y cols., 2005], o la evolución de ciertas características demográficas que pueden afectar a la frecuencia de los defectos congénitos [Martínez-Frías y cols., 2003b]. En línea con los nuevos conocimientos en el área de la Genética, también se viene estudiando en el ECEMC la frecuencia de determinados genotipos que podrían incrementar el riesgo para ciertas anomalías [Martínez-Frías y cols., 2004b], y en este sentido hay varios trabajos en marcha. Pero además de vigilar la evolución de posibles factores de riesgo, en el ECEMC también se considera importante vigilar la aplicación de medidas preventivas, como es el caso del consumo periconcepcional de folatos para la prevención de los defectos del cierre del tubo neural y otras al-

teraciones del desarrollo prenatal [Martínez-Frías y cols., 2003c]. Con todos los ejemplos citados, resulta bastante clara la versatilidad y potencialidad de la base de datos del ECEMC, que se ha podido ir adaptando a los nuevos retos que se han ido planteando en la investigación sobre este tipo de patologías. Ello ha sido posible gracias a una serie de características que posee:

- Cuenta con una *línea base amplia*, que define la frecuencia basal en nuestra población, con la que se pueden comparar los datos observados posteriormente. Dicha línea base fue construida desde *10 años antes de la legalización de las IVEs* tras la detección de anomalías en el feto, con lo cual tiene la ventaja de no estar influida por el impacto que tales IVEs están teniendo sobre la frecuencia neonatal.
- Tiene una *cobertura muy amplia* de los nacimientos ocurridos en España.
- Dispone de *datos procedentes de todas las Comunidades Autónomas*.
- Los datos están recogidos con una *metodología común y uniforme*, tanto a lo largo del tiempo como en el espacio, lo cual permite comparaciones temporales y geográficas.
- Dispone de un grupo de niños sin anomalías (controles), con un tamaño similar al grupo de niños con defectos congénitos, que sirve como *grupo de comparación* para los estudios analíticos.
- Tanto para los casos como para los controles, se recogen *más de 300 datos por cada niño*, que permiten efectuar los citados estudios analíticos.
- La *detallada definición clínica de los casos* hace posible tanto la investigación clínica como tener en consideración los aspectos clínicos en la vigilancia y las investigaciones analíticas.
- Cuenta con un *equipo multidisciplinar* de expertos en pediatría, obstetricia, genética, dismorfología, teratología, y epidemiología, lo cual ha sido considerado por autores como Rasmussen y Moore [2004] como "crucial para el éxito futuro de los estudios epidemiológicos sobre los defectos congénitos".

Recientemente, el "National Birth Defects Prevention Network (NBDPN)" [2004], de Estados Unidos, en las guías que elaboró para llevar a cabo la vigilancia de los defectos congénitos, recogía los siguientes objetivos que se pueden plantear en los diversos sistemas de vigilancia: proveer una línea base sobre ocurrencia de los defectos congénitos, identificar poblaciones de riesgo, monitorizar cambios en la ocurrencia, analizar las acumulaciones de casos, contribuir a la investigación, estimar necesidades para la atención de los casos, referir a los niños afectados a servicios especializados, y evaluar los programas de preven-

ción. A lo largo de este capítulo se han venido comentando una serie de características del ECEMC que le permiten abordar la práctica totalidad de objetivos sintetizados por el NBDPN en sus guías [NBDPN, 2004]. Si a ello se une su gran versatilidad y capacidad de adaptación a los nuevos retos que va planteando el avance del conocimiento, está claro que el ECEMC es un escenario idóneo para la vigilancia e investigación sobre los defectos congénitos, tal como se ha ido demostrando a lo largo de toda su trayectoria.

## Referencias

- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2004): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 24 años. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(3):58-81.
- EUROCAT Working Group (2002): Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey.
- ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) (2003): Annual Report with data for 2001. Ed. ICBD. Roma.
- ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) (2004): Annual Report with data for 2002. <http://www.icbd.org/document/AR2004/index.htm>
- Instituto Nacional de Estadística (2005): Movimiento natural de la población. Resultados provisionales 2003. Madrid.
- Martínez-Frías ML (1998): Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr* 48:395-400.
- Martínez-Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez Frías y Bermejo. Madrid.
- Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E (2000): Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Progr Obstet Ginecol* 43:403-409.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2003a): Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 120(14):535-541.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L y Grupo Periférico del ECEMC (2003b): Evolución de ciertas características demográficas de las madres de niños sin defectos congénitos a lo largo de los últimos 26 años y por Comunidades Autónomas. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V (3):36-43.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E (2003c): Análisis de la situación en España sobre el consumo de ácido fólico/folinato cálcico para la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc)* 121(20):772-775.
- Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L (2004a): Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. *Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol* 70:75-81.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Scala I, Andria G, Botto L y Grupo de Trabajo del ECEMC (2004b): Frecuencia de la mutación 677C-T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en una muestra de 652 recién nacidos en toda España. *Med Clin (Barc)* 122(10):361-364.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E y Grupo Periférico del ECEMC (2005): Consumo de tabaco durante el embarazo en España: Análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. *Med Clin (Barc)* 124(3):86-92.
- NBDPN (National Birth Defects Prevention Network) (2004): Guidelines for conducting birth defects surveillance. Sever LE, ed. National Birth Defects Prevention Network, Inc. Atlanta GA.
- Rasmussen SA, Moore CA (2004). Public health approach to birth defects, developmental disabilities, and genetic conditions. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 125C:1-3.