

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Estudio de los defectos congénitos en el Hospital Universitario Araba

Estudio observacional retrospectivo entre los años 2009-2019.

Autora:

Irati Elosegui Ruiz de Larrea

Director:

José María Bruña Pérez

© 2020, Irati Elosegui Ruiz de Larrea

RESUMEN

Introducción: Los defectos congénitos afectan a un 3-6% de recién nacidos en el mundo, representando una de las causas mayores de muerte fetal y morbimortalidad infantil. Por ello, la Organización Mundial de la Salud recomienda la instauración de programas de cribado poblacional dirigidos a su prevención y detección prenatal.

Objetivos: Conocer la incidencia y tipos de defectos congénitos en nuestro medio, la validez interna y externa de las técnicas de diagnóstico prenatal y comprobar la asociación de factores de riesgo con la presencia de defectos congénitos.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo del Programa de cribado prenatal de aneuploidías del Hospital Universitario Araba entre 2009-2019. Se realiza un análisis estadístico de la validez de las técnicas de diagnóstico prenatal y una comparación de variables cuantitativas (edad materna) y cualitativas (gestación múltiple, embarazo por técnicas de reproducción asistida, diabetes materna previa al embarazo y antecedente de trisomía en embarazo previo).

Resultados: Los defectos congénitos suponen el 2,18% de recién nacidos en nuestro estudio, siendo los más frecuentes la trisomía 21 y las malformaciones cardiovasculares. Las técnicas de diagnóstico prenatal muestran una sensibilidad del 59,01% y especificidad del 96,5%. En la comparación de las variables solo la edad materna mostró una $p < 0,05$.

Discusión y Conclusiones: La prevalencia de defectos congénitos en recién nacidos en nuestro estudio es algo menor a la de la literatura revisada, y la edad materna parece tener un papel claro como factor de riesgo. Las técnicas de detección prenatal muestran una alta especificidad y menor sensibilidad, debiéndose sus limitaciones a una probable menor expresividad prenatal de defectos que puedan pasar inadvertidos, que hacen interesante la inclusión de técnicas novedosas que logren incrementar la sensibilidad y especificidad de los programas de cribado.

Palabras clave: diagnóstico prenatal, malformación congénita, cromosomopatía, trisomía, factor de riesgo.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Hipótesis y objetivos.....	3
2.1. Hipótesis.....	3
2.2. Objetivos principales.....	3
2.3. Objetivos secundarios.....	4
3. Material y métodos.....	4
3.1. Diseño del estudio.....	4
3.1.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	4
3.1.2. Variables estudiadas.....	5
3.2. Análisis estadístico.....	6
3.3. Búsqueda bibliográfica.....	7
4. Resultados.....	8
4.1. Primera parte: validez interna y externa del estudio.....	11
4.2. Segunda parte: estudio comparativo de variables.....	13
4.2.1. Factores de riesgo.....	13
4.2.1.1. Variables cualitativas.....	13
4.2.1.2. Variable cuantitativa.....	16
5. Discusión.....	19
6. Conclusiones.....	23
7. Referencias bibliográficas.....	25

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ describe las anomalías congénitas, defectos de nacimiento o trastornos congénitos como “aquellas anomalías estructurales o funcionales presentes en el momento del nacimiento como resultado de una alteración a lo largo del desarrollo prenatal, pudiendo ser detectables durante el embarazo, en el parto o incluso más tarde en la infancia”. Así pues, se define el término “congénito” como todo aquello que esté presente antes o durante el nacimiento².

Pueden clasificarse atendiendo a distintos enfoques. Según los datos del Ensayo Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)³ en su último boletín de 2018, los defectos congénitos podrán ser clasificados, por un lado, por el tipo de presentación clínica, separándose de esta manera en aislados (si el defecto considerado es el único que presenta el recién nacido), polimalformados (si el recién nacido presenta más de un defecto) y síndromes (conjunto de síntomas que caracteriza una enfermedad de causa genética originada durante la embriogénesis). Por otro lado, cabe también la posibilidad de clasificarlos atendiendo a la etiología de cada uno de ellos, siendo así los defectos de causa genética, ambiental, poligénica o multifactorial y causa desconocida. Esta clasificación etiológica resulta importante a la hora de aclarar los factores más influyentes (o considerados “de riesgo”), determinar el método de diagnóstico prenatal más adecuado, establecer un pronóstico perinatal y, en definitiva, realizar un correcto asesoramiento genético.

Los defectos congénitos afectan aproximadamente a un 3-6% de recién nacidos en todo el mundo, y su presencia al nacimiento supone un reto para toda la vida, no sólo para el paciente sino también para su familia. Representan una de las causas mayores de muerte fetal, mortalidad y morbilidad infantil, además de discapacidad a largo plazo, siendo actualmente la causa principal de mortalidad perinatal en Europa. Según los datos de la OMS, se estima que cada año una media 3,2 millones de niños nace con alguna anomalía congénita en todo el mundo, y que aproximadamente son 303.000 recién nacidos con diagnóstico de defecto congénito los que fallecen en el primer mes de vida. Es más, aproximadamente el 25% de la mortalidad infantil es

consecuencia de las anomalías congénitas y el 50% de la morbilidad infantil se atribuye a la perinatal, que casi siempre tiene un origen prenatal^{2,4,5}.

Debido al ya mencionado impacto de estas anomalías, la OMS¹ justifica la instauración de programas de cribado poblacional dirigidos a su prevención y detección prenatal, señalando en el año 2016 que a todas las mujeres embarazadas se les ha de realizar una ecografía antes de la semana 24 de gestación; para poder establecer la edad gestacional y mejorar la detección de anomalías fetales y de embarazos múltiples, la localización de la placenta, el diagnóstico prenatal de anomalías estructurales y el diagnóstico de todas aquellas condiciones que podrían requerir terapia fetal⁶. Además, la ausencia de hallazgos atípicos aumenta el optimismo en lo que al embarazo respecta y ha demostrado promover un vínculo afectivo materno-fetal más temprano.

El empleo de la ecografía como parte de la rutina del cuidado prenatal (siempre que se tenga acceso a ella) ha supuesto una auténtica revolución en el seguimiento del embarazo y de sus posibles complicaciones. Pero a día de hoy, uno de los grandes retos de la Medicina Fetal consiste en la detección prenatal de aquellas anomalías genéticas capaces de provocar grandes discapacidades en el individuo y no diagnosticables ecográficamente. Actualmente, dicho diagnóstico requiere la obtención de material genético mediante el uso de una técnica invasiva (TI) (como la biopsia corial o la amniocentesis), que no son pruebas inocuas ya que asocian un riesgo de pérdida gestacional. Además, el coste (económico y ético) y la baja rentabilidad diagnóstica si se realizase a todas las gestantes hacen que no se cumplan los requisitos necesarios para poder recomendar las técnicas invasivas a toda la población⁷⁻⁹.

Para ello, se dispone de lo que llamamos “Cribado combinado del primer trimestre (CCPT)”, que nos identifica a aquellas gestantes con un mayor riesgo de alteración cromosómica fetal, y a las que se les ofrecerá la prueba diagnóstica. Dicho método ha sido establecido en casi todas las Comunidades Autónomas a nivel nacional, tanto en la Medicina Pública como en la Privada. Consiste en la combinación de 3 parámetros totalmente independientes entre ellos, pero capaces de establecer un cálculo de riesgo por sí mismos y de reducir el porcentaje de falsos positivos al

combinarlos, haciendo posible una mejoría en la tasa de detección. Engloba la edad materna, parámetros ecográficos como la medida de la translucencia nucal (TN) y parámetros bioquímicos analizados en el suero materno, tales como la medida de la fracción β libre de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y la proteína plasmática placentaria A (PAPP-A).

Recientemente, son dos los avances científicos que hacen replantearse la estrategia de cribado establecida hasta ahora: el estudio del ADN libre circulante (ADN-lc) en el plasma materno (para el cribado de las trisomías fetales), y el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico genético; el *microarray* genómico, en particular. El primero por tratarse de un método de cribado con mejor sensibilidad y especificidad que el CCPT, aunque con un coste económico muy superior. Y el segundo porque permite el diagnóstico de microdelecciones entre otras anomalías, que pueden ser causa de discapacidades graves que afectan al 1-2% de la población; y para las cuales se tiene capacidad de diagnóstico, pero no método de cribado para poder identificar el grupo de alto riesgo dentro de la población general al que realizar las TI⁸⁻¹⁵.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

En primer lugar se establece la hipótesis de que la incidencia y distribución de los defectos congénitos en nuestro medio se asemeja a la descrita en publicaciones referidas a otros medios; así como que la población con defectos congénitos presenta una mayor incidencia de factores considerados de riesgo en la literatura a la hora de compararla con el grupo sin defectos congénitos.

En segundo lugar, se establece que la validez de las técnicas de diagnóstico prenatal empleadas en nuestro centro se corresponde con las publicaciones consultadas y la información dada a nuestras gestantes en la práctica asistencial.

2.2. OBJETIVOS PRINCIPALES

Se realizará un estudio de los defectos congénitos diagnosticados en el Hospital Universitario Araba (HUA) entre agosto de 2009 y agosto de 2019 con dos objetivos

principales: llegar a conocer la incidencia de estos defectos y la sensibilidad de las técnicas de diagnóstico prenatal empleadas (ecografía y técnicas invasivas).

La sensibilidad se considera objetivo principal por ser el dato que aparece en la información escrita acerca de las técnicas de diagnóstico prenatal a la que tienen acceso las pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUA.

2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Estos serían la descripción de los tipos de defecto congénito y frecuencia de los mismos, la especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las pruebas de diagnóstico prenatal y el estudio de la posible asociación de los defectos congénitos con los factores considerados de riesgo en la literatura; como son la edad materna, gestación múltiple, gestación mediante técnicas de reproducción asistida (TRA), diabetes materna insulínica independiente pregestacional, antecedentes de trisomía en gestaciones previas y la translucencia nucal fetal por encima del percentil 95.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de los datos obtenidos del Programa de cribado prenatal de aneuploidías SsdwLab 6 en el Hospital Universitario Araba (HUA), en el que las gestantes atendidas en nuestra área deciden participar voluntariamente. El periodo de estudio abarca entre el 1 de agosto de 2009 y el 31 de agosto de 2019.

3.1.1. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyen en el estudio las gestantes que cumplan todos los criterios siguientes:

- Aceptar la realización del cribado.
- Tener dicho cribado completado.
- Uno de los siguientes resultados perinatales:

- Recién nacido vivo.
- Recién nacido muerto con cariotipo conocido y/o necropsia postnatal.
- Aborto con cariotipo conocido y/o necropsia postnatal.

Se excluyen del estudio todas las gestantes que no cumplan todos los criterios de inclusión mencionados en el apartado anterior. Es de destacar que la mayoría de los abortos espontáneos no cumplirán los criterios de inclusión, ya que habitualmente en estos casos no se realiza estudio cromosómico o necropsia postnatal. Asimismo, todos aquellos cribados realizados en el HUA pero cuyos partos o abortos se hayan realizado fuera de un centro de Osakidetza serán excluidos del estudio, al no poder comprobarse el resultado perinatal.

3.1.2. Variables estudiadas

De todas las gestantes que cumplan los criterios de inclusión se van a obtener las siguientes variables:

- Resultado perinatal: aborto sin defecto congénito, aborto con defecto congénito, recién nacido vivo sin defecto congénito, recién nacido vivo con defecto congénito, recién nacido muerto sin defecto congénito y recién nacido muerto con defecto congénito.
- Factores considerados de riesgo para la aparición de defecto congénito: edad materna en la fecha probable de parto, gestación múltiple, embarazo obtenido a través de TRA, diabetes materna insulino dependiente previa al embarazo, antecedente de trisomías en embarazos previos y valor de la translucencia nucal superior al percentil 95.

Además, en los casos de defectos congénitos se recogerán las variables siguientes:

- Tipo de defecto: alteración cromosómica aislada, malformación aislada y defecto congénito múltiple.
- Tipo de defecto congénito aislado:
 - Alteraciones cromosómicas: trisomía 21, trisomía 18, trisomía 13, alteraciones de los cromosomas sexuales y otras alteraciones cromosómicas.
 - Malformaciones: malformaciones del sistema nervioso central (SNC), malformaciones faciales y cervicales, malformaciones torácicas no cardíacas,

malformaciones cardiovasculares, malformaciones digestivas y de pared abdominal, malformaciones genitourinarias, malformaciones músculo-esqueléticas e hidrops.

3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El apartado estadístico de este estudio se puede dividir en dos partes: la primera parte se centra en analizar la validez interna y externa de las técnicas de diagnóstico prenatal empleadas (ecografía y técnicas invasivas). Para ello, se realiza una tabla de contingencia en la que se distribuye la población a estudio según el diagnóstico prenatal de defecto congénito y según el diagnóstico postnatal de defecto congénito; obteniendo así 4 grupos:

- Verdaderos positivos: diagnóstico prenatal y postnatal concordante de defecto congénito.
- Falsos negativos: diagnóstico postnatal de defecto congénito en ausencia de diagnóstico prenatal concordante.
- Falsos positivos: diagnóstico prenatal de defecto congénito sin diagnóstico postnatal concordante (incluyendo aquellos casos de diagnóstico prenatal de malformación no confirmado posteriormente y los casos en los que las técnicas invasivas revelaban un estudio genético sin alteración cromosómica).
- Verdaderos negativos: diagnóstico prenatal sin defecto congénito con diagnóstico postnatal concordante.

Estos 4 grupos son los que nos permitirán analizar, mediante sus respectivas fórmulas, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las pruebas de diagnóstico prenatal.

Por otro lado, en la segunda parte del análisis realizaremos una comparación de diferentes variables (cualitativas y cuantitativas). Para la recogida de datos y el análisis de los mismos usaremos los programas informáticos Excel y SPSS.

- Utilizaremos la prueba Chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas (gestación múltiple, embarazo obtenido a través de TRA, diabetes materna insulino dependiente previa al embarazo, antecedente de trisomías en

embarazos previos, translucencia nucal fetal por encima del percentil 95 y defecto congénito en recién nacido vivo/muerto).

- Para el estudio de la variable cuantitativa (edad materna) se comenzará comprobando si siguen una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, la asimetría y curtosis. Si la distribución es normal, la comparación de las variables se realizará mediante la prueba t de Student, mientras que si no siguen una distribución normal usaremos la prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

En todos los casos se establece un nivel de significación estadística para un valor $p < 0,05$.

Por último destacar que el estudio recibió el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del HUA.

3.3. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado, en primer lugar, una búsqueda bibliográfica electrónica de literatura médica especializada tanto en inglés como en español, utilizando las bases de datos *PubMed* y *Medline*.

Para iniciar dicha búsqueda, se han introducido, en ambos idiomas, las siguientes palabras clave: diagnóstico prenatal, malformación congénita, cromosomopatía, trisomía y factor de riesgo.

En la selección de las referencias bibliográficas se ha tenido en cuenta que las publicaciones, además de ajustarse al tema en cuestión, hayan sido realizadas preferiblemente en los últimos 5 años (2015-2019) o, en su defecto, en los últimos 10 años (2010-2019) y que hayan sido publicadas en medios con importante factor de impacto.

4. RESULTADOS

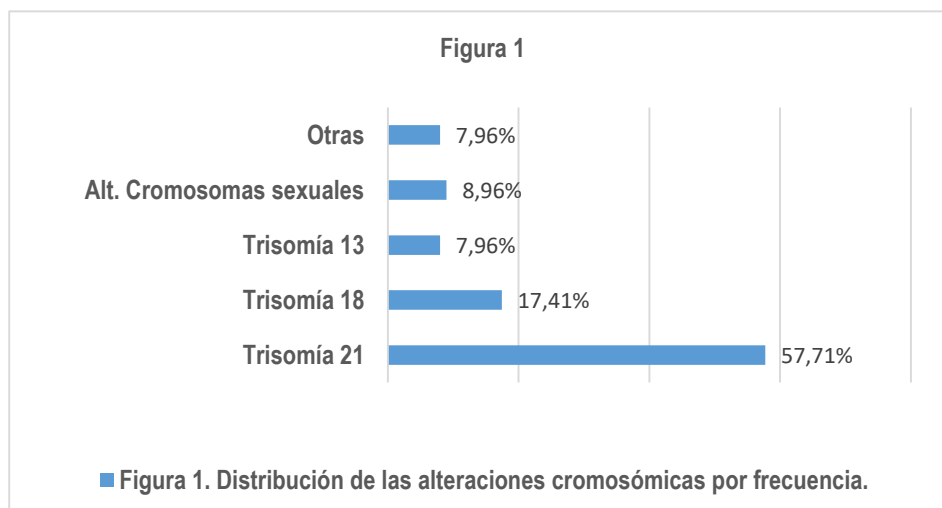
En el período de estudio se incluyeron 25.170 casos (recién nacidos o abortos), de los cuales 4.461 no cumplieron alguno de los criterios de inclusión. Es de destacar que tan solo 91 casos (0,36%) fueron excluidos por no aceptar el cribado. Por lo tanto, la población incluida en el estudio estuvo formada por un total de 20.709 casos (el 82,28% de los casos incluidos en el Programa de cribado prenatal).

Estos casos se dividieron en dos grandes grupos: el grupo con defectos congénitos (Grupo 1) y el grupo sin defectos congénitos (Grupo 2), formados por 710 y 19.999 gestantes, respectivamente. Dentro de ellos se formaron 3 subgrupos según el resultado perinatal: recién nacido vivo, recién nacido muerto y aborto. La distribución del resultado perinatal se resume en la **Tabla 1**.

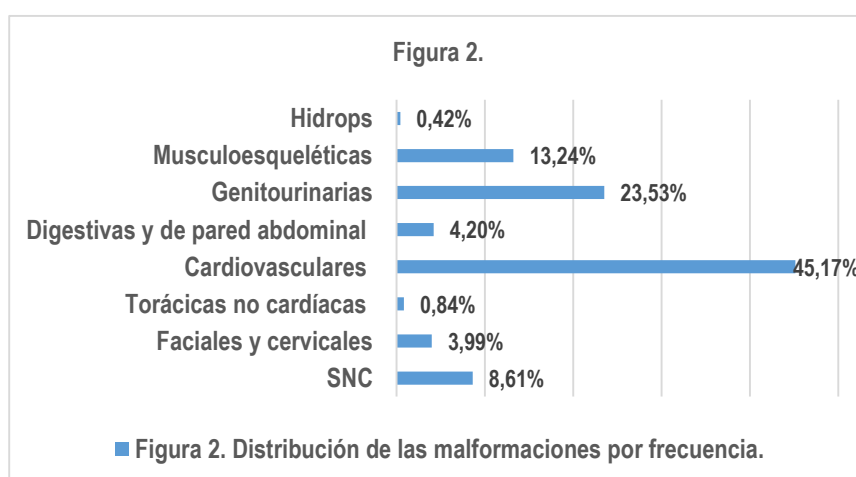
Tabla 1. Distribución del resultado perinatal dentro de los grupos 1 (con defecto congénito) y 2 (sin defecto congénito). Se obtienen los porcentajes de los grupos 1 y 2 respecto a la población a estudio (20.709 casos) y los subgrupos recién nacidos (RN) vivos, RN muertos y abortos calculados sobre sus respectivos grupos (1 o 2).

Grupo	N (% del total)	RN vivos (%)	RN muertos (%)	Abortos (%)
1	710 (3,43%)	425 (59,86%)	19 (2,68%)	266 (37,46%)
2	19.999 (96,57%)	19.909 (99,55%)	59 (0,3%)	31 (0,16%)

Se continuó el estudio con una recogida de datos más extensa y completa en el grupo 1, analizándose el tipo de defecto presentado; resultando un 95,35% defecto aislado y un 4,65% defecto múltiple. Este grupo mayoritario de defecto aislado se analizó en profundidad, separándose en alteración cromosómica aislada (28,31% de los defectos aislados) y malformación aislada (67,04% de los mismos); desglosando ambos en diversos subtipos, tal y como observamos en la **Figura 1** y **Figura 2**.



En una primera impresión de la **Figura 1** obtenemos que la Trisomía 21 o Síndrome de Down es, con más de la mitad del porcentaje, la alteración cromosómica que más se presenta en la población a estudio, seguida de la Trisomía 18 o Síndrome de Edwards, y dejando en último lugar con el mismo porcentaje la Trisomía 13 o Síndrome de Patau y las alteraciones cromosómicas de otro tipo.



De igual modo, en la **Figura 2** se muestra la distribución de malformaciones, en la que al igual que en el grupo de alteraciones cromosómicas, destaca con claridad un grupo, las malformaciones cardiovasculares, que llegan a ser casi la mitad. Le siguen las genitourinarias y musculoesqueléticas; dejando en penúltimo y último lugar con un porcentaje minoritario a las malformaciones torácicas no cardíacas y al hídrops.

Finalmente, se calcularon los porcentajes de cada tipo de defecto (alteración cromosómica, malformación y defecto múltiple) según el resultado perinatal, cuyos resultados se recogen en la **Tabla 2**. Resulta interesante la observación de que un 15,79% de los defectos múltiples se presentan en los recién nacidos muertos, frente al 4,94 % en recién nacidos vivos y el 3,38% de abortos.

Tabla 2. Distribución de los tipos de defecto (alteración cromosómica aislada, malformación aislada y defecto múltiple) dentro del resultado perinatal. Se muestran los porcentajes correspondientes a los distintos tipos de defecto en cada resultado perinatal (aborto, RN vivo y RN muerto).

Resultado perinatal	Alteración cromosómica aislada	Malformación aislada	Defecto múltiple
Aborto (%)	69,17 %	27,44%	3,38%
RN vivo (%)	3,53%	91,53%	4,94%
RN muerto (%)	10,53%	73,68%	15,79%

La exposición de los resultados obtenidos del análisis estadístico realizado, se hará, tal y como se explica en el apartado 3.2. Análisis estadístico (pág 6), en dos partes bien diferenciadas.

4.1. PRIMERA PARTE: VALIDEZ INTERNA Y EXTERNA DEL ESTUDIO

En esta primera parte, se analizó en las gestantes de los grupos 1 y 2 la concordancia entre el diagnóstico prenatal y postnatal, con el fin de calcular la validez de las pruebas de diagnóstico prenatal que habían sido empleadas. De este modo, se obtuvieron 4 grupos: verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos; cuya distribución se resume en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Comparación del diagnóstico de defecto congénito en gestantes incluidas en el estudio. Se tuvieron en cuenta los resultados del diagnóstico prenatal y postnatal. Las gestantes se agrupan dependiendo del diagnóstico prenatal (D. Pr) y diagnóstico postnatal (D. Po) con defecto congénito (Sí) o sin él (No). Se logran así 4 grupos: verdaderos positivos (VP), falsos negativos (FN), falsos positivos (FP) y verdaderos negativos (VN).

D. Pr.	D. Po. Sí	D. Po. No	Total
Sí	419 (VP)	701 (FP)	1120
No	291 (FN)	19.298 (VN)	19.589
Total	710	19.999	20.709

Asimismo, en la **Tabla 4** se desglosan los casos verdaderos positivos y falsos negativos según su resultado perinatal (RN vivos, RN muertos y abortos). Apreciamos que es en el grupo de recién nacidos vivos donde hay más casos de falsos negativos y, por lo tanto, menos verdaderos positivos, mientras que en el grupo de abortos los verdaderos positivos representan el 100%.

Tabla 4. Distribución de verdaderos positivos y falsos negativos por resultado perinatal (recién nacidos vivos, recién nacidos muertos y abortos). Recién nacidos (RN), Verdaderos positivos (VP) y falsos negativos (FN).

Grupo (total)	RN vivos (%)	RN muertos (%)	Abortos (%)
VP (419)	139 (32,71%)	14 (73,68%)	266 (100%)
FN (291)	286 (67,29%)	5 (26,32%)	0
Total (%)	425 (100%)	19 (100%)	266 (100%)

El estudio pormenorizado de los falsos positivos atendiendo a si correspondieron a diagnóstico ecográfico o a técnica invasiva (TI) nos muestra que 675 (96,3%) correspondieron a casos en los que se indicó TI pero en los que el estudio genético no mostró alteraciones cromosómicas y 26 (3,7%) a diagnósticos ecográficos de malformación que no se confirmaron postnatalmente.

Una vez recogidos estos datos, fue posible calcular la validez interna (sensibilidad (S) y especificidad (E)) y externa (valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)) de las técnicas de diagnóstico prenatal empleadas.

$$S = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 \quad (1)$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} \times 100 \quad (2)$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 \quad (3)$$

$$VPN = \frac{VN}{VN+FN} \times 100 \quad (4)$$

Así pues, las pruebas de diagnóstico prenatal en nuestro estudio tendrían, tal y como observamos en las **Ecuaciones (1), (2), (3) y (4)**, una sensibilidad del 59,01%, especificidad del 96,5%, valor predictivo positivo del 37,41% y valor predictivo negativo del 98,51%.

4.2. SEGUNDA PARTE: ESTUDIO COMPARATIVO DE VARIABLES

Para la segunda parte del análisis, se retomaron los dos grupos mencionados al principio (grupo 1 y grupo 2).

4.2.1. Factores de riesgo

Como se ha explicado en anteriores puntos a lo largo de estas páginas, el estudio de los factores de riesgo en ambos grupos siguió distintos caminos según sus características.

4.2.1.1. Variables cualitativas

Las variables cualitativas que se incluyeron en el estudio fueron gestación múltiple, gestación con TRA, diabetes materna insulino dependiente pregestacional y antecedentes de trisomía en embarazos previos. Para ello, se recogió el porcentaje correspondiente a cada variable en los grupos 1 y 2, y se hizo en todas ellas la comparación de porcentajes mediante la prueba Chi cuadrado tal y como se muestra en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Comparación de porcentajes de las variables cualitativas mediante la prueba Chi cuadrado.

Distribución de las variables cualitativas (gestación múltiple, gestación con TRA, diabetes mellitus insulínica materna y antecedente de trisomía en gestaciones anteriores) en los grupos 1 y 2. De la comparación de porcentajes de ambos grupos se obtiene un valor p. En todos los casos se establece un nivel de significación estadística para un valor $p < 0,05$.

Factores de riesgo	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Gestación múltiple (%)	34 (4,79%)	868 (4,34%)	0,57
Gestación con TRA (%)	61 (8,59%)	1723 (8,62%)	0,98
Diabetes materna insulínica (%)	5 (0,7%)	119 (0,6%)	0,71
Antecedente trisomía (%)	3 (0,42%)	184 (0,92%)	0,16

Como se resume en la **Tabla 5**, la comparación de los factores de riesgo entre ambos grupos no muestra diferencias estadísticamente significativas, ya que en todos los casos se obtiene un valor p superior a 0,05.

La translucencia nucal (TN) fetal por encima del percentil 95 fue una de las variables cualitativas que se había incluido, en principio, en el estudio. En el grupo 1 se obtuvieron en total 181 casos (sumando los RN vivos, RN muertos y abortos) en los que la TN superaba el percentil 95, siendo así un 25,49% del total. Pero no se pudo obtener este dato en el grupo 2, ya que el Programa de cribado sólo permitía la extracción de los datos numéricos de la TN, y no en forma de percentil. Por ello, no fue posible realizar la comparación de los porcentajes de ambos grupos en esta variable, pero podemos suponer que en la población general (sin defecto congénito) su valor debería ser, por definición estadística, menor al 5%.

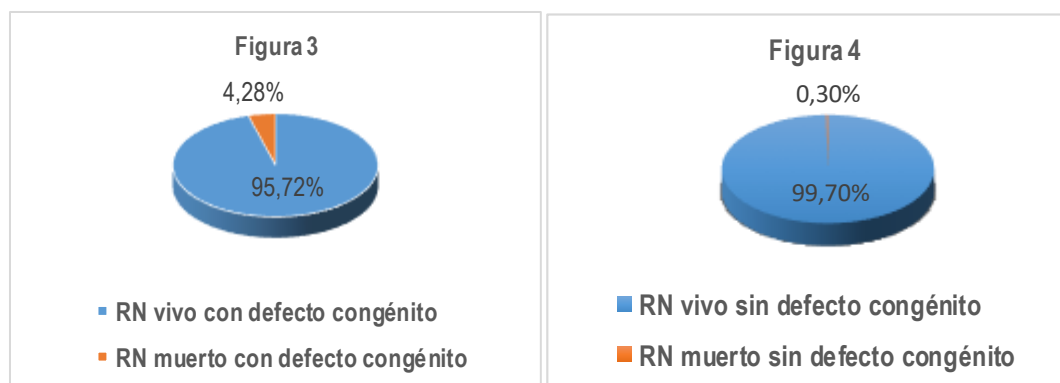
Por último, se realizó una comparación del porcentaje de defectos congénitos en el grupo de los recién nacidos, dividiéndolo en 2 subgrupos: vivos y muertos. Para ello, también se utilizó la prueba Chi cuadrado, cuyos resultados se exponen en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Comparación del porcentaje de defectos congénitos en el grupo de recién nacidos (RN). Se obtiene el porcentaje de defectos congénitos en los RN muertos y RN vivos. Se comparan los porcentajes mediante la prueba Chi cuadrado.

Variable	RN muertos (%)	RN vivos (%)	Valor p
Defecto congénito (%)	19 (24,36 %)	425 (2,09 %)	< 0,001

La comparación de la variable de defecto congénito en recién nacidos muestra un valor $p < 0,001$ (**Tabla 6**). Por tanto, asumimos que sí que existen diferencias estadísticamente muy significativas en el porcentaje de defectos congénitos entre los 2 grupos estudiados.

Por otro lado, la **Figura 3** y la **Figura 4** muestran otra distribución de los resultados, siendo los recién nacidos muertos un 4,28% del total de recién nacidos con defecto congénito, frente al 0,3% de recién nacidos muertos en el grupo sin defecto congénito.



Figuras 3 y 4. Distribución de los recién nacidos (RN) vivos y muertos en los grupos 1 (Figura 3) y 2 (Figura 4).

4.2.1.2. Variable cuantitativa

La edad materna media en la fecha probable de parto fue la única variable cuantitativa que se incluyó en el estudio.

En el grupo 1 la edad media de las 710 gestantes que lo formaban era de 34,36 años con un intervalo de confianza al 95% entre 33,97-34,74.

Se analizó si este grupo seguía una distribución normal. En dicho análisis, observamos una asimetría con valor negativo, por lo que los valores tienden a reunirse más en la parte derecha de la media (alargándose la cola hacia la izquierda), y una curtosis con un valor cercano a 0,5 que nos permite considerar la distribución como mesocúrtica aunque tirando hacia una curva leptocúrtica (**Figura 5**). Asimismo, se obtuvo un valor $p < 0,001$ en el test de Kolmogorov-Smirnov (aplicable cuando la muestra a estudio es mayor de 30). Todos los datos mencionados nos indicaron que la variable edad materna en el grupo 1 no sigue una distribución normal. Las pruebas realizadas y sus respectivos valores están agrupados en la **Tabla 8** (página 19), en la que se comparan los valores obtenidos en el grupo 1 con los del grupo 2.

Figura 5. Distribución de la edad materna media en el Grupo 1.

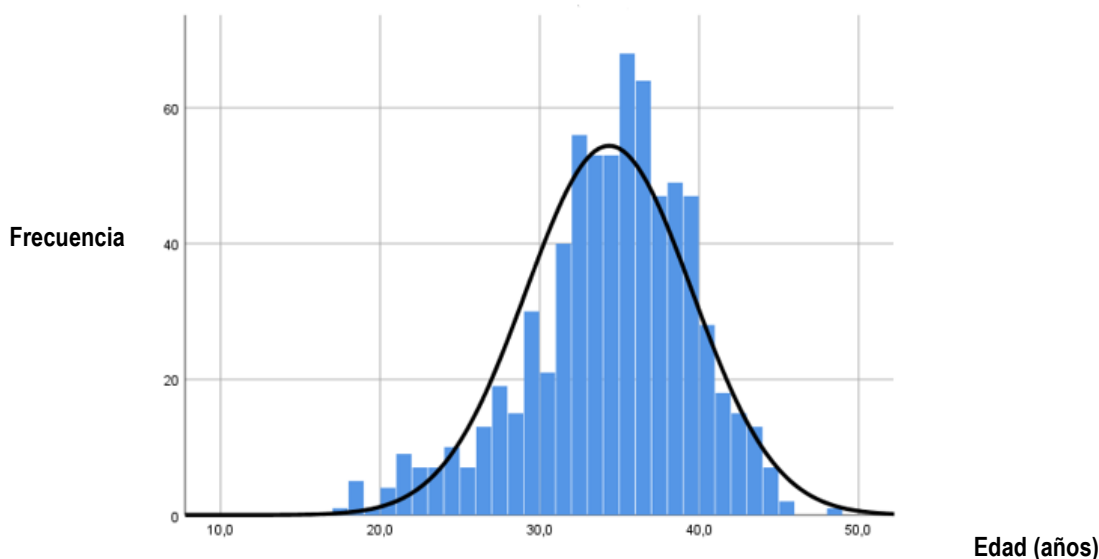


Figura 5. Distribución no normal (la distribución normal es la línea continua) y asimétrica, con valores agrupados a la derecha de la media (34,36) y la cola hacia la izquierda; con una distribución ligeramente leptocúrtica.

Por otro lado, el análisis realizado en el grupo 2 nos mostró que la edad media de las 19.999 gestantes que formaban el grupo se situaba en 33,35 años, con un intervalo de confianza al 95% entre 33,28-33,41.

A continuación se analizó este grupo del mismo modo que el anterior para ver si la variable seguía una distribución normal. El test de Kolmogorov-Smirnov también mostró un valor $p < 0,001$. Además, la curva tiene una asimetría negativa, situando también, al igual que en el grupo 1, sus valores en la parte derecha de la media, y la curtosis sitúa su valor cerca del 0,5; por lo que consideramos la distribución ligeramente leptocúrtica (**Figura 6**). Por tanto, todo esto nos indica que la variable estudiada tampoco sigue, en este caso, una distribución normal.

Figura 6. Distribución de la edad materna media en el Grupo 2.

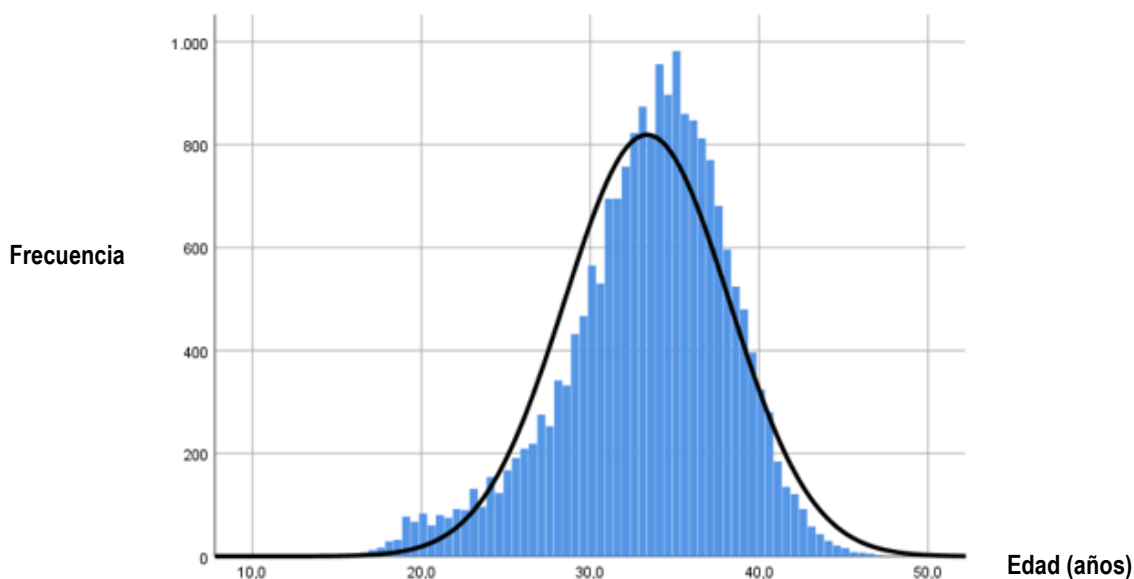


Figura 6. Observamos que la variable no sigue una distribución normal (línea continua) y que los valores tienden a juntarse asimétricamente en la parte derecha de la media (33,35), formándose una distribución ligeramente leptocúrtica.

Una vez obtenidos los datos por separado, y al tratarse de distribuciones no normales como se ha visto anteriormente, se realizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney comparando las medias de ambos grupos. La comparación nos muestra que existen diferencias muy significativas en la edad materna media de ambos grupos, siendo esta superior en el grupo 1 (con defectos congénitos) (**Tabla 7**).

Tabla 7. Comparación de las medias de edad materna de los grupos 1 y 2. Las medias obtenidas de cada grupo con su respectivo intervalo de confianza al 95%. Se comparan ambas medias mediante la prueba U de Mann Whitney, obteniendo el correspondiente valor p.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Edad materna media (IC 95%) (años)	34,36 (33,97-34,74)	33,35 (33,28-33,41)	< 0,001

Todos los datos comentados hasta ahora se resumen en la **Tabla 8**. En ella, vemos resumidas la edad materna de cada grupo con sus respectivos intervalos de confianza, mediana y desviación estándar. En último lugar, y complementando el primer valor de la tabla, la asimetría y curtosis, datos con los que vemos que la edad materna no sigue una distribución normal en ninguno de los casos.

Tabla 8. Comparación de los descriptivos referentes al Grupo 1 y 2. Se muestra que ambos grupos no siguen distribución normal en la prueba Kolmogorov- Smirnov (valor $p < 0,001$), asimetría y curtosis

		Grupo 1	Grupo 2
Prueba de normalidad (valor p)		< 0,001	< 0,001
Edad	Media	34,36	33,35
	95 % de IC		
		Límite superior	33,97
		Límite inferior	33,42
	Mediana	35	33,9
	Desviación estándar	5,20	4,87
	Asimetría	-,62	-, 62
	Curtosis	,45	,46

5. DISCUSIÓN

La población del estudio la formaron 20.709 casos, de los cuales 710 presentaron algún tipo de defecto congénito (grupo 1), siendo así un 3,43% del total. Dentro del grupo de recién nacidos, aquellos con defecto congénito supondrían un 2,18%, siendo esta prevalencia algo menor que la referida en la literatura (3-6%)².

Aunque los defectos congénitos, especialmente cromosómicos, son causa conocida de aborto espontáneo (siendo causantes de aproximadamente un 50-60% de pérdidas gestacionales), en la práctica clínica en estos casos raramente se conoce la etiología. De hecho, el poder identificar la etiología de los abortos espontáneos (y, sobre todo, si ésta es una causa genética), permitiría evaluar el riesgo de la gestación y planificar el embarazo ^{16, 17}. Pero, la realidad es que el hecho de que a día de hoy muchos de estos abortos acontezcan previamente a la realización de prueba diagnóstica alguna o que el estudio postmortem a menudo no sea útil para averiguar la causa, hace que en el programa utilizado para la recogida de datos habitualmente no figure la etiología de los mismos. Asumimos, por tanto, que la incidencia real de defectos congénitos en nuestra población será mayor, pero muy difícil de averiguar en cualquier estudio realizado al respecto.

Del análisis de los datos de la **Tabla 1** (página 8), podemos concluir que dentro del grupo sin defecto congénito (grupo 2) la inmensa mayoría (99,55%) dará como resultado un recién nacido vivo, mientras que en el grupo con defecto congénito (grupo 1) este resultado se obtiene solo en el 59,86%. Esto confirma la idea expresada con anterioridad en este trabajo de los defectos congénitos como causa mayor de mortalidad perinatal ^{2, 4, 5}.

Dentro del grupo minoritario con defecto congénito, los defectos presentados son, en su mayoría, defectos aislados; divididos, a su vez, en alteraciones cromosómicas y malformaciones. En los primeros, advertimos que la trisomía 21 o síndrome de Down supone más de la mitad de los casos. Este dato coincide con lo reportado por la bibliografía estudiada donde el Síndrome de Down es la anomalía cromosómica más prevalente en nuestro medio (una media de 33 por 10.000 embarazos en la Comunidad Autónoma Vasca, habiéndose detectado 66 casos en 2019), representando el trastorno más frecuente, síndrome malformativo más común y una de las causas más frecuentes de retraso mental. Por ello, los esfuerzos realizados de cribado de aneuploidías han ido, hasta ahora, orientados a la detección de dicha trisomía, siendo la detección del resto de cromosopatías (y, en especial, de las trisomías 18 y 13) un beneficio colateral de este cribado ^{3, 8, 18-21}. En relación a la detección de las mismas, resulta interesante comentar que es probable que técnicas novedosas como el estudio del ADN libre circulante (ADN-lc) en el plasma materno

y el microarray genómico puedan ser incluidas en el programa de cribado general de anomalías genéticas. No obstante, de momento, la propuesta es la búsqueda en aquellos fetos en los que, por sus características, se pueda obtener una mayor eficiencia con el uso de dichas técnicas sin aumentar el riesgo de pérdida fetal⁸⁻¹⁵.

En cuanto a las malformaciones aisladas, casi la mitad corresponde a malformaciones cardiovasculares. Según distintas fuentes²⁰⁻²², la alteración cardiovascular es la más común de las anomalías congénitas, ocurriendo en un 1% de los recién nacidos vivos y siendo, entre los defectos al nacimiento, la causa mayoritaria de mortalidad infantil. Podemos relacionar este dato con que dichas malformaciones vienen relacionadas con diversos factores como la enfermedad materna (diabetes, rubéola o lupus eritematoso sistémico), la toma de agentes teratogénos (litio, anticonvulsivantes, isotretinoína...), o la edad materna (variable analizada más adelante), además de la relación con ciertas cromosomopatías como las tres trisomías mencionadas en el párrafo anterior, el síndrome de Turner (incluido en el grupo de alteraciones de los cromosomas sexuales) o el síndrome de DiGeorge (delección 22q11). No obstante, conviene recordar que hasta en un 72 % de los casos las malformaciones cardiovasculares son idiopáticas.

En este mismo apartado, observamos que el defecto múltiple es, con mucha diferencia, el menos presentado, y que, en su mayoría, son los recién nacidos muertos los que lo presentan (15,79%), frente a solo un 5% de los recién nacidos vivos, lo que nos sugiere que la mayoría de los defectos múltiples son incompatibles con la vida.

En cuanto a la validez, la sensibilidad y el valor predictivo positivo de nuestro estudio fueron de un 59,01% y 37,41%, respectivamente. Diversos estudios muestran un valor cercano a un 75- 80% para la sensibilidad conjunta de las técnicas de diagnóstico prenatal, en la que se asume una tasa de falsos positivos cercana a un 5%^{8,9}. Pero, como bien apunta un trabajo clásico que sigue siendo el mayor estudio en población no seleccionada, en el que de 4615 malformaciones se detectaron 2593 (sensibilidad 56,2%), esta diferencia en la sensibilidad podría estar condicionada por diversos factores; como la diferencia en el criterio de registro de las anomalías, la exclusión de aquellas malformaciones que, a priori, no sean detectables mediante la ecografía, o incluso la diferencia en la frecuencia de las anomalías congénitas en los

diferentes centros ²³. Todas estas razones, entre otras, podrían justificar la diferencia entre las tasas de detección de los defectos congénitos y dificultar la comparación entre ellas.

En nuestro medio la información a la que tienen acceso las gestantes, tanto en la página web de Osakidetza como en la documentación escrita que se les entrega durante el embarazo, señala que la sensibilidad del programa de cribado del primer trimestre para las aneuploidías oscila entre el 84-94% (90% para el Síndrome de Down), mientras que respecto al diagnóstico ecográfico de malformaciones las cifras varían más: en el modelo de consentimiento informado de ecografía morfológica que figura en la página web se dice que la tasa de detección dependerá del tipo de anomalía, pero que se sitúa entre el 15-85%, con una media de 56%, incluso en aquellos casos en que la ecografía sea realizada en condiciones óptimas, mientras que en la información escrita que se entrega en el HUA se habla de una sensibilidad diagnóstica del 75% ^{20, 24}.

Nuestro resultado refleja, por lo tanto, un valor similar a lo recogido en parte de la literatura y de la información dada a nuestras gestantes. Aunque como se puede observar, no existe consenso en estos datos.

En nuestro estudio, resulta interesante que de los 291 casos de falsos negativos, la mayoría fueron RN vivos (67,29%), siendo los demás RN muertos, ya que el 100% de los abortos incluidos en el estudio fueron verdaderos positivos, al tratarse de interrupciones legales de la gestación motivadas por defectos congénitos graves. La mayor incidencia de falsos negativos en el grupo de RN vivos podría deberse a que los defectos congénitos en este grupo sean menos severos y/o tengan una menor expresividad prenatal, haciendo más difícil su diagnóstico. Es más, diversos estudios apuntan que existe una diferencia de sensibilidad entre la detección de anomalías llamadas “mayores” y “menores” de un 73,7 % y un 45,7%, respectivamente, siendo estas primeras detectables más tempranamente en el embarazo ^{13- 15, 23, 24}.

En el caso de los falsos positivos, cuyo porcentaje (3,39%) sí que se ajusta a la literatura consultada ^{8, 9}, el 96,3% de los casos correspondieron a aquellos casos en los que se había indicado la TI pero que después el estudio genético no mostró ninguna alteración cromosómica. Por último, la especificidad y el valor predictivo

negativo obtenido de las pruebas (96,5% y 98,51% respectivamente) coincide con lo referido en la literatura.

Del estudio comparativo de variables entre los grupos con y sin defecto congénito realizado en la segunda parte del análisis podemos destacar que de las variables cualitativas y cuantitativas estudiadas, solo las comparaciones de dos de ellas mostraron diferencias estadísticamente muy significativas: la comparación de defectos congénitos en el grupo de recién nacidos y la edad materna. Con la primera deducimos que efectivamente el resultado perinatal sí que está condicionado por la presencia de defectos congénitos, que son mucho más frecuentes entre los recién nacidos muertos que entre los vivos (24,36 % vs 2,09%). Podemos además suponer que en el caso de los recién nacidos muertos el defecto congénito puede haber sido la causa de muerte. Con la segunda, confirmamos que la edad materna resulta un factor de riesgo para la presencia de alteraciones congénitas. Es un hecho conocido que a medida que aumenta la edad materna también lo hace la probabilidad de fetos o recién nacidos con alteraciones congénitas. Esto justifica que la edad materna sea uno de los tres parámetros que se emplean en el cribado combinado de aneuploidías del primer trimestre de gestación (CCPT) ^{8, 9, 20, 25}.

Pero, ¿qué pasa con el resto de las variables estudiadas? ¿Podrían ser consideradas factores de riesgo para defectos congénitos?.

Es bien sabido que dichas variables (gestación múltiple, gestación por TRA, diabetes materna pregestacional y antecedente de trisomía en embarazo previo) son factores a tener en cuenta en el control del embarazo. El no obtener resultados significativos en nuestro estudio no descarta que sean considerados factores de riesgo para defectos congénitos, ya que, como se ha explicado previamente, la presencia de defectos puede y suele estar condicionada por más de un factor ^{5, 8, 22, 26}.

6. CONCLUSIONES

En resumen, los defectos congénitos afectan a menos del 3% de los recién nacidos en el HUA. Las técnicas de diagnóstico prenatal empleadas a día de hoy para su detección temprana, además de ser muy específicas, consiguen detectar muchos de

los defectos presentados, pero también tienen sus limitaciones; mostrando dichas técnicas en nuestro estudio una baja-moderada sensibilidad y valor predictivo positivo pero muy alta especificidad y valor predictivo negativo.

Las limitaciones mencionadas anteriormente, en caso de las malformaciones, podrían deberse a que no todas son detectables por técnicas ecográficas por su menor expresividad prenatal, y dificultan, por tanto, su diagnóstico. En caso de las cromosopatías, podría ser que ciertas anomalías puedan pasar inadvertidas (especialmente aquellas para las que no se dispone de programas de cribado como las microdelecciones) ⁸⁻¹⁵. Es por esto que podría ser interesante la inclusión de las técnicas novedosas en el programa de cribado prenatal para aumentar la sensibilidad y especificidad del CCPT (teniendo en cuenta el coste que esto supondría).

Además, como hemos podido comprobar, resulta innegable que la presencia de defectos congénitos condiciona el resultado perinatal, causando más muertes que en aquellos casos sin defecto congénito; siendo a día de hoy la causa principal de mortalidad perinatal. Por otro lado, la edad materna condiciona la probabilidad de aparición de dichos defectos a medida que aumenta la misma. En cuanto al resto de variables estudiadas, podemos concluir con que si bien no tienen el mismo impacto que las dos mencionadas recientemente, son factores a considerar durante el embarazo.

Por último, como se ha comentado antes, ciertos defectos congénitos podrían ser causados por alguna causa conocida, y es aquí donde radica la importancia de la prevención primaria de los defectos congénitos. El cuidado prenatal es un punto a tener en cuenta a día de hoy debido al impacto de las anomalías congénitas. Algunas de ellas podrían ser prevenibles mediante una adecuada alimentación o suplementación de nutrientes (ácido fólico o yodo) o mediante la correcta inmunización (calendario vacunal) ²⁷⁻²⁹.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1). Congenital anomalies, World Health Organization [Internet]. Ginebra, Suiza: Equipo Editorial Ejecutivo OMS; 2016 [actualizado 7 de septiembre de 2016; consulta, octubre de 2019].
- (2). Bermejo-Sánchez E, Botto LD, Fedkamp ML, Groisman B, Mastroiacovo P. Value of sharing and networking among birth defects surveillance programs: an ICBDSR perspective. *Journal Community Genetics* [Internet]. 2018 [citado Octubre 2019]; 1:6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12687-018-0387-z>
- (3). Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas. Boletín del ECEM. Memoria anual del año 2018. Disponible en: <http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/-56.pdf>
- (4). Baldacci S, Gorini F, Santoro M, Pierini A, Minichilli F, Bianchi F. Environmental and individual exposure and risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev* [Internet]. 2018 [Octubre de 2019]. 42 (3-4): 1-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30066535>.
- (5). Tunçalp O, Pena-Rosas JP, Lawrie T, Bucagu M, Oladapo OT, Portela A, Metin Gülmezoglu A. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience.-going beyond survival. *BJOG*. 2017; 124: 860-862.
- (6). The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG). Prenatal assessment of fetal structural conditions (C-Obs 60). 2018. Disponible en: [https://ranzcof.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women's Health/Statement and guidelines/Clinical-Obstetrics/Prenatal-assessment-of-fetal-structural-conditions\(C-Obs-60\).](https://ranzcof.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s_Health/Statement_and_guidelines/Clinical-Obstetrics/Prenatal-assessment-of-fetal-structural-conditions(C-Obs-60).)
- (7). ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41: 102-113. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/uog.12342>
- (8). Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. *Prog Obstet Ginecol*. 2018; 61(6): 605-629.

- (9). Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Control prenatal del embarazo normal. *Prog Obstet Ginecol*. 2018; 61 (5): 517-534.
- (10). Syngelaki A, Pergamante E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: Impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35: 174-184.
- (11). Grati FR, Bajaj K, Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Malvestiti B, Pompili E, Maggi F, Gross S, Simoni G, Ferreira JC. The type of feto-placental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. *Prenat Diagn* 2015; 35: 994-998.
- (12). Gil MM, Brik M, Casanova C, Martin-Alonso R, Verdejo M, Ramírez E, Santacruz B. Screening for trisomies 21 and 18 in a Spanish public hospital: from the combined test to the cell-free DNA test. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Nov 22:1-7. DOI:10.1080/14767058.2016.1253062.
- (13). Blaas HG. Detection of structural abnormalities in the first trimester using ultrasound. *Best Pract Res Clin. Obstet Gynaecol*. 2014; 28 (3):341-53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693413001569>
- (14). Bromley B, Shipp TD, Lyons J, Navathe RS, Groszmann Y, Benacerraf BR. Detection of fetal structural anomalies in a basic first-trimester screening program for aneuploidy. *J Ultrasound Med*. 2014;33(10):1737-45. Disponible en: <https://doi.org/10.7863/ultra.33.10.1737>
- (15). Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, Elessel MC, Goldman S, Towner D, Jelliffe-Pawlowski LL. Obstetric, perinatal and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results. 2014 Mar; 123 (3):603-9. doi: 10.1097/AOG.000000000000145.
- (16). Yang L, Tao T, Zhao X, Tao H, Su J, Shen Y, Tang Y, Qian F, Xiao J. Association between fetal chromosomal abnormalities and the frequency of spontaneous abortions. *Exp Ther Med*. 2020 Apr; 19 (4): 2505- 2510. Disponible en: doi: 10.3892/etm.2020.8524.

- (17). Rull K, Nagirnaja L, Laan M. Genetic of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions. *Front Genet.* 2012 Mar 19; (3):34. doi: 10.3389/fgene.2012.00034.
- (18). Huete A. Demografía e inclusión social de las personas con síndrome de Down. *Revista RSD [Internet].* 2016 [consulta, 30 de marzo de 2020]; 33 (1): 38-50. Disponible en: http://revistadown.downcantabria.com/wp-content/uploads/2016/06/revista129_38-50.pdf
- (19). Downciclopedia [Internet]. España, 2018 2018 [actualizada septiembre 2018, consulta 8 de abril de 2020]. Disponible en: <https://assets.cdn.down-syndrome.org/files/reports/research/births-prevalence/europe/ds-populations-europe-poster-wdsc-2018.pdf>
- (20). Página Web de Osakidetza [Internet]. Programa de cribado prenatal de síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas. Comunidad Autónoma Vasca, [actualizada mayo 2018, consulta 9 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_embarazo_s_down/es_def/ad_juntos/Anexo_I.pdf
- (21). Lisi A, Botto LD, Robert-Gnansia E, Castilla EE, Bakker MK, Bianca S, Cocchi G, deVigan C, DutraMda G, Horacek J, Merlob P, Pierini A, Scarano G, Sipek A, Yamanaka M, Mastroiacovo P. Surveillance of adverse fetal effects of medications (SAFE-Med): findings from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Reprod Toxicol*, 2010 [consulta 31 de marzo de 2020], 29 (4): 433-442. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.03.005>
- (22). MSD Manual [Internet]. Kenilworth, NJ, USA: Merck and Co., 2018 [actualizada noviembre 2018, consulta 31 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/overview-of-congenital-cardiovascular-anomalies>
- (23). Hélène Grandjean, MD, ^a Danièle Larroque, MD, ^a Salvator Levi, MD, ^b and The Eurofetus Study Group. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (2): 446-454. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70577-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70577-6).

- (24). Página Web de Osakidetza [Internet]. Anexo XI. Modelo Consentimiento informado de ecografía morfológica. Comunidad Autónoma Vasca, [actualizada mayo 2018, consulta 9 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_embarazo_s_down/es_def/ad_juntos/Anexo_XI.pdf
- (25). Wright D, Wright A, Nicolaidis KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 [Diciembre de 2014]; 45: 48-54. Disponible en: DOI: 10.1002/uog.14694.
- (26). Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. 2017. *BMJ* 357:j2249. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2249>
- (27). Taruscio D, Bermejo-Sánchez E, Salerno P, Mantovani A. Primary prevention as an essential factor ensuring sustainability of health systems: the example of congenital anomalies. *Ann Ist Super Sanità*. 2019; 55,3:258-264. doi: 10.4415/ANN_19_03_11.
- (28). Fanny M^a. Prevención primaria de las malformaciones congénitas. *Rev Med Clin Condes* 2007; 18 (4): 338-343.
- (29). Botto LD, Mastroiacovo P. Triple surveillance: a proposal for an integrated strategy to support and accelerate birth defect prevention. *Ann NY Acad Sci*. 2018: 1414; 126-136. doi: 10.1111/nyas.13600.