

Informe anual del ECEMC sobre vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos del período 1980-2010

E. Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.

L. Cuevas

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.

Grupo Periférico del ECEMC

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

M.L. Martínez-Frías

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Corresponsal: eva.bermejo@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 84-121 (2011)

Summary

Title: Annual Report of epidemiological surveillance of congenital anomalies in Spain: Data of the period 1980-2010.

The Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) annually undertakes the preparation and updating of the report of epidemiological surveillance of congenital anomalies in Spain. ECEMC is a research programme for congenital anomalies, based on an ongoing registry of births in Spain, which is hospital-based and has a case-control design. It has surveyed about 2.8 million births (Table 1), and gathered data on 41,800 consecutive infants with congenital anomalies and a similar number of healthy controls. Present coverage of the registry is 19.8% of total births in Spain (Table 2). The basal frequency of infants with congenital defects in our country is 2.22% (registered in 1980-1985), and it fell up to 1.07% in 2010, mainly as a result of the impact of elective termination of pregnancy after the detection of foetal anomalies (ETOPFA). ETOPFA has been legal in Spain since the end of the year 1985. Such a statistically significant decrease of the global frequency can be observed (Table 3) in many of the participating hospitals and most Spanish Autonomous Regions (see Fig. 1). Some increases in six hospitals were studied in detail. The only Autonomous Region in which an increase was detected is *Extremadura*, but this finding is probably due to methodological reasons in the first years, and referrals of high-risk pregnancies to other regions in those years, with considerable further changes that allow a better detection and reporting of cases in this region. The corrected global frequency by hospital and Autonomous Region, taking ETOPFA into account, was also analysed.

The evolution of the frequency of a selected group of 33 defects with a relatively high base frequency and/or bearing a high morbidity/mortality was studied (Table 4). Most of them diminished along the time, the only increases being observed for *heart/great vessels defects* and *unilateral renal agenesis*, possibly as a result of better diagnostic procedures. Down syndrome is the defect for which a more marked decrease was measured (Graphs-1).

A group of 18 defects were selected for the temporal-spatial analyses of the frequency, and also many statistically significant decreases were observed in most Spanish Autonomous Regions (Tables 5-10). The only increase was detected for *anencephaly* in the *Balearic Islands*, based on two births, and no clue on a local cause was obtained. Geographical heterogeneity could be detected in 2010 for *anencephaly*, *spina bifida*, *anal/rectal atresia/stenosis*, and *hypospadias*. For *anencephaly*, heterogeneity was attributable to the previously mentioned relatively high frequency registered in the *Balearic Islands*. For *spina bifida*, it was due to a high frequency observed in *La Rioja*, but based on the birth of just one case. For *anal/rectal atresia/stenosis* it was due to the high frequency registered in the quite distant regions of the *Balearic Islands* and *La Rioja*, and no common factor was identified as a possible cause. In all these cases it is noticeable that in regions where a small number of births is surveyed, the birth of just one case can bring the frequency to unusually high levels, and this can generate some geographical heterogeneity. For *hypospadias*, it was due to the low frequency observed in 2010 in the *Comunidad Valenciana*, and the relatively high frequency registered in *Andalucía*; all cases were balanic and isolated, and the higher frequency was observed in three hospitals in the provinces of Córdoba, Jaén and Málaga. All these findings will be subject to close scrutiny until the next surveillance report.

Due to the importance of immigration in Spain in the last years, the ethnic origin of cases and foreign extraction of their parents were also analysed. The percentage of foreign parents has significantly increased with time, and was higher among the cases than among the controls (Graph 4). All ethnic groups had a higher risk for congenital anomalies than the native white group (Graph 6) and, except the oriental group, have increased with time (Graph 5).

A reflection is included as a final comment, regarding the need of research on causes of birth defects, as expressed by Olshan et al. [Am J Med Genet A. 2011;155:1794–1797]: *‘For future generations, it is essential that we identify causes so that effective public health and clinical prevention programs can be established’*. ECEMC, and other programmes worldwide, collaborate with that aim. For that purpose, ECEMC has a considerable background and experience of more than 35 years, as well as enough flexibility to adapt itself to new challenges, working for the prevention of birth defects.

Palabras clave/Key words: ECEMC, ECEMC, vigilancia epidemiológica, anomalías congénitas, defectos congénitos, España / ECEMC, epidemiological surveillance, congenital anomalies, birth defects, Spain.

Figure 1. Map of Spain and its Autonomous Regions



INTRODUCCIÓN

Una de las tres vertientes principales de actividad del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) incluye la *vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas* en España. Como resultado de esa actividad, cada año, tras la incorporación de la información correspondiente al año anterior a la base de datos del Registro del ECEMC, se elabora un informe que incluye los principales hallazgos derivados de la vigilancia de las frecuencias de estas patologías en nuestro medio. Por tanto, la actualización anual de dicho informe permite observar las eventuales variaciones de la frecuencia que hayan podido producirse más recientemente. El Informe se basa en datos recogidos con la misma metodología (establecida en el Manual Operacional del ECEMC¹) en todos los centros hospitalarios participantes, y el análisis de los mismos se realiza también con idéntica metodología para todas las Comunidades Autónomas (CC.AA.). Esto significa que la información obtenida es perfectamente comparable en todas las circunscripciones autonómicas, y puede ser de utilidad tanto para las autoridades sanitarias en las áreas de salud pública, salud materno-infantil y prevención, como en general para los profesionales de la salud. Otro aspecto a destacar en este Informe Anual es que incluye datos correspondientes a un largo período, los 31 años comprendidos entre 1980 y 2010 (ambos inclusive). Ello implica una perspectiva excepcional a la hora de observar y analizar la evolución de las frecuencias, pudiendo establecer comparaciones entre las cifras registradas en los distintos períodos.

Uno de los objetivos del grupo de investigación del ECEMC es facilitar que la información en relación con los defectos congénitos (DC) sea accesible y esté disponible para todos aquellos que puedan necesitarla o estén interesados en ella. Por este motivo, desde el año 2002, se puede acceder a este Informe a través de internet, como uno de los capítulos publicados en el “*Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*”, que a lo largo del tiempo ha ido teniendo distintas ubicaciones. Entre 2002 y 2008 el Boletín se incluyó en la Biblioteca Virtual en Salud del Instituto de Salud Carlos III, dentro del área de Genética y Genómica (http://bvs.isciii.es/E/mono_tem.php#2). Posteriormente, por remodelación de la página web del Instituto de Salud Carlos III, y al ser el grupo de investigación del ECEMC uno de los que integran el CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), el Boletín se incluyó en su página web (www.ciberer.es), dentro de la pestaña de Documentación. En 2011, por primera vez, el Boletín del ECEMC figura dentro del Programa Editorial del Instituto de Salud Carlos III, y se puede acceder al mismo en el espacio de publicaciones electrónicas de esta institución (<http://publicaciones.isciii.es/>).

MATERIAL ANALIZADO

El presente Informe de Vigilancia Epidemiológica incluye los datos registrados por el ECEMC desde enero de 1980 hasta diciembre de 2010, por lo que recoge la evolución durante 31 años e implica una ampliación de un año con respecto al material analizado en el Informe anterior².

El programa de investigación del ECEMC fue creado en 1976 por la Prof. María Luisa Martínez-Frías, iniciándose entonces la actividad de registro. Desde 1976 hasta 1979 los datos registrados fueron los correspondientes a los recién nacidos vivos, por lo que en ese período las frecuencias que se pueden ofrecer no incluyen las muertes fetales. Sin embargo, en enero de 1980 se inició ya la recogida de datos sobre el total de nacimientos (incluyendo recién nacidos vivos y nacidos muertos), y desde entonces las frecuencias se refieren al total de recién nacidos. Así pues, los sucesivos informes de vigilancia epidemiológica se vienen elaborando con la información registrada desde 1980, con el fin de ofrecer datos sobre el total de recién nacidos.

En el Cuadro 1 se muestra la ficha técnica del Registro del ECEMC, que recoge sus principales características. Aunque la incorporación al programa del ECEMC es voluntaria, el cumplimiento de su normativa y la adopción de su metodología son obligatorios para todos los médicos participantes.

Cuadro 1. Ficha técnica del Registro del ECEMC

Diseño	Caso-control.
Base	Hospitalaria.
Sujetos de estudio	Recién nacidos vivos, recién nacidos muertos, y casos procedentes de interrupciones del embarazo por DC.
Ámbito	Todas las Comunidades Autónomas de España (el Principado de Andorra colaboró en los años 1994-1999 y 2002-2003)
Unidad temporal del registro	Mes.
Unidad espacial del registro	Hospital con maternidad.
Período de funcionamiento	Desde Abril de 1976 hasta la actualidad.
Revisado y Aprobado	Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III.
Hospitales participantes	Total: 155. Se detallan en la Sección IX de este Boletín.
Médicos participantes	Total: 432. Figuran en la Sección VIII de este Boletín y constituyen el Grupo Periférico del ECEMC.
Definición de Caso	Todo recién nacido o feto registrado en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable hasta el tercer día de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración neonatal. Por cada <u>Caso</u> recién nacido vivo se selecciona un <u>Control</u> .
Definición de Control	Siguiente recién nacido vivo del mismo sexo que el caso, que nace en el mismo hospital, siempre que no presente DC.
Período de detección	Hasta el tercer día de vida.
Consentimiento informado y Hoja de Información	Sí
Seguimiento	En casos seleccionados.
Datos que se recogen	312 datos por cada caso y control incluido en el registro. Se refieren a la historia obstétrica y familiar, historial reproductivo, datos sobre reproducción asistida, datos demográficos, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, tratamientos farmacológicos maternos durante la gestación, exposición a factores físicos, exposiciones ocupacionales del padre y la madre, tanto durante la gestación como en los 5 años previos a la misma, hábitos tóxicos maternos, seguimiento obstétrico y otros datos relativos al embarazo.
Criterio para realización del Estudio citogenético de alta resolución (850 bandas)	Debe realizarse a todo recién nacido con al menos un defecto congénito mayor o dos defectos menores.

Como se ha indicado más arriba, existe un “Manual Operacional del ECEMC”¹, que constituye el marco normativo y metodológico común para todos ellos. Dicho Manual es un documento interno de trabajo, pero a través de internet se puede acceder a un extracto de los aspectos más relevantes de la normativa que incluye, que se publicó en el Boletín del ECEMC de 2005³.

Básicamente, el ECEMC es una red *temática* (sobre defectos congénitos), *multicéntrica* (en la que participan hospitales de toda España que aparecen detallados en la Sección IX de este Boletín) y *multidisciplinar*, cuyo objetivo es la investigación sobre las causas de las alteraciones del desarrollo prenatal para procurar la prevención primaria de las mismas, favoreciendo que los niños nazcan sanos. Funcionalmente, el ECEMC está estructurado en 2 grupos principales, el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador, entre los que existe una estrecha y constante colaboración. Dicha colaboración es el pilar básico de la actividad de este programa, y de hecho la segunda letra de su acrónimo, “C”, se refiere a su carácter “Colaborativo”. El *Grupo Periférico* está integrado actualmente por 432 médicos de toda España (principalmente neonatólogos y pediatras, aunque también participan algunos obstetras y anatomopatólogos), que figuran en la Sección VIII de este Boletín. Ellos son los encargados de la exploración de todos los recién nacidos en los hospitales participantes, así como de la detección de los Casos, la selección de los Controles, y la recogida de los datos. El *Grupo Coordinador* desarrolla su actividad en el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) del Instituto de Salud Carlos III, y es el encargado del procesamiento de los datos, del aseguramiento de la calidad y protección de los mismos, así como de su análisis. Para ello cuenta con un equipo de médicos, biólogos, genetistas, y especialistas en Bioestadística e Informática, que mediante un enfoque multidisciplinar, estudian los aspectos clínicos, etiológicos, patogénicos, dismorfológicos, citogenéticos, moleculares, teratológicos y epidemiológicos (descriptivos y analíticos) de los defectos congénitos.

Resumidamente, la actividad del ECEMC desde 1976 hasta 2010 (que es el último año analizado en este Informe), ha permitido controlar un total de 2.792.265 nacimientos, procedentes de 155 hospitales (véase la Sección IX de este Boletín) ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Entre ese total de nacimientos, se han registrado 41.791 recién nacidos con DC (Casos), y un número similar de Controles sanos que constituyen el grupo de comparación para la investigación etiológica que lleva a cabo el grupo.

1. Población estudiada

El presente Informe de vigilancia epidemiológica se basa en los datos registrados por el ECEMC desde **Enero de 1980 hasta Diciembre de 2010**, que han sido procesados y analizados en el año 2011.

La **Tabla 1** incluye la población estudiada en diferentes períodos de tiempo, y aparece desglosada para los recién nacidos vivos (RNV) en primer lugar, los recién nacidos muertos (RNM) en segundo lugar, y finalmente el total de recién nacidos (RN). La información para el período comprendido entre abril de 1976 y diciembre de 1979 figura sólo para los RNV. En todos los períodos y grupos considerados figuran el total de RN controlados por el ECEMC, el número de casos con DC identificados entre el total anterior, y el porcentaje que dicha cifra representa con respecto al total de nacimientos controlados.

De acuerdo con los datos detallados en la **Tabla 1** (véanse las 4 líneas inferiores de la misma), este Informe de vigilancia epidemiológica se basa en el análisis correspondiente a un total de 2.648.286 recién nacidos (RNV+RNM) controlados entre 1980 y 2010, de los que el 1,49% (39.434) presentaron DC detectados hasta el tercer día de vida.

Tabla 1. Población estudiada en los diferentes períodos de tiempo

	RN con Defectos Congénitos		Total RN
	N.º	%	
Recién nacidos vivos			
Periodo: abril 1976-diciembre 1979	2.357	1,64	143.979
Periodo: 1980-1985	8.280	2,18	379.123
Periodo: 1986-2009	29.530	1,36	2.167.525
Periodo: 2010	921	1,06	86.784
TOTAL	41.088	1,48	2.777.411
Recién nacidos muertos			
Periodo: 1980-1985	208	6,37	3.267
Periodo: 1986-2009	486	4,31	11.285
Periodo: 2010	9	2,98	302
TOTAL	703	4,73	14.854
Recién nacidos vivos+muertos			
Periodo: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2009	30.016	1,38	2.178.810
Periodo: 2010	930	1,07	87.086
TOTAL	39.434	1,49	2.648.286

Teniendo en cuenta que las circunstancias particulares que han podido afectar a la frecuencia de DC en nuestro país han variado a lo largo del tiempo, para elaborar este Informe se han considerado tres períodos principales:

- Años 1980-1985: Es el período previo a la aprobación en España de la ley Orgánica 9/1985 (BOE del 12 de Julio), por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo en determinados supuestos, siendo uno de esos supuestos la existencia de DC en el feto. Este período se considera como el *período base*, o *período de referencia*, ya que al no ser legal durante el mismo la interrupción del embarazo por DC, la frecuencia no estaba modificada por ese motivo. De ahí que la frecuencia registrada durante el período base pueda ser considerada como la *frecuencia basal* de los DC en España, que sirve como referencia frente a la frecuencia registrada en períodos posteriores.
- 1986-2009: A lo largo de este período, la frecuencia registrada para los distintos DC ha podido verse influida, en mayor o menor medida, por la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que se han detectado alteraciones en el feto, dependiendo de las posibilidades de diagnóstico prenatal.
- Año 2010: Los datos registrados en este último año son los más recientes analizados y, por tanto, permiten evaluar la situación más actual en lo que se refiere a la frecuencia de RN con DC en España.

Aunque de los datos reflejados en la [Tabla 1](#) puede inferirse una evolución decreciente de la frecuencia de recién nacidos con DC en España, no entraremos de momento en más detalles, sino que será en el epígrafe de Resultados donde se efectuará un análisis detallado de la misma y su interpretación.

2. Cobertura del registro del ECEMC

Se ha estimado la *cobertura del registro del ECEMC* mediante el cálculo del porcentaje de nacimientos controlados por el ECEMC en cada área considerada (cada Comunidad o Ciudad Autónoma, y el total de España), en relación al total de nacimientos contabilizados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en esa misma área.

Teniendo en cuenta los datos definitivos más recientes publicados por el INE en el momento de elaborar este Informe⁴, que corresponden al año 2009, la **Tabla 2** muestra la cobertura total del ECEMC y por circunscripciones autonómicas en dicho año. Como se puede observar, la cobertura global del Registro fue del 19,80% del total de 494.997 nacimientos en España en 2009, de los que el ECEMC controló 98.032. Por lo que se refiere a los datos autonómicos, hay 3 circunscripciones (la Comunidad Foral de Navarra y las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla) en las que en dicho año no hubo hospital alguno participando en el ECEMC. En el resto de Autonomías, la cobertura fue diversa, con un valor máximo del 72,78% de los nacimientos en la Región de Murcia, y un mínimo del 4,60% en la Comunidad de Madrid. En todas las Comunidades, salvo la de Madrid y Cantabria, la cobertura fue superior al 12% de los nacimientos. Aparte de la elevada cobertura registrada en la Región de Murcia, destacan también las de Castilla-La Mancha (57,37% de los nacimientos), Extremadura (51,87%) y Castilla y León (39,07%).

Tabla 2. Cobertura del registro de nacimientos del ECEMC
(Según datos del INE para 2009⁴, en relación con el lugar de inscripción del recién nacido)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2009	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2009	COBERTURA ECEMC EN 2009 (%)
Andalucía	12.050	94.955	12,69
Aragón	2.012	13.078	15,38
Principado de Asturias	1.746	8.307	21,02
Islas Baleares (a)	3.769	11.988	31,44 (a)
Canarias (b)	3.530	18.891	18,69 (b)
Cantabria	557	5.544	10,05
Castilla-La Mancha	12.290	21.422	57,37
Castilla y León	7.997	20.468	39,07
Cataluña	10.771	85.357	12,62
Comunidad Valenciana	13.266	52.434	25,30
Extremadura	5.395	10.401	51,87
Galicia	3.474	22.635	15,35
La Rioja	628	3.310	18,97
Comunidad de Madrid	3.519	76.559	4,60
Región de Murcia	13.494	18.540	72,78
Com. Foral de Navarra	0	6.873	0,00
País Vasco	3.440	21.206	16,22
Ceuta	0	1.517	0,00
Melilla	0	1.512	0,00
TOTAL	98.032	494.997	19,80

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

(b) En el año 2009 los datos de las Islas Canarias procedían sólo de Tenerife.

MÉTODOS

1. Metodología estadística

Para la elaboración de este Informe se han estudiado tres tipos de distribuciones de la frecuencia: *distribución temporal*, *distribución geográfica*, y *distribución témporo-espacial*.

Las *distribuciones temporales* de la frecuencia (por años, o por períodos de tiempo más amplios que incluyen varios años) se han analizado mediante modelos de regresión

lineal, tratando de ajustar cada distribución a una recta, y evaluando dicho ajuste al modelo lineal. En tales modelos de regresión, la pendiente de la recta obtenida (denominada “b” en las gráficas) indica si la tendencia a lo largo del tiempo es creciente o decreciente (si el valor de “b” es positivo, la tendencia es creciente, y si su valor es negativo la tendencia es decreciente). Cuanto mayor sea el valor absoluto de “b”, más acusada será la tendencia observada, mientras que si la tendencia es poco marcada el valor de “b” será pequeño. Dado que este valor es un promedio, y se ha expresado en las gráficas en tanto por 10.000, indica el incremento o descenso medio en el número de casos que se registran cada año, con respecto al año anterior, por cada 10.000 nacimientos. Así, por ejemplo, si $b = -0,46$, por su signo negativo se deduce que la frecuencia ha experimentado un descenso global, de modo que cada año nacen 0,46 casos menos con el defecto en cuestión por cada 10.000 nacimientos, lo que equivale a decir que nacen 46 casos menos por cada millón de nacimientos. Sin embargo, es importante valorar la significación estadística del descenso o incremento detectados, y si la distribución se ajusta realmente al modelo lineal. Para ello, se han hecho dos tipos de inferencias, mediante el cálculo de la ji-cuadrado (χ^2):

- *Ji-cuadrado de tendencia* ($\chi^2_{TEND.}$): Tiene un grado de libertad y la hipótesis nula establece que no existe tendencia creciente ni decreciente. Por tanto, los resultados estadísticamente significativos permiten rechazar dicha hipótesis nula, y son indicativos de una tendencia global significativa (creciente o decreciente, según el signo de la pendiente). En las gráficas figura el valor de la pendiente de la recta de regresión (“b”) cuando la prueba de tendencia ha resultado ser estadísticamente significativa.
- *Ji-cuadrado de desviación de la regresión* ($\chi^2_{DESV.}$): Tiene k-2 grados de libertad, donde “k” es el número de años o períodos considerados en la distribución que se esté estudiando. La hipótesis nula establece que la distribución se ajusta bien al modelo lineal y, por tanto, si el resultado es estadísticamente significativo se rechaza dicha hipótesis, lo que equivale a decir que la distribución no se ajusta bien a una línea recta. Ello puede ser debido a que la distribución se asemeja más a una curva que a una recta, o a que se han registrado oscilaciones significativas a lo largo del tiempo. En las gráficas figura el valor de $\chi^2_{DESV.}$ cuando ésta va asociada a un resultado estadísticamente significativo. En esos casos, se ha valorado también la $\chi^2_{ENTRE.}$ (o *ji-cuadrado de homogeneidad*), que tiene k-1 grados de libertad, y que permite valorar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias registradas en los distintos períodos analizados.

Para la construcción de las distribuciones anuales de la frecuencia, los datos correspondientes al período comprendido entre 1980 y 1985 se han agrupado en un solo punto, puesto que dicho período es el *período base* o *período de referencia*, y durante el mismo no se produjeron variaciones significativas de la frecuencia. Como se ha explicado más arriba, en el período base no era legal la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) tras la detección de DC en el feto, y la frecuencia registrada durante el mismo se puede considerar como la *frecuencia basal de los DC en España*, que sirve como referencia con la que se pueden comparar las frecuencias registradas con posterioridad a dicho período. Así, para todos aquellos defectos susceptibles de ser diagnosticados intraútero, la diferencia entre la frecuencia basal y la frecuencia registrada con posterioridad al período base, puede ser reflejo, al menos en gran parte, del impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal de DC.

Dentro del análisis temporal de la frecuencia, además de distribuciones anuales, se han estudiado también otras distribuciones en las que los períodos considerados son más amplios e incluyen varios años. Dichos períodos, como se explicó en el apartado de “Material analizado”, son tres: el período base (1980-1985), el período posterior a la aprobación en 1985 de la primera ley de despenalización de la IVE tras la detección de

alteraciones fetales (1986-2009), y el año 2010 (que ofrece los datos analizados más recientes).

La *distribución geográfica de la frecuencia* (por Comunidades Autónomas) ha sido analizada para determinar si dicha frecuencia es homogénea en las distintas Comunidades o si por el contrario hay Autonomías en las que la frecuencia registrada difiere de la del resto de las áreas. Para ello se ha calculado la ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, siendo “k”, en este caso, el número de CC.AA. que han aportado datos en el período considerado. La hipótesis nula establece que la distribución geográfica de la frecuencia es homogénea, y dicha hipótesis se rechaza si el resultado de la prueba es estadísticamente significativo, lo que equivale a decir que la frecuencia es heterogénea en las diferentes CC.AA.

Para el estudio de la *distribución témporo-espacial* se han combinado las pruebas aplicadas para el estudio de la distribución temporal y la distribución geográfica, respectivamente.

En este Informe, se han considerado estadísticamente significativos los resultados de las pruebas de inferencia que implican un valor de “p” inferior a 0,05.

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

Dentro de la sistemática habitual del ECEMC, se plantea el análisis de las acumulaciones inusuales de casos (*clusters*, según la terminología anglosajona) en un determinado momento o lugar, con el fin de determinar si el número de casos registrados excede la cifra máxima considerada normal dentro de un margen de variación preestablecido. Se trata además de identificar precozmente esos excesos de casos, con el fin de investigar e intentar establecer lo antes posible las causas por las que han podido tener lugar, ya que ello va a permitir el establecimiento de las medidas preventivas más adecuadas, contribuyendo así a reducir el número de casos. Todo ello implica el establecimiento de herramientas y procesos que permitan la detección sistemática y precoz de los *clusters*, así como su análisis e interpretación. En el ECEMC se elaboró hace años un Protocolo de investigación de *clusters* (véase el Cuadro 2), que es equivalente al de otros programas de vigilancia de DC de otros países⁵⁻⁹, aunque adaptado a las características propias del ECEMC, y que se ha ido optimizando a lo largo del tiempo, conforme a las necesidades de cada momento y aprovechando la experiencia del grupo. El ECEMC cuenta con la ventaja, con respecto a otros sistemas de vigilancia epidemiológica de DC, de ser muy dinámico, siendo muy fluida la comunicación con los participantes en el programa, lo que facilita la investigación de este tipo de hallazgos epidemiológicos.

RESULTADOS DE LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y COMENTARIOS

1. Frecuencia Global de Defectos Congénitos

En la *Tabla 1*, que mostraba un resumen del material analizado para la elaboración de este Informe de vigilancia epidemiológica, ya se anticipaba que la frecuencia global de estas patologías se sitúa en el 1,40% de los recién nacidos (RNV+RNM), según los datos registrados por el ECEMC entre 1980 y 2010. Sin embargo, también de acuerdo con los datos mostrados en las líneas inferiores de la *Tabla 1*, es fácil deducir que dicha frecuencia global no se ha mantenido estable a lo largo del tiempo, sino que ha descendido paulatinamente desde el 2,22% registrado en el período basal (1980-1985) hasta alcanzar la cifra registrada más recientemente en 2010 (1,07%), pasando por el 1,38% en el período intermedio. Aunque esta reducción de la frecuencia podría estar en parte relacionada con un mejor cuidado de la gestación (como consecuencia de los avances en el área de Obstetricia, y del mayor conocimiento de la población acerca de las medidas preventivas en relación con los DC), el descenso del número de recién nacidos con estas patologías se atribuye, fundamentalmente, al impacto de las IVE realizadas tras la detección de alteraciones en el feto, que han ido aumentando con el tiempo, en la medida en que han ido mejorando los métodos de diagnóstico prenatal y su aplicación se ha ido generalizando.

Estos hechos ponen de manifiesto la necesidad de establecer campañas y medidas preventivas que sean más eficaces en favorecer que el desarrollo embrionario no se altere.

Cuadro 2. Protocolo del ECEMC para investigación de Clusters

Una vez identificado un *cluster*:

1. Descartar que el incremento en el número de casos registrados pueda ser debido a cuestiones metodológicas.
2. Analizar la frecuencia en el período inmediatamente anterior y posterior, para averiguar si el incremento es puntual o afecta a un período más largo. De este modo se trata de establecer si la acumulación de casos puede ser puramente estocástica (lo que no es raro al ser los distintos tipos de defectos muy poco frecuentes).
3. Observar la evolución de la frecuencia a lo largo de un período más amplio, para determinar si sigue algún patrón cíclico.
4. Analizar clínicamente los casos para observar si la mayoría presentan el defecto aislado o asociado a otros defectos, y si hay algún patrón recurrente de defectos asociados.
5. Identificar los casos de causa conocida, para poder excluirlos de los análisis posteriores si es preciso, y seguir así la investigación tanto en el grupo de causa desconocida como conocida.
6. Si al repetir el análisis excluyendo los casos de causa conocida, el incremento en el número de casos sigue siendo estadísticamente significativo, delimitar el período concreto y el área geográfica en los que ha transcurrido la gestación de los casos registrados.
7. Intentar correlacionar los tipos clínicos identificados con algún período o área geográfica concretos.
8. Examinar detalladamente las historias de los casos detectados para tratar de encontrar algún denominador común entre ellos (además del momento o lugar de nacimiento), que pudiera considerarse responsable de la aparición del defecto.
9. Si tras seguir todos estos pasos, no se encuentra ningún factor que pudiera ser causante del incremento de la frecuencia, mantener ésta bajo vigilancia en los períodos subsiguientes y aplicar periódicamente este protocolo.
10. Según se considere necesario, contactar con los médicos responsables de la colaboración con el ECEMC en las áreas implicadas, así como con las autoridades sanitarias oportunas, con el fin de tratar de indagar más acerca de posibles factores causales, elaborar hipótesis y tratar de comprobarlas.
11. Si el Grupo Coordinador del ECEMC lo estima oportuno, contacta con el ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research)^{10,11}, o el EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)^{12,13}, de los que el ECEMC es miembro desde hace varias décadas, para recabar información sobre la distribución y variaciones anormales de la frecuencia del defecto o defectos en cuestión, en otros países de todo el mundo.
12. Si se logra identificar algún factor causante del incremento de la frecuencia, o existen fuertes sospechas acerca del mismo, los resultados se comunican a los responsables de la colaboración con el ECEMC y a las autoridades competentes con el fin de que se puedan adoptar las medidas preventivas más oportunas a la mayor brevedad posible.
13. Si el hallazgo puede ser de interés para el resto de la comunidad científica, se redactan los resultados del estudio con vistas a su publicación en alguna revista especializada.

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

Hay dos características del registro del ECEMC que permiten el cálculo de la frecuencia de DC por CC.AA. En primer lugar, el empleo de una metodología única en todas las circunscripciones autonómicas y en todos los hospitales participantes en el programa. En segundo lugar, el hecho de que, siendo el ECEMC un registro de base hospitalaria, y puesto que la inmensa mayoría de los partos en España son hospitalarios, el registro de los datos correspondientes a un hospital significa disponer de los datos de un área geográfica. Esto es así porque en nuestros sistemas sanitarios toda la población

reside en una determinada área que tiene asignado un hospital de la red pública. Así, sumando los datos de los hospitales de una provincia o de una Comunidad Autónoma que participan en el ECEMC, se obtiene una estimación de la frecuencia de DC en cualquiera de tales áreas, que es totalmente comparable a las de las demás, por la homogeneidad metodológica antes mencionada.

A la hora de estudiar la frecuencia en los distintos hospitales, hay que tener en cuenta, al menos, una serie de condicionantes que pueden afectar a la misma, tal como se explica a continuación, y como se ha indicado en ediciones anteriores de este tipo de informe.

Condicionantes de la frecuencia de DC registrada en los distintos hospitales:

- a) **Disponibilidad de recursos, tanto materiales como humanos, para la detección de DC:** El primer factor a tener en cuenta se refiere a las posibilidades de detección, tanto prenatal como postnatal, de estas patologías en cada centro. Esas posibilidades de detección dependen tanto del equipamiento disponible como de los recursos humanos dedicados a este fin (y en este sentido influye tanto el número de efectivos como su cualificación y el tiempo que pueden dedicar a cada exploración). Está claro que el equipamiento básico difiere poco de unos hospitales a otros, pero sí pueden existir diferencias en cuanto a la dotación de equipos más complejos o especializados. Todo ello puede influir en el hecho de que determinadas anomalías puedan ser detectadas en ciertos hospitales y no en otros, sin que ello signifique que la frecuencia basal de esos DC sea diferente en las distintas áreas.
- b) **Derivación de embarazos de alto riesgo a unidades especializadas:** En las últimas décadas se han creado unidades hospitalarias especializadas en el seguimiento y control de las llamadas gestaciones de alto riesgo, para procurar su mejor atención. Dentro de tal categoría entran los embarazos en los que se detectan ciertas alteraciones en el feto, y a su vez merecen tal consideración los embarazos en los que el factor que determina que sean derivados a esas unidades, incrementa también el riesgo para defectos congénitos. Por tanto, está claro que en tales unidades va a existir una mayor frecuencia de DC, que se produce en base a una reducción de la frecuencia en los servicios, unidades u hospitales de los que procede este tipo de gestaciones. Dado que tales unidades de alto riesgo no existen en todos los hospitales, en las maternidades vinculadas a este tipo de servicios, se registrará una mayor frecuencia de DC, mientras que en los hospitales que derivan gestaciones a esas unidades la frecuencia será menor de la esperada. Para determinadas patologías, la derivación de los partos puede ocurrir incluso de unas Comunidades Autónomas a otras, lo que por tanto puede afectar a la frecuencia registrada en determinadas Autonomías. Así pues, resumidamente, pueden plantearse varias situaciones, con diferentes efectos sobre la frecuencia que obtenemos en las distintas Comunidades y hospitales:
 - Si en una Comunidad Autónoma participan en el ECEMC tanto el hospital de referencia como los hospitales que refieren partos al mismo, la frecuencia global registrada en la Comunidad no se verá modificada por el movimiento de partos de unos hospitales a otros, si bien en el hospital de referencia se registrará una frecuencia superior a la de los hospitales de su área de influencia.
 - Si en una Autonomía participa en el ECEMC el hospital de referencia, pero no lo hacen todos los hospitales que derivan partos al anterior, la frecuencia global registrada constituirá una sobreestimación de la frecuencia real.
 - Si es el hospital de referencia de una Comunidad Autónoma el que no participa en el ECEMC, la frecuencia registrada en dicha Autonomía estará por debajo de la frecuencia global real en la misma.

Por todo ello, dada la plasticidad del ECEMC, que a lo largo del tiempo se ha ido adaptando a cada nueva situación, hace 16 años se modificaron los protocolos de recogida de datos, introduciendo una pregunta sobre si el parto fue o no referido desde otro hospital y, en caso afirmativo, desde cuál. De este modo, es posible contabilizar cada caso registrado en el hospital desde el que fue remitido el parto, lo que constituye un modo de corregir este tipo de desviación de la frecuencia por hospital.

- c) **Interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVE) tras la detección de alteraciones en el feto:** Las IVE por DC constituyen un auténtico reto en todos los sistemas de estudio de los DC, tanto de nuestro país como en el resto del mundo. Como se ha indicado más arriba, la IVE por DC es legal en España desde 1985, y en 2010 (Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, BOE del 4 de marzo) se introdujeron algunas modificaciones sobre la ley del año 85. Todo ello determina que la frecuencia registrada entre los recién nacidos para los defectos detectables intraútero, esté influida, en mayor o menor medida (dependiendo de la facilidad para su diagnóstico en el feto), por la posibilidad de realizar una IVE tras su detección. Por este motivo, en el ECEMC y en otros programas de todo el mundo, se viene aplicando una corrección de la frecuencia neonatal, de modo que a los datos sobre recién nacidos se agregan los correspondientes a los casos de IVE por DC¹⁰⁻¹³. No obstante, hay que tener en cuenta que la información que se registra sobre las IVE es muy limitada, a pesar de que cada IVE que se practica ha de ser notificada por el médico responsable de la misma a la autoridad sanitaria de la Comunidad Autónoma donde se llevó a cabo la intervención, quien a su vez informa semestralmente al Ministerio de Sanidad. Sin embargo, el Cuestionario de Notificación Oficial de las IVE no requiere de forma explícita que se indiquen todos los defectos que presentaba el feto, y por otra parte, tampoco se estudian adecuadamente y con suficiente detalle los fetos procedentes de IVE (incluyendo un estudio citogenético de alta resolución y anatomopatológico completo)¹⁴. Igualmente, tampoco se recogen los datos sobre exposiciones durante el embarazo o previas al mismo, que son necesarios para los estudios causales. En el ECEMC, los médicos participantes conocen bien esta problemática, por lo que realizan una encomiable labor para favorecer la recogida sistemática de toda esa información en los casos de IVE. Aun así, los datos sobre las IVE siguen siendo escasos, pero aquellos disponibles son útiles para aplicar la corrección de la frecuencia a la que se ha aludido más arriba. Dicha corrección no es totalmente adecuada, ya que puede generar una sobrevaloración. Ello es debido a que entre los casos de IVE hay una cierta proporción cuya gestación, de haber seguido su curso si no hubiera sido interrumpida, habría finalizado en un aborto espontáneo (siendo éstos, además, más frecuentes entre los casos con DC). Eso significa que agregar todas las IVE a los datos de los RN, puede provocar una sobreestimación de la frecuencia real de estas patologías al nacimiento, tal como se demostró en un trabajo realizado en el ECEMC a este respecto¹⁵. A pesar de lo anterior, la corrección descrita es la única que hoy día se puede aplicar, y de hecho es la que se utiliza en todo el mundo.

El registro de IVE en el ECEMC se inició en 1987, y hasta 2010 se han registrado 2.401 IVE por DC, en un total de 48 hospitales de 15 Comunidades Autónomas más el Principado de Andorra. En 2010 se registraron 169, que representan el 10,38% de las 1.628 IVE realizadas en España en dicho año “por riesgo de anomalías graves o incompatibles con la vida del feto”, de acuerdo con los datos publicados por el Ministerio de Sanidad¹⁶. Sin embargo, el porcentaje de IVE con DC que registra el ECEMC es, sin duda, superior a esa cifra, porque entre el total de 1.628 contabilizadas en España por el Ministerio, hay una cierta proporción (desconocida) en las que la IVE no se realizó porque se constatará la existencia de DC, sino porque hubo una determinada exposición prenatal, que se sabe o se sospecha que es teratogénica, o sobre la que se desconoce si implica o

no un riesgo para el feto, y ante la posibilidad de que el feto pudiera nacer con DC, los padres decidieron interrumpir la gestación. Es decir, que el denominador sobre el cual habría que calcular el porcentaje de IVE por DC que registró el ECEMC en 2010 es inferior a 1.628, y por tanto el porcentaje de IVE registradas por el ECEMC en dicho año fue superior al 10,38%, y probablemente fue similar la cifra de cobertura de nacimientos del Registro, que se sitúa en el 19,80% (Tabla 2).

Tras considerar la posible influencia de los anteriores condicionantes de la frecuencia, es más fácil comprender e interpretar los datos reflejados en la Tabla 3.

Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS		
	1980-1985			1986-2009			2010			EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	DC			DC			DC			1980-1985	1986-2009	2010
	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	%	%	%
ANDALUCÍA												
1	—	—	—	7.201	79	1,10	—	—	—	—	1,01	—
6	12.444	257	2,07	33.026	325	0,98	—	—	— *	2,07	0,98	— *
36	—	—	—	18.723	117	0,62	1.056	2	0,19	—	0,64	0,19
44	—	—	—	16.218	257	1,58	2.642	44	1,67	—	1,49	1,44
45	20.221	241	1,19	—	—	—	—	—	—	1,19	—	—
61	4.143	31	0,75	7.630	66	0,87	—	—	—	0,75	0,88	—
62	2.873	91	3,17	28.104	462	1,64	938	8	0,85 *	3,17	1,67	0,85 *
68	—	—	—	39.757	484	1,22	1.154	6	0,52 *	—	1,21	0,52 *
70	—	—	—	1.520	21	1,38	—	—	—	—	1,38	—
76	—	—	—	2.974	65	2,19	—	—	—	—	2,19	—
79	—	—	—	26.128	234	0,90	1.306	2	0,15 *	—	0,90	0,15 *
94	—	—	—	35.181	208	0,59	2.209	13	0,59	—	0,59	0,59
109	—	—	—	20.890	204	0,98	1.401	12	0,86	—	1,01	0,93
128	—	—	—	2.224	11	0,49	—	—	—	—	0,49	—
137	—	—	—	3.785	22	0,58	—	—	—	—	2,96	—
140	—	—	—	2.602	82	3,15	547	13	2,38	—	3,15	2,38
142	—	—	—	1.714	34	1,98	337	13	3,86**	—	1,98	3,86**
TOTAL	39.681	620	1,56	247.677	2.671	1,08	11.590	113	0,97 *	1,56	1,11	0,93*
ARAGÓN												
74	—	—	—	13.005	159	1,22	739	13	1,76	—	1,21	1,76
90	—	—	—	10.500	34	0,32	481	5	1,04**	—	0,33	1,04**
91	—	—	—	10.273	143	1,39	655	1	0,15 *	—	1,38	0,15 *
121	—	—	—	342	4	1,17	—	—	—	—	1,17	—
TOTAL	—	—	—	34.120	340	1,00	1.875	19	1,01	—	0,99	1,01

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

* 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. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010 (cont.)

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2009			2010			1980-1985	1986-2009	2010
	TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		%	%	%
		N.º	%		N.º	%		N.º	%	%	%	%
PRINCIPADO DE ASTURIAS												
17	—	—	—	4.804	68	1,42	—	—	—	—	1,67	—
52	2.182	41	1,88	1.542	29	1,88	—	—	—	1,88	1,88	—
53	—	—	—	19.521	253	1,30	1.029	7	0,68	—	1,30	0,68
55	2.964	73	2,46	12.777	252	1,97	510	11	2,16	2,46	2,18	2,16
86	—	—	—	3.831	86	2,24	80	0	0,00	—	2,95	0,00
152	—	—	—	—	—	—	192	2	1,04	—	—	1,04
TOTAL	5.146	114	2,22	42.475	688	1,62	1.811	20	1,10 *	2,22	1,77	1,10 *
ISLAS BALEARES (c)												
16	2.235	61	2,73	11.453	228	1,99	—	—	— *	2,73	1,99	— *
130	—	—	—	10.157	119	1,17	1.185	9	0,76	—	1,85	1,10
143	—	—	—	6.779	106	1,56	2.598	16	0,62 *	—	1,81	0,77 *
TOTAL	2.235	61	2,73	28.389	453	1,60	3.783	25	0,66 *	2,73	1,90	0,87 *
CANARIAS (d)												
27	—	—	—	59.109	642	1,09	3.219	29	0,90	—	1,65	1,86
31	3.112	198	6,36	—	—	—	—	—	—	6,36	—	—
60	—	—	—	16.433	265	1,61	—	—	—	—	1,61	—
69	—	—	—	197	0	0,00	—	—	—	—	0,00	—
TOTAL	3.112	198	6,36	75.739	907	1,20	3.219	29	0,90 *	6,36	1,63	1,86 *
CANTABRIA												
28	—	—	—	46.997	848	1,80	—	—	—	—	2,07	—
126	—	—	—	4.851	90	1,86	554	9	1,62	—	1,83	1,62
TOTAL	—	—	—	51.848	938	1,81	554	9	1,62	—	2,05	1,62
CASTILLA-LA MANCHA												
2	8.032	76	0,95	26.278	184	0,70	1.068	6	0,56 *	0,95	0,70	0,56 *
3	7.637	207	2,71	31.842	432	1,36	2.065	20	0,97 *	2,71	1,36	0,97 *
13	21.430	417	1,95	75.370	1.498	1,99	4.464	105	2,35	1,95	2,13	2,58**
18	5.885	102	1,73	13.432	137	1,02	590	1	0,17 *	1,73	1,06	0,17 *
19	290	4	1,38	3.279	56	1,71	—	—	—	1,38	1,80	—
20	5.306	398	7,50	17.422	552	3,17	586	6	1,02 *	7,50	3,19	1,02 *
21	4.521	130	2,88	27.204	420	1,54	—	—	— *	2,88	1,54	— *
85	—	—	—	64.572	930	1,44	2.556	27	1,06	—	1,48	1,06
97	—	—	—	7.445	52	0,70	521	1	0,19	—	0,75	0,19
147	—	—	—	295	5	1,69	477	3	0,63	—	2,71	0,63 *
TOTAL	53.101	1.334	2,51	267.139	4.266	1,60	12.327	169	1,37 *	2,51	1,65	1,45 *

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

(c) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(d) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

DC: Defectos congénitos

* 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. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010 (cont.)

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2009			2010			1980-1985	1986-2009	2010
	TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		%	%	%
		N.º	%		N.º	%		N.º	%	%	%	%
CASTILLA Y LEÓN												
9	8.446	115	1,36	25.645	226	0,88	1.213	16	1,32 *	1,36	0,89	1,65 *
14	9.720	82	0,84	25.788	312	1,21	1.024	12	1,17**	0,84	1,20	1,17**
38	12.794	268	2,09	46.936	775	1,65	2.299	27	1,17 *	2,09	1,60	1,13 *
40	6.839	59	0,86	—	—	—	—	—	—	0,86	—	—
51	12.610	493	3,91	43.452	1.449	3,33	—	—	— *	3,91	3,56	—
64	—	—	—	4.021	60	1,49	—	—	—	—	1,52	—
73	—	—	—	8.587	117	1,36	420	3	0,71	—	1,39	0,71
84	—	—	—	19.101	278	1,46	—	—	—	—	1,46	—
145	—	—	—	2.210	38	1,72	1.205	15	1,24	—	1,72	1,24
149	—	—	—	501	16	3,19	2.256	16	0,71 *	—	3,39	0,89 *
TOTAL	50.409	1.017	2,02	176.241	3.271	1,86	8.417	89	1,06 *	2,02	1,90	1,15 *
CATALUÑA												
4	11.116	402	3,62	37.859	1.139	3,01	1.711	55	3,21 *	3,62	3,18	3,68
5	11.383	224	1,97	48.150	516	1,07	3.327	11	0,33 *	1,97	1,07	0,33 *
12	2.732	89	3,26	20.053	175	0,87	1.333	8	0,60 *	3,26	0,87	0,60 *
37	7.829	112	1,43	—	—	—	—	—	—	1,43	—	—
63	2.586	160	6,19	27.958	572	2,05	—	—	— *	6,19	2,66	— *
75	—	—	—	18.203	301	1,65	1.174	9	0,77 *	—	2,14	0,94 *
77	—	—	—	24.743	288	1,16	—	—	—	—	1,33	—
81	—	—	—	7.183	329	4,58	412	26	6,31	—	4,98	6,31
82	—	—	—	14.064	173	1,23	—	—	—	—	1,23	—
83	—	—	—	1.023	12	1,17	—	—	—	—	1,17	—
102	—	—	—	1.693	8	0,47	132	0	0,00	—	0,53	0,00
110	—	—	—	7.503	130	1,73	1.090	24	0,20	—	2,49	2,20
120	—	—	—	2.335	7	0,30	—	—	—	—	0,47	—
132	—	—	—	3.236	15	0,46	—	—	—	—	0,46	—
136	—	—	—	511	6	1,17	—	—	—	—	1,17	—
141	—	—	—	396	2	0,51	—	—	—	—	2,02	—
146	—	—	—	1.107	17	1,54	1.000	17	1,70	—	1,54	1,70
TOTAL	35.646	987	2,77	216.017	3.690	1,71	10.179	150	1,47 *	2,77	1,92	1,57 *

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

* 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. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010 (cont.)

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2009			2010			1980-1985	1986-2009	2010
	TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		%	%	%
		N.º	%		N.º	%		N.º	%	%	%	%
COMUNIDAD VALENCIANA												
33	—	—	—	8.337	132	1,58	—	—	—	—	1,58	—
46	15.854	166	1,05	38.944	94	0,24	2.172	0	0,00 *	1,05	0,23	0,05 *
50	3.908	75	1,92	34.283	442	1,29	1.791	18	1,01 *	1,92	1,85	2,07
71	—	—	—	9.508	129	1,36	—	—	—	—	1,43	—
80	—	—	—	2.326	56	2,41	—	—	—	—	2,41	—
111	—	—	—	5.757	106	1,84	434	6	1,38	—	2,00	1,38
116	—	—	—	18.642	131	0,70	1.276	2	0,16 *	—	0,70	0,08 *
118	—	—	—	441	4	0,91	—	—	—	—	0,91	—
122	—	—	—	9.304	33	0,35	—	—	—	—	0,38	—
123	—	—	—	5.347	55	1,03	—	—	—	—	1,12	—
124	—	—	—	20.486	250	1,22	1.657	7	0,42 *	—	1,22	0,48 *
125	—	—	—	5.912	130	2,20	—	—	—	—	2,20	—
131	—	—	—	2.209	18	0,81	—	—	—	—	0,81	—
135	—	—	—	3.125	55	1,76	316	3	0,95	—	1,82	1,27
139	—	—	—	12.980	137	1,06	2.438	16	0,66	—	1,59	0,82 *
144	—	—	—	3.807	15	0,39	1.279	7	0,55	—	0,39	0,55
TOTAL	19.762	241	1,22	181.408	1.787	0,99	11.363	59	0,52 *	1,22	1,14	0,74 *
EXTREMADURA												
23	10.576	95	0,90	37.000	1.214	3,28	1.655	43	2,60**	0,90	3,23	2,60**
87	—	—	—	51.001	757	1,48	2.196	24	1,09	—	1,45	1,05
98	—	—	—	7.804	126	1,61	—	—	—	—	1,63	—
99	—	—	—	6.977	211	3,02	—	—	—	—	3,20	—
100	—	—	—	3.612	56	1,55	—	—	—	—	2,13	—
104	—	—	—	9.845	124	1,26	—	—	—	—	1,37	—
TOTAL	10.576	95	0,90	116.239	2.488	2,14	3.851	67	1,74**	0,90	2,15	1,74**
GALICIA												
24	7.996	100	1,25	7.025	39	0,56	—	—	— *	1,25	0,56	— *
25	8.847	156	1,76	10.096	15	0,15	—	—	— *	1,76	0,15	— *
29	29.874	601	2,01	84.668	1.008	1,19	1.774	8	0,45 *	2,01	1,18	0,45 *
78	—	—	—	1.072	34	3,17	—	—	—	—	3,17	—
92	—	—	—	5.463	52	0,95	—	—	—	—	1,04	—
119	—	—	—	4.958	62	1,25	468	6	1,28	—	1,25	1,28
127	—	—	—	972	0	0,00	—	—	—	—	0,00	—
134	—	—	—	1.428	15	1,05	—	—	—	—	1,05	—
TOTAL	46.717	857	1,83	115.682	1.225	1,06	2.242	14	0,62 *	1,83	1,05	0,62 *
LA RIOJA												
39	12.746	476	3,73	26.203	201	0,77	—	—	— *	3,73	0,77	— *
129	—	—	—	4.895	97	1,98	682	13	1,91	—	2,37	2,20
TOTAL	12.746	476	3,73	31.098	298	0,96	682	13	1,91 *	3,73	1,02	2,20 *

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

* 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. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010 (cont.)

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2009			2010			1980-1985	1986-2009	2010
	DC			DC			DC					
	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	%	%	%
COMUNIDAD DE MADRID												
8	—	—	—	32.170	424	1,32	1.277	43	3,37**	—	1,23	2,66**
22	—	—	—	291	10	3,44	—	—	—	—	3,09	—
32	12.638	366	2,90	4.637	98	2,11	—	—	— *	2,90	2,20	— *
34	461	7	1,52	—	—	—	—	—	—	1,52	—	—
56	11.826	126	1,07	57.228	698	1,22	—	—	—	1,07	1,16	—
93	—	—	—	19.507	154	0,79	—	—	—	—	0,78	—
96	—	—	—	12.500	63	0,50	—	—	—	—	0,55	—
112	—	—	—	1.476	16	1,08	—	—	—	—	1,02	—
113	—	—	—	7.140	63	0,88	353	4	1,13	—	0,90	1,13
114	—	—	—	2.291	41	1,79	—	—	—	—	1,88	—
115	—	—	—	1.525	371	1,18	1.536	29	1,89**	—	1,82	1,95
117	—	—	—	294	1	0,34	—	—	—	—	0,34	—
133	—	—	—	8.969	87	0,97	—	—	—	—	0,95	—
138	—	—	—	3.437	5	0,15	—	—	—	—	0,15	—
148	—	—	—	211	0	0,00	2.372	1	0,04	—	0,00	0,04
151	—	—	—	—	—	—	187	1	0,53	—	—	0,00
TOTAL	24.925	499	2,00	181.676	2.031	1,12	5.725	78	1,36 *	2,00	1,20	1,21 *
REGIÓN DE MURCIA												
30	7.673	168	2,19	35.508	628	1,77	1.707	14	0,82 *	2,19	1,79	0,82 *
35	1.131	11	0,97	17.304	185	1,07	—	—	—	0,97	1,09	—
59	2.491	70	2,81	18.010	413	2,29	—	—	—	2,81	2,31	—
89	—	—	—	130.920	1.554	1,19	—	—	—	—	1,15	—
95	—	—	—	19.436	228	1,17	1.116	10	0,90	—	1,20	0,90
103	—	—	—	1.371	11	0,80	—	—	—	—	0,95	—
105	—	—	—	12.038	66	0,55	1.222	5	0,41	—	0,56	0,41
106	—	—	—	508	7	1,38	—	—	—	—	2,76	—
107	—	—	—	19.805	51	0,26	1.363	4	0,29	—	0,28	0,29
108	—	—	—	181	0	0,00	—	—	—	—	0,00	—
TOTAL	11.295	249	2,20	255.081	3.143	1,23	5.408	33	0,61 *	2,20	1,23	0,61 *
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA												
15	15.566	366	2,35	32.778	369	1,13	—	—	— *	2,35	1,10	— *
TOTAL	15.566	366	2,35	32.778	369	1,13	—	—	— *	2,35	1,10	— *

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

* 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. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010 (cont.)

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA					
	1980-1985			1986-2009			2010			1980-1985	1986-2009	2010			
	DC			DC			DC			%	%	%			
	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	%	%	%			
PAÍS VASCO															
7	24.617	919	3,73	66.217	568	0,86	—	—	—	*	3,73	0,93	—	*	
41	3.254	143	4,39	—	—	—	—	—	—	—	4,39	—	—	—	
48	3.015	42	1,39	—	—	—	—	—	—	—	1,39	—	—	—	
54	1.849	46	2,49	—	—	—	—	—	—	—	2,49	—	—	—	
57	15.571	161	1,03	—	—	—	—	—	—	—	1,03	—	—	—	
58	2.863	55	1,92	38.948	418	1,07	2.557	16	0,63	*	1,92	1,11	1,06	*	
65	266	8	3,01	1.337	11	0,82	—	—	—	*	3,01	0,82	—	*	
66	38	0	0,00	14.560	409	2,81	949	26	2,74	—	0,00	2,89	3,06	—	
150	—	—	—	152	1	0,66	554	1	0,18	—	—	0,66	0,18	—	
TOTAL	51.473	1.374	2,67	121.214	1.407	1,16	4.060	43	1,06	*	2,67	1,22	1,22	1,40	*
ANDORRA															
101	—	—	—	3.989	44	1,10	—	—	—	—	—	1,13	—	—	
TOTAL	—	—	—	3.989	44	1,10	—	—	—	—	—	1,13	—	—	
TOTAL ECEMC															
	382.390	8.488	2,22	2.178.810	30.016	1,38	87.086	930	1,07	*	2,22	1,46	1,18	*	

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

* 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.

En ella figura la frecuencia de RN con DC por hospitales y por Comunidades Autónomas (habiendo agrupado los hospitales por Autonomías), en los tres periodos de tiempo indicados en el apartado de *Material analizado* (pág. 86). En la parte izquierda de la tabla figuran los datos sobre RN, mientras que en las tres últimas columnas las cifras recogen la frecuencia corregida tras sumar los datos de las IVE a los de los RN y tras considerar los partos referidos en el hospital desde el que procedían. Para estudiar posibles tendencias a lo largo de los tres periodos se ha realizado un análisis de regresión lineal para cada hospital y Autonomía, y se han marcado con asteriscos junto a la frecuencia registrada en 2010 aquellos en los que se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo de dicho análisis. En síntesis, éstos son los principales resultados:

- Frecuencia total de recién nacidos con DC:** Como ya se ha indicado más arriba, y según los datos de la última línea de la *Tabla 3*, dicha frecuencia total ha *disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo* debido, fundamentalmente, al impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal de estas patologías.
- Frecuencia por Comunidades Autónomas:** El descenso global anterior se ha hecho patente y estadísticamente significativo en 14 de las 17 Comunidades Autónomas (*Tabla 3*), y es igualmente atribuible al impacto de las IVE. La única Comunidad Autónoma en la que se ha registrado un incremento significativo a lo largo del tiempo ha sido Extremadura. Tal incremento, aunque no es posible descartar que pudiera ser debido a la existencia de factores locales que hubieran determinado un incremento del riesgo para DC en Extremadura, muy

probablemente es resultado del aumento también significativo de la frecuencia en el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres, que será comentado en detalle en el punto c) de este mismo epígrafe. No obstante, desde el año 1995 se viene observando una ligera tendencia decreciente en esta Autonomía.

- c) **Frecuencia por hospitales:** La tendencia general observada globalmente y en la gran mayoría de las Comunidades Autónomas, se hace también patente en gran parte de los hospitales, llegando a ser estadísticamente significativa en 23 de los 67 que colaboraron en el ECEMC en el año 2010 (Tabla 3). Sólo en 6 se detectó una tendencia creciente estadísticamente significativa: el Hospital Hospiten de Estepona (Málaga, Andalucía), el Hospital Obispo Polanco, de Teruel (Aragón), el Hospital Virgen de la Concha, de Zamora (Castilla y León), el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres (Extremadura), el Hospital Universitario Santa Cristina, de Madrid, y el Hospital Severo Ochoa, de Leganés (Madrid). En la mayoría de ellos, las frecuencias registradas en los primeros años de su colaboración fueron inferiores a la global del ECEMC, lo cual hace más probable que se observe un incremento posterior. Esa menor frecuencia pudo ser debida a un cierto subregistro de casos en las primeras etapas de la colaboración, por simples motivos metodológicos, o a la diferente dotación de medios diagnósticos y/o asistenciales. Asimismo, cabe la posibilidad de que en los hospitales en los que la frecuencia en 2010 es superior, se esté realizando una mejor detección de los casos. En el *Hospital Hospiten* de Estepona, la frecuencia registrada en 2010 no difiere significativamente de la registrada en el año anterior, y se ha comprobado que muchos de los casos registrados en el último año presentan defectos menores, lo que puede estar poniendo de manifiesto una muy buena detección de los casos. En el *Hospital Obispo Polanco*, de Teruel, la frecuencia registrada en las primeras etapas de su colaboración era relativamente baja, y la frecuencia registrada en 2010 no difiere significativamente de la global del ECEMC. En el *Hospital Virgen de la Concha*, de Zamora, es patente la buena detección de los casos que se está haciendo, incluso para aquellos que presentan sólo defectos menores, pero a pesar del incremento global detectado, la frecuencia observada en 2010 es ya inferior a la observada en 2009. En el *Hospital San Pedro de Alcántara*, de Cáceres, la frecuencia registrada en 2010 es también inferior a la de 2009, y ésta es una tendencia que se viene apreciando desde hace varios años; el incremento global registrado, muy probablemente es debido, por una parte, a que en la actualidad (y desde hace años) se viene realizando una muy buena detección de los casos, y por otra, a que hace años se produjeron mejoras en la dotación de dicho hospital, que sin duda han hecho posible la detección de un mayor número de DC y el nacimiento en el hospital de casos cuyos partos antes debían trasladarse a otras Comunidades como Madrid y Andalucía tras ser detectados intraútero; adicionalmente, quizá por razones metodológicas, la frecuencia registrada en el período basal en este hospital de Cáceres (0,90%) era significativamente inferior a la global del ECEMC en el mismo período (2,22%), por lo que partiendo de una frecuencia muy baja, es más probable que después se registre un incremento. En cuanto al *Hospital Universitario Santa Cristina*, de Madrid, la frecuencia registrada en 2010 no difiere significativamente de la observada en los últimos años, mientras que cuando inició su participación en el ECEMC, posiblemente por cuestiones metodológicas, la frecuencia que registró era relativamente baja, lo que aumenta la probabilidad de que se detecten incrementos posteriores, como así ha ocurrido. En dicho hospital, además de recibir partos de riesgo procedentes de otras áreas, se da también la circunstancia de que cubre un área sanitaria en la que son frecuentes los nacimientos de etnia gitana y de población inmigrante en la que también hay una elevada proporción de nacimientos de otras etnias (de los 43 casos registrados en 2010, el 37,21% eran de etnias diferentes a la blanca), teniendo esos grupos un mayor riesgo para DC, como así se ha constatado en los datos del ECEMC¹⁷⁻²⁰. Por lo que se refiere al *Hospital Severo Ochoa*, de Leganés, la frecuencia registrada en 2010 no difiere significativamente de la observada en el mismo

hospital en el año anterior, pero es patente que en él se está realizando una detección muy minuciosa de DC, incluso de aquellos que se consideran menores, lo que puede haber influido en el incremento global detectado.

d) **Frecuencia corregida teniendo en cuenta las IVE y los partos referidos de unos a otros hospitales:** En las tres columnas finales de la [Tabla 3](#) se muestra la frecuencia obtenida tras corregir la frecuencia observada en los RN, para lo cual se han añadido los casos de IVE por DC y se ha considerado cada caso (RN o IVE) en el hospital del que procede si el parto fue referido desde otro hospital. Tras aplicar dicha corrección, se aprecian pocos cambios en la frecuencia, probablemente debido a que la notificación de las IVE por DC al ECEMC no es completa, porque no todos los hospitales pueden llevarla a cabo. Las únicas variaciones observadas en la significación estadística, en relación con lo objetivado en RN, son:

- El incremento significativo de la frecuencia corregida en el Hospital Virgen de la Salud, del Complejo Hospitalario de Toledo, que no se apreciaba antes de la corrección aplicada. Ello es debido a que en los últimos años se ha hecho un esfuerzo considerable en dicho hospital para registrar todos los casos de IVE por DC, que antes no eran notificados al ECEMC.
- El descenso significativo de la frecuencia corregida en el Hospital General de Villarrobledo, atribuible al registro de una mayor frecuencia en el primer período, al incluir en él casos que anteriormente eran derivados al Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
- La pérdida de significación estadística del descenso observado entre los RN en el Hospital Dr. Trueta, de Girona, y el Hospital Universitario Dr. Peset, de Valencia. Dado que en dichos hospitales se está haciendo una recogida muy minuciosa de todos los datos sobre las IVE por DC, al agregar éstas a los datos de los RN se compensa el descenso que se aprecia en los datos registrados entre los neonatos.
- El descenso significativo de la frecuencia corregida en el Hospital de la Ribera, de Alzira, desde el que algunos partos son derivados a otros hospitales de la Comunidad tras la detección de alteraciones fetales, habiendo agregado más casos a la frecuencia corregida en el período 1986-2009 que en 2010.
- La pérdida de significación estadística del incremento observado en RN en el Hospital Severo Ochoa, de Leganés (Madrid). Ello es debido a que se han agregado también más casos a la frecuencia corregida en el período 1986-2009 que en 2010.

3. Frecuencia al Nacimiento de una serie de Defectos Congénitos Seleccionados

La [Tabla 4](#) recoge la frecuencia de 33 DC seleccionados, en los 3 períodos que se vienen estudiando en este capítulo, y el resultado del análisis de la tendencia a lo largo del tiempo. Para la selección de los defectos considerados se han tenido en cuenta los siguientes criterios: su frecuencia basal relativamente elevada al nacimiento, y/o la considerable mortalidad o morbilidad que conllevan. Algunos engloban bajo una denominación genérica varios tipos de defectos concretos, como ocurre con las *cardiopatías/anomalías de los grandes vasos*, los *angiomas cutáneos*, los *defectos por reducción de extremidades*, o las *malposiciones de los pies*. Los defectos se muestran ordenados por frecuencia decreciente, de acuerdo con los datos registrados en 2010. Se han añadido asteriscos en aquellos cuya frecuencia ha variado de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo (un asterisco para señalar los descensos, y dos asteriscos para los incrementos). En la tabla figura el intervalo de confianza de cada cifra de frecuencia al 95%, lo que facilita la comparación de las mismas, infiriendo una diferencia estadísticamente significativa entre aquellas cifras cuyos intervalos de confianza no se imbriquen. Como se puede apreciar, en 2010 siguieron ocupando los primeros puestos (son más frecuentes) las *cardiopatías congénitas y anomalías de los grandes vasos* (con una frecuencia de 15,96 por cada 10.000 nacimientos, lo que supone

Tabla 4. Frecuencia global de 33 defectos congénitos diagnosticados durante los tres primeros días de vida, en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2009 y 2010

DEFECTO	1980-1985			1986-2009			2010		
	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%
Cardiopatías/Anomalías grandes vasos **	317	8,29	(7,40-9,23)	3.501	16,07	(15,54-16,61)	139	15,96	(13,42-18,72)
Hipospadias *	692	18,10	(16,77-19,47)	3.105	14,25	(13,75-14,76)	108	12,40	(10,17-14,85)
Angiomas cutáneos *	501	13,10	(11,98-14,27)	1.877	8,61	(8,23-9,01)	63	7,23	(5,56-9,13)
Síndrome de Down *	565	14,78	(13,58-16,02)	2.188	10,04	(9,63-10,47)	63	7,23	(5,56-9,13)
Apéndice preauricular *	481	12,58	(11,48-13,73)	1.958	8,99	(8,59-9,39)	56	6,43	(4,86-8,22)
Nevus *	404	10,57	(9,56-11,62)	1.294	5,94	(5,62-6,27)	49	5,63	(4,16-7,31)
Micrognatia o retrognatia * ..	246	6,43	(5,65-7,26)	1.211	5,56	(5,25-5,88)	43	4,94	(3,57-6,52)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo) *	275	7,19	(6,37-8,07)	1.148	5,27	(4,97-5,58)	31	3,56	(2,42-4,92)
Reducción de extremidades *	272	7,11	(6,29-7,98)	1.197	5,49	(5,19-5,81)	29	3,33	(2,23-4,65)
Labio leporino±fisura paladar *	248	6,49	(5,70-7,32)	1.072	4,92	(4,63-5,22)	28	3,22	(2,13-4,52)
Pie zambo mayor (a) *	208	5,44	(4,73-6,20)	1.011	4,64	(4,36-4,93)	27	3,10	(2,04-4,38)
Fisura del paladar *	199	5,20	(4,51-5,95)	909	4,17	(3,91-4,45)	26	2,99	(1,95-4,24)
Sindactilia *	301	7,87	(7,01-8,79)	926	4,25	(3,98-4,53)	26	2,99	(1,95-4,24)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27-4,52)	762	3,50	(3,25-3,75)	22	2,53	(1,58-3,69)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	551	2,53	(2,32-2,74)	17	1,95	(1,14-3,13)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,23)	308	1,41	(1,26-1,58)	15	1,72	(0,96-2,84)
Agenesia renal unilateral **	22	0,58	(0,36-0,84)	259	1,19	(1,05-1,34)	14	1,61	(0,88-2,70)
Atresia/estenosis de ano/recto *	97	2,54	(2,06-3,07)	434	1,99	(1,81-2,18)	11	1,26	(0,63-2,26)
Anoftalmía o microftalmía *	94	2,46	(1,99-2,98)	325	1,49	(1,33-1,66)	9	1,03	(0,47-1,96)
Atresia/estenosis de esófago *	88	2,30	(1,85-2,81)	398	1,83	(1,65-2,01)	7	0,80	(0,32-1,66)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	37	0,97	(0,68-1,30)	228	1,05	(0,92-1,19)	7	0,80	(0,32-1,66)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	203	0,93	(0,81-1,06)	6	0,69	(0,25-1,50)
Onfalocelo *	65	1,70	(1,31-2,14)	179	0,82	(0,71-0,95)	6	0,69	(0,25-1,50)
Otras malposiciones mayores del pie (a) *	168	4,39	(3,75-5,08)	469	2,15	(1,96-2,35)	6	0,69	(0,25-1,50)
Genitales ambiguos *	41	1,07	(0,77-1,43)	151	0,69	(0,59-0,81)	5	0,57	(0,19-1,34)
Hernia o agenesia diafragmática *	107	2,80	(2,29-3,35)	316	1,45	(1,29-1,61)	4	0,46	(0,13-1,18)
Microcefalia *	81	2,12	(1,68-2,60)	337	1,55	(1,39-1,72)	4	0,46	(0,13-1,18)
Espina bifida *	181	4,73	(4,07-5,45)	482	2,21	(2,02-2,41)	3	0,34	(0,07-1,01)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34-0,81)	100	0,46	(0,37-0,55)	3	0,34	(0,07-1,01)
Anencefalia *	178	4,65	(4,00-5,36)	151	0,69	(0,59-0,81)	2	0,23	(0,03-0,83)
Encefalocelo *	49	1,28	(0,95-1,67)	91	0,42	(0,34-0,51)	2	0,23	(0,03-0,83)
Agenesia renal bilateral * ...	22	0,58	(0,36-0,84)	66	0,30	(0,23-0,38)	0	0,00	(0,00-0,35)
Defecto de la pared corporal (c) *	13	0,34	(0,18-0,58)	25	0,11	(0,07-0,16)	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.

un incremento de 1,27 por 10.000 en el último año), el *hipospadias*, los *angiomas cutáneos*, y el *síndrome de Down*. Hay un total de 25 defectos, de los 33 considerados, para los que se ha detectado un descenso estadísticamente significativo de su frecuencia. Tal descenso es fundamentalmente atribuible al impacto de la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que se detecta el defecto en cuestión (impacto directo), o tras la detección de otros defectos a los que el mismo puede asociarse y que son más

fácilmente detectables intraútero (impacto indirecto). Por ejemplo, la *anencefalia* es un defecto cuyo diagnóstico prenatal es relativamente sencillo y muy precoz, por lo que el impacto directo de las IVE sobre su frecuencia neonatal es muy considerable. De hecho, teniendo en cuenta su frecuencia basal, cabría esperar que en 2010 se hubieran registrado en el ECEMC 40 casos con anencefalia, cuando en realidad sólo se registraron dos. Sin embargo, la *anofthalmía/microftalmía*, cuyo diagnóstico no es tan sencillo, especialmente en los grados más leves del defecto, y que sin embargo se asocia frecuentemente a otros defectos congénitos²¹, es un ejemplo de defecto sobre cuya prevalencia al nacimiento tiene un gran impacto el diagnóstico prenatal de esas otras anomalías a las que se asocia.

A diferencia de todos esos defectos que han disminuido, hay otros cuyas frecuencias han aumentado significativamente a lo largo del tiempo (Tabla 4). Como viene ocurriendo en los últimos años, se trata de las *cardiopatías y anomalías de los grandes vasos*, y la *agenesia renal unilateral*. Esos incrementos son debidos a la mejora progresiva de las técnicas diagnósticas, tanto pre como postnatales, que permiten el diagnóstico precoz de estos y otros tipos de anomalías, que antiguamente podían pasar desapercibidas y que muchas veces se detectaban, de modo fortuito, muchos años después del nacimiento.

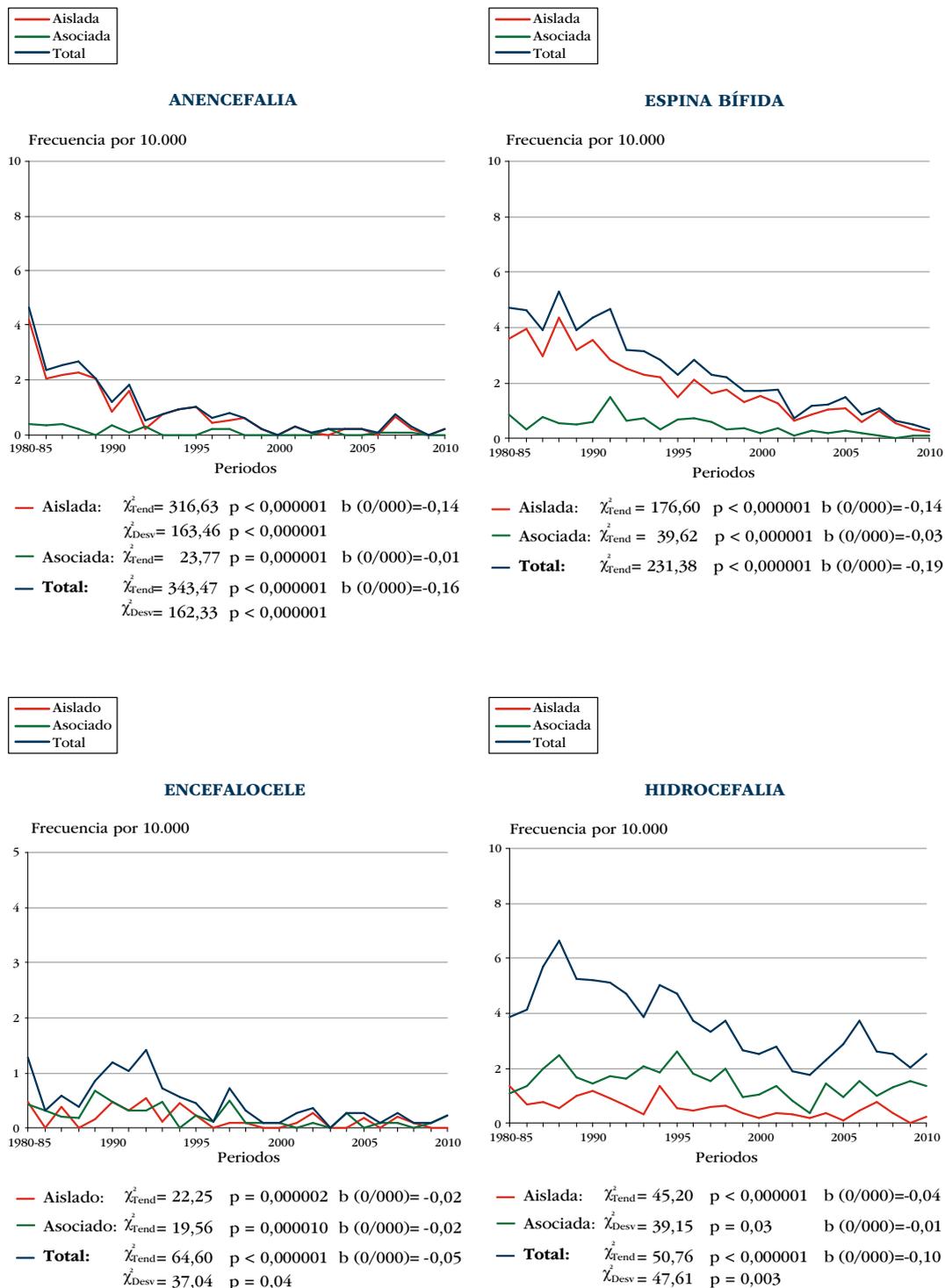
4. Análisis Secular de la Frecuencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

Este tipo de análisis se ha realizado para los 16 defectos que habitualmente se seleccionan para ello (no sólo en el ECEMC, sino también en otros programas de todo el mundo), dada su frecuencia basal, que es relativamente elevada, o la elevada morbimortalidad que llevan asociadas. Por esos mismos motivos, estos defectos se someten trimestralmente a un control de su frecuencia, dentro de las tareas de vigilancia propias del ECEMC, y de las actividades de vigilancia internacional en las que el ECEMC participa¹⁰, y cuyo objetivo común es detectar lo antes posible los cambios que pudiera haber en la frecuencia, para diseñar las medidas preventivas más adecuadas.

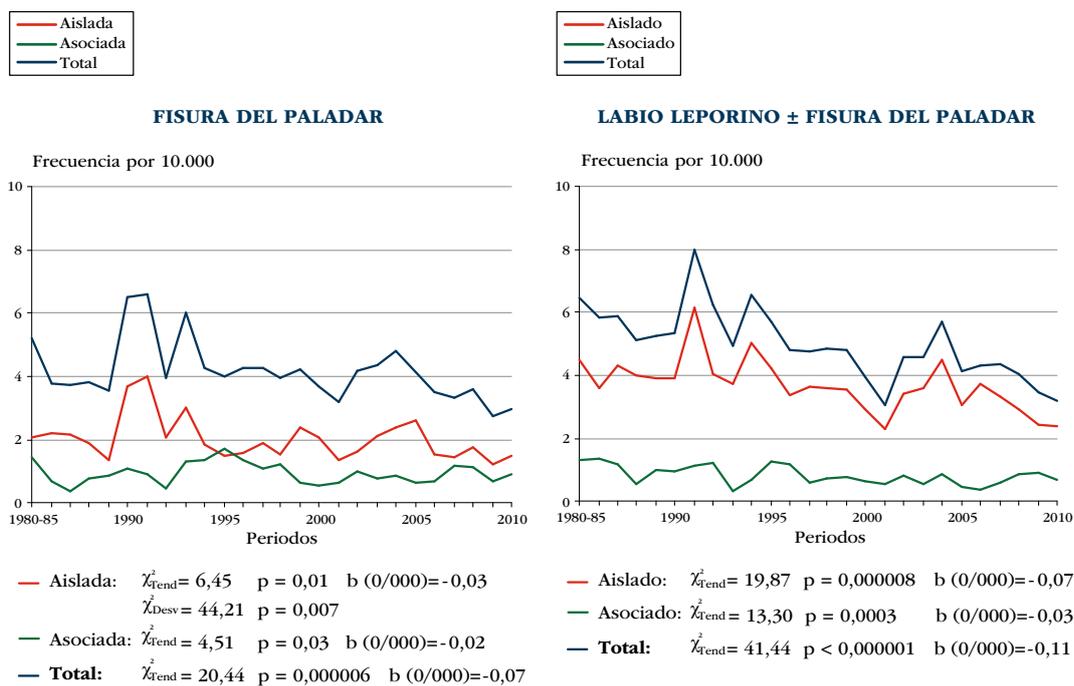
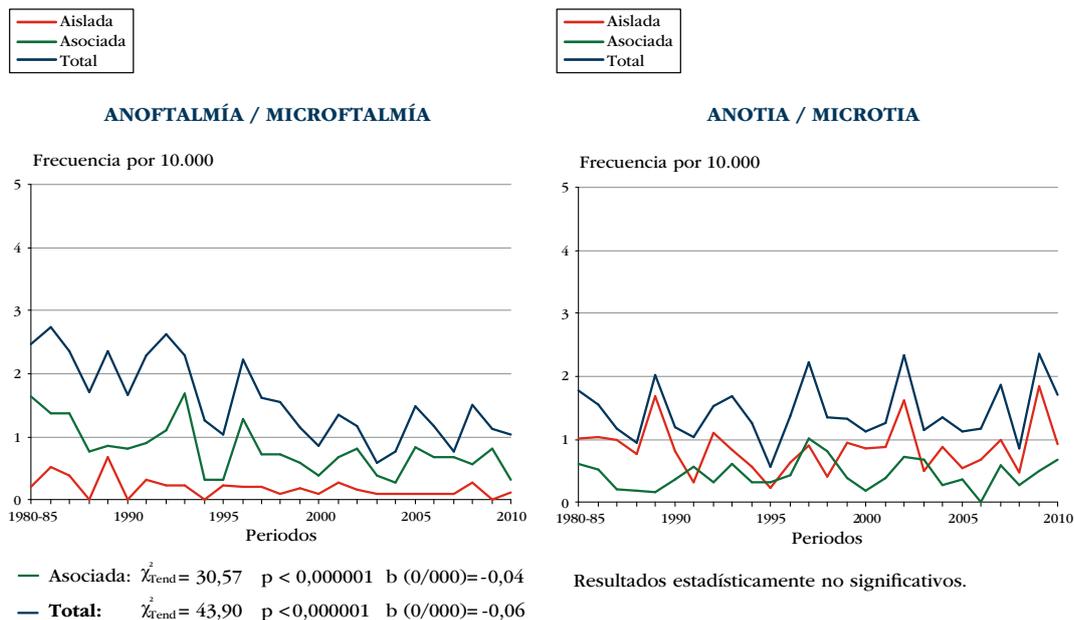
La serie de Gráficas 1 incluye una gráfica por cada uno de esos 16 defectos, en la que se ha representado la distribución anual de su frecuencia. El período basal (1980-1985) es el punto inicial en todas las gráficas, y desde el período basal en adelante se ha representado la frecuencia registrada cada año, de modo que ésta puede ser comparada con la frecuencia basal, que sirve así de referencia. En todas las gráficas aparecen en realidad tres distribuciones. Para todos los DC considerados —excepto el síndrome de Down— figura la distribución anual de: a) el *total de casos*; b) los casos *aislados* (que sólo presentan el defecto en cuestión); y c) los casos en los que el defecto bajo estudio aparece *asociado* a otras alteraciones del desarrollo prenatal, pero en los que no se ha identificado síndrome conocido alguno (se trata de casos *polimalformados*). Para el síndrome de Down, sin embargo, figuran las distribuciones de: a) el *total de casos*; b) los casos nacidos de *madres de menos de 35 años*; y c) los casos nacidos de *madres de más de 34 años*. En la parte inferior de cada gráfica se incluyen los resultados del *análisis de regresión lineal*, cuando éstos han sido significativos.

A la vista de los valores negativos de “b” (pendiente de la recta de regresión a la que se ajusta cada distribución), que figuran en las Gráficas 1, todas las tendencias significativas han sido de descenso. Ese descenso es estadísticamente significativo para la frecuencia global de 14 de los 16 defectos estudiados. Para 9 de esos 14, el descenso significativo afecta tanto a los casos aislados, como a los asociados a otros DC. En el síndrome de Down la tendencia de descenso es significativa en los dos grupos de edad materna considerados. Todos estos descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto de la IVE en una cierta proporción de gestaciones en las que tras el diagnóstico del defecto en cuestión (impacto directo), u otros a los que éste se asocia (impacto indirecto), los padres deciden interrumpir la gestación.

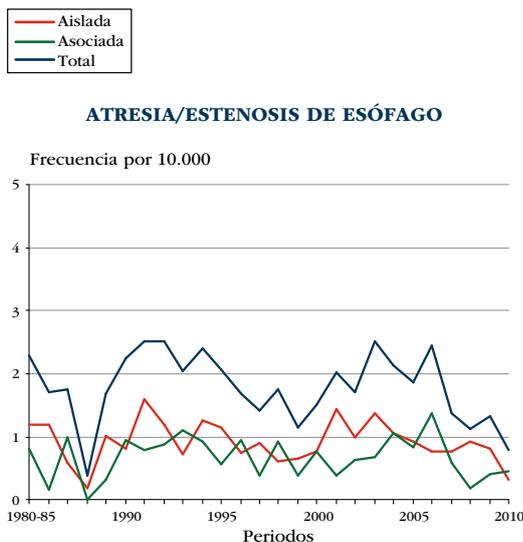
Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Periodo estudiado: 1980 – 2010



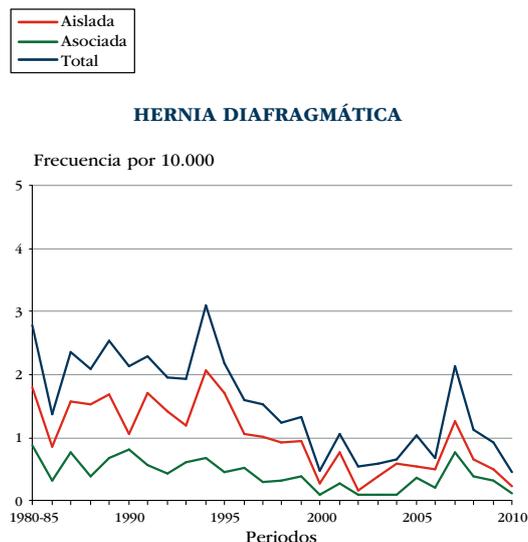
Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Periodo estudiado: 1980 – 2010 (cont.)



Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Período estudiado: 1980 – 2010 (cont.)



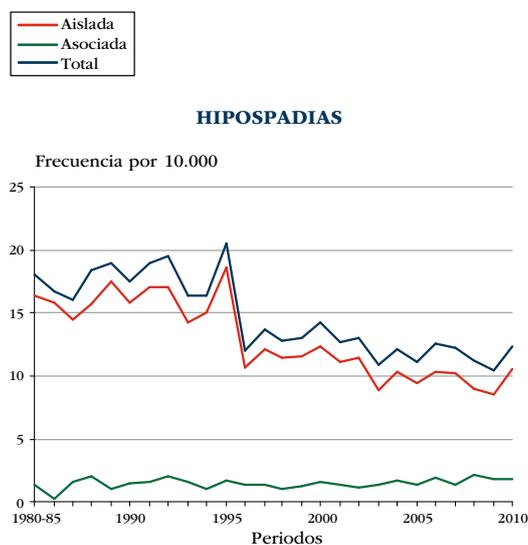
— Total: $\chi^2_{Tend} = 6,45$ $p = 0,01$ $b(0/000) = -0,03$



— Aislada: $\chi^2_{Tend} = 49,70$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -0,06$
 — Asociada: $\chi^2_{Tend} = 21,36$ $p = 0,000004$ $b(0/000) = -0,02$
 — Total: $\chi^2_{Tend} = 69,82$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -0,08$
 $\chi^2_{Desv} = 41,34$ $p = 0,02$

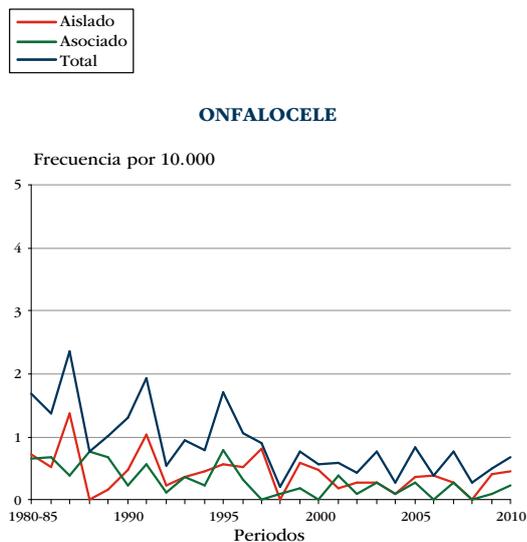


— Asociada: $\chi^2_{Tend} = 7,79$ $p = 0,005$ $b(0/000) = -0,02$
 — Total: $\chi^2_{Tend} = 9,89$ $p = 0,002$ $b(0/000) = -0,03$

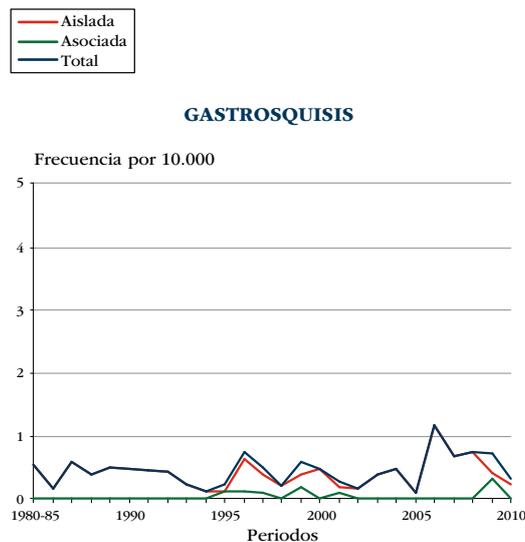


— Aislado: $\chi^2_{Tend} = 144,61$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -0,33$
 $\chi^2_{Desv} = 44,47$ $p = 0,007$
 — Total: $\chi^2_{Tend} = 121,16$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -0,32$
 $\chi^2_{Desv} = 45,99$ $p = 0,004$

Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Periodo estudiado: 1980 – 2010 (cont.)



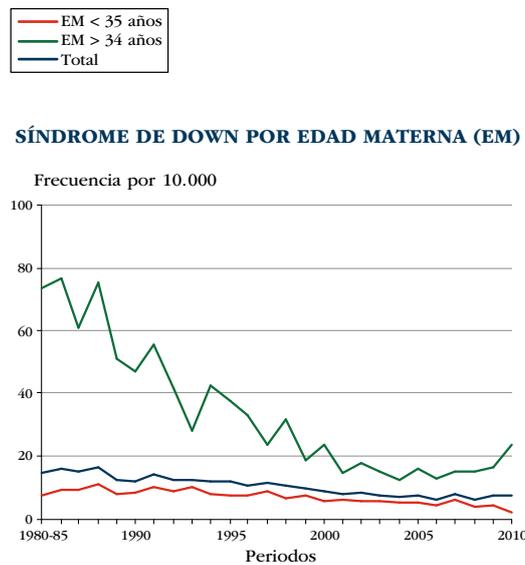
— Aislado: $\chi^2_{tend} = 11,76$ $p = 0,0006$ $b(0/000) = -0,02$
 — Asociado: $\chi^2_{tend} = 26,55$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -0,02$
 — Total: $\chi^2_{tend} = 46,63$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -0,05$



Resultados estadísticamente no significativos.



— Aislada: $\chi^2_{tend} = 33,25$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -0,07$
 — Asociada: $\chi^2_{tend} = 11,96$ $p = 0,0005$ $b(0/000) = -0,04$
 — Total: $\chi^2_{tend} = 61,63$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -0,14$



— EM < 35 años: $\chi^2_{tend} = 74,08$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -0,19$
 $\chi^2_{Desv} = 42,75$ $p = 0,01$
 — EM > 34 años: $\chi^2_{tend} = 436,00$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -2,20$
 $\chi^2_{Desv} = 136,23$ $p < 0,000001$
 — Total: $\chi^2_{tend} = 216,92$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -0,37$

El defecto para el cual el descenso de frecuencia es más acusado (globalmente) es el *síndrome de Down*, ya que el valor absoluto de "b" es el más grande ($b = -0,37$ por 10.000), e indica que se han venido registrando un promedio de 3,7 casos menos cada año por cada 100.000 nacimientos. Tal descenso es especialmente notable en el grupo de madres de más de 34 años, entre las cuales cada año han venido naciendo 2,2 casos menos que el año anterior por cada 10.000 nacimientos, o lo que es lo mismo, 22 casos menos por cada 100.000 nacimientos. Este último hallazgo pone de manifiesto el resultado de los planes específicamente dirigidos al estrato de madres añosas, que es el que se sabe que tiene mayor riesgo para síndrome de Down. El descenso en madres más jóvenes es resultado de la aplicación de otras medidas más adecuadas en ese estrato de edad materna, como el cribado bioquímico y la valoración de marcadores ecográficos del síndrome. Como se verá más adelante, y como se constató en un trabajo previo del ECEMC²², el descenso global de la frecuencia de síndrome de Down al nacimiento es patente ya en muchas Comunidades Autónomas.

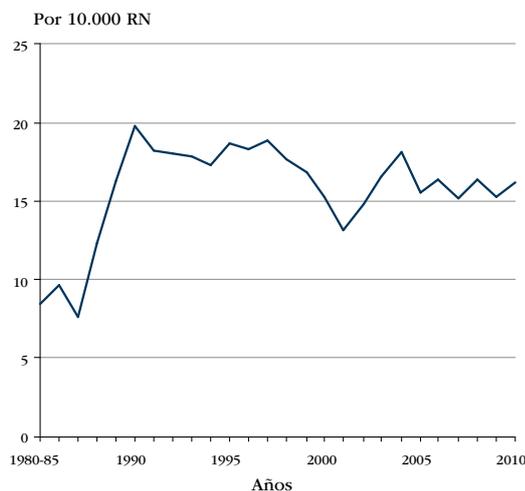
Hay una serie de defectos cuya frecuencia ha disminuido globalmente, pero el descenso objetivado no ha sido lineal (Gráficas 1), es decir, que la χ^2_{DESV} arroja un resultado estadísticamente significativo, que implica que la distribución se aleja del modelo de regresión lineal. Se trata de la *anencefalia*, el *encefalocele*, la *hidrocefalia*, la *hernia diafragmática*, y el *hipospadias*. En el caso de la *anencefalia* se observó un descenso muy marcado ya en los primeros años que siguieron a la despenalización del aborto tras el diagnóstico de alteraciones en el feto. Es un hecho explicable, porque la anencefalia es un defecto que se diagnostica bien por ecografía, incluso en etapas muy precoces de la gestación, y dado que los fetos afectados no tienen posibilidad alguna de supervivencia postnatal, la interrupción de la gestación es la opción más frecuentemente adoptada por los padres, y de ahí la caída drástica de la frecuencia, que luego ha continuado de forma menos intensa. En el caso del *encefalocele* y la *hernia diafragmática*, la falta de ajuste al modelo lineal se debe a las oscilaciones registradas a lo largo del tiempo en su frecuencia. Por lo que se refiere a la *hidrocefalia*, la evolución de su frecuencia es diferente a las anteriores, ya que hubo un incremento progresivo hasta 1988, que se corresponde con las mejoras en el área de diagnóstico prenatal (tanto en las propias técnicas como en su aplicación), que permitieron diagnosticar un número cada vez mayor de casos. A partir de ese año, el impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal de este defecto domina sobre el incremento en el número de casos diagnosticados, y el efecto observado es un descenso progresivo, aunque con oscilaciones, de la frecuencia global. En cuanto al *hipospadias*, la distribución anual de su frecuencia ha seguido una evolución muy curiosa (Gráficas 1), ya que se mantuvo estable hasta 1995, descendió de forma súbita en 1996, y después, aun con ciertas oscilaciones, se ha mantenido nuevamente estabilizada dentro del rango en el que se situó a partir de 1996, sin que se haya podido encontrar hasta la fecha una explicación para el descenso registrado a mediados de los años 90²³.

En cuanto a la evolución más reciente de las frecuencias de los defectos seleccionados, puede llamar la atención el ascenso registrado en 2010 para *síndrome de Down* en el grupo de madres de más de 34 años, entre las que se observó una frecuencia similar a la registrada en el año 2000. Dicho ascenso es fundamentalmente atribuible al incremento del número de casos en Andalucía, donde el 86% de los registrados en 2010 eran hijos de madres españolas. Al revisar detalladamente sus historias, no se encontró ninguna característica compartida, aparte de la edad materna, que pudiera hacer pensar en algún otro factor causal común a todos o muchos de ellos. Sí se observó que en algunos de los casos la trisomía se había confirmado durante la gestación por amniocentesis, en otros los padres rechazaron la posibilidad de realizar la amniocentesis, y en otros el único estudio prenatal, aparte de las ecografías habituales, fue el cribado bioquímico. Todo ello, podría estar poniendo de manifiesto la necesidad de informar a la población en edad fértil acerca de los riesgos que conlleva la edad materna avanzada (téngase en cuenta que el 64% de las gestaciones de casos con síndrome de Down registrados en Andalucía y nacidos de madres con más de 34 años, eran embarazos planeados, cuando lo que lo ideal habría sido planificar dichas gestaciones en edades de menor riesgo). Además, el elevado número de casos en ese estrato de edad materna avanzada en los que

se realizó cribado bioquímico pero no amniocentesis, podría conducir a un replanteamiento de las pruebas más indicadas en estos grupos de edad materna.

Hay que señalar que, aunque la tendencia de la frecuencia de los defectos analizados en este epígrafe ha sido decreciente, hay otros que, como se indicó al comentar los datos de la [Tabla 4](#), han experimentado una tendencia creciente, mayormente atribuible a las mejoras en los sistemas de detección y a su generalización, lo que ha permitido diagnosticar un número de casos superior, y que antes, en el mejor de los casos, eran detectados en etapas más avanzadas del desarrollo. Entre esos defectos, se encuentran los *defectos congénitos cardiovasculares* (cuya distribución temporal de la frecuencia se muestra en la [Gráfica 2](#)) y los *defectos renales (excluyendo la agenesia renal bilateral) y de la vía urinaria* ([Gráfica 3](#)). Sus respectivas distribuciones han seguido una evolución similar, con un aumento de la frecuencia hasta principios de la década de los 90, y una estabilización relativa posterior, en la que se mantiene un equilibrio entre dos tendencias contrapuestas: la detección de un mayor número de casos (que contribuye al aumento de la frecuencia) y la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que el feto está afectado (que produce un descenso de la prevalencia al nacimiento).

Gráfica 2. Distribución anual de la frecuencia neonatal de defectos congénitos cardiovasculares

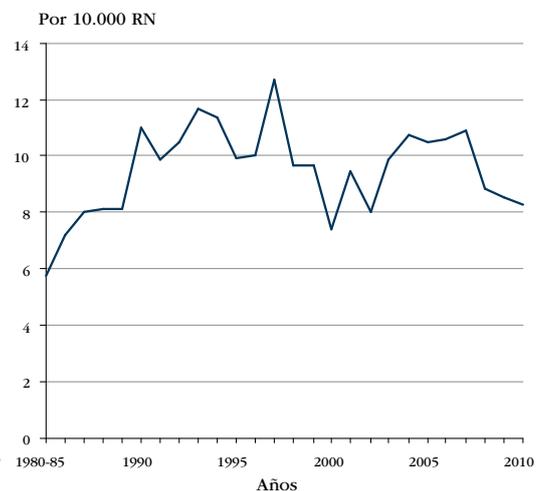


Prueba de tendencia lineal:

$$\chi^2_{Tend} = 56,54 \quad p < 0,000001 \quad b (0/000) = 0,24$$

$$\chi^2_{Desv} = 160,07 \quad p < 0,000001$$

Gráfica 3. Distribución anual de la frecuencia neonatal de defectos congénitos renales (exc. agenesia renal bilateral) y de la vía urinaria



Prueba de tendencia lineal:

$$\chi^2_{Tend} = 24,17 \quad p < 0,000001 \quad b (0/000) = 0,12$$

$$\chi^2_{Desv} = 76,30 \quad p < 0,000001$$

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

El análisis combinado de la frecuencia en el tiempo y en el espacio, permite analizar en el ECEMC la distribución temporal de la frecuencia en cada una de las Comunidades Autónomas, y a la vez establecer la comparación de unas circunscripciones autonómicas con otras en distintos períodos, de modo que es posible inferir si la distribución geográfica ha sido heterogénea en cada momento. Las eventuales diferencias geográficas pueden aportar información útil para la investigación sobre las causas de los DC y, a su vez, ponen de manifiesto cuáles son las áreas en las que resulta prioritario establecer planes o aplicar estrategias preventivas, optimizando así los recursos.

Para este tipo de análisis se han analizado los 18 defectos habituales en esta parte del Informe de vigilancia epidemiológica. Los datos sobre los que se ha basado el análisis se muestran en las [Tablas 5 a 10](#), que comparten la misma estructura, incluyendo 3 defectos

en cada una de ellas. Así, para cada defecto se puede observar la frecuencia registrada en cada Autonomía y para el total del ECEMC en los tres períodos de tiempo considerados. Se ha aplicado, por una parte, la *prueba de tendencia lineal* para estudiar la evolución temporal de la frecuencia en cada área considerada (análisis horizontal de los datos), y por otra parte, la *prueba de homogeneidad geográfica*, para comparar la frecuencia registrada en las distintas áreas en cada período analizado (análisis vertical de los datos). Los resultados estadísticamente significativos de la prueba de tendencia aparecen señalados con asteriscos a la derecha de la frecuencia registrada en 2010, mientras que los resultados significativos de los que se deduce heterogeneidad geográfica aparecen marcados con un signo “+” en la parte inferior de la columna de datos de cada defecto y período.

Tabla 5. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía	4,54	0,73	0,00 *	3,78	2,38	0,00 *	1,01	0,40	0,86
Aragón	—	0,59	0,00	—	2,05	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias	3,89	0,24	0,00 *	1,94	0,94	0,00	1,94	0,00	0,00 *
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	5,29**	13,42	1,41	0,00 *	0,00	0,00	0,00
Canarias (b)	0,00	0,00	0,00	3,21	2,11	0,00	6,43	0,26	0,00 *
Cantabria	—	0,00	0,00	—	1,74	0,00	—	0,19	0,00
Castilla-La Mancha ...	5,08	1,05	0,00 *	4,14	2,47	0,00 *	1,32	0,52	0,00 *
Castilla y León	4,36	1,13	0,00 *	4,76	2,33	1,19 *	1,39	0,45	1,19
Cataluña	5,61	0,42	0,00 *	5,89	1,81	0,00 *	1,68	0,23	0,00 *
Com. Valenciana	3,54	0,39	0,00 *	2,53	1,54	0,00	0,51	0,50	0,00
Extremadura	1,89	0,95	0,00	2,84	1,20	0,00	0,95	0,26	0,00
Galicia	4,28	0,86	0,00 *	5,99	2,77	0,00 *	1,71	0,35	0,00 *
La Rioja	6,28	0,32	0,00 *	5,49	0,96	14,66	0,78	0,32	0,00
Com. de Madrid	4,81	0,88	0,00 *	3,21	2,09	1,75	1,60	0,66	0,00
Región de Murcia	7,08	0,82	0,00 *	8,85	3,37	0,00 *	1,77	0,59	0,00
Com. Foral Navarra ..	3,85	0,31	— *	7,07	1,53	— *	0,64	0,92	—
País Vasco	5,05	0,49	0,00 *	4,27	2,56	0,00	0,78	0,33	0,00
Andorra	—	0,00	—	—	0,00	—	—	0,00	—
TOTAL	4,65	0,69	0,23 *	4,73	2,21	0,34 *	1,28	0,42	0,23 *
Chi ² (k-1):	8,53	32,27	44,04	18,58	38,04	48,09	11,50	15,88	6,93
p < 0,05:	—	+	+	—	+	+	—	—	—

* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

Las **frecuencias globales de cada defecto** figuran en la parte inferior de las **Tablas 5 a 10**, en la línea de “Total”. No se ha registrado ningún incremento de la frecuencia global, y para 15 de los 18 defectos (todos salvo la *hidrocefalia*, la *anotia/microtia* y la *gastrosquisis*), lo que se ha observado es un descenso estadísticamente significativo. Los descensos objetivados son atribuibles, fundamentalmente, y como ya se ha explicado, al impacto de la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que se detecta el defecto estudiado u otros a los que se asocia el mismo. Puede llamar la atención que en el análisis reflejado en la **Tabla 6**, el descenso de la frecuencia de *hidrocefalia* no sea significativo, puesto que en el análisis de la distribución temporal año a año (**Gráficas 1**) sí se concluyó que tal descenso secular era significativo. Esto es debido a que la evolución de la frecuencia de este defecto ha seguido tendencias antagónicas a lo largo del tiempo, como se aprecia en la **Gráfica 1** correspondiente, con un incremento tras el período basal, seguido de un descenso posterior, por lo que al agrupar los datos en períodos amplios como el período intermedio considerado en la **Tabla 6**, esas tendencias quedan diluidas al efectuar el cálculo de la frecuencia global en dicho período.

Tabla 6. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Hidrocefalia			Anoftalmía o Microftalmía			Anotia/Microtia (c)		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía	4,28	3,07	0,00 *	2,52	1,21	0,86	1,51	1,37	2,59
Aragón	—	3,22	0,00	—	1,17	0,00	—	2,34	0,00
P. de Asturias	3,89	3,77	5,52	1,94	1,18	0,00	0,00	0,71	0,00
Islas Baleares (a)	4,47	2,47	5,29	0,00	0,70	0,00	0,00	2,47	0,00
Canarias (b)	3,21	5,15	9,32	6,43	1,72	3,11	0,00	0,92	3,11
Cantabria	—	3,09	0,00	—	0,58	0,00	—	1,35	0,00
Castilla-La Mancha ..	2,64	4,19	2,43	2,82	1,91	0,81	1,69	1,61	3,24
Castilla y León	3,57	4,48	4,75	4,17	2,72	2,38	2,38	1,53	3,56
Cataluña	4,21	3,89	1,96	0,84	0,79	0,98	2,24	1,30	0,00
Com. Valenciana	3,04	3,03	1,76	3,54	1,32	0,88 *	1,01	1,05	0,88
Extremadura	3,78	3,01	0,00	5,67	1,20	0,00 *	1,89	1,29	2,60
Galicia	4,50	2,42	0,00 *	1,28	1,38	0,00	1,50	1,30	0,00
La Rioja	3,92	0,96	0,00	0,78	0,00	0,00	0,78	1,29	0,00
Com. de Madrid	4,81	3,74	6,99	4,01	2,04	3,49	1,60	1,16	0,00
Región de Murcia	2,66	3,06	1,85	0,00	1,80	0,00	2,66	1,80	0,00
Com. Foral Navarra ..	3,85	3,05	—	3,21	0,92	—	2,57	1,53	—
País Vasco	4,47	3,55	0,00	1,36	0,99	0,00	1,94	1,57	4,93
Andorra	—	5,01	—	—	0,00	—	—	2,51	—
TOTAL	3,87	3,50	2,53	2,46	1,49	1,03 *	1,78	1,42	1,72
Chi ² (k-1):	4,85	31,66	20,60	30,25	48,77	8,79	6,24	14,37	12,80
p<0,05:	-	+	-	+	+	-	-	-	-

* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

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

Tabla 7. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Fisura paladar			Labio leporino ± fisura paladar			Hernia diafragmática		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía	3,78	4,28	2,59	8,06	4,16	0,86 *	2,52	1,21	0,00 *
Aragón	—	4,10	0,00	—	3,52	0,00	—	0,88	0,00
P. de Asturias	1,94	5,65	0,00	5,83	5,89	0,00	9,72	1,18	0,00 *
Islas Baleares (a)	0,00	5,28	0,00	4,47	3,52	2,64	0,00	0,35	0,00
Canarias (b)	3,21	3,83	3,11	9,64	5,41	12,43	3,21	1,58	3,11
Cantabria	—	4,05	0,00	—	6,17	18,05	—	0,58	0,00
Castilla-La Mancha ..	7,16	4,79	2,43 *	4,52	5,24	2,43	2,82	1,35	0,81 *
Castilla y León	3,77	4,14	5,94	8,33	5,39	2,38 *	3,77	2,21	0,00 *
Cataluña	3,93	4,91	3,93	8,14	5,23	4,91	1,96	1,90	0,98
Com. Valenciana	4,05	3,31	0,88	3,54	4,13	4,40	2,02	0,88	0,00
Extremadura	6,62	4,99	7,79	5,67	4,82	5,19	3,78	1,38	0,00 *
Galicia	6,64	3,63	0,00 *	5,14	4,32	4,46	1,93	1,73	0,00
La Rioja	7,06	1,93	0,00 *	5,49	4,50	14,66	3,92	1,29	0,00
Com. de Madrid	4,41	2,92	1,75	7,22	5,17	3,49	2,01	0,99	0,00
Región de Murcia	5,31	4,16	3,70	7,97	5,61	0,00	2,66	1,80	0,00
Com. Foral Navarra ..	3,21	3,97	—	7,07	3,97	—	5,78	2,14	— *
País Vasco	6,61	4,45	7,39	6,22	4,62	0,00	2,14	1,57	2,46
Andorra	—	2,51	—	—	0,00	—	—	0,00	—
TOTAL	5,20	4,17	2,99 *	6,49	4,92	3,22 *	2,80	1,45	0,46 *
Chi ² (k-1):	18,04	25,70	13,91	14,48	18,75	23,75	21,11	28,73	12,03
p<0,05:	-	-	-	-	-	-	-	+	-

* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

Tabla 8. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Atresia/estenosis de esófago			Atresia/estenosis de ano/recto			Agenesia renal bilateral		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía	3,78	1,66	0,00 *	2,77	2,14	0,86	0,00	0,20	0,00
Aragón	—	1,76	5,33	—	0,59	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias	1,94	3,06	0,00	7,77	1,41	0,00 *	1,94	0,47	0,00
Islas Baleares (a)	4,47	2,47	0,00	8,95	2,47	7,93	0,00	0,00	0,00
Canarias (b)	12,85	3,30	0,00 *	0,00	2,38	3,11	0,00	0,13	0,00
Cantabria	—	1,74	0,00	—	0,77	0,00	—	0,00	0,00
Castilla-La Mancha ..	1,88	2,21	2,43	3,01	1,98	1,62	0,19	0,30	0,00
Castilla y León	2,58	1,93	2,38	2,38	2,21	0,00	0,99	0,62	0,00
Cataluña	2,81	1,39	0,98	2,81	1,90	0,98	1,12	0,37	0,00
Com. Valenciana	1,52	1,21	0,00	1,01	1,43	0,88	0,51	0,17	0,00
Extremadura	0,95	2,06	0,00	1,89	2,58	0,00	0,95	0,34	0,00
Galicia	1,28	2,33	0,00	2,78	2,77	4,46	0,43	0,17	0,00
La Rioja	0,78	0,96	0,00	7,06	0,64	14,66 *	0,78	0,00	0,00
Com. de Madrid	2,81	1,43	0,00	0,40	1,60	0,00	0,00	0,28	0,00
Región de Murcia	0,89	1,72	0,00	2,66	2,31	0,00	0,89	0,51	0,00
Com. Foral Navarra ..	4,50	1,83	—	2,57	2,14	—	0,64	0,61	—
País Vasco	1,55	1,73	0,00	1,55	2,14	0,00	0,78	0,16	0,00
Andorra	—	2,51	—	—	0,00	—	—	0,00	—
TOTAL	2,30	1,83	0,80 *	2,54	1,99	1,26 *	0,58	0,30	0,00 *
Chi²(k-1):	30,81	26,98	15,85	29,52	24,57	30,16	11,56	20,09	0,00
p<0,05:	+	-	-	+	-	+	-	-	-

* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

Tabla 9. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Onfalocel			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (c)		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía	0,50	0,89	0,00	1,26	0,32	0,86	0,50	0,04	0,00 *
Aragón	—	1,17	5,34	—	0,00	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias	0,00	0,71	0,00	1,94	0,00	0,00 *	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,35	0,00	4,47	0,00	0,00 *
Canarias (b)	0,00	0,79	3,11	0,00	2,51	3,11	0,00	0,00	0,00
Cantabria	—	0,58	0,00	—	0,39	0,00	—	0,00	0,00
Castilla-La Mancha ..	2,45	0,94	0,00 *	0,38	0,45	0,81	0,19	0,15	0,00
Castilla y León	2,58	1,08	1,19 *	0,40	0,34	0,00	0,40	0,17	0,00
Cataluña	0,28	0,56	0,00	0,56	0,37	0,00	0,00	0,23	0,00
Com. Valenciana	0,00	0,61	0,00	0,51	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	1,55	5,19	0,00	0,52	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	0,95	0,00	0,64	0,61	0,00	0,21	0,26	0,00
La Rioja	3,14	0,32	0,00 *	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Com. de Madrid	1,20	0,72	1,75	0,00	0,22	0,00	0,00	0,28	0,00
Región de Murcia	2,66	0,90	0,00	0,00	0,74	0,00	0,00	0,16	0,00
Com. Foral Navarra ..	1,28	0,92	—	1,28	0,00	— *	0,64	0,00	—
País Vasco	2,53	0,41	0,00 *	0,58	0,58	0,00	0,78	0,00	0,00 *
Andorra	—	0,00	—	—	0,00	—	—	0,00	—
TOTAL	1,70	0,82	0,69 *	0,55	0,46	0,34	0,34	0,11	0,00 *
Chi²(k-1):	21,66	20,09	25,59	11,16	92,24	10,88	19,99	19,35	0,00
p<0,05:	-	-	-	-	+	-	-	-	-

* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

(c) Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

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

Tabla 10. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Reducción de extremidades			Síndrome de Down			Hipospadias		
	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010	1980-1985	1986-2009	2010
Andalucía	6,80	5,01	3,45	15,37	12,07	14,67	12,35	13,81	21,57
Aragón	—	4,69	0,00	—	9,38	5,33	—	7,03	10,67
P. de Asturias	5,83	6,36	0,00	23,32	10,59	16,57	33,04	16,72	16,57 *
Islas Baleares (a)	8,95	2,47	5,29	4,47	9,86	0,00	22,37	17,61	0,00 *
Canarias (b)	12,85	5,81	3,11	12,85	8,71	12,43	16,07	7,26	3,11
Cantabria	—	5,01	0,00	—	9,84	0,00	—	26,81	0,00
Castilla-La Mancha ..	7,34	6,78	4,87	15,63	11,64	8,92 *	19,02	15,46	18,66
Castilla y León	5,95	7,77	2,38	14,68	11,06	8,32 *	11,51	14,75	10,69
Cataluña	8,14	5,14	2,95 *	16,55	7,68	2,95 *	22,44	16,76	11,79 *
Com. Valenciana		3,86	5,28	10,63	6,45	6,16	19,23	10,20	5,28 *
Extremadura	0,95	6,11	5,19	15,13	9,46	7,79	17,02	18,24	7,79
Galicia	8,13	3,72	0,00 *	12,63	7,09	4,46 *	20,12	13,23	4,46 *
La Rioja	11,77	2,57	14,66 *	12,55	7,40	0,00	24,32	18,97	29,33
Com. de Madrid	5,22	5,61	3,49	16,45	11,89	5,24 *	15,65	11,34	19,21
Región de Murcia	7,97	5,21	0,00 *	22,13	11,60	5,55 *	16,82	17,17	9,25
Com. Foral Navarra ..	8,99	7,93	—	14,78	15,56	—	28,91	13,12	— *
País Vasco	7,19	5,69	0,00	13,60	8,25	0,00 *	18,07	7,34	12,32 *
Andorra	—	5,01	—	—	0,00	—	—	10,03	—
TOTAL	7,11	5,49	3,33 *	14,78	10,04	7,23 *	18,10	14,25	12,40 *
Chi ² (k-1):	16,30	57,49	11,24	14,66	98,61	23,08	45,02	220,16	30,53
p<0,05:	—	+	—	—	+	—	+	+	+

* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2010, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2010, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

En cuanto al **análisis temporal por Comunidades Autónomas**, en las Tablas 5 a 10 se puede comprobar que los descensos globales de la frecuencia, observados para la mayoría de los defectos considerados, son también significativos en muchas Comunidades. Sin embargo, también se ha detectado un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia de *anencefalia* en las Islas Baleares (Tabla 5). Dicho incremento es atribuible al nacimiento de 2 casos en 2010, que proceden de 2 hospitales distintos, la Fundación Hospital de Manacor y el Hospital Son Llatzer de Palma de Mallorca, que son los que en el momento actual participan en el ECEMC desde esa Comunidad. En una revisión detallada de las historias de dichos casos, no se ha encontrado ningún denominador común que pudiera considerarse relacionado con el defecto en las Islas Baleares, y más específicamente en la isla de Mallorca. Por otra parte, entre las fechas de nacimiento de ambos casos transcurrieron 6 meses, y además la frecuencia registrada no difiere significativamente de la global del ECEMC, ni de la registrada en esa Comunidad en el año anterior.

Por lo que se refiere al **análisis de homogeneidad geográfica por periodos**, en general, se aprecia una tendencia progresiva a la homogeneización de las frecuencias, ya que mientras en periodos previos se observaba más heterogeneidad geográfica (ya analizada en informes previos²), la distribución territorial en el año 2010 sólo ha resultado ser significativamente heterogénea para *anencefalia*, *espina bífida*, *atresia/estenosis de ano/recto*, e *hipospadias*.

— Por lo que respecta a la *anencefalia* (Tabla 5), la heterogeneidad detectada en 2010 es atribuible a la frecuencia relativamente elevada en las Islas Baleares en dicho año. Allí nacieron los dos únicos casos con el defecto registrados en el ECEMC en 2010, y a los que se ha hecho referencia más arriba. En principio, y salvo que en el informe de vigilancia del próximo año se obtengan otros indicios, se considera que la concurrencia de estos casos muy posiblemente se deba a factores estocásticos.

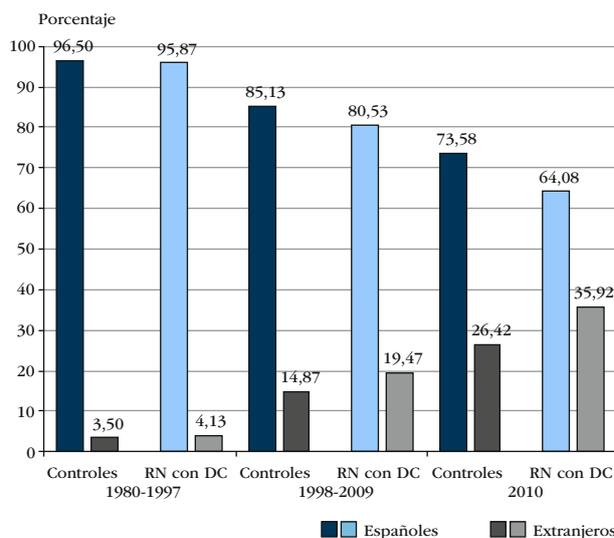
- En relación con la *espina bífida* (Tabla 5), la heterogeneidad observada en 2010 es debida a la frecuencia relativamente elevada que se registró en La Rioja, como consecuencia del nacimiento de un solo caso con el defecto en esa Comunidad, lo que podría considerarse dentro de la normalidad. Más aún si consideramos que como la frecuencia ha disminuido tanto en nuestro país, en cuanto nace algún caso, la frecuencia se dispara y genera la heterogeneidad mencionada.
- En cuanto a la *atresia/estenosis de ano/recto*, su distribución por Comunidades resultó ser heterogénea en 2010 debido a las frecuencias relativamente elevadas registradas en las Islas Baleares y La Rioja (aunque ninguna de ellas difiere significativamente de la global del ECEMC en el mismo año). En las Islas Baleares nacieron 3 casos en 2010, clínicamente distintos, y procedentes de dos hospitales diferentes, y no se ha encontrado en sus historias ningún factor común que pudiera considerarse relacionado con el origen del defecto en esa Comunidad. En La Rioja únicamente nació un caso, y su ocurrencia puede considerarse dentro de las oscilaciones normales de la frecuencia, dado además el reducido número de nacimientos controlados en esa Autonomía.
- Por lo que se refiere al *hipospadias*, se ha podido comprobar que la heterogeneidad geográfica detectada en 2010 viene determinada, fundamentalmente, por la frecuencia relativamente baja registrada el pasado año en la Comunidad Valenciana, habiéndose descartado que pudiera haber en dicha Autonomía un subregistro de las formas menores del defecto (hipospadias balánico). Por otra parte, también parece haber influido en esa heterogeneidad la elevada frecuencia registrada en 2010 en Andalucía, que además es superior a la observada en esa Comunidad en 2009, y que se produjo en base al nacimiento de un mayor número de casos con hipospadias balánico, todos de etnia blanca y con el defecto aislado (no asociado a otros DC). Al revisar minuciosamente sus historias, no se ha encontrado ningún denominador común que pudiera aportar indicios de causalidad. Las frecuencias más elevadas se registraron en 3 hospitales de diferentes áreas: Hospiten Estepona, el Hospital de Montilla, y el Hospital San Juan de la Cruz, de Úbeda. Este hallazgo se mantendrá bajo especial vigilancia hasta la emisión del siguiente informe.

6. Análisis de la procedencia y etnia de los padres

Está claro que la inmigración y la entrada de población de diferentes etnias en España ha sido un hecho muy destacable en los últimos años. Hay que tener en cuenta, además, que esos grupos étnicos tienen un mayor riesgo para defectos congénitos que la población autóctona de etnia blanca¹⁷⁻²⁰, hecho en el que podrían influir tanto factores genéticos como ambientales, determinados por las características socio-sanitarias y culturales de muchos de esos grupos étnicos. Es por ello por lo que en el ECEMC se viene vigilando la posible influencia de la inmigración y de las diferentes etnias sobre la frecuencia de los DC al nacimiento.

En la **Gráfica 4** se puede observar la distribución porcentual de los progenitores de los recién nacidos registrados en el ECEMC (por una parte para los casos con DC y por otra para los controles), clasificados como españoles o extranjeros, según su país de procedencia, en 3 períodos de tiempo. Tanto entre los casos como entre los controles, el *porcentaje de progenitores de procedencia extranjera* ha aumentado a lo largo del tiempo de forma estadísticamente significativa. Dicho porcentaje se ha multiplicado por 7,55 entre los controles y por 8,70 entre los casos, desde el período 1980-1997 hasta el año 2010. En los tres períodos considerados, el porcentaje de padres de procedencia extranjera es superior entre los casos que entre los controles, y esa diferencia ha ido incluso en aumento con el tiempo. Así, en 2010, el 35,92% de los padres de los casos con DC y el 26,42% de los padres de los controles eran de procedencia extranjera. Todo ello viene a confirmar que esa población de procedencia extranjera tiene un mayor riesgo para DC, sobre el que es necesario investigar para tratar de establecer las medidas preventivas más adecuadas.

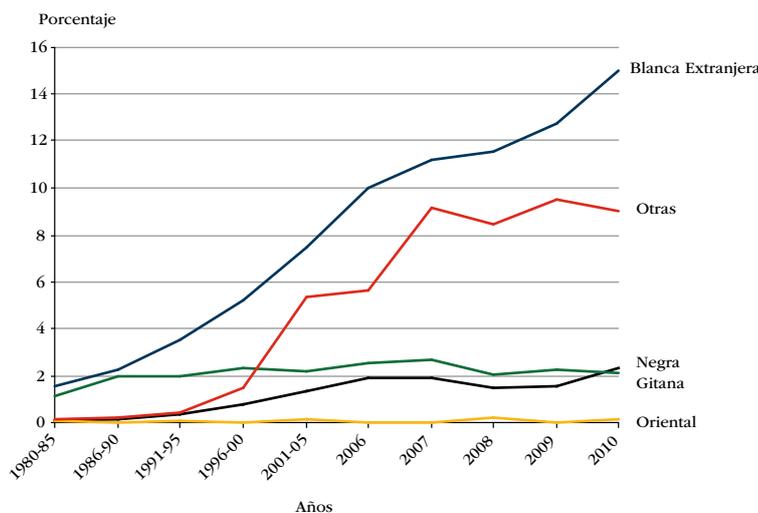
Gráfica 4. Distribución según país de procedencia de los padres de los RN con DC y controles del ECEMC en tres periodos de tiempo



Controles: $\chi^2_{TEND} = 1.817,83$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -1.139,53$

RN con DC: $\chi^2_{TEND} = 2.806,25$ $p < 0,000001$ $b(0/000) = -1.547,87$

Gráfica 5. Distribución secular de los controles del ECEMC por etnias diferentes a la blanca autóctona



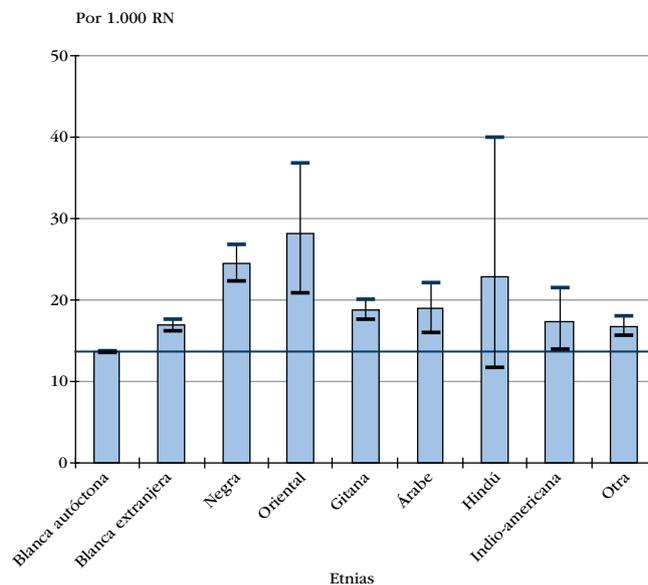
Etnia	χ^2_{TEND}	b (0/000)	p
Blanca extranjera	863,19	152,30	$p < 0,000001$
Negra	179,92	26,95	$p < 0,000001$
Oriental	0,28	0,34	No significativa
Gitana	21,90	15,48	$p < 0,000001$
Otras	1.166,49	122,75	$p < 0,000001$

En la Gráfica 5 se ha representado la evolución temporal del porcentaje de controles del ECEMC por grupos étnicos diferentes del grupo de etnia blanca autóctona (que es el mayoritario). Como se puede apreciar, en 2010 el grupo más numeroso fue el de etnia blanca procedente del extranjero. Atendiendo a los resultados de los análisis de tendencia que figuran al pie de la gráfica, todos los grupos, salvo el oriental, han experimentado un

incremento estadísticamente significativo a lo largo del tiempo, si bien, al estar analizando datos sobre nacimientos hospitalarios, en cierta medida ese incremento también podría reflejar en parte la progresiva incorporación de estos grupos al sistema sanitario en nuestro país.

En la **Gráfica 6** se ha representado la frecuencia de RN con DC en los distintos grupos étnicos, y su intervalo de confianza al 95%. Se ha considerado el grupo de etnia blanca autóctona como grupo de comparación, para lo cual se ha trazado una línea horizontal al nivel de la frecuencia registrada en dicho grupo. Como se puede apreciar, todos los grupos, salvo el hindú, tienen una frecuencia significativamente superior a la observada en la etnia blanca autóctona, como consecuencia de la influencia de factores genéticos, socio-sanitarios o culturales, o una interacción de todos estos factores, y es importante conocerlos bien como primer paso para el establecimiento de las medidas preventivas más eficaces.

Gráfica 6. Prevalencia de RN con DC en las distintas etnias (intervalo de confianza al 95%) período: 1980-2010



COMENTARIO FINAL

El impacto que tienen los defectos congénitos sobre la salud de las personas afectadas y sus familias, y globalmente sobre la sociedad en su conjunto, es muy considerable. Así, además de la morbilidad que muchos de ellos llevan asociada, cabe citar los datos oficiales más recientes en relación con el número de defunciones por defectos congénitos ocurridas en España. De acuerdo con los datos publicados por el INE (Instituto Nacional de Estadística), 2,31 de cada mil defunciones ocurridas en España en 2009, entre un total de 384.933 defunciones, fueron debidas a defectos congénitos (considerados éstos como la causa básica de la defunción)²⁴. Además, de las 383 defunciones ocurridas hasta la edad de 1 año, el 43,08% fueron debidas a defectos congénitos. Por tanto, es clara la necesidad de investigar sobre estas patologías y sus causas, para promover el establecimiento de medidas de prevención primaria en relación con las mismas. Hay autores que lo han expresado de forma muy clara²⁵: *Para las generaciones futuras, es esencial que identifiquemos las causas de modo que se puedan establecer programas efectivos de salud pública y prevención*. Para dicha investigación, los registros de defectos congénitos son herramientas de gran utilidad. La Comisión Europea, en su Comunicación: “Rare diseases: Europe’s challenge” subraya la importancia estratégica de los registros de pacientes en el campo de las Enfermedades Raras, indicando que se deberían apoyar los esfuerzos de colaboración para establecer y

mantener la recogida de datos²⁶. En relación con los defectos congénitos, son muchos los esfuerzos conjuntos que se vienen realizando¹⁰⁻¹³ creando sinergias entre distintos grupos, reuniendo datos para estudios amplios sobre defectos congénitos poco o muy poco frecuentes²⁷⁻³⁴, favoreciendo el desarrollo en acciones conjuntas, como la “EUROCAT Joint Action 2011-2013” recientemente puesta en marcha (financiada por el *Public Health Programme 2008-2013 of the European Commission*), y estableciendo unas redes de colaboración y comunicación que son fundamentales en el estudio de las Enfermedades Raras en general, y los defectos congénitos en particular. El ECEMC participa en todas esas actividades desde hace más de tres décadas y media, y constituye un referente en el estudio de las frecuencias de los defectos congénitos en España, entre otros aspectos de la investigación sobre estas patologías. Su base de datos, tras la larga trayectoria y experiencia del grupo tiene un valor incalculable, y la gran plasticidad y capacidad de adaptación a los nuevos retos que se han ido planteando en este campo, han hecho de este amplio grupo de profesionales que participan en el ECEMC (véase la Sección VIII de este Boletín) un equipo excepcional que trabaja por la prevención de los defectos congénitos.

REFERENCIAS

1. Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid, 2003. (ISSN 0210-3893).
2. Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Informe de Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos registrados por el ECEMC en el período 1980-2009. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2010;V(9):68-100. Acceso: http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.PDF
3. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2005;V(4):62-85. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf
4. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Demografía y Población: Movimiento Natural de la Población. Año 2009: Resultados definitivos. 2011; Acceso: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e301/nacim/a2009/10/&file=02006.px&type=pcaxis&L=0>
5. Wynne JW, Harris J, Bentley S, Stierman L. California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP). Investigating clusters of birth defects: A systematic approach. 1999; Acceso: <http://www.cdph.ca.gov/programs/mcah/Documents/MO-InvestigationBirthDefectsClusters.pdf>
6. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for Investigating Clusters of Health Events. MMWR 1990;39(RR-11):1-16. Acceso: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001797.htm>
7. Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA. Public Health Response to reports of clusters. Am J Epidemiol. 1990;132(1 Suppl):S14-22.
8. Washington State Department of Health Guidelines for Investigating Clusters of Chronic Disease and Adverse Birth Outcomes. 2007; Acceso: <http://www.doh.wa.gov/EHSPHL/Epidemiology/NICE/publications/ClusterProtocol.pdf>
9. EUROCAT-Cluster Advisory Service. Cluster Investigation Protocols, 2011; Acceso: <http://www.eurocat-network.eu/clustersandtrends/clusteradvisoryservice/clusterinvestigationprotocols>
10. ICBDSR web page. 2011; Acceso: <http://www.icbdsr.org>
11. ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2010 with data for 2008. Ed. ICBDSR. Roma, 2011. Acceso: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2010.pdf>
12. EUROCAT Working Group. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey, 2002.
13. EUROCAT web page. 2011; Acceso: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
14. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Situación actual en España sobre el diagnóstico etiológico en fetos procedentes de abortos por defectos congénitos. Directrices para un protocolo mínimo. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2009;V(8):18-23. Acceso: http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

15. Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E. Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Progr Obstet Ginecol.* 2000;43:403-409.
16. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2010. Ed. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid, 2011. Acceso: http://www.msp.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/docs/IVE_2010.pdf
17. Martínez-Frías ML. Malformaciones Congénitas en la Población Gitana: Estudio Epidemiológico en un grupo de la Población Española. Documentos 38/93. Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalías. Madrid, 1993.
18. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Prevalence of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. *J Med Genet* 1992; 29:483-486.
19. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol.* 2010;V(9):20-42. Acceso: http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.PDF
20. Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr.* 1998;48:395-400.
21. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Estudio de la prevalencia de recién nacidos con anoftalmía/microftalmía en España (1980-1993). *Prog Diagn Pren.* 1995;7:211-222.
22. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez L, López Grondona F, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Grupo de trabajo de REPIER. Evolución secular y por comunidades autónomas de la frecuencia de síndrome de Down al nacimiento en hijos de madres jóvenes. *Progr Obstet Ginecol.* 2007; 50(2):67-80.
23. Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L. Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. *Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol.* 2004;70:75-81.
24. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Defunciones según causa de muerte. Acceso: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>
25. Olshan AF, Hobbs CA, Shaw GM. Discovery of genetic susceptibility factors for human birth defects: an opportunity for a national agenda. *Am J Med Genet Part A.* 2011;155:1794-1797.
26. Aymé S, Kole A, Rodwell C. RDTF Report on Patient registries the field of rare diseases: Overview of the issues surrounding the establishment, governance and financing of academic registries, June 2011. Acceso: <http://www.eucerd.eu/EUCERD/upload/file/RDTFReportRegistriesJuly2011.pdf>
27. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bakker MK, Bianca S, Bianchi F, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Martínez-Frías ML. Amelia: A multi-center descriptive epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:288-304.
28. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bianca S, Bianchi F, Botto LD, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Martínez-Frías ML. Phocomelia: A worldwide descriptive epidemiologic study in a large series of cases from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:305-320.
29. Botto LD, Feldkamp ML, Amar E, Carey JC, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, de Walle HEK, Halliday J, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Marengo LK, Martínez-Frías ML, Merlob P, Morgan M, Muñoz LL, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Mastroiacovo P. Acardia: Epidemiologic findings and literature review from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:262-273.
30. Feldkamp ML, Botto LD, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianca S, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Csáky-Szunyogh M, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Merlob P, Morgan M, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Siffel C, Carey JC. Cloacal exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:333-343.
31. Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, Da Graça Dutra M, Feldkamp M, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry B, Marengo LK, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P, Métneki J, Morgan M, Pierini A, Rissman A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Arteaga-Vázquez J. Conjoined twins: A worldwide collaborative epidemiological study of the International

- Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:274–287.
32. Orioli IM, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianchi F, Canfield MA, Clementi M, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Morgan M, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Castilla EE. Cyclopia: An epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:344–357.
33. Orioli IM, Amar E, Arteaga-Vázquez J, Bakker MK, Bianca S, Botto LD, Clementi M, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Leoncini E, López-Camelo JS, Li Z, Lowry RB, Marengo L, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P, Morgan M, Pierini A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Castilla EE. Sirenomelia: An epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:358–373.
34. Siffel C, Correa A, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianca S, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Marengo LK, Mastroiacovo P, Morgan M, Mutchinick OM, Pierini A, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Olney RS. Bladder exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011;157:321–332.