

M. L. Martínez-Frías¹
J. Gómez-Ullate²
C. Valdor³
E. Bermejo⁴

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

Frequency of neural tube defects and Down syndrome in newborn infants. Meaning of the data corrected and uncorrected by the voluntary interruptions of gestation after the prenatal diagnosis of those congenital defects

¹ ECEMC y Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

² Servicio de Neonatología. Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Santander

³ Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Santander

⁴ ECEMC. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Correspondencia:

Dra. M. L. Martínez-Frías
ECEMC
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
28040 Madrid
E-mail: luisama@eucmos.sim.ucm.es

Fecha de recepción: 26/4/00

Aceptado para publicación: 11/7/00

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. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:403-409.

RESUMEN

Fundamento: Las frecuencias de defectos congénitos en recién nacidos se ven fuertemente afectadas por las interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) tras el diagnóstico prenatal de malformaciones. Por consiguiente, no nos informan de cuál es la frecuencia basal de los defectos congénitos en nuestro medio. Para ello se necesita calcular esa frecuencia en períodos en los que no sea posible la realización de IVE. Ciertos registros de base poblacional calculan la frecuencia basal

sumando las IVE a los recién nacidos con el mismo defecto congénito. Nosotros consideramos que este método no es correcto porque sobrevalora las cifras de frecuencia, dado que algunos casos habrían sido abortos espontáneos si no se hubieran detectado prenatalmente.

Material y métodos: Hemos utilizado los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) correspondientes al Hospital Marqués de Valdecilla de Santander para analizar las frecuencias al

404 nacimiento de defectos del tubo neural (DTN) y de síndrome de Down en 1998. Además, como disponemos de las frecuencias basales en nuestra población, corrigiendo las frecuencias de los defectos estudiados con la inclusión de los abortos provocados por esos defectos congénitos tras el diagnóstico prenatal, calculamos la fracción que habría sido un aborto espontáneo si no se hubiera efectuado una IVE.

Resultados: El análisis muestra el impacto del diagnóstico prenatal en la frecuencia al nacimiento de los dos defectos estudiados, siendo mucho mayor en los casos de síndrome de Down en hijos de mujeres mayores de 34 años. Además obtenemos la fracción de casos que habrían sido abortos espontáneos si no se les hubiera detectado con el diagnóstico prenatal y realizado la IVE. Los resultados muestran que el número de abortos espontáneos en los embarazos con síndrome de Down es mucho mayor que en los de DTN.

Conclusiones: Utilizar la suma de recién nacidos con defectos congénitos más las IVE con los mismos defectos congénitos para calcular las frecuencias basales o poblaciones de dichos defectos implica obtener unas cifras sobrevaloradas de las frecuencias reales al nacimiento. Utilizar estas cifras para el asesoramiento a las familias es sobreestimar los riesgos. Igualmente ocurriría si las utilizáramos para cuantificar el problema en nuestra población o efectuar cálculos de genética poblacional. La sobrevaloración es diferente para los distintos defectos congénitos, ya que va a depender de la capacidad de aborto espontáneo de cada defecto congénito.

PALABRAS CLAVE

Defectos congénitos; Malformaciones; DTN; síndrome de Down; Frecuencia; Prevalencia; Diagnóstico prenatal; Interrupción voluntaria del embarazo.

ABSTRACT

Background: The frequencies of congenital defects in newborn infants are strongly influenced by

voluntary interruptions of gestation (VIG) after the prenatal diagnosis of malformations. Therefore, these frequencies are not informative with respect to the base frequency of congenital defects at birth in our population. This has to be calculated in periods during which it is not possible to perform a VIG. Certain population-based registries calculate the base frequency by adding the number of VIG to the newborn infants with the same congenital defect. We consider that this method is not correct because is an overestimate of the frequency, given that some cases would have been spontaneous abortions if they had not been prenatally detected.

Material and methods: We have used the data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) coming from the Marqués de Valdecilla Hospital of Santander, to analyze the frequencies at birth of neural tube defects (NTD) and Down syndrome in 1998. Moreover, as we have the base frequencies in our population, after correcting the frequencies of the studied defects by including the VIG due to the prenatal diagnosis of those defects, we have calculated the proportion of cases that would have been spontaneous abortions if a prenatal diagnosis had not been performed.

Results: The analysis shows the impact of the prenatal diagnosis on the frequency at birth of the two studied defects, being much higher in the cases of Down syndrome born to mothers older than 34 years. Moreover, we have obtained the proportion of cases that would have been spontaneous abortions if they had not been prenatally detected and a VIG had not been performed. The results show that the number of spontaneous abortions among the cases of Down syndrome is much bigger than among those with NTD.

Conclusions: Adding the number of newborn infants with congenital defects to the number of VIG with the same defects to calculate the base frequency of these defects at birth implies to obtain an overestimate of the real frequencies. Using these figures to inform the families is also an overestimate of the risks. The same would occur if we used them to quantify the problem in our population or to make calculations for population genetics. The overestimate is different for the diverse congenital defects, because it depends on the

proportion of spontaneous abortions among cases with each congenital defect.

KEY WORDS

Congenital defects; Malformations; NTD; Down syndrome; Frequency; Prevalence; Prenatal diagnosis; Voluntary interruption of gestation.

INTRODUCCIÓN

Como ya mostramos en trabajos anteriores^(1,2), el impacto que tienen las interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) tras el diagnóstico prenatal sobre la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento es importante y tiene diferente intensidad en las distintas comunidades autónomas. Debido, por tanto, a esa alteración, las cifras de frecuencia al nacimiento van a ser sólo de utilidad para el cálculo de los recursos asistenciales y sociales que se deben prever para la atención de los niños que van a nacer con los distintos defectos congénitos. Sin embargo, la frecuencia basal de los defectos congénitos, que es la que nos informa de su impacto en nuestra población y la que se debe utilizar para informar de los riesgos a las familias, es necesario calcularla en períodos en los que no haya existido la posibilidad de realizar una IVE. Esto, como se ha mostrado en un reciente trabajo⁽²⁾, es lo que ha podido realizar el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), ya que inició su funcionamiento en 1976. No obstante, los programas de registro de defectos congénitos de ámbito poblacional que incluyen la información sobre las IVE⁽³⁾ calculan las frecuencias basales sumando a los recién nacidos malformados con cada defecto, aquellas IVE provocadas por el mismo defecto. Nosotros consideramos que este método no es correcto ya que sobrevalora las frecuencias debido a que algunos de los casos que se detectaron por el diagnóstico prenatal habrían sido abortos espontáneos si no se los hubiera detectado. Y la sobrevaloración de las frecuencias al nacimiento va a estar en función a la capacidad de aborto espontáneo que tenga cada defecto.

El objetivo de este trabajo es, utilizando los datos del ECEMC, mostrar estos aspectos y cuantificar la fracción de casos con los defectos congénitos estudiados que habrían sido abortos espontáneos si no se los hubiera detectado con el diagnóstico prenatal. Es decir, cuanti-

ficar la sobrevaloración de las frecuencias cuando sumamos las IVE a los recién nacidos. Para ello vamos a analizar las cifras de frecuencia de DTN y síndrome de Down en el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander porque disponemos de la información de los abortos realizados en el hospital y porque la cobertura que suponen los nacimientos de este hospital sobre el total de nacimientos de Cantabria es superior al 73%⁽⁴⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos utilizado los datos del ECEMC, que es un programa de investigación clinicoepidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos^(5,6). El ECEMC está basado en un sistema de registro de niños recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de la información en tipo caso-control. Esto significa que por cada niño malformado que nace en cualquiera de los hospitales colaboradores se selecciona un control que es el siguiente nacimiento del mismo sexo que el malformado que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente malformaciones. Todos los niños nacidos en 80 hospitales distribuidos por todas las comunidades autónomas son examinados por pediatras que colaboran con el ECEMC recogiendo la información especificada en unos protocolos propios que son comunes para todos y siguiendo una estricta metodología. Los recién nacidos son examinados durante los 3 primeros días de vida y se seleccionan como casos aquellos que presentan algún defecto mayor o menor detectado durante este período mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para cada caso y su control se recogen los mismos datos. Los pediatras, o bien los obstetras que también participan en el estudio, entrevistan a las madres de los casos y controles para obtener la información que contemplan los protocolos del ECEMC sobre la historia obstétrica y familiar, exposiciones durante el embarazo, etc., hasta completar un total de más de 300 datos por cada niño. La información se complementa con el cómputo mensual de los nacimientos ocurridos en el hospital distribuidos por sexo. Éste constituye el denominador para el cálculo de las frecuencias. En algunos hospitales también se registran las IVE por malformaciones congénitas.

El presente estudio abarca el período comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 1985 para el cálculo de las frecuencias basales utilizando todos

406 los datos del ECEMC, ya que en ese período no existía posibilidad legal de realizar una IVE. Además durante estos años la frecuencia de los diferentes defectos congénitos fue estable y no difería entre las Comunidades Autónomas (CC. AA.). Por tanto, esa frecuencia basal puede ser asumida en cualquier lugar y tiempo.

El total de nacimientos controlados en el período basal es de 382.394 recién nacidos vivos más muertos. De ellos, 8.488 niños (2,22%) presentaron defectos congénitos identificables durante los 3 primeros días de vida. Durante el año 1998 nacieron 2.817 niños en el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, más 20 IVE, de las cuales cuatro fueron por DTN y cinco por síndrome de Down. Consideramos síndrome de Down sólo los que presentan la trisomía libre y excluimos los mosaicos y los debidos a translocación.

RESULTADOS

En la **figura 1** mostramos que la frecuencia basal de DTN en nuestro país es de 10,43 por 10.000 recién nacidos. Por tanto, en ausencia de factores modificadores, la frecuencia de DTN que esperamos encontrar en cualquier momento y lugar es la frecuencia basal. Esto implica que esa es la frecuencia que esperamos encontrar en Santander en 1998. En la misma

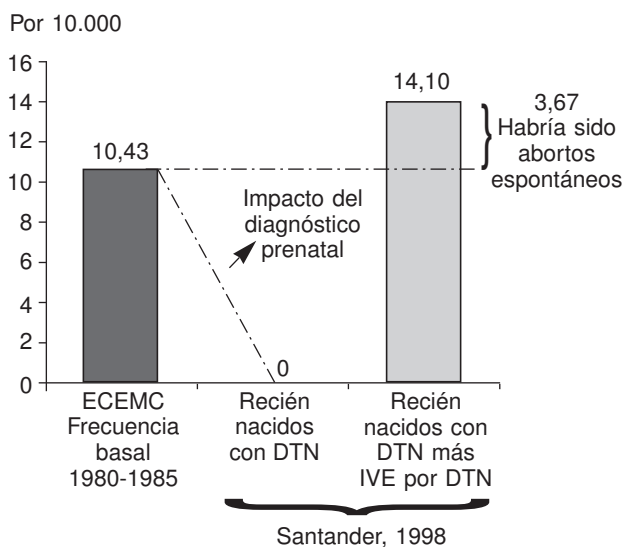


Figura 1. Defectos del tubo neural (DTN).

figura mostramos que la frecuencia al nacimiento de los DTN en 1998 en el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander fue cero porque no nació ningún niño con estos defectos. Esta bajada tan importante nos indica el gran impacto del diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos en este hospital. Sin embargo, hubo cuatro casos de IVE por DTN, lo que sobre un total de 2.837 recién nacidos más las IVE da una frecuencia de 14,10 por 10.000, que es superior a la frecuencia basal. Si no hubiera existido el diagnóstico prenatal y no se hubiera realizado ninguna IVE, la frecuencia de DTN en 1998 debería haber sido similar a la basal. Por consiguiente, la diferencia entre la frecuencia que obtenemos al considerar las IVE y la que hubiéramos tenido si no hubiera existido la posibilidad legal de las IVE es de un 3,67 por 10.000. Esta diferencia corresponde a los casos de DTN que hubieran sido abortos espontáneos y, por tanto, a la cuantificación de la sobrevaloración de la frecuencia al nacimiento cuando sumamos las IVE a los recién nacidos.

En la **figura 2** mostramos los mismos datos pero para el síndrome de Down. Podemos observar que el impacto del diagnóstico prenatal (cuantificado en 7,34 por 10.000, que es la diferencia entre la frecuencia basal y la frecuencia en recién nacidos) es menor que en los DTN, posiblemente debido a los

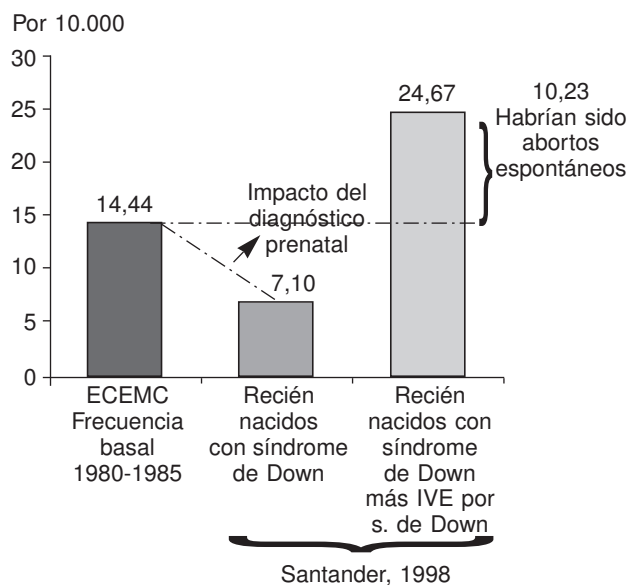


Figura 2. Síndrome de Down.

casos correspondientes a madres jóvenes, grupo en el que no es tan claro el diagnóstico prenatal de síndrome de Down, ya que los programas de diagnóstico prenatal suelen estar enfocados al grupo de madres añosas. La diferencia de frecuencia basal de síndrome de Down con la ofrecida en un trabajo anterior⁽²⁾ se debe a que en aquel trabajo consideramos todos los tipos de síndrome de Down, incluyendo las translocaciones y mosaicos, que han sido excluidos en este trabajo. En la figura 2 observamos que cuando sumamos a los recién nacidos con el síndrome los casos sometidos a una IVE, la frecuencia pasa a ser 24,67 por 10.000 en lugar de la basal, que es de 14,44 por 10.000. La diferencia entre estas dos cifras, que es de 10,23 por 10.000, nos indica los casos que habrían sido abortos espontáneos si no se hubieran detectado prenatalmente. Sin embargo, estos datos están influidos por la edad materna, y deben ser diferentes en distintos grupos de edad de la madre. Por ello, y también con objeto de confirmar plenamente que la bajada de las frecuencias en recién nacidos es en función a las IVE tras el diagnóstico prenatal (que se realiza, esencialmente, en mujeres con más de 34 años), en las figuras 3 y 4 mostramos los mismos datos, pero en dos estratos de edad materna. En la figura 3 se muestran los casos de síndrome de Down de mujeres con menos de 35 años. Como podemos observar, las frecuencias de los tres grupos (frecuencias basales, frecuencias en

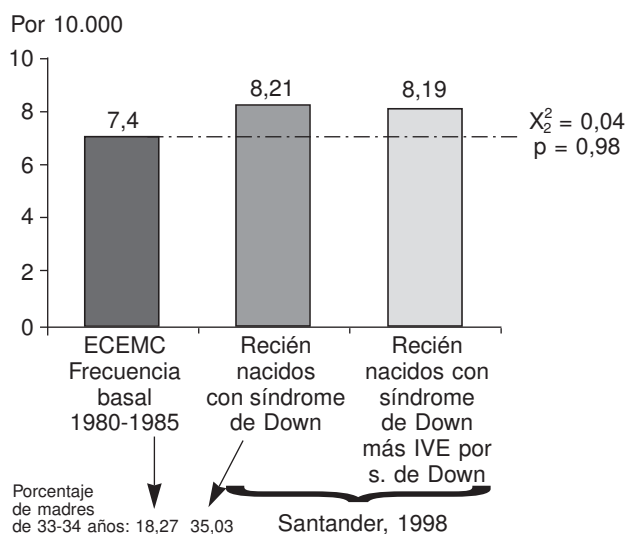


Figura 3. Síndrome de Down en madres con edad < 35 años.

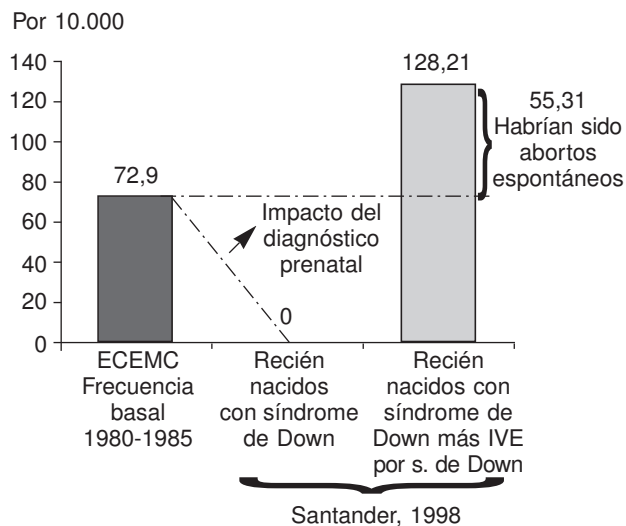


Figura 4. Síndrome de Down en madres con edad > 34 años.

recién nacidos y frecuencias en recién nacidos más IVE) son similares, no existiendo entre ellas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,98$). El ligero incremento que se observa en Santander en 1998 se debe a que el grupo de mujeres con 33-34 años es mayor en este año que en el período basal, y este grupo tiene un riesgo para síndrome de Down ligeramente superior que el del grupo con menos de 33 años. Esto lo podemos apreciar en la parte inferior de la figura donde se indica que el porcentaje de madres de 33-34 años en el período basal era del 18,27%, mientras que en Santander en 1998 es del 35,05%. Lo importante de esta figura es que muestra que, como era de esperar para madres jóvenes, no existe impacto del diagnóstico prenatal. En la figura 4, que corresponde a las mujeres con más de 34 años, observamos el gran impacto del diagnóstico prenatal. De hecho no se produjo ningún nacimiento de niños con síndrome de Down en 1998 en este grupo de mujeres en Santander, pero se produjeron cinco IVE por diagnóstico prenatal de síndrome de Down. Por tanto, si observamos la última columna podemos apreciar que la frecuencia que obtenemos al sumar las IVE a los recién nacidos es de 128,21 por 10.000, que es muy superior a la basal para este grupo de edad materna, que es de 72,9 por 10.000. Por tanto, un 55,31 por 10.000 habrían sido abortos espontáneos si no hubiera existido el diagnóstico prenatal. Podemos apreciar que la capacidad de ser abortado espontáneamente un

408 feto con síndrome de Down es superior a la de los que tienen DTN.

DISCUSIÓN

El ECEMC, que es un programa de ámbito nacional, comenzó a funcionar en 1976 considerando sólo recién nacidos vivos, pero en enero de 1980 se incluyeron los recién nacidos muertos. Por tanto, es el único programa de nuestro país que puede calcular las frecuencias basales de defectos congénitos en recién nacidos. Por consiguiente, aquellas cifras obtenidas durante el período comprendido entre 1980 y 1985, que habían mostrado ser constantes a lo largo de los años y no diferir entre las comunidades autónomas, las consideramos como frecuencias basales en nuestro país⁽²⁾, ya que en ese período no existía la posibilidad legal de hacer una IVE. Por tanto, las variaciones observadas a partir de 1985 deben ser interpretadas como debidas al impacto de las IVE.

Algunos registros de base poblacional suelen calcular cuales serían las cifras de frecuencia al nacimiento, o frecuencia basal al nacimiento, sumando a los recién nacidos malformados las IVE por defectos congénitos. Sin embargo, este sistema sobrevalora las frecuencias dado que algunas de las gestaciones afectadas que han sido objeto de una IVE habrían terminado en un aborto espontáneo si no se hubieran detectado mediante el diagnóstico prenatal. En el presente trabajo hemos cuantificado esa sobrevaloración para dos tipos de defectos congénitos, los DTN y el síndrome de Down, y encontramos que la sobrevaloración de las frecuencias es muy importante en el caso del síndrome de Down. Esto es así porque la capacidad para que se aborte espontáneamente un embarazo es diferente en los distintos tipos de defectos congénitos. De los dos tipos estudiados, es mayor en el síndrome de Down. Esto es

ampliamente conocido ya que se acepta que hasta el 80% de las gestaciones con trisomía 21 terminan en abortos espontáneos⁽⁷⁾, siendo mayor en los estados de prerreconocimiento y en los períodos muy precoces de la gestación. Como es lógico, el número de abortos que hemos cuantificado como que hubieran sido espontáneos habría sido superior en los momentos más precoces de la gestación. Si hubiéramos podido hacer el estudio por semanas de gestación teniendo en cuenta las diferentes técnicas de diagnóstico prenatal hubiéramos observado que la frecuencia era mayor en las etapas más precoces de la gestación y menor en las más tardías. Por tanto, nuestros resultados sobre la fracción de IVE por síndrome de Down que hubieran sido abortos espontáneos se refieren al promedio de todos los tipos de técnicas y de semanas de gestación entre aquellas en las que se efectúa el diagnóstico prenatal.

Es importante tener presentes estos datos, ya que si las cifras calculadas sumando los abortos a los recién nacidos las utilizáramos para el asesoramiento a las familias estaríamos sobreestimando los riesgos. Esto podría dar lugar a que se tomaran ciertas decisiones para las que no existe un claro fundamento. Igualmente ocurriría si las utilizáramos para cuantificar el problema en nuestra población o efectuar cálculos de genética poblacional. El estudio de las frecuencias de defectos congénitos es importante, pero siempre que tengamos claro el significado de las cifras obtenidas en base al lugar, momento y metodología seguida para su estimación⁽²⁾.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha realizado en parte con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo y en parte con una ayuda de la Fundación 1000 para la investigación sobre defectos congénitos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Martínez-Frías ML, Bermejo E. Impacto del diagnóstico prenatal sobre la frecuencia al nacimiento de los defectos del tubo neural en España. *Prog Diag Prenatal* 1995;6:397-406.
- 2 Martínez-Frías ML, Bermejo E. Frecuencia basal de defectos congénitos en nuestro país y su evolución en el tiempo: utili-

dad y significado de las distintas cifras de frecuencia. *Med Clín* 1999;113:459-62.

- 3 Salvador Peral J, García Miñaur S, Caballín Fernández MR, Mosquera Tenreiro C, Baena Díez N, García López E, et al. Registros poblacionales de defectos congénitos en España. *An Esp Pediatr* 1998; 48:575-82.

Martínez-Frías M. L., 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 corregidos y no corregidos por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos

- 4 Bermejo Sánchez E, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. Bol ECEMC. Rev Dismor Epidemiol 1999;4:35-103.
- 5 Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. Am J Med Genet 1995;56:374-81.
- 6 Martínez-Frías ML. Manual operacional del ECEMC. En: Martínez-Frías, Bermejo, eds. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 1995.
- 7 James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. Am J Clin Nutr 1999;70:495-501.