

María Luisa Martínez-Frías^{a,b}
Eva Bermejo^a
J. Mendioroz^a
Elvira Rodríguez-Pinilla^a
Grupo Periférico del ECEMC*
Grupo de Trabajo de REpIER**

^aCentro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. España. ^bProfesora. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Los miembros del Grupo Periférico ECEMC* y del Grupo de Trabajo REpIER** se referencian al final del artículo.

Correspondencia:

Dra. M.L. Martínez-Frías.
Directora del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC).
Instituto de Salud Carlos III.
Silesio Delgado, 4-6, Pabellón 6.
28029 Madrid. España.
Correo electrónico: mlmartinez.frias@isciii.es

Fecha de recepción: 24/5/05

Aceptado para su publicación: 30/11/05

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El conocimiento de la frecuencia de los distintos defectos congénitos a lo largo del tiempo y en las diferentes comunidades autónomas es importante, no sólo para cuantificar la magnitud del problema y planificar los recursos necesarios, sino para disponer de sistemas de vigilancia y analizar el impacto de las diversas actuaciones sanitarias. El objetivo de este trabajo ha sido analizar comparativamente en las 11 comunidades autónomas que participan en la REpIER (Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras) las frecuencias de 6 tipos de defectos congénitos.

Sujetos y métodos: Se han utilizado los datos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) correspondientes a las 11 autonomías que participan en la REpIER (Andalucía, Aragón, Canarias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Cataluña, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana, Extremadura, La Rioja y el

Análisis comparativo de las frecuencias de ciertos defectos congénitos y su evolución secular en 11 comunidades autónomas

221

Comparative analysis of the frequencies of diverse congenital birth defects and their time trends in 11 autonomous communities in Spain

Principado de Asturias), en el período 1980-2003. El ECEMC es un programa de investigación clínico-epidemiológico acerca de las causas de los defectos congénitos, estructurado como un sistema permanente de registro, con un diseño de tipo caso-control y de base hospitalaria. Los defectos estudiados han sido: anencefalia; espina bífida; labio leporino, con o sin fisura del paladar; sólo fisura del paladar; defectos por reducción de extremidades, y síndrome de Down en hijos de mujeres con más de 34 años. Para el análisis de la tendencia temporal en cada autonomía se ha utilizado la prueba de tendencia lineal (χ^2 con 1 grado de libertad) y la χ^2 con k-2 grados de libertad para detectar desviaciones de la linealidad.

Resultados: La distribución temporal de las frecuencias no es igual para todos los defectos estudiados ni en todas las comunidades. La mayor concordancia entre las 11 autonomías estudiadas se observa para la disminución secular del síndrome de Down en madres de más de 34 años, que es significativa en 8 comunidades. La anencefalia

222 disminuye significativamente en 6 autonomías, y en otras 2 no se registró ningún caso. La espina bífida muestra descensos estadísticamente significativos en 6 circunscripciones autonómicas. La distribución secular de las frecuencias de los otros 3 tipos de malformaciones estudiadas no presenta tendencias significativas en la mayoría de las autonomías.

Conclusiones: Desde que hay en España la posibilidad legal de realizar una interrupción voluntaria del embarazo tras la detección prenatal de anomalías, se observa un claro descenso de las frecuencias al nacimiento de los defectos para los que es posible el diagnóstico prenatal. Dicho descenso no ha sido igual en todas las comunidades, ni en lo que se refiere a su comienzo ni en cuanto a su intensidad, lo que puede estar poniendo de manifiesto, entre otros factores, diferencias en cuanto a la atención sanitaria.

PALABRAS CLAVE

Defectos congénitos. Prevalencia. Comunidades autónomas. ECEMC. REpIER.

ABSTRACT

Background and objective: Knowledge of the frequency of the distinct congenital defects over time in the various Autonomous Communities in Spain is important, not only to quantify the scope of the problem and to plan the necessary resources, but also to have surveillance systems and analyze the impact of the diverse health interventions. The aim of this study was to analyze the comparative frequencies of 6 types of congenital defect in the 11 Autonomous Communities participating in the Epidemiological Network on Rare Disease Research (REpIER).

Subjects and methods: We analyzed data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) corresponding to the 11 Autonomous Communities participating in REpIER (Andalusia, Aragon, the Canary Islands, Cantabria, Castilla-La Mancha, Catalonia, the Autonomous Community of Madrid, the

Autonomous Community of Valencia, Extremadura, La Rioja, and the Principality of Asturias) from 1980 to 2003. The ECEMC is a clinical-epidemiological research program on the causes of congenital defects, structured as a permanent registration system with a case-control design. The program is hospital-based. The defects studied were anencephaly, spina bifida, cleft lip with or without cleft palate, cleft palate only, limb reduction defects, and Down syndrome in infants born to mothers aged 34 years or older. To analyze the time trends in each Autonomous Community, the lineal trend test (chi-square with 1 degree of freedom) and chi-square with k-2 degrees of freedom to detect deviations from linearity were used.

Results: The time trend of the frequencies was not the same for all the defects studied or for all the Autonomous Communities. The highest concordance between the 11 Autonomous Communities analyzed was observed in the decreasing secular trend for Down syndrome in infants born to mothers aged 34 years or older, which was statistically significant in 8 Autonomous Communities. The frequency of anencephaly significantly decreased in 6 Autonomous Communities, and in a further 2 no cases were registered. The frequency of spina bifida significantly decreased in 6 Autonomous Communities. The secular distribution of the frequencies of the other 3 types of malformations studied showed no significant trends in most of the regions.

Conclusions: Since pregnancy terminations after prenatal detection of anomalies became legal in Spain, the frequency of prenatally diagnosable birth defects has clearly decreased. This decrease has not been equal in all the regions. Differences were found in the time the decreases began and in their intensity, which may reveal, among other factors, differences in health care.

KEY WORDS

Congenital birth defects. Prevalence. Autonomous Communities. ECEMC. REpIER.

INTRODUCCIÓN

Los análisis epidemiológicos acerca de la frecuencia de los niños que nacen con malformaciones no sólo cuantifican la magnitud del problema, sino que, si se dispone de un sistema de vigilancia de esas frecuencias, se pueden detectar variaciones debidas a factores desconocidos, producidas como consecuencia de la aplicación de ciertas medidas sanitarias o de cualquier otra índole. El conocimiento de las alteraciones de las frecuencias es de gran importancia, tanto para valorar el impacto de las actuaciones sanitarias como para la planificación de los recursos necesarios que se deben destinar, en cada momento y lugar, a la asistencia y la atención social de las personas afectadas¹⁻³.

En nuestro país funciona, desde el año 1976, la Red del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), una de cuyas actividades viene siendo la vigilancia temporoespacial de la frecuencia de malformaciones congénitas^{2,4}.

En el año 2003, se inició la actividad de la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REPIER), con la participación de 11 comunidades autónomas y del grupo del ECEMC, como grupo especial para la investigación acerca de las malformaciones congénitas (como enfermedades raras que son). En este trabajo se presentan los resultados obtenidos al analizar comparativamente las frecuencias de 6 tipos de defectos congénitos en esas 11 comunidades.

SUJETOS Y MÉTODOS

Para este estudio se han utilizado los datos del ECEMC correspondientes a las 11 comunidades autónomas participantes en la REPIER (Andalucía, Aragón, Canarias, Cantabria, Castilla La-Mancha, Cataluña, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana, Extremadura, La Rioja y Principado de Asturias). El ECEMC es un programa de investigación clínico-epidemiológica acerca de las causas de los defectos congénitos, que está estructurado con un diseño de tipo caso-control y de base hospitalaria⁵⁻⁸. El ECEMC constituye en sí mismo, desde sus inicios en abril de 1976, una red temática de investigación multicéntrica, multidisciplinaria y translacional acerca de defectos y malformaciones congénitas, que se organizó en

2 grupos generales. El grupo *periférico*, que está constituido por pediatras, neonatólogos y ginecólogos de 85 hospitales distribuidos por todas las comunidades autónomas. Este grupo es el encargado de identificar los recién nacidos con defectos y/o malformaciones (los casos) y seleccionar como control de cada caso al siguiente recién nacido que tenga el mismo sexo y no tenga defectos congénitos. Tanto para los casos como para los controles, se recogen alrededor de 311 datos, mediante unos protocolos que son comunes para todos los participantes en el ECEMC, y siguiendo una metodología estandarizada y consensuada. El segundo grupo, el *coordinador*, que está localizado en Madrid, es también multidisciplinario, y está integrado por expertos en dismorfología, genética clínica y citogenética, epidemiología y teratología clínica, y cuenta con el soporte logístico de informáticos y bioestadísticos. El personal del grupo coordinador codifica y verifica la información, la procesa y la analiza desde un punto de vista epidemiológico, estudia los casos tanto con un enfoque clínico como citogenético y, junto con el grupo periférico, realiza el diagnóstico de los niños malformados⁴.

Dado que el grupo del ECEMC inició la recogida de los datos en el año 1976, en este trabajo se ha podido analizar la evolución secular de la frecuencia de 6 defectos congénitos seleccionados en las 11 comunidades autónomas que, junto con el ECEMC, integran la REPIER. Los defectos seleccionados para su estudio han sido: anencefalia (incluyendo acráneos), espina bífida (todos los tipos de defectos del cierre del tubo neural, exceptuando anencefalia, encefalocele y espina bífida oculta), labio leporino con o sin fisura del paladar, sólo fisura del paladar, defectos por reducción de extremidades (de todo tipo de gravedad, desde ausencia completa de miembros hasta ausencia o hipoplasia de falanges) y síndrome de Down (SD) en hijos de madres con más de 34 años. Estos defectos se han seleccionado porque, debido a sus características, son los más adecuados para analizar el impacto del diagnóstico prenatal sobre sus frecuencias al nacimiento en las comunidades estudiadas. Unos, porque se detectan fácilmente durante el embarazo (anencefalia y SD en madres con más de 34 años); otros, por tener un nivel medio de detectabilidad prenatal (espina bífida y labio leporino), y los otros (fisura del paladar y reducción de extremidades) porque, aunque no son de los menos

224 frecuentes, son más difíciles de detectar prenatalmente. Conocer las diferencias, en cuanto a la posibilidad de diagnóstico prenatal de esos defectos, permitirá interpretar mejor las potenciales variaciones seculares que se observen en el global de los datos y entre las comunidades estudiadas.

Validación de los datos

Para evaluar la recogida de los datos, se hizo un análisis previo que comparaba el número de casos registrados en el ECEMC con ciertas malformaciones congénitas seleccionadas, con los casos registrados con los mismos defectos por esos mismos hospitales mediante los códigos del CMBD. Como el sistema CMBD codifica altas hospitalarias, se restringieron los casos a los que tenían 3 o 4 días de vida al alta. Para ello, se analizó la información de los años 2001 y 2002 en varios hospitales de Andalucía (Antequera, Cabra y La Línea) y los 2 de La Rioja. Los resultados mostraron que para los defectos graves había concordancia completa en el número de casos, aunque para otros tipos de defectos había discrepancias en cuanto al número. Éstas, aparte de los problemas que luego se comentan para La Rioja, se interpretaron como producidas por diferentes aspectos: primero, porque la recogida de ciertos defectos menores o leves es menos eficiente en el código CMBD; segundo, por posibles errores de la codificación en el CMBD (como microcefalia/macrocefalia, epispadias/hipospadias...), de la que no se efectúa una comprobación

como la que se lleva a cabo en el ECEMC, o, finalmente, porque en el CMBD se incluyen algunos niños ingresados nada más nacer, aunque el nacimiento ocurriera fuera del hospital, mientras que estos casos no se consideran en el ECEMC, que recoge sólo los que nacen físicamente en el hospital.

El período que se ha analizado es el comprendido entre enero de 1980 (que fue el momento en que se incluyó también la recogida de datos acerca de los niños recién nacidos muertos) y diciembre de 2003, aunque para el análisis de los datos se han considerado los 6 primeros años (de 1980 a 1985) agrupados en un solo período. La razón es que durante estos años no existía la posibilidad legal de interrumpir la gestación en España, por lo que las frecuencias al nacimiento constituyen nuestras frecuencias basales. Esto se confirmó porque, durante esos años, no se detectaron variaciones significativas a lo largo del tiempo ni por comunidades autónomas². Por ello, se consideró como período basal (o de referencia) para estudios acerca de frecuencias. Partiendo de la frecuencia del período basal, considerado como un solo estrato, se analizó la tendencia secular de las frecuencias de los defectos estudiados en períodos bienales. Con objeto de poder visualizar las tendencias en forma comparativa, se ha utilizado la misma escala en todas las gráficas.

En la tabla 1 se indica el tamaño total de la población de nacimientos controlados por el ECEMC de cada una de las 11 autonomías consideradas en este trabajo, en cada uno de los períodos que se van a estudiar, desde el momento en que alguno de sus

Tabla 1 Población de recién nacidos analizada en cada período y en cada una de las comunidades estudiadas

| Defectos congénitos | 1980-1985 | 1986-1987 | 1988-1989 | 1990-1991 | 1992-1993 | 1994-1995 | 1996-1997 | 1998-1999 | 2000-2001 | 2002-2003 | Total |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Andalucía | 39.681 | 15.902 | 17.390 | 16.124 | 18.023 | 23.152 | 23.808 | 20.341 | 19.184 | 18.372 | 211.977 |
| Aragón | – | 84 | 1.366 | 1.686 | 3.723 | 3.217 | 2.905 | 2.927 | 3.342 | 3.134 | 22.384 |
| Principado de Asturias | 5.146 | 2.624 | 2.434 | 4.693 | 4.702 | 4.132 | 3.840 | 3.393 | 3.295 | 2.999 | 37.258 |
| Canarias | 3.112 | 109 | 43 | 15.392 | 10.905 | 5.668 | 5.023 | 4.821 | 4.329 | 6.111 | 55.513 |
| Cantabria | – | – | 343 | 5.133 | 6.471 | 5.767 | 5.667 | 5.834 | 6.960 | 6.970 | 43.145 |
| Castilla-La Mancha | 53.101 | 17.134 | 20.318 | 26.055 | 25.737 | 22.757 | 19.913 | 20.721 | 23.720 | 21.653 | 251.109 |
| Cataluña | 35.646 | 12.325 | 17.075 | 19.258 | 13.065 | 16.938 | 17.815 | 19.991 | 19.978 | 19.195 | 191.286 |
| Comunidad Valenciana | 19.762 | 1.741 | 3.232 | 8.634 | 10.408 | 6.711 | 8.082 | 16.642 | 22.606 | 21.650 | 119.468 |
| Extremadura | 10.576 | 1.087 | 2.924 | 11.241 | 7.163 | 8.647 | 12.815 | 12.245 | 11.402 | 11.267 | 89.367 |
| La Rioja | 12.746 | 2.191 | – | 4.229 | 3.664 | 3.393 | 3.622 | 2.859 | 4.466 | 3.069 | 40.239 |
| Madrid | 24.925 | 8.626 | 6.101 | 9.874 | 10.470 | 12.838 | 23.117 | 26.108 | 24.936 | 29.171 | 176.166 |
| Total | 204.695 | 61.823 | 71.226 | 122.319 | 114.331 | 113.220 | 126.607 | 135.882 | 144.218 | 143.591 | 1.237.912 |

hospitales se incorporó al ECEMC. Las diferencias en los tamaños de las muestras se deben, por tanto, al número y tamaño de los hospitales que colaboran de cada comunidad estudiada y al tiempo que lo llevan haciendo. De hecho, todas las comunidades menos Cantabria y Aragón, colaboran con algún(os) hospital(es) desde el período anterior a la aprobación, en nuestro país, de la ley (en 1985) por la que dejó de ser punible la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) por defectos fetales (entre otros supuestos). Por otra parte, la colaboración de La Rioja tiene una particularidad que, sin duda, influye en sus resultados. Desde los inicios del ECEMC, participó el Hospital San Millán (que cubre la mayoría de los nacimientos de esta comunidad) aunque, posteriormente, la colaboración de ese hospital se interrumpió en forma intermitente. Además, en el año 2001 se incorporó el otro hospital de la comunidad con maternidad (Hospital de Calahorra), que es el único que ha colaborado en los últimos años. Por todo esto, aunque se presentan los resultados de La Rioja, no se analizan estadísticamente.

Para el cálculo de los denominadores del análisis de los casos con SD hijos de madres con más de 34 años, se utilizó la distribución de los controles registrados por el ECEMC cada año y en cada comunidad autónoma para hacer una extrapolación de los nacimientos totales controlados en cada autonomía y año. Esto es posible porque hace unos años se hizo una validación de los datos de la muestra de controles, para determinar si era representativa de la población general. Para ello, durante un cierto tiempo, se recogieron algunos datos (como edad materna, peso del recién nacido y edad gestacional, entre otros), para el total de los nacimientos de los hospitales del ECEMC. Es decir, para el total de nacimientos que se controlaban. Posteriormente, los resultados se compararon con los que se tenían en los controles para esas variables, y no mostraron diferencias significativas (datos no publicados). Por ello, se puede utilizar la muestra de las madres de los controles para hacer la extrapolación de las edades, y obtener la frecuencia de los niños con SD en madres con más de 34 años, sobre el total de nacimientos de madres de esa edad en cada período y comunidad.

Para el resto de malformaciones, al no estar relacionadas con la edad, se utilizaron todos los nacimientos controlados en cada comunidad y en cada período estudiado.

Para el análisis estadístico de las tendencias temporales, se ha utilizado el test de tendencia lineal (χ^2 con un grado de libertad). La hipótesis nula de este test establece que no existen diferencias de incremento o descenso entre los valores observados a lo largo del tiempo. Además, se calculó la χ^2 con K-2 grados de libertad para medir si hay desviación de la linealidad. Dado que en este trabajo se trató de analizar las tendencias seculares como consecuencia del impacto del diagnóstico prenatal, no se va a analizar si existen diferencias entre los años cuando no se observen tendencias.

En cada una de las gráficas se incluyen los valores del análisis de regresión lineal, o tendencia lineal (χ^2_1), el valor del test de hipótesis (p), y el sentido y valor promedio de la pendiente de la recta a la que se ajusta la distribución (representado por b). El valor absoluto de b informa acerca de la verticalidad de la tendencia, y la recta es más vertical cuanto mayor es el valor absoluto de b. Además, si este valor es negativo, indica que la tendencia es decreciente a lo largo del tiempo, y si es positivo indica que se está produciendo un incremento secular.

Se ha considerado el valor de $p < 5\%$ para rechazar la hipótesis nula. Para los análisis se han utilizado el paquete estadístico EPINFO (versión 6) y SABER (Statistical Analysis Blackbox for Epidemiology Research) (versión 1.4).

RESULTADOS

En la figura 1 se muestran las tendencias seculares de los 6 defectos estudiados, para el total del ECEMC (incluyendo todos los hospitales y todas las comunidades en cada bienio), partiendo del período basal. Es claro que esos 6 defectos congénitos muestran un descenso de la frecuencia a lo largo del tiempo que es estadísticamente muy significativo. Sólo para la fisura del paladar se produce una desviación significativa de la linealidad ($\chi^2_8 = 24,25$; $p = 0,002$). Además, también se puede observar que el inicio del descenso no se produce en el mismo tiempo en todos los defectos estudiados, y la anencefalia y el SD en hijos de madres con más de 34 años son los que empiezan a disminuir en el período inmediatamente posterior al año 1985.

Los resultados del análisis secular de cada uno de los 6 defectos, en cada una de las 11 comunidades,

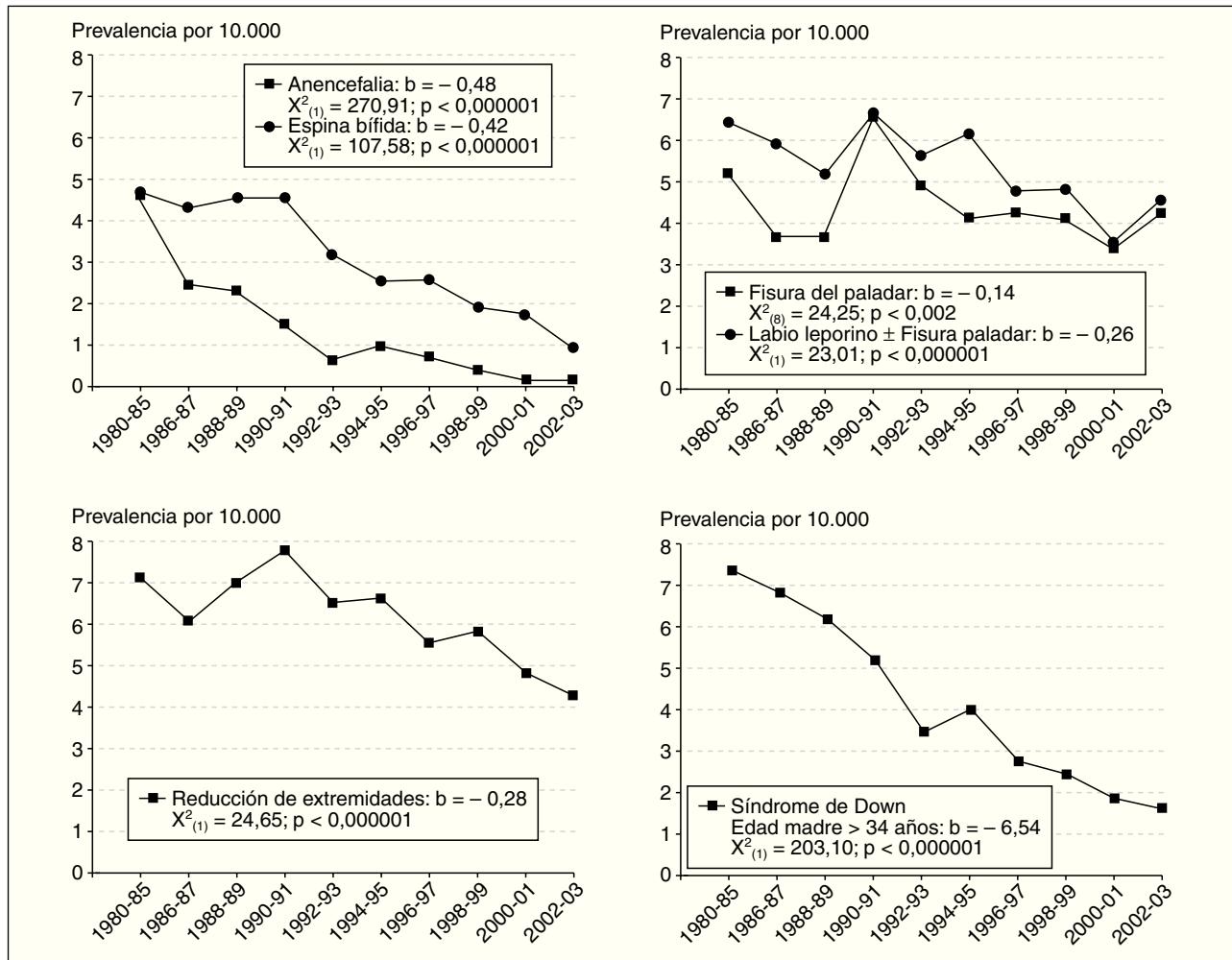


Figura 1. Distribución secular de las frecuencias de 6 defectos congénitos sobre el total del ECEMC. Período estudiado: 1980-2003.

se han representado en 6 figuras, una para cada uno de los defectos estudiados. Es importante destacar que, independientemente de que los valores sean o no estadísticamente significativos, se pueden producir desviaciones de la linealidad, bien porque existan diferencias reales entre los distintos períodos, o bien porque el total de nacimientos controlados en ciertos momentos sea menor. En cada figura se incluyen 6 gráficas con los datos de las comunidades para el defecto que se analiza en cada una de las figuras 2 a 7. En éstas queda claro que la distribución temporal de las frecuencias no es igual para todos los defectos ni en todas las comunidades.

De los defectos estudiados, la mayor concordancia entre las 11 comunidades se obtiene, de nuevo, para la disminución secular de la frecuencia de recién nacidos con SD en madres con edades de 35 años o más, que es estadísticamente significativa en 8 de las 10 comunidades que se han analizado, seguida de la disminución de la frecuencia al nacimiento de niños con anencefalia, que se observa en 6 comunidades y en 2 más para las que no se detectaron casos con este defecto en el período estudiado.

La tendencia secular para SD (fig. 2) es significativamente decreciente en todas las comunidades analizadas, menos en las de Aragón y Canarias. En

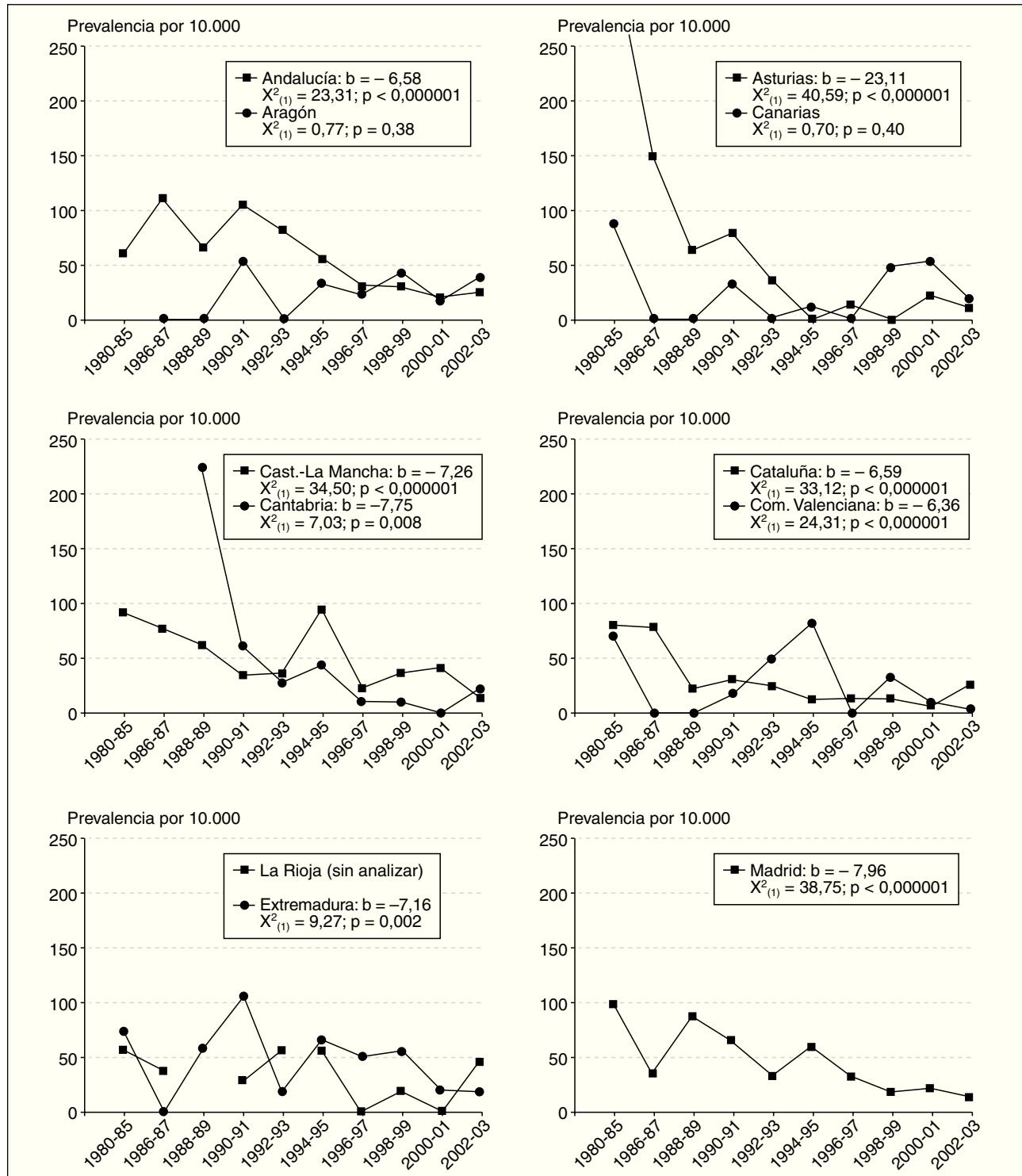


Figura 2. Análisis secular de frecuencia de recién nacidos con síndrome de Down con edad materna superior a 34 años en 11 comunidades autónomas. Período estudiado: 1980-2003.

otras, como Castilla-La Mancha, Cataluña y la Comunidad Valenciana, se produce una desviación de la linealidad ($\chi^2_8 = 19,71$, $p = 0,01$; $\chi^2_8 = 21,08$, $p = 0,007$, y $\chi^2_8 = 15,19$, $p = 0,04$, respectivamente), que ocurre, entre otros aspectos, por el período durante el que se tienen datos de la comunidad y como consecuencia del número de hospitales que colaboran en cada momento, que suele ser menor en los primeros períodos. Es interesante destacar, no obstante, que los valores promedios de la pendiente, expresados en tanto por 10.000 nacimientos, son negativos y muy parecidos en todas las comunidades, con la excepción del valor obtenido en el Principado de Asturias que tiene una magnitud entre 2,9 y 3,5 veces superior al observado en el resto de las comunidades. Pero también en esa comunidad se parte de una frecuencia que es mucho mayor que la observada en las otras regiones.

En cuanto a la anencefalia (fig. 3), las disminuciones son tan importantes y claras que en ninguna comunidad se produce desviación de la linealidad, y sólo 2 autonomías (Aragón y Extremadura) no muestran tendencias significativas. De nuevo, los valores de b (intensidad de la pendiente) son muy parecidos en todas las comunidades con tendencias decrecientes. Independientemente de la tendencia, es de destacar que Canarias y Cantabria no presentan ningún caso durante el período analizado, aunque extraña que en Canarias no haya ningún caso en todo el período incluido el basal, por lo que, aunque las muestras sean pequeñas, no se puede descartar que haya podido haber un subregistro.

La distribución de las frecuencias de los recién nacidos con espina bífida (fig. 4) presenta una disminución secular estadísticamente significativa en las 7 comunidades siguientes: Andalucía, Castilla-La Mancha, Cantabria, Cataluña, Comunidad Valenciana, Madrid y Aragón, aunque en esta última la tendencia muestra un valor de significación en el límite ($p = 0,07$), posiblemente porque el descenso se ha empezado a producir en los últimos años. Sólo en la Comunidad Valenciana se mide una desviación significativa de la linealidad ($\chi^2_8 = 25,93$, $p = 0,001$). Si se observan los valores de la pendiente, se puede apreciar que todas las b son negativas y que la de mayor valor absoluto (o mayor impacto) se presenta en Cantabria ($b = -0,95$).

La distribución secular de las frecuencias de los otros 3 tipos de malformaciones (labio leporino con

o sin paladar fisurado, sólo fisura del paladar y reducción de extremidades de cualquier tipo) no presenta tendencias significativas en la mayoría de las autonomías (figs. 5-7). Así, para la fisura del paladar (fig. 5), la única comunidad en la que se observa una tendencia estadísticamente significativa es el Principado de Asturias, que muestra una evolución lineal creciente a lo largo del tiempo ($b = +1,17$ por 10.000). Para el labio leporino con o sin paladar fisurado (fig. 6), sólo en 2 comunidades, Cataluña y Madrid, se observa una tendencia de disminución secular de sus frecuencias que empieza a partir del año 1995 y que es estadísticamente significativa.

Por último, el comportamiento secular de las frecuencias de los niños que nacen con reducción de partes de las extremidades (fig. 7) presenta oscilaciones temporales, y sólo en la comunidad de Asturias se observa una tendencia de descenso secular a partir del año 1991, que es estadísticamente significativa ($b = -1,17$, $p = 0,02$), aunque con desviación de la linealidad ($\chi^2_8 = 30,34$, $p = 0,0002$).

DISCUSIÓN

Uno de los aspectos importantes de toda política sanitaria es poder analizar las consecuencias y el impacto de las diferentes actuaciones que se van realizando. Esta valoración es necesaria para conocer su efecto sobre la salud y la eficacia de éstas, aparte del rendimiento que se obtiene desde el punto de vista meramente económico. Este tipo de análisis ofrece una información de utilidad puesto que posibilita la corrección de las deficiencias y las desviaciones de los objetivos, para que se pueda garantizar la igualdad de la acción sanitaria a toda la población. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, estos análisis son difíciles y largos ya que han de enfocarse con una proyección temporal y espacial. A pesar de ello, dada la descentralización sanitaria actual en España, y la necesidad de asegurar que haya equidad en el cuidado de la salud, es fundamental realizar estos análisis en una forma que permita la comparación entre las distintas circunscripciones autonómicas. Por ello, los estudios comparativos como el que hemos realizado, ofrecen una información de extraordinario valor sanitario.

La base de datos del ECEMC tiene las siguientes ventajas: corresponder a un sistema permanente de

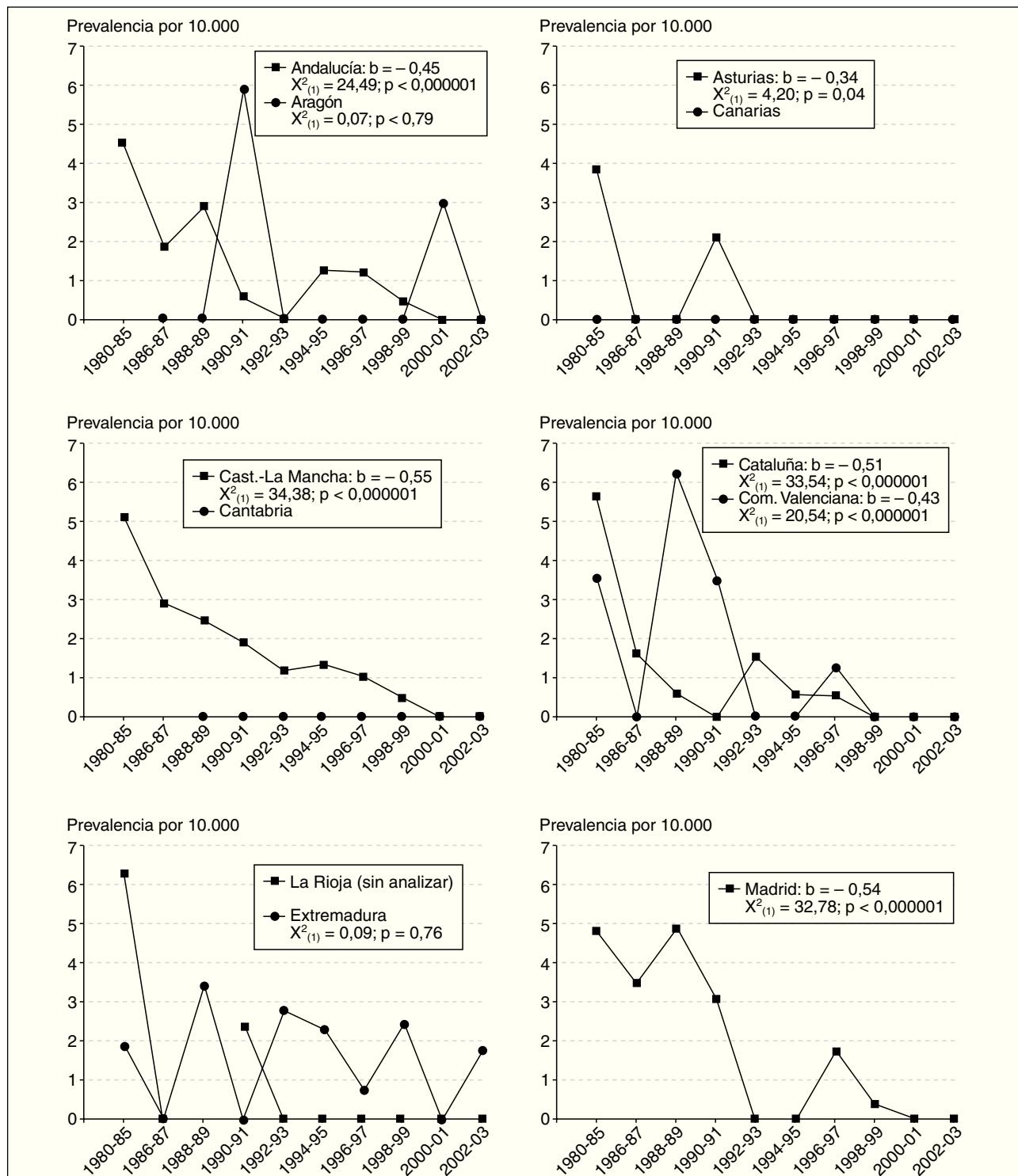


Figura 3. Análisis secular de la frecuencia de recién nacidos con anencefalia en 11 comunidades autónomas. Período estudiado: 1980-2003.

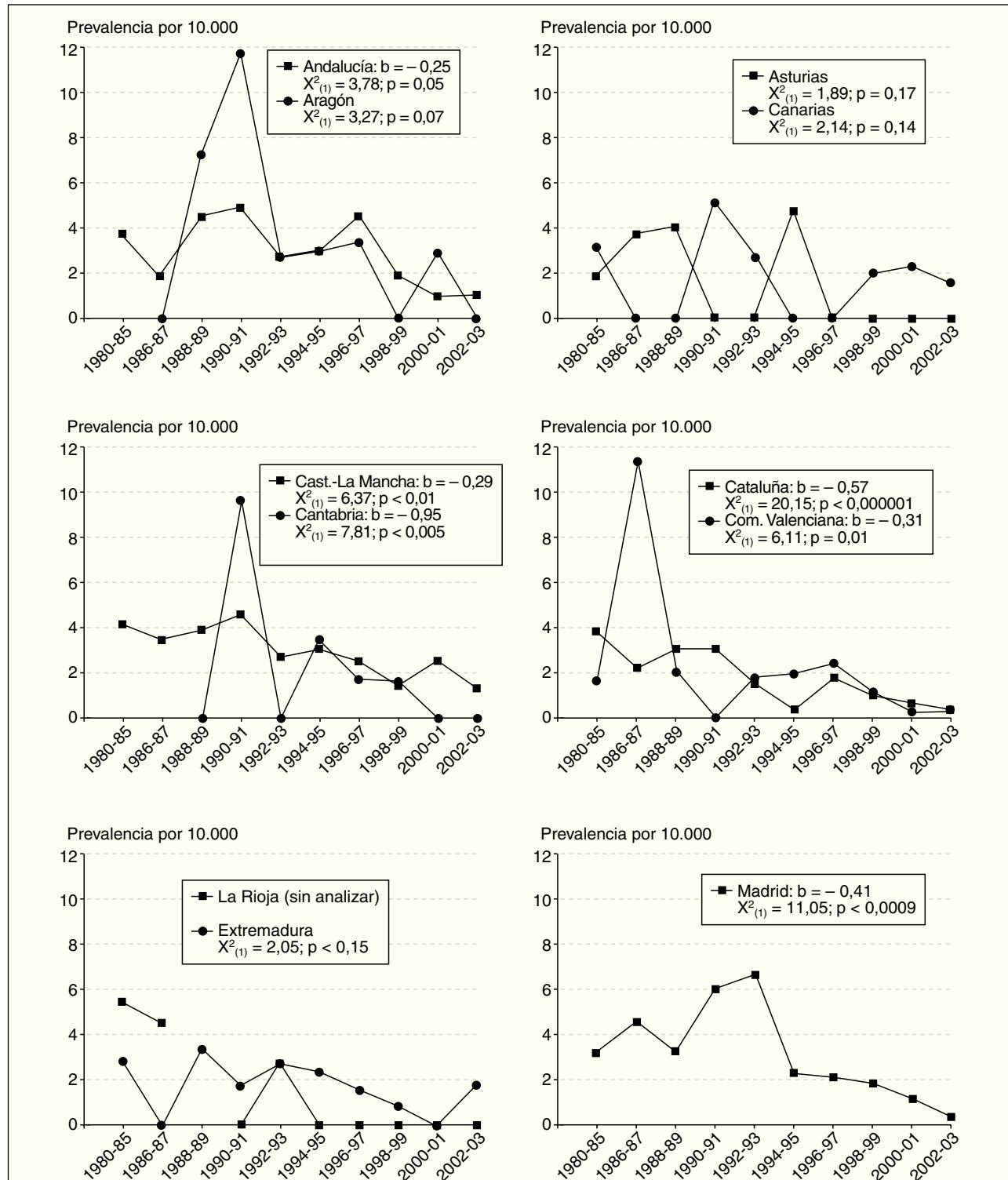


Figura 4. Análisis secular de la frecuencia de recién nacidos con espina bifida en 11 comunidades autónomas. Período estudiado: 1980-2003.

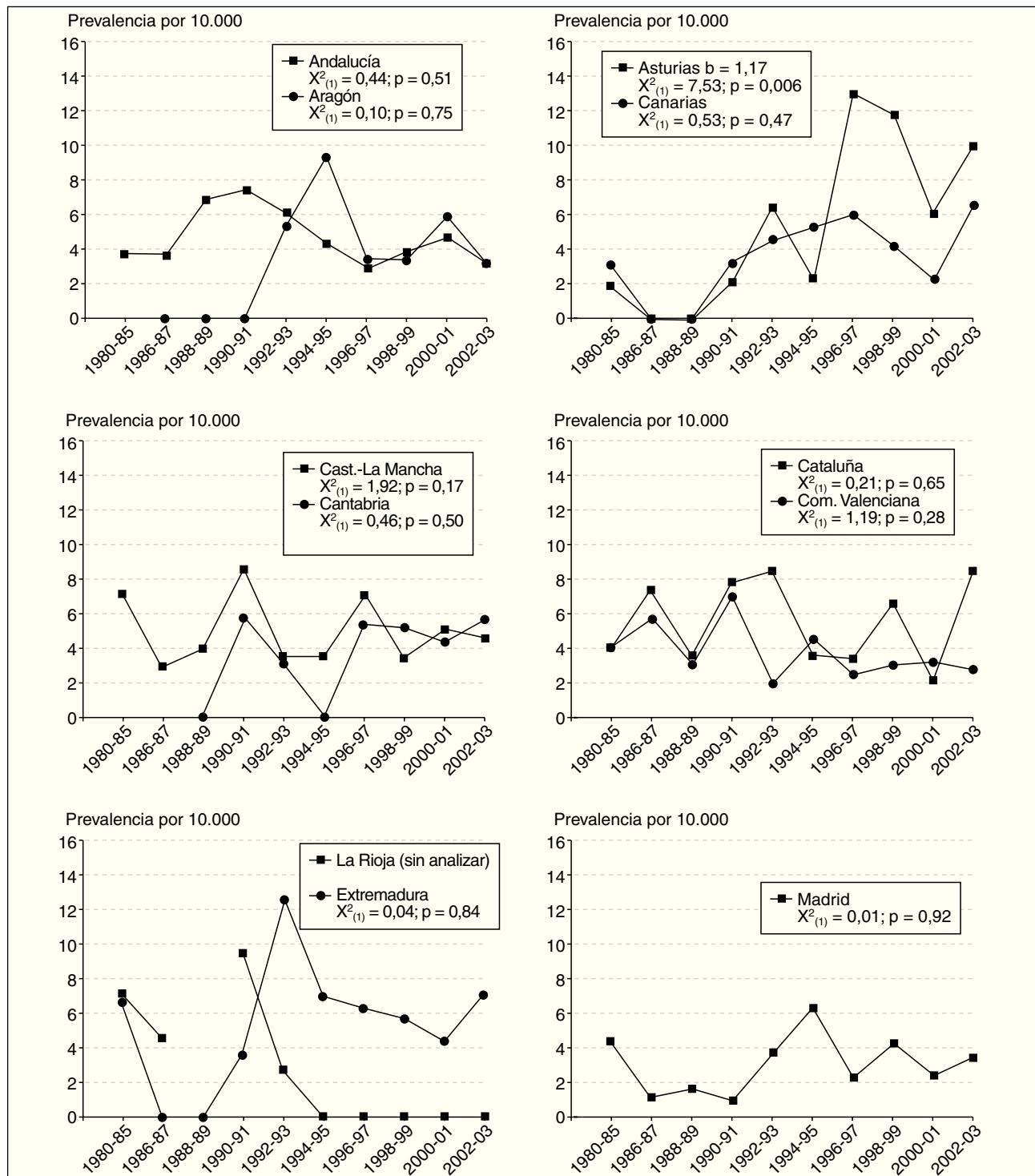


Figura 5. Análisis secular de frecuencia de recién nacidos con fisura del paladar en 11 comunidades autónomas. Período estudiado: 1980-2003.

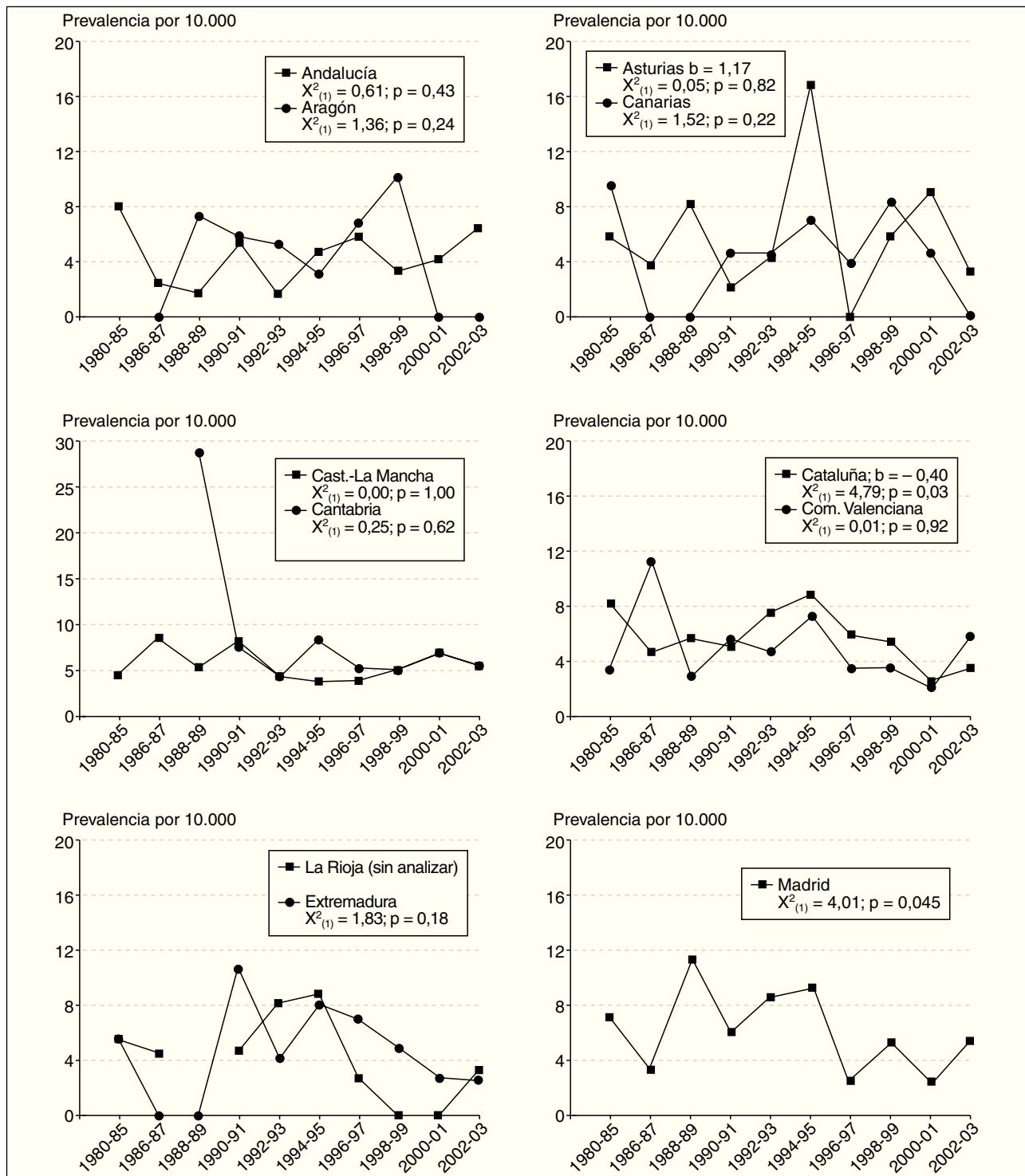


Figura 6. Análisis secular de la frecuencia de recién nacidos con labio leporino, con o sin fisura del paladar, en 11 comunidades autónomas. Período estudiado: 1980-2003.

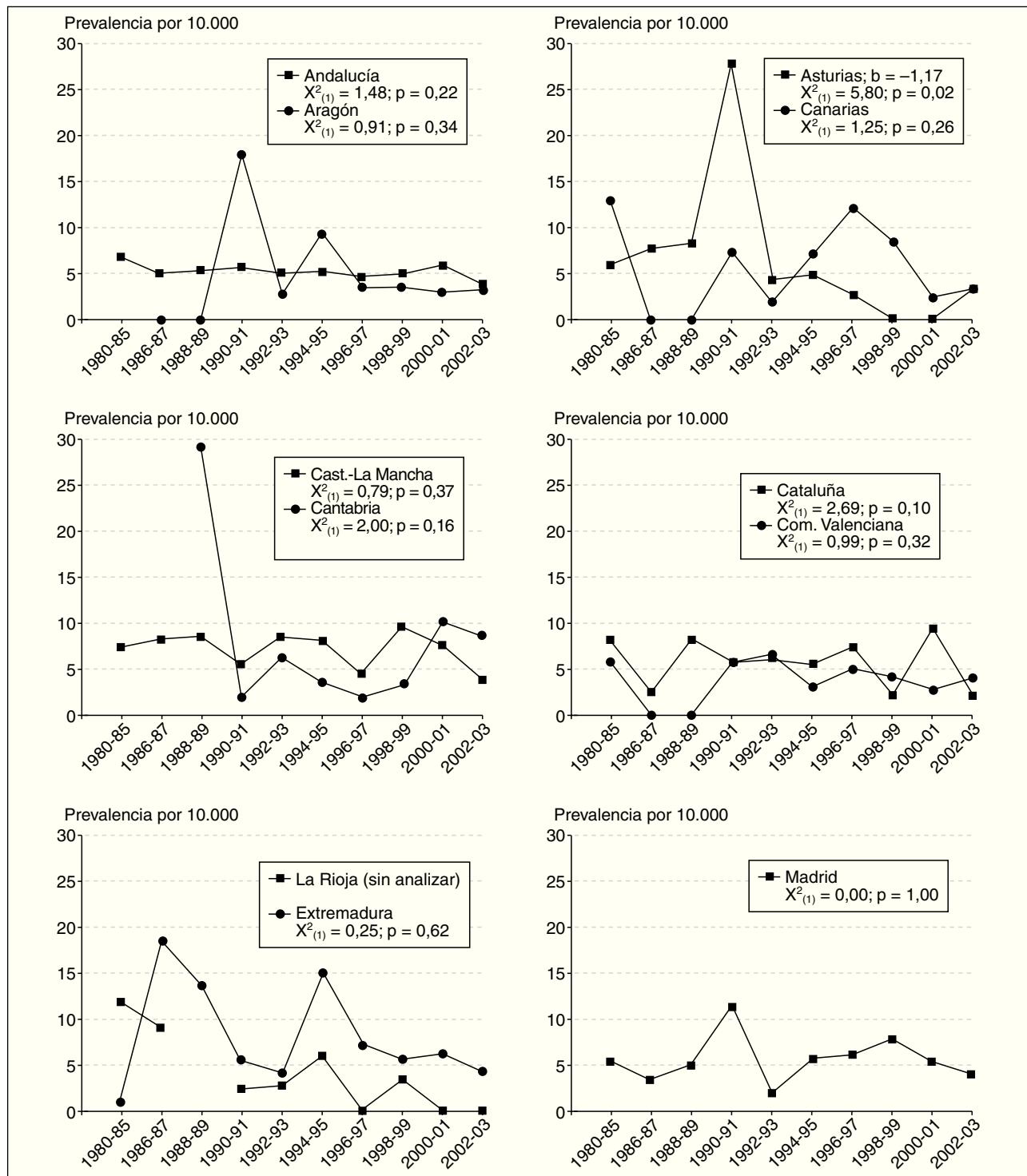


Figura 7. Análisis secular de la frecuencia de recién nacidos con reducción de extremidades en 11 comunidades autónomas. Período estudiado: 1980-2003.

Tabla 2 Resumen de los resultados de las tendencias sólo en las 10 comunidades autónomas para las que se ha observado alguno de los defectos congénitos estudiados

| Defectos congénitos | S. Down de madres con 35 o más años | Anencefalia | Espina bífida | Paladar fisurado | LL+/-PF | Reducción extremidades | Total + |
|------------------------|-------------------------------------|--------------|---------------|------------------|---------|------------------------|----------------|
| Andalucía | + | + | + | - | - | - | 3 |
| Aragón | - | - | +/- | - | - | - | 1 |
| Canarias | - | No hay casos | - | - | - | - | 0 ^a |
| Cantabria | + | No hay casos | + | - | - | - | 2 ^b |
| Cataluña | + | + | + | - | + | - | 4 |
| Castilla-La Mancha | + | + | + | - | - | - | 3 |
| Comunidad Valenciana | + | + | + | - | - | - | 3 |
| Extremadura | + | - | - | - | - | - | 1 |
| Madrid | + | + | + | - | + | - | 4 |
| Principado de Asturias | + | + | - | * | - | + | 3 |
| Total + | 8 | 6 | 7 | 1* | 2 | 1 | - |

+: indica tendencia de descenso secular estadísticamente significativa.

-: indica que no hay tendencia significativa.

*La tendencia significativa es de incremento secular.

Todos los valores de las pruebas de hipótesis, se indican en las propias gráficas, incluyendo los valores de la significación (p).

^aLa ausencia de casos de anencefalia es un dato dudoso, porque abarca también al período basal, aunque las muestras sean pequeñas.

^bDado que Cantabria se incorporó al ECEMC cuando ya se podía realizar la interrupción del embarazo, cabe pensar que gran parte de la ausencia de esta malformación se deba al impacto de ese diagnóstico prenatal.

recogida de datos, abarcar un período largo, ser recogidos de la misma forma en todos los hospitales que participan en este programa y corresponder a todas las autonomías. Además, se empezó su recogida antes de que en España se aprobara la ley que permite la interrupción del embarazo por defectos fetales (entre otros supuestos), lo que ha permitido disponer de un período de comparación para el estudio del impacto del diagnóstico prenatal, a través del comportamiento de las frecuencias, tanto en el tiempo como por comunidades autónomas.

En este trabajo se ha podido mostrar que, desde que hay posibilidad legal de realizar una IVE en España, para todos los defectos para los que existen posibilidades de ser detectados fácilmente durante el embarazo, sea mediante técnicas dirigidas a poblaciones diana (como el SD), sea por ecografía (como la anencefalia), ya se observa un descenso claro de sus frecuencias al nacimiento en la mayoría de las comunidades estudiadas. Sin embargo, también queda patente que el diagnóstico prenatal no tiene el mismo impacto en todas las regiones, ya que en unas el descenso se inicia antes y/o es más intenso

(más vertical la pendiente) y en otras éste empieza más tarde y/o más lentamente. En la tabla 2, se resumen los resultados de los defectos para los que ya se observan variaciones seculares significativas, generalmente de descenso, como consecuencia del impacto del diagnóstico prenatal seguido de la IVE, y las comunidades en las que más defectos muestran dicho impacto.

De los 6 defectos analizados, el que muestra más posibilidades de detección prenatal es el SD en los hijos de mujeres con 35 años o más, ya que su descenso se mide en prácticamente todas las regiones. Incluso en Aragón, en donde la tendencia no es estadísticamente significativa, en realidad podría haber disminuido ya que se ha de evaluar, por un lado, que no hay datos del período basal y muy pocos del período siguiente (tabla 1) y, por otro, que la frecuencia actual está en los mismos niveles bajos que se observan, por ejemplo, en Andalucía. Un aspecto que llama la atención es no sólo la importante disminución secular de la frecuencia al nacimiento del SD que se observa en el Principado de Asturias ($b = -23,11$), sino la alta frecuencia que tiene en el pri-

mer período analizado de esta comunidad (341,30 por 10.000). Este hallazgo se analizó hace tiempo, en un estudio acerca de los datos de todas las comunidades autónomas, y aunque se realizó el análisis estratificando por la edad materna, la frecuencia de SD en esta autonomía era de las mayores y con diferencias estadísticamente significativas con la mayoría de las regiones del país⁹, pero también es cierto que la media de edad materna dentro de los estratos era mayor en esta comunidad. Es, pues, de destacar el gran impacto que ha tenido en esta autonomía el programa de diagnóstico prenatal dirigido a las madres añasas. Lo mismo ocurre en Cantabria que, aunque se incorporó al programa del ECEMC en el período en el que ya era posible la IVE, aún partía de una alta frecuencia, aunque como el valor de la pendiente ($b = -7,75$), es similar al de las otras comunidades, es posible que ese primer punto tan alto se debiera al tamaño de la muestra. En Andalucía, sin embargo, se tardó más en acusar el efecto del diagnóstico prenatal, ya que hasta el año 1993 no existe ninguna tendencia, que a partir de ese año es ya lineal y continua. En las comunidades de Aragón y Canarias, aunque muestran variaciones de la frecuencia entre los años, no hay tendencias significativas. Para la interpretación de los resultados referentes a la frecuencia del SD, es importante considerar, aparte de todas las variables sociosanitarias que pueden influir en las diferencias, que la población diana a la que los sistemas sanitarios de la red pública dirige el diagnóstico prenatal de SD, no es la misma, no ya en cada comunidad, sino en diferentes hospitales de una misma comunidad o, incluso, de una misma ciudad. Es decir, que en unos lugares se ofrece la posibilidad de realizar una amniocentesis a las mujeres con edades de 35 años o más en el momento del parto, mientras que en otros es a partir de los 37 o 38 años. Estas diferencias, que van en contra de la equidad que debe haber en la atención sanitaria, van a influir tanto en las variaciones de las tendencias entre las comunidades como en las oscilaciones temporales que se aprecian dentro de algunas regiones.

Como se ha podido observar, el efecto (o impacto) del diagnóstico prenatal es mucho más intenso en la anencefalia que en la espina bífida, ya que el descenso de esta última no se inicia tan pronto como el de la anencefalia, a pesar de ser defectos relativamente fáciles de detectar durante el embarazo

(sobre todo la anencefalia), y para los que existen programas específicos para su detección antes de la semana 20 de embarazo. Así, por ejemplo, en el Principado de Asturias, sólo se puede considerar que la frecuencia de espina bífida ha descendido en los 4 últimos períodos estudiados (a partir de 1995), en los que no se han observado casos y, posiblemente por los tamaños de las muestras, no se llega aún a alcanzar nivel de significación estadística. Las causas de estas diferencias se pueden deber a que la espina bífida es más difícil de detectar (depende del tipo, de la localización, del tamaño...) que la anencefalia, pero también a que la interrupción del embarazo en los casos con espina bífida ha venido comportando más problemas éticos, morales y personales (sobre todo en los primeros años tras la aprobación de la ley), que en el caso de la anencefalia, que es una malformación incompatible con la vida. Estas diferencias pueden también influir en las variaciones de la frecuencia al nacimiento de estos defectos que se observan entre las distintas comunidades¹⁰.

Si en los defectos congénitos para los que hay menos dificultad de detección prenatal, se observan diferencias entre las distintas comunidades, tanto en sus frecuencias al nacimiento como en la magnitud del descenso secular, así como en el período en el que se inicia el descenso (impacto del diagnóstico prenatal), es fácil entender los resultados obtenidos para los otros defectos estudiados que son más difíciles de detectar durante el embarazo.

La frecuencia del paladar fisurado no sólo no desciende en forma estadísticamente significativa en ninguna de las comunidades estudiadas, sino que aumenta en el Principado de Asturias. Dicho aumento, al ser básicamente en función del incremento de fisura del paladar blando, se interpretó como posiblemente debido a una mejor detección de este tipo de alteración del paladar en el recién nacido en los últimos tiempos.

Por otra parte, las únicas comunidades en las que desciende la frecuencia de labio leporino, con o sin paladar fisurado, son Cataluña y Madrid; 2 regiones en las que es más fácil disponer pronto de los mejores equipamientos y avances científicotécnicos.

En cuanto a la frecuencia de los niños que nacen con reducción de extremidades, aunque se aprecia una ligera tendencia a la disminución en los últimos años en muchas de las comunidades, sólo en el

236 Principado de Asturias es estadísticamente significativa, aunque con desviación de la linealidad. Los defectos por reducción de extremidades son de muy diversos tipos o gravedad, por lo que esas diferencias clínicas van a influir en la facilidad de su detección prenatal. Además, las frecuencias de los más graves (que son los más fáciles de detectar durante el embarazo), como ausencias de miembros completos, son muy bajas, e influyen poco sobre la frecuencia global, lo que puede dar lugar a oscilaciones de las frecuencias.

También hay que considerar, como para cualquier defecto congénito, la disponibilidad de sistemas ecográficos modernos, el tiempo del que dispone el ecografista para cada paciente, la experiencia de cada profesional, el acceso que tenga cada población a la ecografía de tercer nivel (alrededor de las semanas 18-20) y la información sanitaria que tenga la población. Todas estas circunstancias darán lugar a variaciones más o menos significativas entre las comunidades, y dentro de cada una. Aunque hay que tener presente también la influencia de los aspectos sociosanitarios, económicos y geográficos de cada comunidad.

Para finalizar, creemos que los resultados de este trabajo reflejan claramente la gran utilidad que tiene la posibilidad de realizar estudios epidemiológicos comparativos entre las distintas autonomías para patologías de baja frecuencia como son los diferentes defectos congénitos. De hecho, muestran cómo es la situación que hay en las comunidades estudiadas en cuanto al impacto del diagnóstico prenatal de las anomalías congénitas, y sugieren que deberían adoptarse determinadas medidas para corregir ciertos aspectos que pueden estar dando lugar a una atención sanitaria desigual, incluso dentro de una misma ciudad, por motivos tan poco comprensibles como que dependan del lugar de la ciudad donde viva cada mujer.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III en su programa Redes Temáticas de Investigación Cooperativa. Expediente: G03/123. Red. Epidemi-

lógica de Investigación en Enfermedades Raras (REPIER), y C03/05 de la Red Instituto Nacional de Enfermedades Raras de Base Genética (INERGEN).

*Grupo Periférico del ECEMC (en el año 2003) que ha participado en este trabajo

Andalucía: J.M. Barcia (Cabra), J.A. Córzar (Huércal Overa), E. Fernández (Antequera), J.L. Gomar (La Línea), A. Lastra (Úbeda), A. Rodríguez (Motril), J.M. Tapia (Puerto Real).

Aragón: M.S. Muñoz (Teruel), M.J. Calvo (Barbastro), M.J. Oliván del Cacho (Huesca).

Canarias: S. López Mendoza (Tenerife).

Cantabria: V. Canduela (Laredo), J. Gómez-Ullate (Santander).

Castilla-La Mancha: V. Félix (Toledo), A. García (Guadalajara), M.J. García (Cuenca), H. Huertas (Valdepeñas), J.M. López (Manzanares), A. Rosa (Ciudad Real), C. Sánchez (Puertollano), M. Suay (Cuenca), M.S. Vázquez (Albacete).

Cataluña: S. Martínez (Gerona), J.J. Marco (Lérida), J. Rosal (Tortosa), M.M. García (Figueras), A. Foguet (Olot), I. Caubet (Lérida), M. Vázquez (Gerona), I. Puig (Gerona), J.J. Martí (Barcelona), A. Serrano (Tarragona).

Comunidad de Madrid: A. Ayala (Madrid), A. Colombo (Madrid), J.F. Conde (Madrid), M. García (Boadilla del Monte), A. Leal (Madrid), F. Martín (Madrid), M.N. Martínez (Leganés), P. Robles (El Escorial).

Comunidad Valenciana: M. Andrés (Valencia), B. Beseler (Denia), S. Climent (Játiva y Onteniente), C. García (Valencia), J. González de Dios (San Juan de Alicante), I. Güemes (Valencia), C. Jovani (Vila-Real), A. Martínez (Requena), A. Sanchís (Valencia).

Extremadura: I. Arroyo (Cáceres), E. Galán (Badajoz), J. Contreras (Coria), H. Gómez (Llerena), L. Rota (Navalmoral de la Mata).

Principado de Asturias: M.J. Espinosa (Riaño), A. Ramos (Ceaña), I. Riaño (Cangas del Narcea), M.E. Suárez (Avilés).

La Rioja: F. Cucalón (Logroño), C. Garijo (Calahorra).

**Grupo de Trabajo de REPIER

M. Posada de la Paz (Coordinador de la Red), F.J. Guillén Enríquez, E. Durán Pla (Nodo de Andalucía), M.J. Iglesias Gozalo (Nodo de Aragón), M. Margolles Martins (Nodo de Asturias), P.G. Serrano-Aguilar (Nodo de Canarias), L.M. Ruiz Ceballos (Nodo de Cantabria), N. Cardeñosa Marín, L. Fernández (Nodo de Cataluña), G. Gutiérrez Ávila, A.C. Sardón Rodríguez (Nodo de Castilla-La Mancha), J.M. Ramos Aceitero (Extremadura), E. Ramalle Gomara, M. Perucha González, M.A. González Martínez (Nodo de La Rioja), A. Robustillo Rodela, B. Zorrilla Torras (Nodo de Madrid)

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:535-41.
2. Martínez-Frías ML. Defectos congénitos en España: diez años de vigilancia epidemiológica. Estudios sanitarios. Madrid: Ed. Dirección General de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud y Consumo; 1989.
3. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Frecuencia basal de defectos congénitos en España y su evolución en el tiempo. Utilidad y significado de las distintas cifras de frecuencia. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:459-62.
4. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 24 años. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V*. 2004;3:58-82.
5. Martínez-Frías ML. Manual operacional del ECEMC. En: Martínez-Frías ML, Bermejo E, editores. Madrid; 2003.
6. Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo de defectos congénitos debidos a la ingesta de drogas durante el embarazo. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:41-4.
7. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E. Análisis de la situación en España sobre el consumo de ácido fólico/folínato cálcico para la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:772-5.
8. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Scala I, Andria G, Botto L, y el Grupo de Trabajo del ECEMC. Frecuencia de la mutación 677C-T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en una muestra de 652 recién nacidos de toda España. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:361-4.
9. Martínez-Frías ML. Estudio de la frecuencia del síndrome de Down en España. Análisis de la distribución geográfica de la frecuencia (segunda parte). Síndrome de Down: artículos y resúmenes científicos. Fundación Síndrome de Down. 1991;13:1-7.
10. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Impacto del diagnóstico prenatal sobre la frecuencia al nacimiento de los defectos del tubo neural en España. *Prog Diag Pren*. 1995;7:397-406.