

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA: TREINTA AÑOS DE EXISTENCIA DEL REGISTRO DEL ECEMC

E. Bermejo¹, L. Cuevas¹, J. Mendioroz¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}, y Grupo Periférico del ECEMC³

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

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

³ Los integrantes del Grupo Periférico del ECEMC aparecen detallados en la Sección VII de este Boletín.

Summary

Title: Surveillance of congenital anomalies in Spain: 30 years of existence of the ECEMC's Registry.

In this chapter, the most recent results from the main analyses of epidemiological surveillance carried out systematically in the ECEMC are shown. There has not been any remarkable change with respect to the results of the analyses performed in 2005. The decrease in the neonatal prevalence of the congenital defects that are usually included in the surveillance, continues being a constant, mainly attributable to the impact of the voluntary interruption of gestations (VIG) after the detection of foetal anomalies. It has not been detected any increase in the prevalence that could be correlated to any known variation in the causal factors of congenital defects in Spain. The ability of the ECEMC to break down the data gathered in different periods, and to group them in the diverse geographical-administrative areas, has shown to be useful to correlate the variations in the frequencies with some circumstances contributing to the reality of the problem of congenital defects in our country. For instance, the fact of having gathered data since the previous period to the passing of the law regulating VIGs in Spain, has let to estimate their impact on the neonatal frequency of congenital defects. Moreover, grouping data by Spanish Autonomous Regions, has laid the foundations to assess, even comparatively, the different plans of action and intervention developed in each region. Another important issue is that the immigrant population is getting a considerable fraction of the Spanish population, being very similar the percentage registered by the ECEMC to that published by the INE in the official statistics. Additionally, the availability of data in the ECEMC regarding a wide group of about 312 variables per infant registered, confers a great power and versatility to this programme of epidemiological surveillance, as it allows trying to confirm or rule out the possible relationship of those variables with the incidental variations detected in the frequency of congenital defects.

Introducción

La vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos es una de las actividades fundamentales del grupo de investigación del ECEMC, que dispone de datos acumulados por el Programa desde 1976, momento en que inició su actividad. En sus 30 años de funcionamiento ininterrumpido, el ECEMC ha puesto a disposición de las autoridades sanitarias (inicialmente, el Ministerio de Sanidad, y posteriormente también las autonómicas, a medida que se fueron completando las transferencias en materia de sanidad) los diversos hallazgos derivados de las actividades de vigilancia. Los resultados de esas actividades son de gran utilidad en lo que respecta a dos aspectos fundamentales: a) el conocimiento del impacto de los defectos congénitos en nuestro medio y sus variaciones seculares y geográficas, para poder estimar los recursos que se van a precisar, y b) servir como base para la investigación de las causas y, una vez conocidas éstas, tratar de aplicar medidas de prevención primaria (aquellas encaminadas a evitar que el desarrollo prenatal se altere, cuando lo que se trata de prevenir son las anomalías

congénitas). Dentro del enfoque multidisciplinar del ECEMC, uno de los modos de abordar ese tipo de prevención, es vigilar estrechamente la evolución de las frecuencias de los distintos defectos congénitos, y su distribución geográfica, con el fin de detectar lo antes posible cualquier variación inusual de las mismas. De esta forma, asumiendo que si varía la frecuencia de una patología, esa variación puede ser debida a una modificación local o temporal de los agentes causales de la misma, el hecho de detectar esas variaciones de la frecuencia hace posible la investigación sobre los agentes responsables de la aparición de la patología en estudio, en este caso las anomalías congénitas. Por ello, es importante detectar precozmente esas variaciones, de modo que se pueda iniciar pronto la investigación sobre las causas de los cambios observados. En 1995 se creó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RNVE) en España (Real Decreto 2210/1995, BOE del 24 de Enero de 1996). Dentro de dicha Red, como en muchos otros países, no está específicamente contemplada la vigilancia de las anomalías congénitas, a excepción de la rubéola congénita y la sífilis congénita, que se encuentran incluidas en la lista de

enfermedades de declaración obligatoria. De ahí la importancia de la información que viene registrando y analizando el ECEMC desde hace 3 décadas, ya que permite llevar a cabo, en lo que respecta a las anomalías congénitas, varias de las funciones asignadas a la Red Nacional de Vigilancia en el Real Decreto 2210/1995. Entre dichas *funciones*, se encuentran, tal como se indica en el mencionado decreto: a) la identificación de los problemas de salud de interés supracomunitario en términos de epidemia, endemia y riesgo; b) la realización del análisis epidemiológico, dirigido a identificar los cambios de las tendencias, así como otras investigaciones epidemiológicas; c) el aporte de información operativa para la planificación; d) la difusión de la información a los niveles operativos competentes; e) servir de base para la elaboración de estadísticas para fines estatales. Asimismo, en el Real Decreto, se consideran *actividades* propias de la vigilancia, la recogida sistemática de la información epidemiológica, su análisis e interpretación y la difusión de sus resultados y recomendaciones. Todas esas *funciones* y *actividades*, son las que asumió el ECEMC específicamente para las malformaciones y defectos congénitos veinte años antes de la creación de la RNVE.

A lo largo de este capítulo, como viene siendo habitual en el Boletín de cada año, se muestran los principales resultados de las labores de vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos.

Material y Métodos

1. Material

Se ha analizado la información contenida en la base de datos del ECEMC. La metodología del ECEMC aparece detallada en el denominado "Manual Operacional del ECEMC" [Martínez-Frías, 1979; 1987; 1995; 2003] y, en ediciones anteriores del Boletín del ECEMC [Bermejo y cols., 2005]. Cabe mencionar, para facilitar la comprensión de los resultados mostrados en este capítulo, las características principales del registro. Este tiene *base hospitalaria* y es de *tipo caso-control*. Se define como caso a todo recién nacido en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los neonatos. Para cada caso, se selecciona un *control*, definido como el siguiente nacimiento del mismo sexo que el caso, que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos. Tanto para los casos como para los controles, se obtienen unos 312 datos por niño, incluidos en los formularios del ECEMC. En di-

chos formularios se recoge información sobre la historia obstétrica y familiar, datos demográficos, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, exposición prenatal a medicamentos y otros productos químicos, a factores físicos, exposiciones ocupacionales, y otros datos relativos al embarazo. A dicha información se añade el cómputo de nacimientos ocurridos cada mes en cada hospital participante. El total de nacimientos obtenido al sumar los de todos los hospitales que colaboran en el ECEMC (que se detallan en la Sección IX de este Boletín), constituye el denominador empleado para el cálculo de las frecuencias de las anomalías congénitas. Los médicos que colaboran en cada hospital (que figuran en la Sección VIII de este Boletín), integran el *Grupo Periférico del ECEMC* y se encargan de recoger la información. El *Grupo Coordinador del ECEMC* recibe toda esa información, la procesa y la analiza (desde el punto de vista clínico, dismorfológico, citogenético, teratológico y epidemiológico). Ambos grupos (Periférico y Coordinador) componen la red temática y multidisciplinaria de investigación cooperativa que constituye el ECEMC desde sus comienzos.

A lo largo de los 30 años de existencia, el ECEMC ha controlado 2.296.458 nacimientos, procedentes de 142 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Entre dicho total de nacimientos, más de 36.000 presentaban defectos congénitos detectables durante los 3 primeros días de vida, y se dispone de datos de un número similar de recién nacidos sin anomalías (controles), que sirven como grupo de comparación para los análisis epidemiológicos sobre factores de riesgo y causales.

Población estudiada en este análisis

En la Tabla 1 se puede apreciar la población estudiada por el ECEMC en distintos periodos de tiempo. La razón por la que se ha desglosado esa información en tales periodos, es que el ECEMC comenzó su actividad en Abril de 1976 registrando únicamente datos sobre los recién nacidos vivos (RNV), mientras que la recogida de datos sobre los recién nacidos muertos (RNM) se inició en enero de 1980. Ello implica que para el cálculo de las frecuencias sobre RNV se pueden utilizar los datos desde 1976, y para calcular frecuencias en RNM o en el total de recién nacidos (vivos + muertos intraútero) deben emplearse sólo los datos recogidos desde 1980. En la Tabla 1 aparece, además del total de recién nacidos en cada período, el número de ellos que presentaron defectos congénitos, y el porcentaje que éstos representan con respecto al total correspondiente. A lo largo de este capítulo, se presentan los resultados del análisis de los datos registrados por el ECEMC entre **enero de 1980 y diciembre de 2005**. En dicho período, el ECEMC contro-

ló un total de 2.152.479 recién nacidos (RNV+RNM), de los que 34.066 (1,58%) presentaron defectos congénitos detectados durante los tres primeros días de vida. En la Tabla 1, los datos del período global estudiado en el presente capítulo, correspondientes a RNV+RNM, aparecen divididos en tres períodos: el comprendido entre 1980 y 1985 (que es el período previo a la aprobación en España de la ley por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo tras la detección prenatal de defectos congénitos), el período 1986-2004 (que es posterior, por tanto, a dicha aprobación), y el año 2005 (que es el último analizado). Como se observa en la Tabla 1, el porcentaje de recién nacidos con defectos congénitos ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo, tal como se podrá ir comprobando en el resto de los análisis incluidos en este capítulo.

Cobertura del registro del ECEMC

En la Tabla 2 se incluyen los datos de *cobertura* del registro del ECEMC en cada una de las Comunidades y Ciudades Autónomas, y para el total de España, aportando así una estimación acerca de la representatividad de los datos analizados. Para efectuar dicha estimación, se han empleado los datos más recientes publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el momento de elaborar este Boletín, correspondientes a los nacimientos ocurridos en el año 2004 [Instituto Nacional de Estadística, 2006]. Así, en la Tabla 2 figura el total de nacimientos controlados por el ECEMC en cada una de las circunscripciones mencionadas, el total de nacimientos contabilizados por el INE en cada una de ellas, y el porcentaje de cobertura obtenido a partir de esas cifras. Por lo que se refiere a la cobertura total del registro del ECEMC en el año 2004, *fue del 22,88% de los nacimientos nacionales*, puesto que de los 454.591 nacimientos ocurridos en España en 2004, el ECEMC controló 104.009. Según los datos provisionales del INE para 2005 [INE, 2006],

la cobertura del ECEMC el pasado año sería similar a la de 2004, alcanzando el 22,92% de los nacimientos en España, tal como se indica al pie de la Tabla 2. En lo que respecta a la cobertura por Comunidades Autónomas (CC.AA.), en todas ellas fue superior al 11% en 2004, sin que existan datos disponibles en el ECEMC sobre las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla. Las Comunidades en las que la cobertura del ECEMC fue mayor en 2004, son la Región de Murcia (en la que el ECEMC controló el 76,94% de los nacimientos), Cantabria (con una cobertura del 59,46%) y Castilla-La Mancha (59,33%).

2. Métodos

Metodología estadística:

Para el estudio de vigilancia epidemiológica incluido en este capítulo, se han analizado, fundamentalmente, dos tipos de distribuciones de la frecuencia de los defectos congénitos: la *distribución temporal*, y la *distribución geográfica* por Comunidades Autónomas.

Por lo que se refiere al **estudio de la distribución temporal**, se ha realizado un *análisis de regresión lineal*, mediante la aplicación de la prueba de la ji-cuadrado con un grado de libertad (cuyo resultado aparece en las gráficas incluidas en este capítulo como $\chi^2_{TEND.}$), calculando también la pendiente de la recta de regresión para cada distribución. De este modo, es posible averiguar si la tendencia global es creciente o decreciente, y si dicha tendencia es o no estadísticamente significativa. La pendiente de la recta viene dada por el valor de "**b**", que en caso de ser positivo indica tendencia creciente, y en caso de ser negativo es indicador de tendencia decreciente; su valor absoluto informa acerca de la intensidad del incremento o descenso. En las gráficas de distribución temporal, cuando la tendencia

TABLA 1

POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO

	Malformados		Total RN
	Nº.	%	
Recién nacidos vivos			
Período: Abril 1976-diciembre 1979	2.357	1,64	143.979
Período: 1980-2005	33.438	1,56	2.139.418
Total	35.795	1,57	2.283.397
Recién nacidos muertos			
Período: 1980-2005	628	4,81	13.061
Recién nacidos vivos + muertos			
Período: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Período: 1986-2004	24.395	1,47	1.663.361
Período: 2005	1.183	1,11	106.728
Total	34.066	1,58	2.152.479

es estadísticamente significativa, figura el valor de **b**, expresado en tanto por 10.000. Es decir que, por ejemplo, $b = -0,21$ significa que el descenso medio es de 21 casos menos cada año por cada millón de nacimientos. Sin embargo, dicho valor tiene sólo una utilidad limitada cuando la distribución no se ajusta a un modelo de regresión lineal, sino que se desvía significativamente del mismo. Para determinar si una distribución se ajusta o no al modelo lineal, se ha calculado el ji-cuadrado con $k-2$ grados de libertad, donde "k" es el número de períodos considerados. Si es estadísticamente significativa, indica que la distribución se desvía de la linealidad, y en tales casos se ha incluido en las gráficas de distribución temporal abreviadamente como χ^2_{DES} . Cuando los análisis se han efectuado año a año, únicamente se han considerado agrupados los datos del período comprendido entre 1980 y 1985, ya que a lo largo del mismo no se produjeron variaciones significativas de la frecuencia y constituye el período basal, o período de referencia, con el cual se pueden comparar los datos registrados posteriormente. Cuando los datos se han analizado agrupados por períodos, se han considerado 3 períodos, a los que se hizo alusión al explicar los datos contenidos en la Tabla 1, y que son los que habi-

tualmente se vienen considerando en este capítulo de vigilancia epidemiológica. Se trata de los siguientes:

- Período 1980-1985: es, como se ha indicado, el *período de referencia o período base*. Por tanto, la frecuencia registrada durante el mismo es la *frecuencia base de los defectos congénitos en nuestra población*. El extremo superior de este período viene determinado por la aprobación, en Julio de 1985, de la ley (Orgánica 9/1985. BOE 12 de Julio) por la que dejó de ser punible en España la interrupción del embarazo tras la detección de alteraciones en el feto, entre otros supuestos. Ello implica que antes de dicha aprobación, la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento no estaba modificada por las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs).
- Período 1986-2004: es el período que sigue a la aprobación de la citada ley, y la frecuencia de los defectos susceptibles de ser diagnosticados prenatalmente con las técnicas disponibles, puede estar modificada por la posibilidad de realización de IVEs. La forma de medir el impacto que esas IVEs están teniendo sobre la frecuencia neonatal, es la comparación de la frecuencia registrada en este período con la del período base.

TABLA 2
COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC
(Según datos del INE para 2004)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC	NACIMIENTOS EN ESPAÑA	COBERTURA ECEMC (%)
Andalucía	12.192	89.516	13,62
Aragón	1.859	11.489	16,18
Principado de Asturias	1.796	7.324	24,52
Islas Baleares ^(a)	1.751	10.717	16,34 ^(a)
Canarias ^(b)	3.664	19.073	19,21 ^(b)
Cantabria	2.950	4.961	59,46
Castilla-La Mancha	10.620	17.900	59,33
Castilla y León	7.655	18.923	40,45
Cataluña	9.157	77.176	11,87
Comunidad Valenciana	10.625	48.990	21,69
Extremadura	5.442	9.897	54,99
Galicia	4.764	20.692	23,02
La Rioja	531	2.919	18,19
Comunidad de Madrid	8.907	69.727	12,77
Región de Murcia	12.856	16.709	76,94
Comunidad Foral de Navarra	2.732	6.342	43,08
País Vasco	6.508	19.765	32,93
Ceuta y Melilla	0	2.471	0,00
TOTAL AÑO 2004	104.009	454.591	22,88
Con datos provisionales del INE para 2005	106.728	465.616	22,92

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

(b) En el año 2004, los datos de las Islas Canarias procedían sólo de Tenerife.

c) Año 2005: es el año más reciente que se analiza en este Boletín, y ofrece la estimación de frecuencias más actual de los defectos congénitos.

Con relación al **estudio de la distribución geográfica (por Comunidades Autónomas) de la prevalencia**, el análisis se ha efectuado aplicando la *prueba de homogeneidad* (ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, donde "k" es el número de CC.AA. con datos especificados en el período considerado). Si el resultado de la prueba es estadísticamente significativo, indica que la distribución geográfica no es homogénea y, por tanto, hay diferencias, no debidas a cuestiones muestrales, entre las frecuencias registradas en las distintas Autonomías.

En todos los análisis efectuados, se han considerado estadísticamente significativos aquellos resultados de las pruebas de inferencia que implican un valor de "p" inferior a 0,05.

Metodología seguida para el análisis de concurrencias inusuales de casos (clusters):

Los pasos seguidos en el ECEMC cuando se detecta la concurrencia inusual (estadísticamente significativa) de casos con defectos congénitos concretos o grupos de defectos, en un cierto período de tiempo o en un área geográfica determinada, se pueden resumir en los siguientes:

- En primer lugar, se trata de excluir que el incremento inusual de la frecuencia pueda ser debido a cuestiones metodológicas.
- Una vez excluidas las anteriores, se examinan detalladamente las historias de los casos detectados para tratar de encontrar alguna de las causas conocidas del defecto en cuestión, y su concurrencia en varios casos.
- Si no se encuentra alguna causa conocida, se delimita el período concreto y el área geográfica en los que ha transcurrido el embarazo de los casos registrados.
- A continuación se trata de encontrar similitudes o diferencias en lo que respecta a las manifestaciones clínicas de los casos, viendo si se pueden correlacionar también con algún período o área geográfica más concretos que aquellos en los que se ha detectado el incremento de la frecuencia.
- Seguidamente, se examina nuevamente la historia de cada uno de los casos, tratando de encontrar algún denominador común entre ellos, aparte del momento o lugar de nacimiento, que pudiera considerarse responsable de la aparición del defecto.
- Si tras seguir estos pasos, no se encuentra ningún factor que pudiera ser causante del incremento de la frecuencia, ésta se mantiene bajo vigilancia en los períodos subsiguientes, y se contacta con los médicos responsables de la colaboración con el ECEMC en las áreas implicadas,

con el fin de tratar de indagar más acerca de posibles factores causales.

- Si se estima oportuno, se contacta con el ICBDSP (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research), del que el ECEMC es miembro, para obtener información sobre la frecuencia del defecto o defectos en cuestión, en otros países de todo el mundo.
- Si se sospecha o se logra identificar algún factor causante del incremento de la frecuencia, 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.
- Si se considera que el hallazgo puede ser de interés para el resto de la comunidad científica, se elabora el informe correspondiente con vistas a su publicación, para facilitar su difusión.

Dependiendo de las condiciones particulares de un determinado incremento detectado, se pueden introducir modificaciones en este esquema con el fin de incrementar su eficacia. El protocolo descrito, que ha sido diseñado por el Grupo Coordinador del ECEMC, es similar a los seguidos en otros programas de vigilancia de todo el mundo [California Birth Defects Monitoring Program, 1999; Centers for Disease Control, 1990; Fiore y cols., 1990; Washington State Department of Health Guidelines, 2001; EUROCAT-Cluster Advisory Service, 2003], aunque adaptado a las características propias del Programa del ECEMC.

Resultados y Discusión

1. Prevalencia Global de Defectos Congénitos

En la Tabla 1, aparte de detallar el Material analizado en este capítulo, y la población estudiada por el ECEMC en los distintos períodos, se incluye el porcentaje de recién nacidos con defectos congénitos (prevalencia al nacimiento) registrado en los mismos. En ella se puede apreciar el descenso paulatino experimentado por la prevalencia, que ha pasado desde el 2,22% registrado en el período basal (1980-1985), hasta el 1,47% en el período posterior, y el 1,11% observado en el año 2005. Es decir, que en 25 años se ha reducido a la mitad. Dicho descenso, podría ser atribuible, en parte, a la aplicación de las diversas medidas preventivas conocidas en relación con los defectos congénitos, como resultado de las campañas de prevención y el incremento de la cultura sanitaria de nuestra población. Sin embargo, hoy por hoy, ese descenso está producido mayormente por la

realización de IVEs tras la detección prenatal de alteraciones en el feto.

2. Prevalencia Global de Defectos Congénitos por Comunidades Autónomas y Hospitales Participantes en el Estudio

El registro del ECEMC tiene, por definición, *base hospitalaria*, lo cual significa que obtiene sus datos a partir de los nacimientos ocurridos en los diversos hospitales que colaboran en el Estudio. Esta característica permite efectuar el cálculo de la prevalencia de defectos congénitos por hospitales, puesto que además de registrar los casos detectados, se recoge también el número total de nacimientos en cada hospital. Pero además, las condiciones del sistema sanitario en España y las características socio-culturales de nuestra población, propician que prácticamente el 100% de los nacimientos tengan lugar en el ámbito hospitalario. Por ello, al disponer de los datos de los diversos hospitales, se puede estimar la frecuencia de defectos congénitos por Comunidades Autónomas, simplemente sumando los datos de los hospitales de cada una de las Autonomías, puesto que toda la información se está recogiendo con idéntica metodología. Sin embargo, es importante tener en cuenta varios aspectos que pueden afectar a la frecuencia observada en los diversos hospitales, tal como se ha comentado en ediciones anteriores del Boletín, y como se resume a continuación.

Factores que pueden condicionar la frecuencia observada en los distintos hospitales:

Aparte, lógicamente, de los factores causantes de cada defecto, hay al menos otros 3 factores que pueden influir en su frecuencia observada en recién nacidos en cada hospital:

a) Disponibilidad de medios para la detección de anomalías: no es preciso explicar que dependiendo de los medios disponibles (no sólo tecnológicos, sino también humanos), es posible detectar un mayor o menor número de defectos, sobre todo en lo que respecta a determinadas alteraciones.

b) Derivación de embarazos de riesgo a hospitales de referencia: dichos hospitales, en los que se puede proporcionar una asistencia más adecuada al recién nacido y/o a la madre cuando existe un embarazo de riesgo, generalmente se ubican en la propia Comunidad Autónoma de la que proceden tales embarazos. Ello implica que en los hospitales de referencia se registrará una frecuencia de defectos congénitos superior a la esperada, mientras que en los centros que refieren partos a los anterio-

res, la frecuencia observada será menor. Por tanto, en los datos del ECEMC se pueden dar varias situaciones:

- Si en una Autonomía colaboran en el ECEMC tanto el hospital (u hospitales) de referencia como los hospitales que derivan partos al mismo, la frecuencia global registrada en esa Comunidad no se ve modificada por el hecho de que una cierta proporción de partos tengan lugar en hospitales distintos a los que en condiciones normales les habrían correspondido. Sin embargo, los resultados por hospitales sí se ven afectados como se ha indicado más arriba.
- Si en una Comunidad Autónoma colabora en el ECEMC el hospital de referencia, pero no todos los centros que están refiriendo partos al primero, el resultado será una frecuencia global de defectos congénitos relativamente elevada en dicha circunscripción autonómica.
- Si en una Autonomía no participa en el ECEMC el hospital de referencia, pero sí aportan datos los hospitales que refieren partos al primero, la frecuencia registrada en la Comunidad será menor que la esperada.

Para tratar de corregir en cierta medida estos aspectos, que suponen un sesgo en el análisis de las frecuencias, en el ECEMC se recoge información acerca de si el parto fue referido o no desde otro hospital y el hospital concreto del que procede. En caso de ser referido, se tiene en cuenta esta circunstancia al analizar los datos.

c) Realización de IVEs tras la detección prenatal de anomalías: ésta tiene como consecuencia un descenso de la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento. La realización de IVEs depende en gran medida de la disponibilidad de medios para el diagnóstico prenatal asignados a cada hospital. Por otra parte, dichas IVEs no siempre se pueden llevar a cabo en el propio hospital, sino que son derivadas a otros centros públicos o privados, lo cual también genera diferencias entre hospitales en lo que respecta a las frecuencias de defectos congénitos. Tales diferencias podrían corregirse si se registraran las IVEs de forma sistemática y recogiendo datos que no sólo son de gran importancia para el asesoramiento a los padres, sino también para poder realizar estudios etiológicos y de vigilancia epidemiológica. Sin embargo, esa recogida de datos sobre las IVEs no es una práctica habitual en nuestro país. No obstante, en lo que respecta a la vigilancia epidemiológica de las frecuencias, ni siquiera registrando todas las IVEs se resolvería el problema que plantean. En la mayoría de los registros de defectos congénitos, se aplica una "corrección" de las frecuencias, sumando los datos de las IVEs a los de los recién nacidos [EUROCAT Working Group, 2002; EUROCAT web page, 2006; ICBDMS, 2004]. Sin embargo, en un trabajo realizado en el ECEMC [Martínez-Frías y cols., 2000], se analizó deta-

lladamente este problema, con datos de dos hospitales en los que se está recogiendo la información sobre todas las IVEs realizadas. En ese trabajo se observó que al sumar los datos de las IVEs a los de los recién nacidos, lo que se obtiene es una cifra sobrevalorada de la prevalencia real que se observaría al nacimiento si no se realizaran IVEs. La explicación es que hay una cierta proporción de gestaciones en las que, de no haberse realizado la IVE, el resultado habría sido un aborto espontáneo, y por tanto no habrían sido contabilizadas entre los nacimientos. Por tanto, al agregar los datos de las IVEs a los de los recién nacidos, se están contabilizando una serie de IVEs que en ningún caso habrían llegado a nacer. Sin embargo, aunque la corrección referida no sea tampoco correcta, no existe en el momento actual ninguna alternativa, por lo que se sigue utilizando. En la medida de las posibilidades existentes, en el ECEMC también se viene aplicando esta corrección, aunque no todos los hospitales del ECEMC pueden aportar datos sobre IVEs.

Hasta el año 2005, se han registrado en el ECEMC un total de 1.267 IVEs, procedentes de 39 hospitales ubicados en 15 Comunidades Autónomas. Para tener una estimación acerca del porcentaje de IVEs que se han podido incluir en la base de datos del ECEMC, se han consultado los últimos datos hechos públicos por el Ministerio de Sanidad y Consumo [2006] en relación con las IVEs. Según dicha estadística, en el año 2004 (que es el más reciente incluido), el 3,06% del total de 84.985 IVEs realizadas, es decir, 2.601 estaban motivadas por *riesgo fetal*. Sin embargo, no especifican cuántas fueron realmente debidas a la detección de anomalías en el feto, y cuántas se realizaron por el riesgo que pudiera comportar alguna exposición de riesgo. En dicho año el ECEMC registró 161 IVEs por defectos congénitos, que representan el 6,19% del total de IVEs practicadas por *riesgo fetal*. No obstante, dicho porcentaje debe ser realmente superior, puesto que dentro del supuesto de riesgo fetal se incluye también, como se ha mencionado, la exposición a teratógenos sin evidencia de alteraciones en el feto, y el ECEMC sólo registra las IVEs en las que se confirma la presencia de alteraciones del desarrollo.

Una vez hechas las consideraciones precedentes, en la Tabla 3 se incluye la *prevalencia de recién nacidos con defectos congénitos, por Comunidades Autónomas y por hospitales, en tres periodos de tiempo* (los descritos en "Material y Métodos"). La Tabla 3 está dividida en dos partes: en la parte izquierda se incluyen los datos correspondientes a los recién nacidos registrados en los tres periodos considerados y, en la parte derecha, la frecuencia corregida al sumar los datos disponibles de las IVEs a los de los recién nacidos e incluyendo los partos referidos en sus hospitales

de procedencia (bajo el encabezamiento "*Recién nacidos + IVEs, y partos referidos en centros de procedencia*"). Se especifican todos esos datos para cada hospital, y los hospitales aparecen agrupados por Comunidades Autónomas, incluyendo además los datos totales para cada Comunidad Autónoma. Cada hospital se identifica por el número que tiene asignado en la base de datos del ECEMC y su identificación completa se puede consultar en la sección IX del Boletín. Se ha efectuado un análisis de regresión lineal, tanto sobre los datos de recién nacidos, como en la mitad derecha de la tabla, sobre el grupo de *recién nacidos + IVEs e incluyendo los partos referidos en sus centros de procedencia*. De esta forma se puede observar si la frecuencia ha aumentado o disminuido de forma lineal a lo largo del tiempo. Los hospitales y Comunidades en los que el resultado de dicho análisis fue significativo, han sido identificados en la Tabla 3 mediante asteriscos situados junto al porcentaje de casos con defectos congénitos registrado en 2005 (un asterisco indica tendencia estadísticamente significativa de descenso, y dos asteriscos son indicativos de una tendencia significativa de incremento). Los resultados más destacables de dicho análisis son los siguientes:

- a) La **prevalencia global** de casos con defectos congénitos, que figura al final de la Tabla 3, ha experimentado un descenso estadísticamente significativo a lo largo de los 3 periodos estudiados, como consecuencia, fundamentalmente, del impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal. Esta tendencia se aprecia ya en muchos hospitales.
- b) Por **Comunidades Autónomas**, en 12 de las 17 se ha observado un descenso estadísticamente significativo. La única Autonomía en la que se ha detectado un incremento lineal estadísticamente significativo ha sido Extremadura donde, no obstante, la frecuencia registrada en 2005 fue prácticamente igual a la observada en los últimos años. Tal incremento global es debido a que la frecuencia basal registrada entre 1980 y 1985 en esa Comunidad era muy inferior a la global del ECEMC, probablemente porque en aquel momento había pocos hospitales extremeños colaborando en el ECEMC, y los datos registrados no debían ser representativos de la situación de toda Extremadura. Por otra parte, las mejoras que ha experimentado la atención neonatal en esa Comunidad en los últimos años, ha facilitado que ciertos embarazos de riesgo cuyo parto se derivaba obligadamente a hospitales de otras Autonomías para poderles proporcionar los cuidados más adecuados, sean ahora atendidos en Extremadura. Además, la mejora asistencial ha ido acompañada también de un incremento en la frecuencia, al poder diagnosticarse, tanto prenatalmente como en los recién nacidos, alteraciones que antes no

TABLA 3

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2004 y 2005**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES, ^(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2004			2005			80-85	86-2004	2005
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%	Nº.	Nº.	%	Nº.	Nº.	%				
ANDALUCÍA												
1:	-	-	-	7201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6:	12444	257	2,07	33026	325	0,98	-	-	-	2,07	0,98	-
36:	-	-	-	13031	98	0,75	1166	3	0,26	-	0,77	0,26
44:	-	-	-	2189	48	2,19	2767	43	1,55	-	2,10	1,52
45:	20221	241	1,19	-	-	-	-	-	-	1,19	-	-
61:	4143	31	0,75	7630	66	0,87	-	-	-	0,75	0,87	-
62:	2873	91	3,17	22571	409	1,81	1068	11	1,03*	3,17	1,84	1,03*
68:	-	-	-	32561	423	1,30	1454	21	1,44	-	1,30	1,44
70:	-	-	-	1520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76:	-	-	-	2974	65	2,19	-	-	-	-	2,19	-
79:	-	-	-	19662	207	1,05	1345	6	0,45	-	1,05	0,45
94:	-	-	-	23854	147	0,62	2316	12	0,52	-	0,62	0,52
109:	-	-	-	13494	122	0,90	1424	10	0,70	-	0,90	0,70
128:	-	-	-	2224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137:	-	-	-	2533	19	0,75	1252	3	0,24	-	2,93	1,58
140:	-	-	-	18	1	5,56	426	21	4,93	-	5,56	4,93
TOTAL	39681	620	1,56	184488	2041	1,11	13218	130	0,98*	1,56	1,14	1,10*
ARAGÓN												
74:	-	-	-	9419	136	1,44	595	4	0,67	-	1,43	0,67
90:	-	-	-	7226	34	0,47	607	0	0,00	-	0,48	0,00
91:	-	-	-	7256	120	1,65	573	8	1,40	-	1,64	1,40
121:	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
TOTAL	-	-	-	24243	294	1,21	1775	12	0,68	-	1,21	0,68
PRINCIPADO DE ASTURIAS												
17:	-	-	-	4804	68	1,42	-	-	-	-	1,66	-
52:	2182	41	1,88	1542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53:	-	-	-	14140	197	1,39	1018	17	1,67	-	1,39	1,67
55:	2964	73	2,46	10250	187	1,82	516	15	2,91	2,46	2,01	2,91
86:	-	-	-	3172	78	2,46	135	2	1,48	-	2,92	1,48
TOTAL	5146	114	2,22	33908	559	1,65	1669	34	2,04	2,22	1,78	2,04
ISLAS BALEARES^(b)												
16:	2235	61	2,73	9886	215	2,17	664	11	1,66	2,73	2,17	1,66
130:	-	-	-	3857	61	1,58	1203	8	0,67	-	1,71	1,24
TOTAL	2235	61	2,73	13743	276	2,01	1867	19	1,02*	2,73	2,04	1,39*
CANARIAS												
27:	-	-	-	39435	492	1,25	4209	21	0,50	-	1,53	1,39
31:	3112	198	6,36	-	-	-	-	-	-	6,36	-	-
60:	-	-	-	16433	265	1,61	-	-	-	-	1,61	-
69:	-	-	-	197	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	3112	198	6,36	56065	757	1,35	4209	21	0,50*	6,36	1,56	1,39*
CANTABRIA												
28:	-	-	-	43916	806	1,84	3081	42	1,36	-	2,11	1,36
126:	-	-	-	2179	46	2,11	478	12	2,51	-	2,11	2,51
TOTAL	-	-	-	46095	852	1,85	3559	54	1,52	-	2,11	1,52

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

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2004 y 2005

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2004			2005			80-85	86-2004	2005
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%				
CASTILLA-LA MANCHA												
2:	8032	76	0,95	21463	160	0,75	1042	5	0,48*	0,95	0,75	0,48*
3:	7637	207	2,71	22834	348	1,52	1304	9	0,69*	2,71	1,53	0,69*
13:	21430	417	1,95	55139	1036	1,88	3041	75	2,47	1,95	1,87	2,34
18:	5885	102	1,73	10488	123	1,17	544	3	0,55*	1,73	1,18	0,55*
19:	290	4	1,38	3279	56	1,71	-	-	-	1,38	1,71	-
20:	5306	398	7,50	14160	508	3,59	661	8	1,21*	7,50	3,60	1,21*
21:	4521	130	2,88	27204	420	1,54	-	-	-	2,88	1,54	-
85:	-	-	-	48941	733	1,50	3118	13	0,42	-	1,49	0,42
97:	-	-	-	5120	48	0,94	435	2	0,46	-	0,96	0,46
TOTAL	53101	1334	2,51	208628	3432	1,65	10145	115	1,13*	2,51	1,65	1,09*
CASTILLA Y LEÓN												
9:	8446	115	1,36	19731	181	0,92	1033	10	0,97*	1,36	0,90	0,87*
14:	9720	82	0,84	20655	222	1,07	1025	12	1,17	0,84	1,07	1,17
38:	12794	268	2,09	35577	622	1,75	2130	27	1,27*	2,09	1,72	1,22*
40:	6839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51:	12610	493	3,91	34132	1315	3,85	1985	45	2,27*	3,91	3,91	2,22
64:	-	-	-	4021	60	1,49	-	-	-	-	1,49	-
73:	-	-	-	6696	89	1,33	362	4	1,10	-	1,34	1,10
84:	-	-	-	18503	272	1,47	598	6	1,00	-	1,46	1,00
TOTAL	50409	1017	2,02	139315	2761	1,98	7133	104	1,46	2,02	1,99	1,42*
CATALUÑA												
4:	11116	402	3,62	29493	926	3,14	1514	40	2,64*	3,62	3,29	3,34
5:	11383	224	1,97	34036	428	1,26	2731	20	0,73*	1,97	1,26	0,73*
12:	2732	89	3,26	13388	125	0,93	1203	14	1,16*	3,26	0,93	1,16*
37:	7829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63:	2586	160	6,19	27958	572	2,05	-	-	-	6,19	2,54	-
75:	-	-	-	12433	223	1,79	1060	24	2,26	-	2,01	2,72
77:	-	-	-	16948	221	1,30	2025	24	1,19	-	1,29	1,23
81:	-	-	-	4917	233	4,74	419	20	4,77	-	4,91	4,77
82:	-	-	-	14064	173	1,23	-	-	-	-	1,23	-
83:	-	-	-	1023	12	1,17	-	-	-	-	1,17	-
102:	-	-	-	1028	6	0,58	140	1	0,71	-	0,58	0,71
110:	-	-	-	5339	87	1,63	-	-	-	-	1,92	-
120:	-	-	-	1534	7	0,46	436	0	0,00	-	0,46	0,00
132:	-	-	-	2170	13	0,60	798	1	0,13	-	0,60	0,13
136:	-	-	-	466	6	1,29	45	0	0,00	-	1,29	0,00
141:	-	-	-	-	-	-	319	1	0,31	-	-	0,63
TOTAL	35646	987	2,77	164797	3032	1,84	10690	145	1,36*	2,77	2,00	1,52*
COMUNIDAD VALENCIANA												
33:	-	-	-	5627	77	1,37	1142	26	2,28	-	1,39	2,19
46:	15854	166	1,05	24245	68	0,28	2722	10	0,37*	1,05	0,27	0,33*
50:	3908	75	1,92	23561	342	1,45	2142	21	0,98*	1,92	1,67	1,76
71:	-	-	-	9508	129	1,36	-	-	-	-	1,39	-
80:	-	-	-	2326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111:	-	-	-	3407	59	1,73	475	10	2,11	-	1,79	2,11
116:	-	-	-	10959	111	1,01	1752	9	0,51	-	1,01	0,51
118:	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2004 y 2005**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES.(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2004			2005			80-85	86-2004	2005
	Total	Malformados		Total	Malformados		Total	Malformados		%	%	%
	RN	Nº.	%	RN	Nº.	%	RN	Nº.	%	%	%	%
122:	-	-	-	6248	26	0,42	1184	3	0,25	-	0,42	0,25
123:	-	-	-	5347	55	1,03	-	-	-	-	1,03	-
124:	-	-	-	10709	162	1,51	1784	17	0,95	-	1,50	0,95
125:	-	-	-	5522	123	2,23	-	-	-	-	2,23	-
131:	-	-	-	1268	12	0,95	941	6	0,64	-	0,95	0,64
135:	-	-	-	1163	31	2,67	405	9	2,22	-	2,67	2,70
139:	-	-	-	-	-	-	2608	30	1,15	-	-	1,15
TOTAL	19762	241	1,22	110331	1255	1,14	15155	141	0,93*	1,22	1,19	1,04
EXTREMADURA												
23:	10576	95	0,90	28552	954	3,34	1604	59	3,68**	0,90	3,28	3,62**
87:	-	-	-	36302	665	1,83	2513	30	1,19	-	1,80	1,12
98:	-	-	-	5572	109	1,96	463	3	0,65	-	1,97	0,65
99:	-	-	-	4602	126	2,74	-	-	-	-	2,80	-
100:	-	-	-	2226	43	1,93	381	5	1,31	-	1,89	1,31
104:	-	-	-	6979	101	1,45	555	4	0,72	-	1,50	0,72
TOTAL	10576	95	0,90	84233	1998	2,37	5516	101	1,83**	0,90	2,35	1,78**
GALICIA												
24:	7996	100	1,25	7025	39	0,56	-	-	-	1,25	0,56	-
25:	8847	156	1,76	10096	15	0,15	-	-	-	1,76	0,15	-
29:	29874	601	2,01	67159	866	1,29	3620	28	0,77*	2,01	1,28	0,77*
78:	-	-	-	1072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92:	-	-	-	5463	52	0,95	-	-	-	-	1,01	-
119:	-	-	-	2659	35	1,32	408	3	0,74	-	1,32	0,74
127:	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134:	-	-	-	1428	15	1,05	-	-	-	-	1,05	-
TOTAL	46717	857	1,83	95874	1056	1,10	4028	31	0,77*	1,83	1,10	0,77*
LA RIOJA												
39:	12746	476	3,73	26203	201	0,77	-	-	-	3,73	0,77	-
129:	-	-	-	1821	66	3,62	566	9	1,59	-	3,78	1,59
TOTAL	12746	476	3,73	28024	267	0,95	566	9	1,59*	3,73	0,97	1,59*
COMUNIDAD DE MADRID												
8:	-	-	-	22097	217	0,98	2214	47	2,12	-	0,95	1,95
22:	-	-	-	291	10	3,44	-	-	-	-	3,10	-
32:	12638	366	2,90	4637	98	2,11	-	-	-	2,90	2,11	-
34:	461	7	1,52	-	-	-	-	-	-	1,52	-	-
56:	11826	126	1,07	57228	698	1,22	-	-	-	1,07	1,15	-
93:	-	-	-	19507	154	0,79	-	-	-	-	0,78	-
96:	-	-	-	12500	63	0,50	-	-	-	-	0,51	-
112:	-	-	-	1468	16	1,09	8	0	0,00	-	1,02	0,00
113:	-	-	-	4446	44	0,99	530	9	1,70	-	0,99	1,70
114:	-	-	-	2291	41	1,79	-	-	-	-	1,79	-
115:	-	-	-	22983	274	1,19	1471	17	1,16	-	1,83	1,56
117:	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133:	-	-	-	8969	87	0,97	-	-	-	-	0,95	-
138:	-	-	-	3437	5	0,15	-	-	-	-	0,15	-
TOTAL	24925	499	2,00	160148	1708	1,07	4223	73	1,73*	2,00	1,13	1,78*

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2004 y 2005**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2004			2005			80-85	86-2004	2005
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%				
REGIÓN DE MURCIA												
30:	7673	168	2,19	26126	510	1,95	1795	24	1,34*	2,19	1,96	1,34*
35:	1131	11	0,97	14800	153	1,03	-	-	-	0,97	1,05	-
59:	2491	70	2,81	14250	374	2,62	828	4	0,48*	2,81	2,64	0,48*
89:	-	-	-	93285	1250	1,34	7867	60	0,76	-	1,31	0,72
95:	-	-	-	13053	173	1,33	1306	10	0,77	-	1,35	0,77
103:	-	-	-	1371	11	0,80	-	-	-	-	0,87	-
105:	-	-	-	6382	38	0,60	1006	5	0,50	-	0,60	0,50
106:	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	1,38	-
107:	-	-	-	11799	36	0,31	1689	7	0,41	-	0,31	0,41
108:	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	11295	249	2,20	181755	2552	1,40	14491	110	0,76*	2,20	1,39	0,74*
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA												
15:	15566	366	2,35	32039	357	1,11	739	12	1,62*	2,35	1,09	1,62*
TOTAL	15566	366	2,35	32039	357	1,11	739	12	1,62*	2,35	1,10	1,62*
PAÍS VASCO												
7:	24617	919	3,73	57096	504	0,88	4574	31	0,68*	3,73	0,92	0,68*
41:	3254	143	4,39	-	-	-	-	-	-	4,39	-	-
48:	3015	42	1,39	-	-	-	-	-	-	1,39	-	-
54:	1849	46	2,49	-	-	-	-	-	-	2,49	-	-
57:	15571	161	1,03	-	-	-	-	-	-	1,03	-	-
58:	2863	55	1,92	27056	336	1,24	2407	12	0,50*	1,92	1,24	0,46*
65:	266	8	3,01	1337	11	0,82	-	-	-	3,01	0,82	-
66:	38	0	0,00	10197	303	2,97	764	29	3,80	0,00	3,00	3,80
TOTAL	51473	1374	2,67	95686	1154	1,21	7745	72	0,93*	2,67	1,23	0,92*
ANDORRA												
101:	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL ECEMC												
	382390	8488	2,22	1663361	24395	1,47	106728	1183	1,11*	2,22	1,51	1,19*

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

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

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

se podían detectar tan fácilmente. No obstante, la frecuencia registrada en Extremadura en 2005 es significativamente inferior a la del período 1986-2004, por lo que parece que esta Autonomía se ha incorporado a la tendencia general de descenso observada en otras Comunidades.

- c) **Hospitales en los que la frecuencia ha aumentado:** Sólo ha habido 1 hospital, en el que ya se ha venido registrando durante varios años una frecuencia superior a la esperada, el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cá-

ceres, donde mejoró mucho la capacidad de detección de anomalías, y donde se está haciendo una recogida muy metódica de la información. Por tanto, se considera que el incremento de la frecuencia en dicho hospital se debe a mejoras técnico-metodológicas.

- d) **Estudio de la prevalencia corregida al sumar las IVES y considerando los partos referidos en los hospitales de los que proceden** (parte derecha de la tabla): Prácticamente no hay cambios con respecto a los resultados del análisis exclusivo de los recién nacidos, ya que

únicamente algunos hospitales han podido aportar datos sobre las IVEs. Las únicas modificaciones habidas no implican un cambio en la tendencia, sino que sólo se pierden de la significación estadística observada en recién nacidos (en el Hospital del Río Hortega de Valladolid, el Hospital Dr. Trueta de Girona, el Hospital Dr. Peset de Valencia, y el total de la Comunidad Valenciana), o la tendencia registrada en recién nacidos se hace significativa al aplicar la corrección (en Castilla y León).

3. Prevalencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

En la Tabla 4 se incluye la evolución de la frecuencia neonatal de la serie habitual de 33 defectos congénitos, a lo largo de los tres periodos comentados: 1980-1985, 1986-2004, y 2005. Para la selección de estos defectos, se tuvo en cuenta el interés que pudiera tener el conocimiento de su frecuencia, por lo que los criterios aplicados fueron: su frecuencia relativamente elevada al nacimiento, o la consi-

TABLA 4
PREVALENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2004 Y 2005

DEFECTO	1980-1985			1986-2004			2005		
	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%
Cardiopatías/Anomalías grandes vasos**	318	8,32	(7,43-9,26)	2695	16,20	(15,60-16,82)	163	15,27	(13,02-17,71)
Hipospadias*	692	18,10	(16,77-19,47)	2510	15,09	(14,51-15,69)	120	11,24	(9,32-13,35)
Angiomas cutáneos*	501	13,10	(11,98-14,27)	1458	8,77	(8,32-9,22)	95	8,90	(7,20-10,78)
Apéndice preauricular*	481	12,58	(11,48-13,73)	1584	9,52	(9,06-10,00)	86	8,06	(6,44-9,85)
Síndrome de Down*	565	14,78	(13,58-16,02)	1822	10,95	(10,46-11,46)	79	7,40	(5,86-9,12)
Nevus*	404	10,57	(9,56-11,62)	1014	6,10	(5,73-6,48)	56	5,25	(3,96-6,71)
Micrognatia o retrognatia	246	6,43	(5,65-7,26)	964	5,80	(5,44-6,17)	54	5,06	(3,80-6,50)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo)*	276	7,22	(6,39-8,09)	904	5,43	(5,09-5,79)	52	4,87	(3,64-6,29)
Labio leporino ± fisura paladar*	248	6,49	(5,70-7,32)	863	5,19	(4,85-5,54)	44	4,12	(2,99-5,43)
Fisura del paladar*	199	5,20	(4,51-5,95)	729	4,38	(4,07-4,71)	44	4,12	(2,99-5,43)
Reducción de extremidades*	272	7,11	(6,29-7,98)	975	5,86	(5,50-6,24)	43	4,03	(2,91-5,32)
Pie zambo mayor (a)*	208	5,44	(4,73-6,20)	827	4,97	(4,64-5,32)	41	3,84	(2,76-5,11)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	429	2,58	(2,34-2,83)	34	3,19	(2,20-4,35)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27-4,52)	615	3,70	(3,41-4,00)	31	2,90	(1,97-4,02)
Sindactilia*	301	7,87	(7,01-8,79)	771	4,64	(4,31-4,97)	30	2,81	(1,90-3,91)
Atresia/estenosis de ano/recto	97	2,54	(2,06-3,07)	348	2,09	(1,88-2,32)	21	1,97	(1,22-2,90)
Atresia/estenosis de esófago	88	2,30	(1,85-2,81)	314	1,89	(1,68-2,10)	20	1,87	(1,14-2,89)
Agnesia renal unilateral**	22	0,58	(0,36-0,84)	179	1,08	(0,92-1,24)	18	1,69	(1,00-2,67)
Espina bifida*	181	4,73	(4,07-5,45)	434	2,61	(2,37-2,86)	16	1,50	(0,86-2,43)
Anoftalmía o microftalmía*	94	2,46	(1,99-2,98)	259	1,56	(1,37-1,75)	16	1,50	(0,86-2,43)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,23)	234	1,41	(1,23-1,59)	13	1,22	(0,65-2,08)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	36	0,94	(0,66-1,27)	171	1,03	(0,88-1,19)	12	1,12	(0,58-1,96)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	150	0,90	(0,76-1,05)	12	1,12	(0,58-1,96)
Hernia o agnesia diafragmática*	107	2,80	(2,29-3,35)	255	1,53	(1,35-1,73)	11	1,03	(0,51-1,84)
Microcefalia*	81	2,12	(1,68-2,60)	282	1,70	(1,50-1,90)	11	1,03	(0,51-1,84)
Otras malposiciones mayores del pie (a)*	168	4,39	(3,75-5,08)	403	2,42	(2,19-2,67)	10	0,94	(0,45-1,72)
Onfalocelo*	65	1,70	(1,31-2,14)	150	0,90	(0,76-1,05)	9	0,84	(0,39-1,60)
Genitales ambiguos*	41	1,07	(0,77-1,43)	123	0,74	(0,61-0,88)	7	0,66	(0,26-1,35)
Encefalocelo*	49	1,28	(0,95-1,67)	80	0,48	(0,38-0,59)	3	0,28	(0,06-0,82)
Anencefalia*	178	4,65	(4,00-5,36)	137	0,82	(0,69-0,97)	2	0,19	(0,02-0,68)
Agnesia renal bilateral*	22	0,58	(0,36-0,84)	61	0,37	(0,28-0,46)	2	0,19	(0,02-0,68)
Gastrosquisis*	21	0,55	(0,34-0,81)	65	0,39	(0,30-0,49)	1	0,09	(0,00-0,52)
Defecto de la pared corporal (c)*	13	0,34	(0,18-0,58)	22	0,13	(0,08-0,19)	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.

derable morbi-mortalidad que provocan. Como se puede apreciar, algunos, más que defectos, son grupos de defectos (por ejemplo, las cardiopatías y anomalías de los grandes vasos, los angiomas cutáneos, los nevus, o las malposiciones de los pies). Los defectos han sido dispuestos en la Tabla 4 por orden decreciente de la frecuencia registrada en 2005. Para cada defecto se especifica, en cada período considerado, el número de casos registrados, la prevalencia por cada 10.000 recién nacidos, y el intervalo de confianza de dicha prevalencia al 95%. El intervalo de confianza indica dentro de qué rango puede oscilar la frecuencia poblacional de cada anomalía, sobre la base del tamaño de la muestra estudiada, y es útil para comparar frecuencias, ya que si los intervalos de confianza de dos cifras de frecuencia se imbrican, éstas no se consideran significativamente distintas, mientras que se puede inferir que difieren significativamente si sus intervalos de confianza son excluyentes entre sí. Los defectos más frecuentes en 2005 fueron, como viene siendo habitual: las *cardiopatías congénitas (incluyendo las alteraciones de los grandes vasos)* (cuya prevalencia neonatal fue de 15,27 casos por cada 10.000 nacimientos) y el *hipospadias* (11,24 por 10.000). Además, en el caso de las cardiopatías y alteraciones de grandes vasos, la tendencia ha sido creciente y estadísticamente significativa, como resultado de la mejora, diversificación y uso generalizado de las técnicas ecográficas que posibilitan su diagnóstico; no obstante, su frecuencia en 2005 es inferior a la registrada en 2004, de donde se deduce que el impacto de las IVEs está ejerciendo un efecto en sentido contrario, que se va haciendo cada vez mayor.

Del resto de defectos, únicamente destacar que la evolución de su frecuencia al nacimiento fue de descenso estadísticamente significativo para la mayoría (23 de los 33), excepto para la *agenesia renal unilateral*, que ha experimentado un incremento significativo a lo largo del tiempo, atribuible también a la mejora en las posibilidades de detección de esta alteración del desarrollo, cuyo hallazgo hace unos años era casual en muchos casos. En cuanto a los descensos observados, muchos de ellos son consecuencia directa del diagnóstico prenatal y subsecuente interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que el feto está afectado. Otros, que no son tan fácilmente detectables, pueden ser atribuibles al impacto indirecto del diagnóstico prenatal de otras alteraciones a las que se asocian, con el mismo resultado de interrupción del embarazo. Sería el caso, por ejemplo, de la *anofthalmía/microftalmía*, tal como se pudo constatar en los datos del ECEMC [Bermejo y cols., 1995]. En el caso del *hipospadias*, sin embargo, aún no se ha podido averiguar a qué fue debido el marcado descenso de la prevalencia que se registró en 1996 [Martínez-Frías y cols., 2004] y que se sigue manteniendo en el nuevo nivel desde entonces.

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

Para el análisis secular, se han considerado los 16 defectos habituales, que son los que generalmente están sometidos a vigilancia en los registros de defectos congénitos de otros países, dada su frecuencia y las consecuencias que conllevan para los individuos afectados.

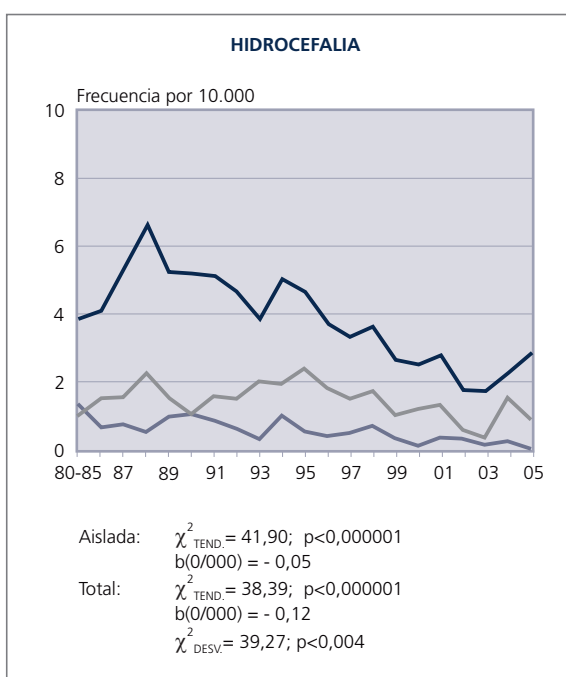
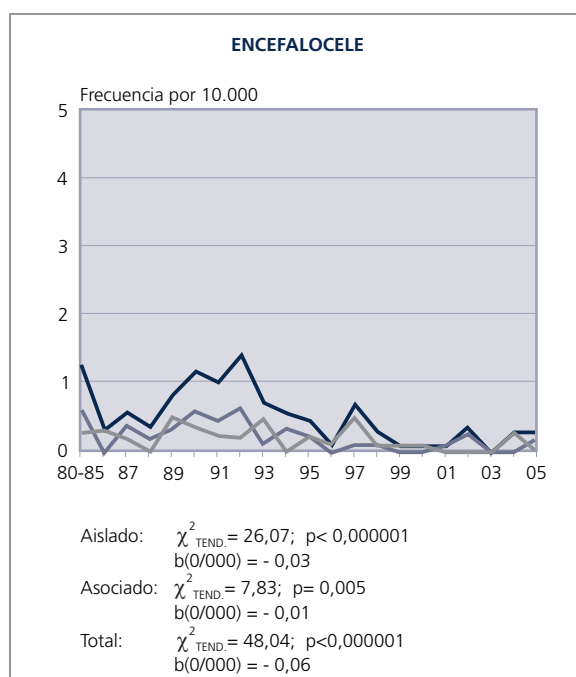
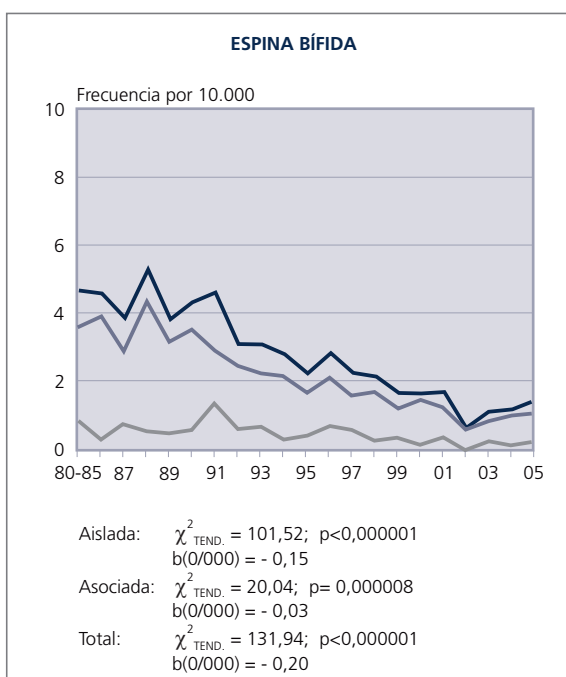
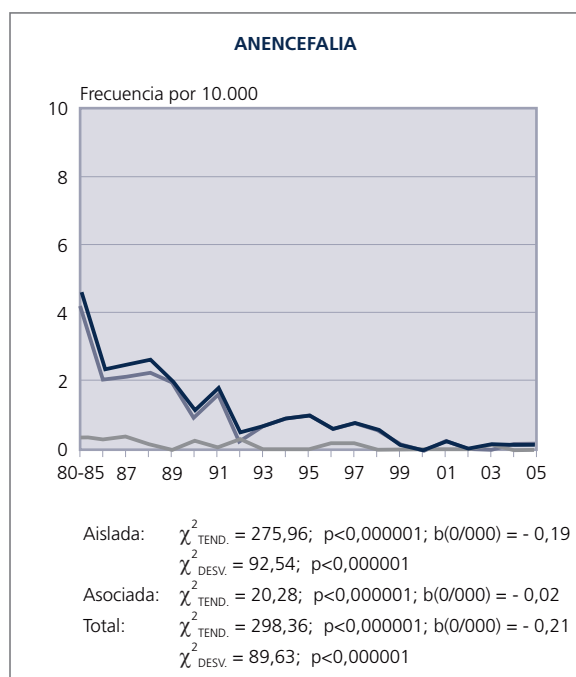
En las **Gráficas 1**, se muestra la distribución por años de la frecuencia al nacimiento de cada uno de los 16 defectos. En cada gráfica (salvo en la del síndrome de Down) se han representado las distribuciones del *total de casos* con cada defecto, la de los casos *aislados* (que únicamente presentan la anomalía en cuestión) y la de los *asociados o polimalformados* (no sindrómicos), en los que el defecto se asocia a otras anomalías. En la gráfica del síndrome de Down se ha representado la distribución anual del total de casos y, además, se ha desglosado por una parte la de los casos en los que la edad materna era inferior a 35 años, y por otra la de aquellos cuyas madres tenían más de 34 años. En todas las gráficas se incluye, como un único punto inicial, la prevalencia correspondiente al período basal (1980-1985), con la cual pueden ser comparadas las frecuencias registradas en los años siguientes. Al pie de cada una de las gráficas se indican los siguientes datos procedentes del *análisis de regresión lineal*:

- Si el resultado de la ji-cuadrado con 1 grado de libertad ($\chi^2_{TEND.}$) es estadísticamente significativo: se incluye el valor de la ji-cuadrado, el de **p**, y el de la pendiente ("**b**") de la recta de regresión correspondiente a la distribución (recuérdese que **b** es positivo si la tendencia es creciente, **b** es negativo si la tendencia es decreciente, y cuanto mayor es su valor absoluto, más vertical es la tendencia).
- Si el valor de la ji-cuadrado con k-2 grados de libertad ($\chi^2_{DESV.}$), siendo k el número de períodos considerados, es estadísticamente significativo (hay desviación significativa de la linealidad), también se ha incluido en las gráficas el valor de dicha $\chi^2_{DESV.}$

Al efectuar dicho análisis, se ha podido comprobar (Gráficas-1) que, para 12 de los 16 defectos estudiados, la distribución del *total de casos* muestra una tendencia decreciente, aunque para algunos de ellos el descenso no ha sido lineal, sino que se desvía significativamente de la linealidad. La disminución del número de casos es fundamentalmente atribuible al impacto (directo o indirecto, tras la detección del propio defecto o de otras alteraciones a las que se asocia) de las IVEs sobre la frecuencia neonatal (salvo en el caso del hipospadias). Para 8 de los 12 defectos el descenso se ajusta a un modelo lineal: *espina bífida*, *encefalocele*,

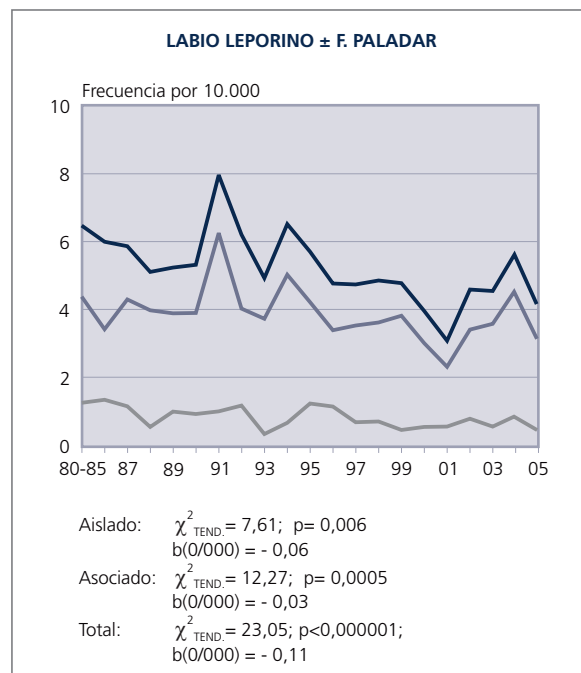
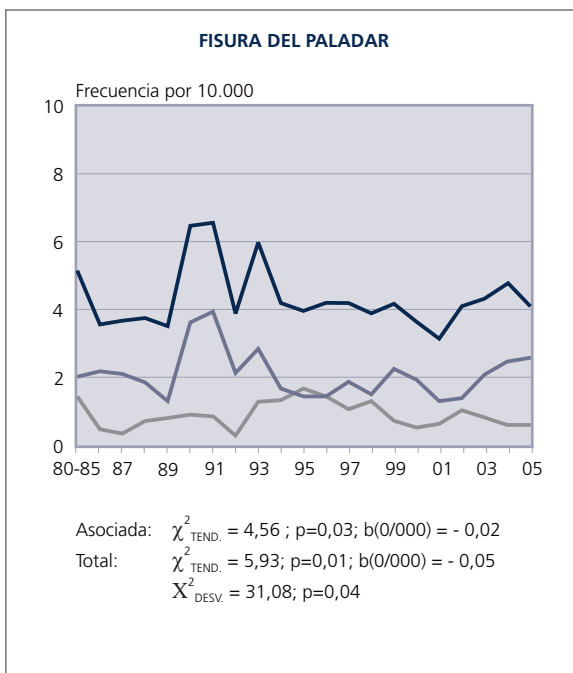
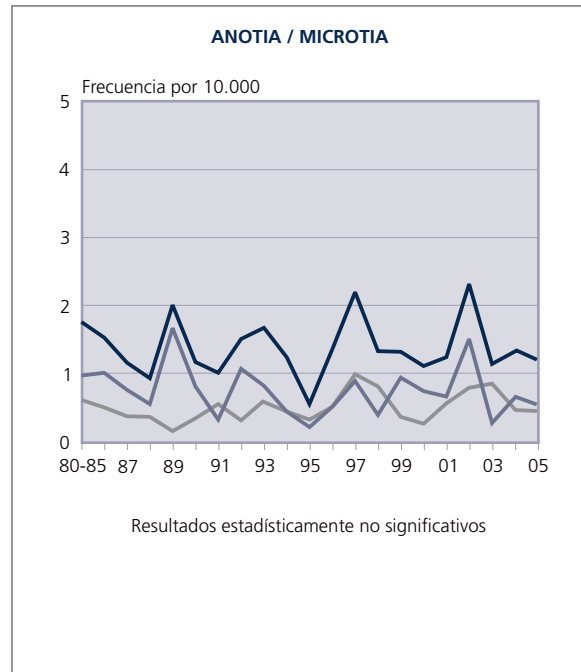
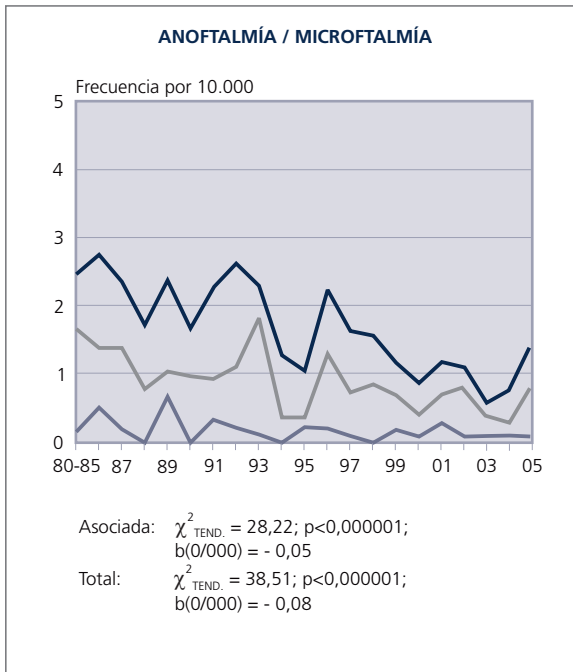
GRÁFICAS 1
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS
CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2005

— Aislados
 — Asociados
 — Total



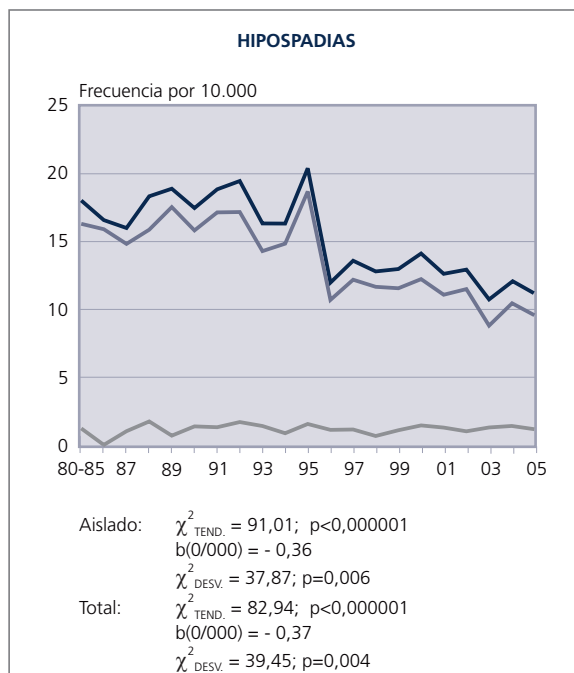
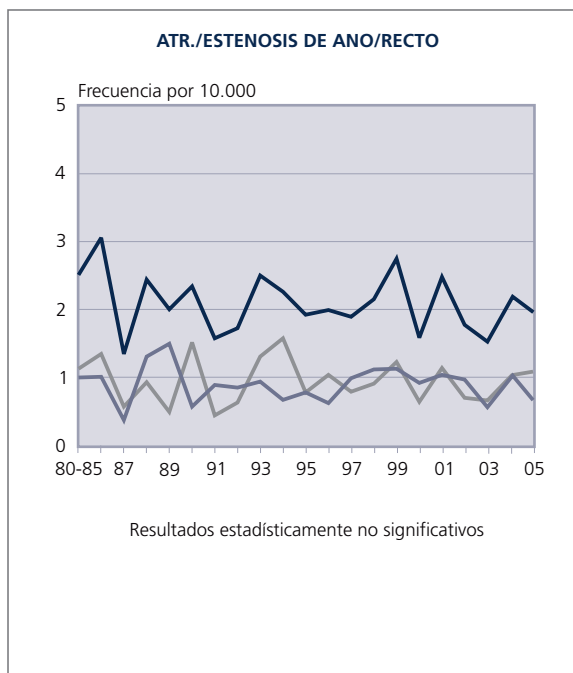
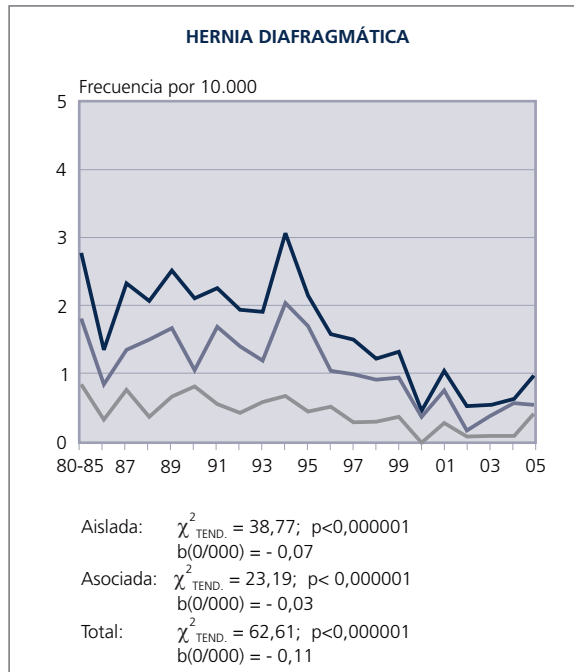
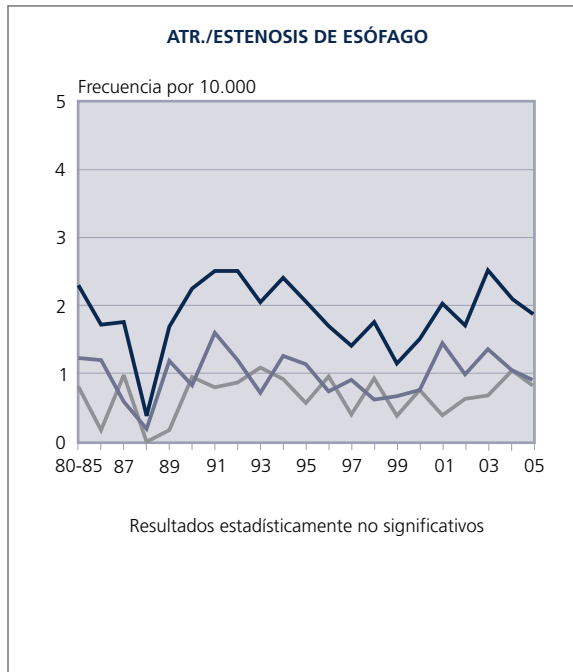
GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS
CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2005

— Aislados
 — Asociados
 — Total



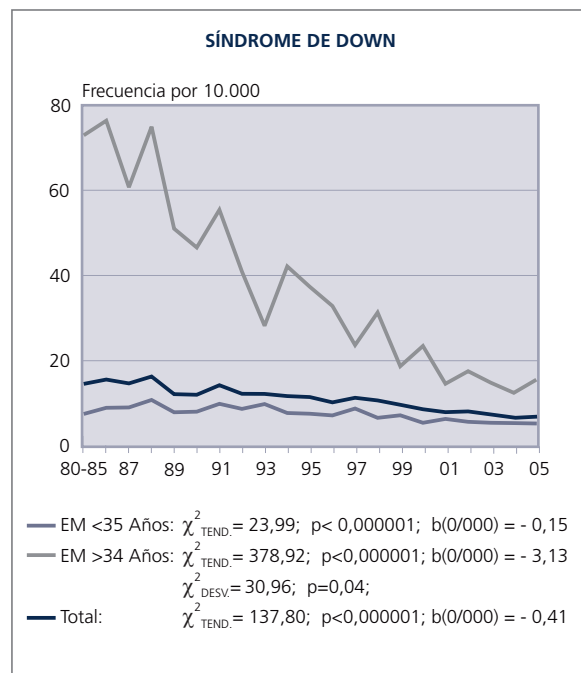
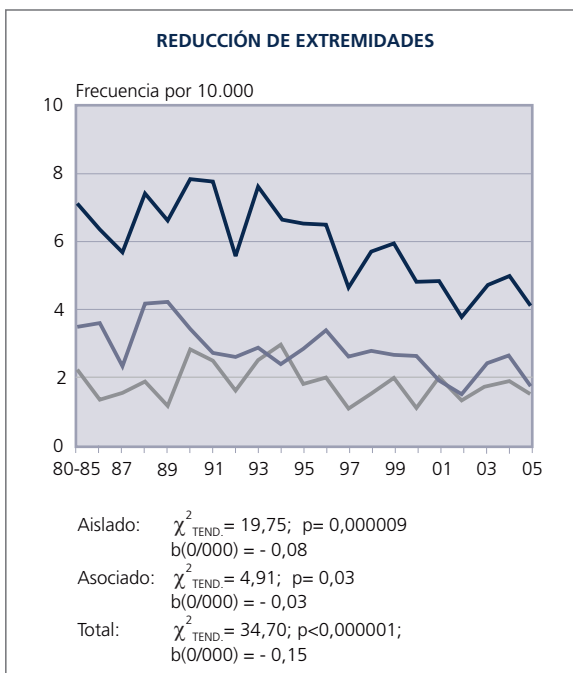
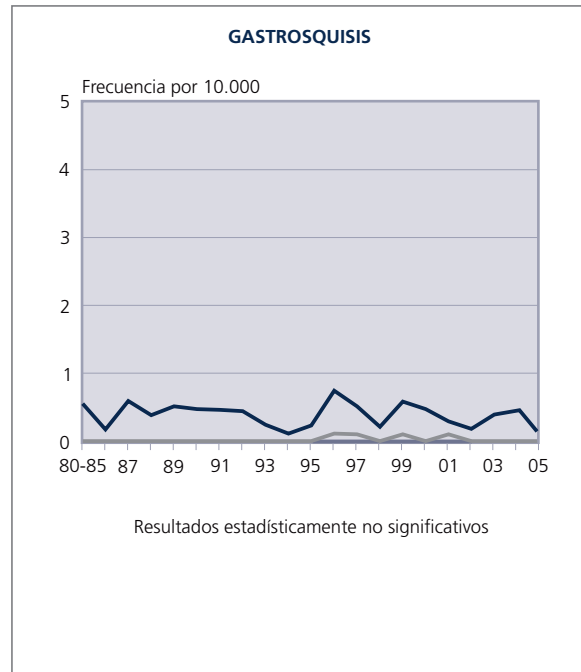
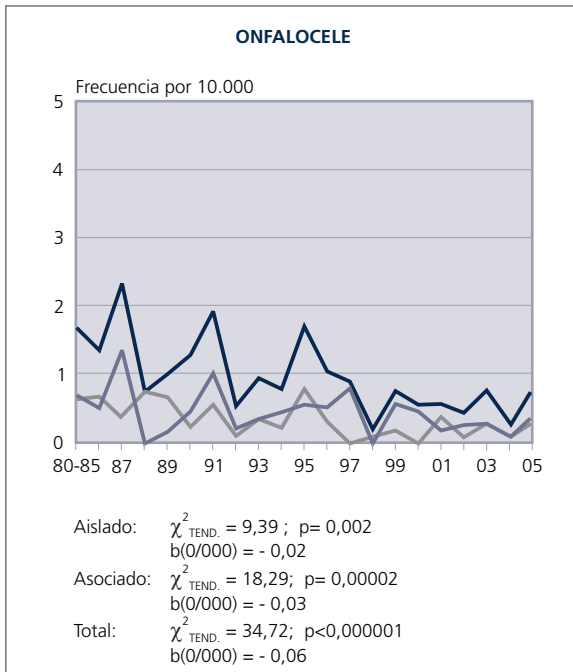
GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS
CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2005

— Aislados
 — Asociados
 — Total



GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS
CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2005

— Aislados
 — Asociados
 — Total



anofthalmía/microftalmía, labio leporino (con o sin paladar hendido), hernia diafragmática, onfalocele, defectos por reducción de extremidades y el total de casos con síndrome de Down. Sin embargo, para la *anencefalia, hidrocefalia, fisura del paladar, e hipospadias*, el descenso no ha sido lineal. Para la mayoría de los 12 defectos, la disminución de la frecuencia afecta tanto a los casos aislados como a los asociados a otras anomalías del desarrollo; sólo en el caso de la hidrocefalia y el hipospadias, el descenso se ha objetivado sólo para las formas aisladas, mientras que en la anofthalmía/microftalmía y la fisura del paladar el descenso sólo ha afectado significativamente a los casos polimalformados (por la dificultad de detección de las formas aisladas de estos dos últimos defectos).

En lo que respecta al *hipospadias*, su distribución secular ha sido muy peculiar, ya que fue prácticamente estable (entre 16 y 20,49 por 10.000) hasta 1995, en el año 96 descendió hasta 12,02 por 10.000, y desde entonces se ha mantenido por debajo de 14,02, en valores significativamente inferiores a la frecuencia basal del defecto. Dicha distribución fue objeto de una detallada investigación [Martínez-Frías y cols., 2004], sin que se haya podido clarificar, por el momento, el origen de la reducción de su prevalencia.

Por lo que se refiere a la intensidad del descenso, la anomalía para la cual éste ha sido mayor es el *síndrome de Down*, que viene disminuyendo anualmente a razón de un promedio de 4,1 niños menos con el síndrome por cada 100.000 nacimientos (0,41 por 10.000). Dicho descenso es mucho más acusado en el grupo de madres cuya edad es igual o superior a 35 años, ya que en este grupo de edad materna (asumiendo un descenso lineal) nacen cada año una media de 31,3 niños menos con síndrome de Down por cada 100.000 nacimientos, mientras que entre las madres más jóvenes el descenso medio anual es de 1,5 niños menos afectados por cada 100.000 nacimientos.

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

Además de la distribución temporal de la frecuencia, interesa conocer si esa distribución ha sido similar en todas las áreas, o si por el contrario hay ciertas particularidades en la misma en determinadas circunscripciones geográficas. Para ello, se analiza la distribución témporo-espacial de la frecuencia. En España, este tipo de estudio se suele realizar por Comunidades Autónomas. Estas, generalmente, tienen planes de sanidad propios y este hecho, junto con las características específicas de cada área, podrían marcar diferencias entre ellas. Para el análisis témporo-espacial se han

seleccionado, teniendo en cuenta su frecuencia y la morbi-mortalidad que provocan, 18 defectos congénitos, que son los que habitualmente se analizan en el ECEMC bajo este enfoque, con el fin de vigilar su evolución. En las Tablas 5 a 10 se incluye la prevalencia al nacimiento de todos ellos en cada Comunidad Autónoma y para el total del ECEMC, en los tres períodos de tiempo que se vienen considerando. En cada una de las tablas mencionadas figuran los datos correspondientes a 3 de los defectos. Sobre dichos datos se han aplicado dos tipos de análisis: la prueba de *tendencia lineal* (análisis horizontal de las frecuencias registradas para cada defecto en cada Autonomía, en los 3 períodos estudiados); y la de *homogeneidad geográfica* en cada período (comparación vertical de los datos de las distintas Comunidades). En cuanto a la prueba de tendencia lineal (ji-cuadrado con 1 grado de libertad), los resultados estadísticamente significativos se han marcado con asteriscos a la derecha de la prevalencia registrada en el año 2005: un asterisco indica que la tendencia decreciente es estadísticamente significativa, y dos asteriscos indican un incremento significativo en la prevalencia neonatal del defecto en cuestión. El resultado de la prueba de homogeneidad geográfica (ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, siendo k el número de Autonomías con datos disponibles en el período analizado) se incluye en la parte inferior de las tablas, habiendo señalado con un signo "+" los resultados estadísticamente significativos (y con un signo "-" los no significativos). El hecho de obtener un resultado significativo en la prueba de homogeneidad implica, en este caso, que la distribución geográfica es heterogénea y que hay diferencias entre las frecuencias registradas en las diversas Autonomías.

Por lo que se refiere al análisis de tendencia lineal para los datos globales del ECEMC, que figuran en la parte inferior de las Tablas 5 a 10, no se ha registrado ningún incremento, y para 14 de los 18 defectos se han detectado descensos estadísticamente significativos, que corresponden a: *anencefalia, espina bífida, encefalocele, anofthalmía/microftalmía, fisura del paladar, labio leporino, hernia diafragmática, agenesia renal bilateral, onfalocele, gastrosquisis, otros defectos de la pared corporal -excluyendo gastrosquisis-, defectos por reducción de extremidades, síndrome de Down e hipospadias*. Los resultados de este tipo de análisis muestran alguna diferencia con respecto al análisis secular efectuado tras desglosar los datos año a año, por ejemplo al estudiar la hidrocefalia, defecto para el cual el análisis anual fue suficientemente potente como para objetivar un descenso, que aunque no ha sido lineal, sí es estadísticamente significativo (Gráficas-1), pero no se ha podido detectar al agrupar los datos en 3 períodos (Tabla 6), precisamente por no haber sido constante y haber estado sujeto

TABLA 5

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

	<i>Anencefalia</i>			<i>Espina bífida</i>			<i>Encefalocele</i>		
	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005
Andalucía	4,54	0,87	0,76*	3,78	2,82	0,76	1,01	0,43	0,76
Aragón	-	0,82	0,00	-	2,89	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	3,89	0,29	0,00*	1,94	1,18	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	13,42	2,18	0,00*	0,00	0,00	0,00
Canarias	0,00	0,00	0,00	3,21	2,50	0,00	6,43	0,36	0,00*
Cantabria.....	-	0,00	0,00	-	1,95	0,00	-	0,22	0,00
Castilla-La Mancha.....	5,08	1,15	0,99*	4,14	2,83	0,99	1,32	0,53	0,99
Castilla y León	4,36	1,36	0,00*	4,76	2,80	1,40*	1,39	0,50	0,00*
Cataluña	5,61	0,42	0,00*	5,89	2,25	0,94*	1,68	0,24	0,00*
Comunidad Valenciana	3,54	0,54	0,00*	2,53	1,72	1,98	0,51	0,54	0,66
Extremadura	1,89	1,31	0,00	2,84	1,42	3,63	0,95	0,24	0,00
Galicia	4,28	1,04	0,00*	5,99	3,23	2,48*	1,71	0,42	0,00*
La Rioja	6,28	0,36	0,00*	5,49	1,07	0,00*	0,78	0,36	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	0,94	0,00*	3,21	2,31	2,37	1,60	0,75	0,00
Región de Murcia	7,08	1,05	0,00*	8,85	4,02	3,45	1,77	0,83	0,00
Comunidad Foral de Navarra	3,85	0,31	0,00*	7,07	1,56	0,00*	0,64	0,94	0,00
País Vasco	5,05	0,52	0,00*	4,27	3,14	0,00	0,78	0,42	0,00
Andorra.....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	4,65	0,82	0,19*	4,73	2,61	1,50*	1,28	0,48	0,28*
Chi ² (k-1):	8,53	30,03	7,30	18,58	34,92	10,27	11,50	16,27	5,55
p<0,05:	—	+	—	—	+	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 6

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

	<i>Hidrocefalia</i>			<i>Anoftalmía o Microftalmía</i>			<i>Anotia/Microtia (a)</i>		
	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005
Andalucía	4,28	3,41	2,27	2,52	0,98	3,78	1,51	1,25	1,51
Aragón	-	4,54	0,00	-	0,82	0,00	-	2,06	0,00
Principado de Asturias	3,89	4,42	0,00	1,94	1,18	5,99	0,00	0,88	0,00
Islas Baleares (b)	4,47	2,91	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,46	0,00
Canarias	3,21	4,99	4,75	6,43	1,96	2,38	0,00	1,07	0,00
Cantabria.....	-	3,25	2,81	-	0,43	2,81	-	1,52	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,64	4,17	0,00	2,82	1,77	0,99	1,69	1,63	0,00
Castilla y León	3,57	4,38	8,41	4,17	2,73	4,21	2,38	1,44	1,40
Cataluña	4,21	4,13	2,81	0,84	0,91	0,00	2,24	1,27	1,87
Comunidad Valenciana	3,04	2,72	5,28	3,54	1,63	1,32	1,01	1,18	0,66
Extremadura	3,78	2,97	5,44	5,67	1,66	0,00*	1,89	1,31	1,81
Galicia	4,50	2,40	0,00*	1,28	1,46	0,00	1,50	1,25	2,48
La Rioja	3,92	1,07	0,00	0,78	0,00	0,00	0,78	1,43	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	4,00	0,00	4,01	2,19	2,37	1,60	1,12	0,00
Región de Murcia	2,66	3,85	2,76	0,00	1,98	0,69	2,66	1,82	2,07
Comunidad Foral de Navarra	3,85	3,12	0,00	3,21	0,94	0,00	2,57	1,25	27,06
País Vasco	4,47	3,76	1,29	1,36	1,25	0,00	1,94	1,78	0,00
Andorra.....	-	5,01	-	-	0,00	-	-	2,51	-
Total:	3,87	3,70	2,90	2,46	1,56	1,50*	1,78	1,41	1,22
Chi ² (k-1):	4,85	22,87	20,27	30,25	41,59	16,95	6,24	8,22	47,32
p<0,05:	—	—	—	+	+	—	—	—	+

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

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

TABLA 7

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

	<i>Fisura paladar</i>			<i>Labio leporino ± fisura paladar</i>			<i>Hernia diafragmática</i>		
	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005
Andalucía	3,78	4,61	2,27	8,06	4,12	6,05*	2,52	1,14	0,76*
Aragón	-	4,12	5,63	-	4,12	5,63	-	1,24	0,00
Principado de Asturias	1,94	5,90	5,99	5,83	6,49	11,98	9,72	1,47	0,00*
Islas Baleares(a)	0,00	8,00	5,36	4,47	3,64	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias	3,21	4,28	2,38	9,64	4,99	9,50	3,21	1,43	0,00
Cantabria.....	-	4,34	2,81	-	6,73	2,81	-	0,65	0,00
Castilla-La Mancha.....	7,16	4,79	3,94*	4,52	5,80	3,94	2,82	1,39	1,97
Castilla y León	3,77	4,09	4,21	8,33	5,38	7,01	3,77	2,44	0,00*
Cataluña	3,93	5,52	2,81	8,14	5,46	2,81*	1,96	1,82	3,74
Comunidad Valenciana	4,05	3,72	3,96	3,54	4,44	2,64	2,02	1,27	0,00
Extremadura	6,62	5,94	5,44	5,67	5,34	5,44	3,78	1,42	0,00*
Galicia	6,64	3,75	0,00*	5,14	4,80	0,00	1,93	1,77	0,00
La Rioja	7,06	2,14	0,00*	5,49	3,93	17,67	3,92	1,43	0,00
Comunidad de Madrid	4,41	3,12	0,00	7,22	5,12	7,10	2,01	0,94	2,37
Región de Murcia	5,31	4,18	5,52	7,97	6,27	0,69*	2,66	2,20	0,69
Comunidad Foral de Navarra	3,21	3,75	13,53	7,07	3,43	27,06	5,78	2,18	0,00*
País Vasco	6,61	4,08	10,33	6,22	4,91	2,58	2,14	1,36	2,58
Andorra.....	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:.....	5,20	4,38	4,12*	6,49	5,19	4,12*	2,80	1,53	1,03*
Chi²(k-1):	18,04	28,75	15,72	14,48	20,93	29,73	21,11	26,80	16,06
p<0,05:	—	+	—	—	—	+	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 8

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

	<i>Atresia/estenosis de esófago</i>			<i>Atresia/estenosis de ano/recto</i>			<i>Agenesia renal bilateral</i>		
	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005
Andalucía	3,78	1,84	1,51*	2,77	2,22	0,76	0,00	0,27	0,00
Aragón	-	2,47	0,00	-	0,82	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	1,94	2,65	17,97**	7,77	1,47	0,00*	1,94	0,59	0,00
Islas Baleares(a)	4,47	3,64	0,00	8,95	2,91	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias	12,85	3,39	7,13	0,00	1,43	2,38	0,00	0,18	0,00
Cantabria.....	-	1,74	2,81	-	0,65	2,81	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	1,88	2,16	0,00	3,01	2,11	1,97	0,19	0,38	0,00
Castilla y León	2,58	2,15	1,40	2,38	2,51	2,80	0,99	0,79	0,00
Cataluña	2,81	1,33	2,81	2,81	2,12	3,74	1,12	0,36	0,94
Comunidad Valenciana	1,52	1,09	1,98	1,01	1,45	3,30	0,51	0,27	0,00
Extremadura	0,95	2,37	1,81	1,89	3,21	3,63	0,95	0,47	0,00
Galicia	1,28	1,88	0,00	2,78	2,82	2,48	0,43	0,21	0,00
La Rioja	0,78	1,07	0,00	7,06	0,71	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	2,81	1,56	0,00	0,40	1,62	0,00	0,00	0,19	2,37
Región de Murcia	0,89	1,98	2,07	2,66	2,42	1,38	0,89	0,66	0,00
Comunidad Foral de Navarra	4,50	1,87	0,00	2,57	2,18	0,00	0,64	0,62	0,00
País Vasco	1,55	1,57	0,00	1,55	2,30	0,00	0,78	0,21	0,00
Andorra.....	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:.....	2,30	1,89	1,87	2,54	2,09	1,97	0,58	0,37	0,19*
Chi²(k-1):	30,81	21,87	36,00	29,52	25,80	9,22	11,56	20,63	15,63
p<0,05:	+	—	+	+	—	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 9

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

	Onfalocele			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (a)		
	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005
Andalucía	0,50	0,92	3,03**	1,26	0,33	0,00*	0,50	0,00	0,00*
Aragón	-	1,65	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	0,00	0,59	0,00	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares(b)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00*
Canarias	0,00	0,54	0,00	0,00	1,43	2,38	0,00	0,00	0,00
Cantabria.....	-	0,65	0,00	-	0,43	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,45	0,91	0,99*	0,38	0,29	0,00	0,19	0,14	0,00
Castilla y León	2,58	1,15	1,40*	0,40	0,29	0,00	0,40	0,22	0,00
Cataluña	0,28	0,67	0,94	0,56	0,18	0,00	0,00	0,18	0,00
Comunidad Valenciana	0,00	0,73	0,66	0,51	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	1,90	1,81	0,00	0,59	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	1,04	0,00	0,64	0,73	0,00	0,21	0,31	0,00
La Rioja	3,14	0,36	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	1,20	0,81	0,00	0,00	0,19	0,00	0,00	0,31	0,00
Región de Murcia	2,66	1,05	0,00*	0,00	0,77	0,00	0,00	0,28	0,00
Comunidad Foral de Navarra	1,28	0,94	0,00	1,28	0,00	0,00*	0,64	0,00	0,00
País Vasco	2,53	0,52	0,00*	0,58	0,73	0,00	0,78	0,00	0,00*
Andorra.....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:.....	1,70	0,90	0,84*	0,55	0,39	0,09*	0,34	0,13	0,00*
Chi ² (k-1):	21,66	19,49	12,23	11,16	42,99	24,36	19,99	19,58	-
p<0,05:	—	—	—	—	+	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

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

TABLA 10

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

	Reducción extremidades			Síndrome de Down			Hipopspadias		
	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005	1980-1985	1986-2004	2005
Andalucía	6,80	4,99	4,54	15,37	13,61	5,30*	12,35	13,71	14,37
Aragón	-	4,95	16,90	-	11,14	0,00	-	8,25	0,00
Principado de Asturias	5,83	7,08	11,98	23,32	10,32	23,97	33,04	16,22	11,98*
Islas Baleares(a)	8,95	1,46	5,36	4,47	13,10	5,36	22,37	22,56	16,07
Canarias	12,85	6,06	2,38	12,85	7,49	11,88	16,07	9,63	0,00*
Cantabria.....	-	5,42	2,81	-	9,98	8,43	-	27,33	19,67
Castilla-La Mancha.....	7,34	6,90	4,93	15,63	12,37	8,87*	19,02	16,30	8,87*
Castilla y León	5,95	8,54	4,21	14,68	12,42	7,01	11,51	15,29	9,81
Cataluña	8,14	5,22	2,81*	16,55	8,25	7,48*	22,44	17,84	10,29*
Comunidad Valenciana	5,57	4,08	3,30	10,63	7,52	5,94	19,23	12,96	9,90*
Extremadura	0,95	7,00	1,81	15,13	10,68	5,44	17,02	20,42	16,32
Galicia	8,13	3,96	0,00*	12,63	7,82	2,48*	20,12	13,14	19,86*
La Rioja	11,77	2,85	0,00*	12,55	8,21	0,00	24,32	19,27	35,34
Comunidad de Madrid	5,22	5,56	9,47	16,45	12,80	16,58	15,65	11,05	14,21
Región de Murcia	7,97	6,11	4,14	22,13	12,10	10,35*	16,82	18,16	13,80
Comunidad Foral de Navarra	8,99	7,80	13,53	14,78	15,92	0,00	28,91	13,42	0,00*
País Vasco	7,19	6,27	1,29	13,60	9,30	2,58*	18,07	7,84	2,58*
Andorra.....	-	5,01	-	-	0,00	-	-	10,03	-
Total:.....	7,11	5,86	4,03*	14,78	10,95	7,40*	18,10	15,09	11,24*
Chi ² (k-1):	16,30	51,37	20,05	14,66	80,25	21,86	45,02	170,70	25,54
p<0,05:	—	+	—	—	+	—	+	+	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

a oscilaciones. Por el contrario, en el caso de la gastrosquisis, por su baja frecuencia, al agrupar los datos en sólo 3 períodos, se ha observado una tendencia de descenso estadísticamente significativa (Tabla 9) que no se pudo detectar al realizar el análisis año a año, por la excesiva dispersión de la muestra de casos.

Los descensos observados en los datos globales del ECEMC, se han hecho patentes también en muchas Comunidades Autónomas a lo largo del tiempo para muchos de los defectos analizados (Tablas 5 a 10). Dichos descensos, como se ha venido comentando en este capítulo, son resultado, fundamentalmente, del impacto de las IVEs en cada Autonomía. En cuanto al análisis temporal por Comunidades, hay que destacar también que los únicos incrementos estadísticamente significativos de la frecuencia se han observado para la *atresia/estenosis de esófago* en el Principado de Asturias (Tabla 8), y el *onfalocele* en Andalucía (Tabla 9). El incremento de *atresia/estenosis de esófago* en Asturias es debido al registro de 3 casos en el año 2005, y al analizar detalladamente sus historias, no presentan, aparentemente, ninguna característica común que pudiera hacer pensar en un único factor causal circunscrito al área del Principado. Lo mismo se puede afirmar por lo que respecta a los 4 casos de *onfalocele* registrados en 2005 en Andalucía, y que han dado lugar al incremento comentado.

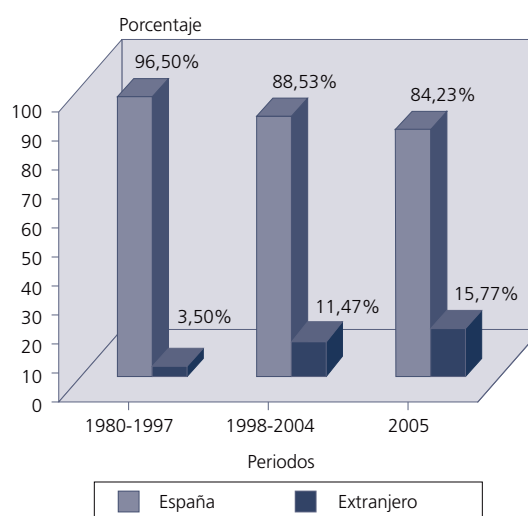
Al observar los resultados del análisis de homogeneidad, se aprecia una tendencia general hacia la homogeneización de las frecuencias de los distintos defectos en el último año. Ello es debido a la implantación progresiva de mejoras en el campo del diagnóstico prenatal (e incluso postnatal), que no se han producido al mismo tiempo en todas las Comunidades. Del análisis de homogeneidad geográfica en el año 2005, únicamente destacar las diferencias entre Autonomías detectadas para la *anotia/microtia*, *labio leporino*, y *atresia/estenosis de esófago*. En el caso de la *anotia/microtia*, la heterogeneidad geográfica es atribuible al registro de 2 casos en la Comunidad Foral de Navarra, que son clínicamente diferentes, y que aparentemente no comparten ninguna característica que pudiera considerarse causante del defecto. En cuanto al *labio leporino*, la heterogeneidad es también atribuible al nacimiento de 2 casos en Navarra, de los que uno presenta trisomía 18, y en el otro no se identificó ninguna peculiaridad que llevara a pensar en un factor causal circunscrito al área de Navarra. Finalmente, por lo que respecta a la *atresia/estenosis de esófago*, la heterogeneidad geográfica es debida al nacimiento, ya comentado más arriba, de 3 casos en el Principado de Asturias, en los que no se han encontrado indicios comunes de causalidad. Aún así, para los tres defectos mencionados, se mantendrán sus frecuencias bajo estrecha vigilancia.

6. Análisis de la procedencia y etnia de los padres

Dada la evolución demográfica que está teniendo España, donde en los últimos años se está registrando un notable incremento de población inmigrante, y teniendo en cuenta que ésta tiene, generalmente, unas características genéticas y socio-sanitarias diferentes a las de la población autóctona española, y que éstas afectan a la frecuencia de defectos congénitos [Martínez-Frías, 1998], se trata de un aspecto que se viene vigilando en el ECEMC desde hace ya algunos años.

En la Gráfica 2 se muestra la distribución actualizada hasta 2005, de los padres de los controles del ECEMC según su país de procedencia, en tres períodos de tiempo. En ella se aprecia claramente el incremento (estadísticamente significativo) de parejas nacidas en el extranjero que están teniendo hijos en España. Dicho porcentaje, era sólo del 3,5% en el período 1980-1997, y en 2005 asciende al 15,77%, que es una cifra 4,5 veces superior. Este porcentaje más reciente es totalmente concordante con el publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre el Movimiento Natural de la Población, basado en los datos provisionales para el año 2005, según los cuales, los nacimientos de madre extranjera suponen el 15% del total en España [INE, 2006].

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN DE LOS PADRES
DE LOS CONTROLES DEL ECEMC SEGÚN PAÍS
DE PROCEDENCIA EN 3 PERIODOS DE TIEMPO

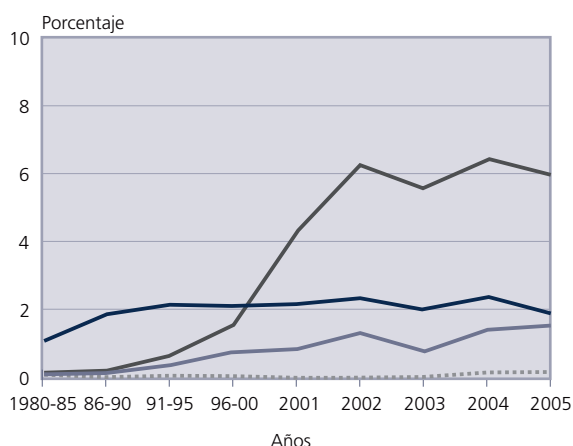


$$\chi^2_{TEND.} = 844,72; p < 0,000001$$

En la Gráfica 3 se ha representado la distribución temporal de los controles por etnias diferentes a la blanca. Como se puede apreciar, todos esos grupos étnicos han seguido una evolución creciente (dado el signo positivo de **b**), que es estadísticamente significativa, salvo en el caso del grupo Oriental. Evidentemente, estos incrementos implican un descenso también significativo de la etnia blanca. Hay que tener en cuenta que estos datos proceden de los registros de partos hospitalarios, lo que significa que en algunos casos, como ocurre por ejemplo con la etnia gitana, el incremento mostrado en la gráfica puede ser reflejo de su progresiva incorporación al sistema sanitario.

Así pues, de las distribuciones incluidas en las Gráficas 2 y 3, se deduce la importancia numérica actual de la población de procedencia extranjera y de etnias diferentes a la blanca en nuestro país, por lo que estas dos características han de tenerse en cuenta a la hora de efectuar estudios, tanto descriptivos como analíticos, sobre defectos congénitos.

GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LOS CONTROLES
POR ETNIAS DIFERENTES A LA BLANCA



Etnia	$\chi^2_{TEND.}$	b	p
— Negra	111,18	19,62	<0,000001
..... Oriental	0,36	0,37	No significativa
— Gitana	16,02	14,46	0,00006
— Otras	743,69	89,16	<0,000001

Comentarios Finales

A lo largo del presente capítulo se han presentado los hallazgos más recientes procedentes de los principales análisis de vigilancia epidemiológica que se llevan a cabo de for-

ma sistemática en el ECEMC. Cabe destacar las siguientes conclusiones:

- No se han objetivado cambios reseñables con respecto a los hallazgos procedentes de los análisis realizados el año anterior.
- El descenso de la prevalencia neonatal de los defectos congénitos que habitualmente son sometidos a vigilancia, continúa siendo una constante, que sigue siendo atribuible, fundamentalmente, al impacto de las IVEs en una cierta proporción de gestaciones en las que se detectan alteraciones en el feto.
- No se han detectado incrementos desusados de la frecuencia al nacimiento que hayan podido ser correlacionados con variaciones en los factores responsables de los defectos congénitos en nuestro medio.
- La capacidad que tiene el ECEMC de desglosar los datos en diferentes períodos, y de agruparlos en diversas áreas geográfico-administrativas, ha mostrado ser de utilidad para poder correlacionar las variaciones en las frecuencias con diversas circunstancias que componen la realidad del problema de los defectos congénitos en nuestro país. Así, por ejemplo, el disponer de datos del período previo y posterior a la aprobación en España de la ley por la que se regulan las IVEs, ha permitido estimar cuál está siendo su impacto sobre la frecuencia neonatal de los defectos congénitos. Del mismo modo, al poder agrupar los datos por Comunidades Autónomas, es posible sentar las bases para tratar de evaluar, comparativamente incluso, los diferentes planes de acción e intervención diseñados en cada una de ellas.
- La disponibilidad de datos en el ECEMC sobre un amplio grupo de alrededor de 312 variables por cada niño, constituye un complemento que confiere una gran potencia y versatilidad a este programa de vigilancia epidemiológica, ya que permite, llegado el caso, tratar de confirmar o descartar la posible relación de esas variables con las eventuales variaciones de la frecuencia que se detectan continuamente.

Para finalizar, únicamente subrayar la importancia de disponer de un sistema de probada eficacia, como el ECEMC que, con sus 30 años de experiencia, aborda, entre otros aspectos de la investigación sobre los defectos congénitos, la vigilancia epidemiológica de sus frecuencias. De este modo, se conocen los patrones (temporal, geográfico y temporo-espacial) que sigue la ocurrencia de los defectos congénitos en España, lo cual, además de ser fundamental para la planificación de los recursos asistenciales necesarios para la atención a los casos, sirve como base para la formulación de hipótesis en relación con posibles factores causales y preventivos que puedan alterar los patrones normales. Así pues, siendo conscientes en el ECEMC de la importan-

cia de esta faceta, dentro del enfoque multidisciplinario del programa, se viene dedicando un considerable esfuerzo a la misma para tratar de contribuir de esta forma a la investigación y prevención primaria de los defectos congénitos, tan necesaria en nuestro país.

Referencias

- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2005): Anomalías congénitas en España: vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(4):62-85.
- Bermejo E, Martínez-Frías ML (1995): Estudio de la prevalencia de recién nacidos con anoftalmía/microftalmía en España (1980-1993). *Prog Diagn Pren* 7:211-222.
- California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP) (1999): Investigating clusters of birth defects: Guidelines for a systematic approach. Acceso: <http://www.cbdmp.org/pdf/investbdclusters.pdf>
- Centers for Disease Control (CDC) (1990): Guidelines for Investigating Clusters of Health Events. Acceso: <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00001797.htm>
- EUROCAT web page (2006): Acceso: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html>
- EUROCAT Working Group (2002): Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey.
- EUROCAT-Cluster Advisory Service (2003): Cluster Investigation Protocols. Acceso: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/clusterinvprot.html>
- Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA (1990): Public Health Response to reports of clusters. *Am J Epidemiol* 132(1 Suppl):S14-22.
- ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) (2004): Annual Report 2004 with data for 2002. Ed. ICBD. Roma. Acceso: <http://www.icbd.org/document/AR2004/index.htm>
- INE (Instituto Nacional de Estadística) (2006): Nota de prensa del 16 de Junio de 2006. Acceso: http://www.ine.es/prensa/mnp_prensa.htm
- Instituto Nacional de Estadística (2006): Movimiento natural de la población española 2004. Ed. INE. Madrid.
- Martínez-Frías ML (1979) Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías. Madrid.
- Martínez-Frías ML (1987) Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías. Madrid.
- Martínez-Frías ML (1995) Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías. Madrid.
- Martínez-Frías ML (1998): Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr* 48:395-400.
- Martínez-Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid.
- Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E (2000): Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Progr Obstet Ginecol* 43:403-409.
- Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L (2004): Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. *Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol* 70:75-81.
- Ministerio de Sanidad y Consumo (2006): Página web. Acceso: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/home.htm>
- Washington State Department of Health Guidelines (2001) Acceso: <http://www.doh.wa.gov/EHSPHL/Epidemiology/NICE/publications/ClusterProt.pdf>