

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS CARDÍACAS: LA TETRALOGÍA DE FALLOT EN LA COMUNITAT VALENCIANA, 2007-2017

Clara Cavero-Carbonell (1), Laura García-Villodre (1), Laia Barrachina-Bonet (1), Sandra Moreno-Marro (1),
Lucía Páramo-Rodríguez (1), Sandra Guardiola-Villarrog (1,2) y Óscar Zurriaga-Llorens (1,2,3)

(1) Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras, FISABIO-UEVG. Valencia. España.

(2) Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Conselleria Sanitat Comunitat Valenciana. Valencia. España.

(3) CIBER Epidemiología y Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: La Tetralogía de Fallot está caracterizada por la presencia de cuatro anomalías congénitas cardíacas. El objetivo de este trabajo fue describir la tendencia temporal y distribución de la Tetralogía de Fallot en menores de un año en la Comunitat Valenciana.

Métodos: Se seleccionaron los casos con Tetralogía de Fallot (código Q21.3 de la CIE10 de la Asociación Pediátrica Británica) nacidos entre 2007-2017 del Registro Poblacional de anomalías congénitas de la Comunitat Valenciana. Se calculó la prevalencia por 10.000 nacimientos con IC95% y se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas.

Resultados: Se identificaron 165 casos (43,6% niños, 30,9% niñas y 25,5% de sexo desconocido). La prevalencia global fue 3,1/10.000 nacimientos (IC95%:2,6–3,6), siendo los años de mayor prevalencia 2015 y 2017 (4,3/10.000 nacimientos y 4,7/10.000 nacimientos respectivamente) y 2011 el de menor (1,8/10.000 nacimientos). El 72,1% fueron nacidos vivos, el 24,8% Interrupciones Voluntarias del Embarazo y el 3,0% nacidos muertos. La prevalencia en nacidos vivos fue 2,2/10.000 nacimientos (IC95%:1,8-2,7) y en Interrupciones Voluntarias del Embarazo fue 0,8/10.000 nacimientos (IC95%:0,5-1,0), identificándose en la segunda una tendencia en aumento a lo largo del periodo. El 10,1% de nacidos vivos fallecieron durante el primer año de vida y el 55,8% se diagnosticaron prenatalmente. El grupo con mayor prevalencia fueron las embarazadas menores de 20 años (4,8/10.000 nacimientos).

Conclusiones: La prevalencia obtenida en la Comunitat Valenciana fue ligeramente inferior a la de EUROCAT pero coincide con la de registros próximos geográficamente, y en todos ellos destaca que su tendencia creciente afecta específicamente a casos que finalizan en Interrupciones Voluntarias del Embarazo.

Palabras clave: Tetralogía de Fallot, Anomalías congénitas, Registro poblacional, Prevalencia, Epidemiología.

ABSTRACT

Epidemiological surveillance of congenital heart defects: the Tetralogy of Fallot in the Valencian Region, 2007-2017

Background: Tetralogy of Fallot is characterized by the presence of four congenital heart defects. Objective: to describe the temporal trend and distribution of Tetralogy of Fallot, in children under one year in the Valencian Region.

Methods: Cases with Tetralogy of Fallot (code Q21.3 from the ICD10-British Paediatric Association) were selected from the Congenital Anomalies Population-based Registry between 2007-2017. Prevalence per 10,000 births with 95%CI was calculated, and a descriptive analysis of sociodemographic and clinical variables was made.

Results: 165 cases were identified (43.6% male, 30.9% female and 25.5% unknown). The overall prevalence was 3.1/10,000 births (95%CI:2.6–3.6), being 2015 and 2017 the years with the highest (4.3/10,000 births and 4.7/10,000 births respectively) and 2011 with the lowest (1.8/10,000 births). 72.1% were live births, 24.8% Termination of Pregnancy for Fetal Anomaly (TOPFA) and 3.0% stillbirths. The prevalence in live births was 2.2/10,000 births (95%CI:1.8-2.7) and in TOPFA it was 0.8/10,000 births (95%CI:0.5-1.0), identifying an increasing trend along the period in the last one. 10.1% of live births died during the first year of life and 55.8% were diagnosed prenatally. Mothers younger than 20 years had the highest prevalence (4.8/10,000 births).

Conclusions: The prevalence obtained in the Valencian Region was slightly lower than EUROCAT's but coincides with that of the registries that are closer geographically, and in all of them it is noted that their increasing trend specifically affects cases ending in TOPFA.

Key words: Tetralogy of Fallot, Congenital anomalies, Population registry, Prevalence, Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Las Anomalías Congénitas (AC) son anomalías estructurales o funcionales que están presentes desde el nacimiento. Constituyen un grupo variado de afecciones de origen prenatal que pueden deberse a defectos monogénicos, alteraciones cromosómicas, herencia multifactorial, teratógenos ambientales o carencia de micronutrientes⁽¹⁾.

La Organización Mundial de la Salud identifica que la mortalidad en menores de 5 años debida a las AC ocupa la quinta posición a nivel mundial, representando el 7% de dichas muertes, y en España describe un pequeño descenso en esta causa de muerte, pasando del 35% en el 2000 al 31% en 2013⁽²⁾.

En la Unión Europea, en 2016 se produjeron 18.647 muertes en menores de un año por todas las causas y 4.764 de esas defunciones tuvieron como causa una AC, representando la cuarta parte de las defunciones. Ese mismo año en España se registraron 1.098 muertes en menores de un año por todas las causas y 265 fueron causadas por AC⁽³⁾.

En la Comunitat Valenciana (CV), las AC son la segunda causa de mortalidad en menores de cuatro años. En 2017, se produjeron 22 fallecimientos por malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, siendo la tasa de mortalidad de 9,9/100.000 nacidos vivos⁽⁴⁾.

Cuando a una familia se le informa que su hijo/a tiene una AC, a veces asociada a otras AC o a síndromes poco frecuentes, se produce un choque emocional en las familias. Aunque las AC estructurales externas suelen diagnosticarse en el momento del nacimiento o prenatalmente, otras AC pueden diagnosticarse en edades más avanzadas con el consiguiente desasosiego de las familias que no tienen respuesta

al problema y con la incertidumbre de si se va a repetir en otros descendientes⁽⁵⁾.

Por lo general, las AC son lo suficientemente graves como para que haya muchas probabilidades de que se identifiquen y se registren en los primeros días de vida. Además, por su gravedad y frecuencia, repercuten notablemente en la salud pública, y en el caso de algunas de ellas es posible la prevención primaria⁽⁶⁾. Por lo tanto, el disponer de un sistema de información que permita la monitorización de las AC y sea la base para la investigación clínica y epidemiológica es imprescindible para avanzar en la prevención e investigación de este problema de salud.

Con esa finalidad se creó en 1979 la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de AC (EUROCAT)⁽⁷⁾, gestionada por la Comisión Europea. Cubre más de 1,7 millones de nacimientos al año en Europa (29% del total) y está formada por 39 registros de 21 países. Sus objetivos⁽⁸⁾ son: 1) Proporcionar información epidemiológica sobre las AC en Europa; 2) Facilitar la alerta rápida de exposiciones a nuevos teratógenos; 3) Evaluar la efectividad de la prevención primaria; 4) Evaluar el impacto de los programas de diagnóstico prenatal; 5) Actuar como un centro de información para la población y profesionales; 6) Proporcionar una infraestructura para la investigación; y 7) Impulsar la creación de nuevos registros en Europa.

EUROCAT recoge datos hasta 2017 e identifica, para el período 2007-2017, una prevalencia⁽⁹⁾ de AC mayores (malformaciones que representan un riesgo vital, requieren cirugía o implican secuelas severas) de 257,7/10.000 nacimientos, intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 256,6–258,8.

Utilizando como base los criterios y metodología desarrollados por EUROCAT⁽¹⁰⁾ se creó el

Registro Poblacional de AC de la CV (RPAC-CV), que forma parte de esta red desde 2011. Además, el RPAC-CV forma parte del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la CV⁽¹¹⁾, que a su vez, envía los caso al Registro Estatal de Enfermedades Raras⁽¹²⁾.

Un estudio⁽¹³⁾ previo con datos del RPAC-CV identificó que entre 2007-2014 las AC cardíacas fueron el grupo de AC más frecuente, suponiendo el 38,6% del total de AC recogidas y una prevalencia de 91,1/10.000 nacimientos (IC95%:88,1-94,0), coincidiendo con lo identificado anteriormente por EUROCAT⁽¹⁴⁾ y en otros estudios⁽¹⁵⁾ realizados con datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos. Además, el estudio⁽¹³⁾ del RPAC-CV observó que la prevalencia se mantuvo estable durante todo el período 2007-2014 excepto en los últimos dos años en los que se identificó un aumento. Esta tendencia también se ha observado en otros estudios^(16,17) en los que se considera que el aumento puede deberse a los avances en técnicas diagnósticas, la tendencia al alza en la edad materna y la supervivencia más prolongada de los individuos afectados, lo que posibilita la transmisión del defecto a la descendencia y aumenta el riesgo de recurrencia.

Una de las AC cardíacas más habituales es la Tetralogía de Fallot (TF), una enfermedad rara (en la Unión Europea son aquellas que tienen una prevalencia inferior a 5/10.000)⁽¹⁸⁾ caracterizada por la presencia de cuatro AC cardíacas: comunicación interventricular, dextroposición de la aorta, estenosis pulmonar e hipertrofia ventricular derecha⁽¹⁹⁾.

Su etiología es desconocida pero se cree que es multifactorial y algunos de los factores de riesgo identificados son: que la embarazada padezca diabetes gestacional o fenilcetonuria, o consuma excesivo ácido retinoico o alcohol. También se ha identificado la causa genética en

algunos casos, como por ejemplo aquellos con delección 22q11 u otros síndromes muy raros⁽²⁰⁾.

La prevalencia⁽⁹⁾ en EUROCAT para el período 2007-2017 es de 3,6/10.000 nacimientos (IC95%:3,4-3,7). Además, EUROCAT ha identificado un aumento en la prevalencia de la TF a nivel europeo que no se puede explicar completamente con las mejoras diagnósticas o el diagnóstico prenatal⁽²¹⁾. Sin embargo, estas mejoras si pueden explicar el descenso en la mortalidad por TF identificado en España⁽²²⁾.

Hasta el momento, en España, no se han realizado estudios específicos sobre la situación de la TF utilizando registros poblacionales y, por tanto, se desconoce su prevalencia real poblacional.

El objetivo general de este trabajo fue describir la tendencia temporal y distribución de la TF en la CV, en menores de un año nacidos entre 2007-2017.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño y periodo de estudio. Se realizó un estudio epidemiológico transversal en la CV a partir de los datos obtenidos del RPAC-CV. El periodo de estudio fue entre el año 2007 y 2017.

Sujetos de estudio y Fuentes de información. Los sujetos de estudio fueron los nacidos vivos, nacidos muertos y las Interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVE), diagnosticados con TF, residentes en la CV y menores de un año.

La fuente de información utilizada fue el RPAC-CV, del que se seleccionaron los casos con TF (código Q21.3 de la 10ª Revisión de la Clasificación internacional de enfermedades modificación de la Asociación Pediátrica Británica -CIE10BPA-) nacidos (vivos, muertos e IVE) entre 2007-2017.

El RPAC-CV utiliza como fuentes primarias el Conjunto Mínimo Básico de Datos, el Registro de Mortalidad Perinatal y el Registro de IVE. Además, como fuente complementaria utiliza el Registro de Metabolopatías que recoge información de los nacimientos.

Una vez identificados y revisados, los casos se incluyen en el RPAC-CV y se codifican las malformaciones con la CIE10BPA, clasificación utilizada por EUROCAT. La inclusión de los casos en el RPAC-CV se hace mediante una metodología establecida por EUROCAT⁽¹⁰⁾ en la que no todas las AC se incluyen, ya que se diferencian entre AC mayores y AC menores. Las AC menores solo se incluyen cuando no se presentan de manera aislada.

Variables de estudio. Las variables incluidas en el estudio, pertenecientes tanto a los casos como a las embarazadas, se obtuvieron del RPAC-CV. Las variables fueron: sexo del caso (hombre, mujer, desconocido), tipo de embarazo (simple o múltiple), diagnóstico prenatal de la TF, tipo de finalización del embarazo (nacido vivo, nacido muerto e IVE), semana de gestación y peso en el momento de la finalización del embarazo, intervención quirúrgica de la TF durante el primer año de vida, fallecimiento durante el primer año de vida, provincia de residencia del caso (Alicante, Castellón, Valencia), hospital de ingreso del caso, grupo de AC asociada a la TF, edad de la embarazada en el momento de la finalización del embarazo y nacionalidad de la embarazada.

Análisis de datos. Se calculó la prevalencia por 10.000 nacimientos de la TF para todo el periodo de estudio y por años, así como sus IC95%, para determinar la evolución temporal. Además, se calculó la prevalencia (y sus IC95%) de la TF según el tipo de finalización del embarazo y se analizó su evolución a lo largo del periodo de estudio, y se calculó

la prevalencia (y sus IC95%) de la TF por provincia de residencia.

Además, se describieron las variables incluidas en el estudio mediante el cálculo de porcentajes para determinar su distribución entre los casos, tanto las que hacían referencias a las características clínicas y sociodemográficas de los afectados por TF como las variables específicas de las embarazadas. Todos los cálculos se realizaron utilizando el paquete estadístico Stata 14.2.

RESULTADOS

En el periodo 2007-2017 se registraron en el RPAC-CV un total de 165 casos con TF, menores de un año, representando una prevalencia de 3,1/10.000 nacimientos (IC95%:2,6-3,6).

En la tendencia temporal se observó que las prevalencias a lo largo del periodo se mantuvieron estables, exceptuando un aumento en los años 2015 y 2017, que son los de mayor prevalencia (4,3/10.000 nacimientos y 4,7/10.000 nacimientos respectivamente), y un descenso en el 2011, que es el de menor prevalencia (1,8/10.000 nacimientos) (figura 1). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 1).

La prevalencia en nacidos vivos fue 2,2/10.000 nacimientos (IC95%:1,8-2,7), en IVE fue 0,8/10.000 nacimientos (IC95%:0,5-1,0), y en nacidos muertos fue 0,1/10.000 nacimientos (IC95%:0,0-0,2), identificándose diferencias estadísticamente significativas entre estos valores. En la prevalencia de las IVE se identificó una tendencia en aumento a lo largo del periodo, llegando a alcanzar valores muy próximos a la prevalencia en nacidos vivos, principalmente en los años 2013, 2015 y 2017 (figura 2). No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la

Tabla 1
Prevalencia por 10.000 nacimientos y sus intervalos de confianza al 95% de la Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.

Año	Número de casos	Prevalencia	IC Inferior 95%	IC Superior 95%
2007	15	2,7	1,3	4,1
2008	19	3,3	1,8	4,8
2009	16	3,0	1,5	4,5
2010	16	3,1	1,6	4,6
2011	9	1,8	0,6	3,0
2012	14	3,0	1,4	4,5
2013	11	2,5	1,0	4,0
2014	15	3,4	1,7	5,1
2015	19	4,3	2,4	6,3
2016	12	2,8	1,2	4,4
2017	19	4,7	2,6	6,8
Total	165	3,1	2,6	3,6

IC: Intervalo de confianza.

Figura 1
Prevalencia por 10.000 nacimientos de la Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.

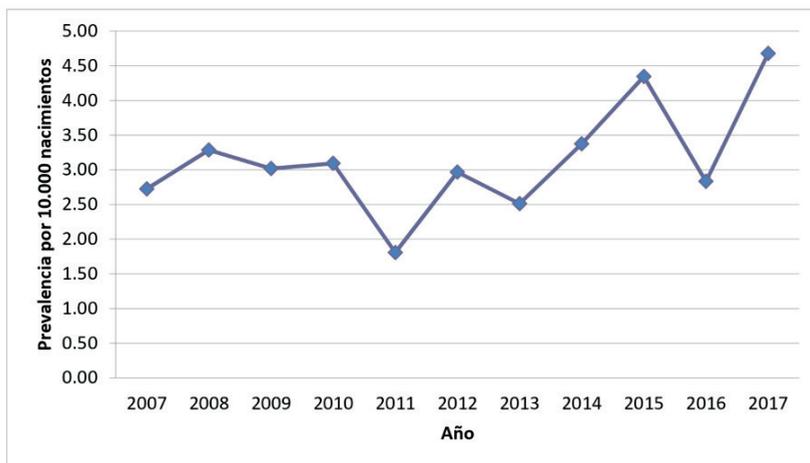
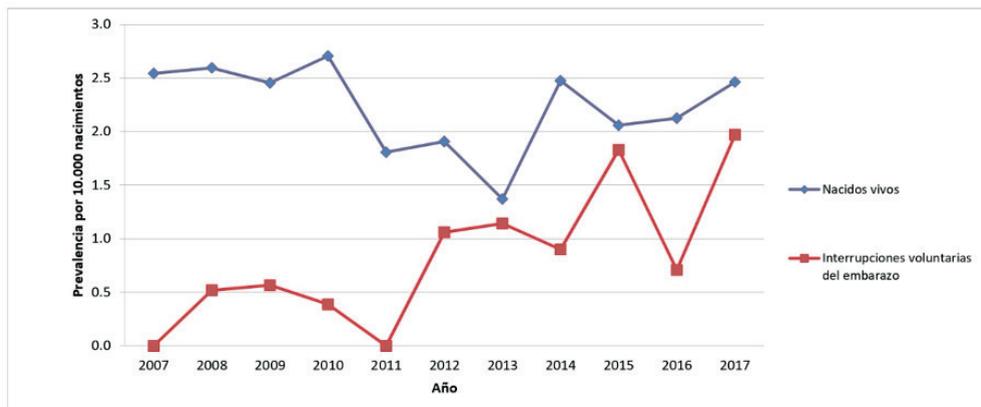


Figura 2
Prevalencia por 10.000 nacimientos de la Tetralogía de Fallot en nacidos vivos e interrupciones voluntarias del embarazo en el periodo de estudio, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.



prevalencia de los diferentes años de estudio (tabla 2).

De los 165 casos identificados, el 43,6% fueron niños, el 30,9% niñas y 25,5% fueron de sexo desconocido principalmente por tratarse de IVE en las que no se recoge esta información. En concreto, respecto al tipo de finalización del embarazo, el 72,1% fueron nacidos vivos, el 24,8% fueron IVE y el 3,0% nacidos muertos.

El 89,1% de los embarazos fueron simples y el 55,8% de los casos fueron diagnosticados prenatalmente, pero este porcentaje fue aumentando a lo largo del periodo de estudio (figura 3). El 61,3% de los casos nacidos vivos fueron intervenidos en el primer año de vida y el 10,1% de los nacidos vivos fallecieron durante el primer año de vida.

El 52,1% de los casos con TF pesaron 2.500 gramos o más mientras que el 22,4% pesaron menos de 2.500 gramos en el momento de la finalización del embarazo. En el 25,5% restante

dicho peso era desconocido, principalmente por tratarse de IVE en las que no se recoge esta información. El 55,8% de los casos tenían una edad gestacional igual o mayor a 37 semanas y el 43,6% tenían menos de 37 semanas de gestación en el momento de la finalización del embarazo. Solo un caso tenía una edad gestacional desconocida.

Independientemente de su residencia, el 47,9% de los casos ingresaron en dos hospitales de la CV, en concreto el 34,5% en el de referencia de la provincia de Valencia y el 13,4% en el de la provincia de Alicante.

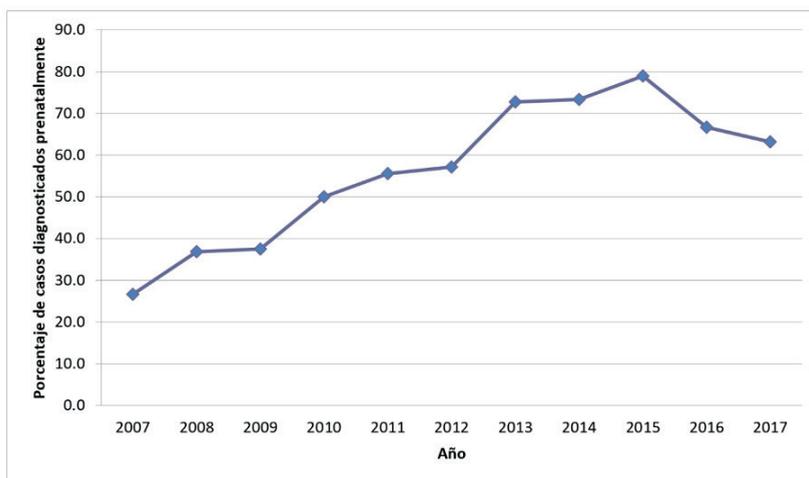
En cuanto a la distribución geográfica, el 46,1% de los casos residían en la provincia de Valencia, el 43,6% en la de Alicante y el 10,3% en la de Castellón. Sin embargo, la provincia con mayor prevalencia fue Alicante, 3,8/10.000 nacimientos (IC95%:2,9-4,7), seguida por Valencia, 2,8/10.000 nacimientos (IC95%:2,1-3,4), y en último lugar, pero por poca diferencia, Castellón, 2,7/10.000 nacimientos (IC95%:1,4-3,9), no observándose diferencias

Tabla 2
Prevalencia por 10.000 nacimientos y sus intervalos de confianza al 95% de la Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio según el tipo de finalización del embarazo, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.

Año	Nacidos vivos				Nacidos muertos				IVE			
	Número de casos	Prevalencia	ICI 95%	ICS 95%	Número de casos	Prevalencia	ICI 95%	ICS 95%	Número de casos	Prevalencia	ICI 95%	ICS 95%
2007	14	2,5	1,2	3,9	1	0,2	-0,2	0,5	0	0,0	0,0	0,0
2008	15	2,6	1,3	3,9	1	0,2	-0,2	0,5	3	0,5	-0,1	1,1
2009	13	2,5	1,1	3,8	0	0,0	0,0	0,0	3	0,6	-0,1	1,2
2010	14	2,7	1,3	4,1	0	0,0	0,0	0,0	2	0,4	-0,1	0,9
2011	9	1,8	0,6	3,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0
2012	9	1,9	0,7	3,1	0	0,0	0,0	0,0	5	1,1	0,1	2,0
2013	6	1,4	0,3	2,5	0	0,0	0,0	0,0	5	1,1	0,1	2,1
2014	11	2,5	1,0	3,9	0	0,0	0,0	0,0	4	0,9	0,0	1,8
2015	9	2,1	0,7	3,4	2	0,5	-0,2	1,1	8	1,8	0,6	3,1
2016	9	2,1	0,7	3,5	0	0,0	0,0	0,0	3	0,7	-0,1	1,5
2017	10	2,5	0,9	4,0	1	0,2	-0,2	0,7	8	2,0	0,6	3,3
Total	119	2,2	1,8	2,7	5	0,1	0,0	0,2	41	0,8	0,5	1,0

ICI: Intervalo de confianza inferior; ICS: Intervalo de confianza superior; IVE: Interrupción voluntaria del embarazo

Figura 3
Porcentaje de casos diagnosticados prenatalmente de Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.



estadísticamente significativas entre las provincias de residencia. Se observó una tendencia en descenso en la prevalencia de la provincia de Castellón y una tendencia en aumento en la provincia de Alicante a lo largo del estudio, mientras que la prevalencia de la provincia de Valencia se mantuvo más estable (figura 4). No obstante, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes años.

Por otro lado, el 46,6% de los casos tenían otra AC asociada a la TF (no presentaban la TF de manera aislada), perteneciendo el 53,2% de estas AC asociadas al sistema circulatorio (tabla 3). Dentro de este grupo destacan el Defecto del tabique auricular tipo Foramen Oval Permeable presente en el 16,7% de los casos con AC asociadas del sistema circulatorio y el Ductus arterioso permeable (solo incluido en

casos de 37 o más semanas de gestación) presente en el 14,4% de los casos.

Por último, el 67,3% de las embarazadas de casos con TF tenían 30 años o más, siendo el grupo con mayor prevalencia de TF el de embarazadas con edades menores a 20 años, con una prevalencia de 4,8/10.000 nacimientos (IC95%:1,0-8,7) (figura 5). No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia en los diferentes grupos de edad. En el 1,2% de las embarazadas se desconocía la edad en el momento de la finalización del embarazo.

El 65,5% de las embarazadas eran de nacionalidad española, seguidas a mucha distancia por las de nacionalidad marroquí (7,9%) y rumana (5,5%). En el 7,9% de las embarazadas se desconocía la nacionalidad.

Figura 4
Prevalencia por 10.000 nacimientos de la Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio según la provincia de residencia, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.

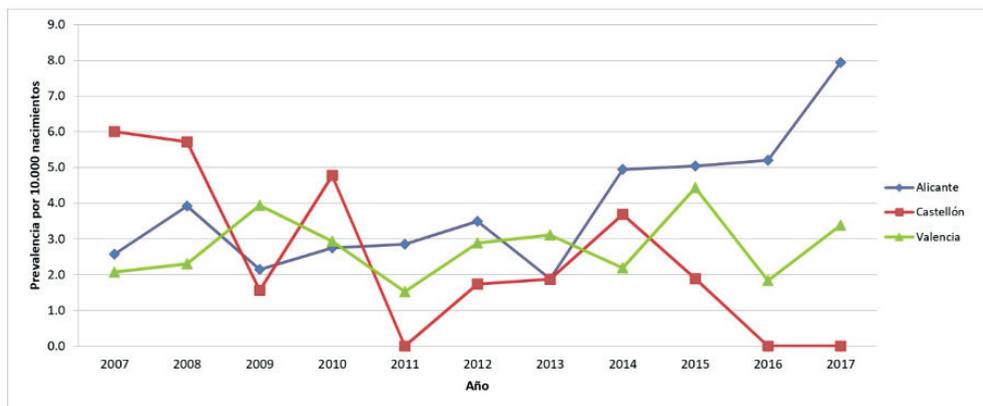


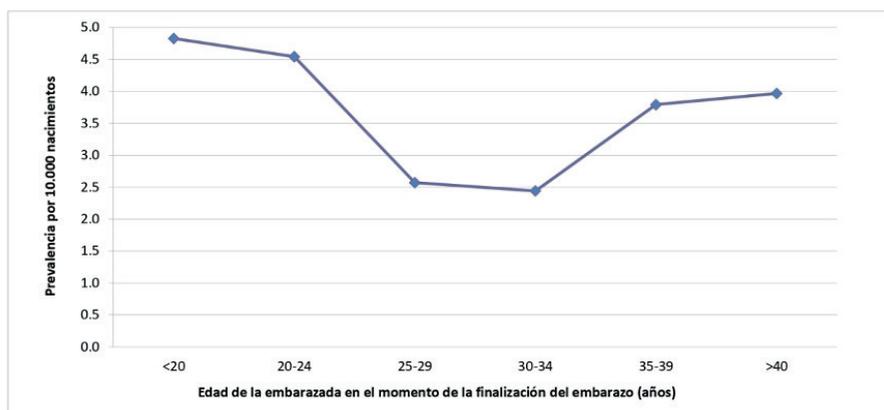
Tabla 3

Distribución de las anomalías congénitas asociadas a la Tetralogía de Fallot en los casos con más de una anomalía congénita, menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.

Grupo de Anomalía Congénita Asociada	Porcentaje
Sistema Circulatorio	53,2
Sistema Músculo-esquelético	9,5
Cromosómicas	8,9
Sistema Digestivo	7,1
Sistema Urinario	3,5
Sistema Respiratorio	3,5
Ojo, Oído, Cara y Cuello	3,0
Órganos genitales	3,0
Labio leporino y Fisura palatal	1,8
Sistema Nervioso	0,6
Otras	5,9
Total	100

Figura 5

Prevalencia por 10.000 nacimientos de la Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio según la edad de la embarazada en el momento de la finalización del embarazo, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.



DISCUSIÓN

La prevalencia de la TF en la CV obtenida para el periodo 2007-2017 fue ligeramente inferior a la identificada por EUROCAT durante el mismo periodo (3,6/10.000 nacimientos)⁽⁹⁾ pero coincide con la prevalencia de los registros poblacionales de AC más próximos geográficamente a la CV que forman parte de EUROCAT, como el del País Vasco, el de la región italiana de la Toscana y el de la región francesa de Auvernia (cada uno con una prevalencia de 3,1/10.000 nacimientos)⁽⁹⁾. Como en este estudio, en ninguno de los registros ni en el conjunto de EUROCAT se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia total entre los 11 años de estudio⁽²³⁾.

EUROCAT también identificó la diferencia estadísticamente significativa observada en este estudio entre la prevalencia en nacidos vivos e IVE, en concreto 2,9/10.000 nacimientos (IC95%:2,8-3,0) en nacidos vivos y 0,5/10.000 nacimientos (IC95%:0,5-0,6) en IVE⁽⁹⁾. Además, también destaca el aumento de la prevalencia de TF en IVE en EUROCAT ya que prácticamente se triplica a lo largo del periodo⁽⁹⁾. Sin embargo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los años incluidos⁽²³⁾, por lo que las tendencias identificadas siguen un patrón de cambio lento y gradual.

No obstante, es evidente que la proporción de casos de IVE en la prevalencia de la TF está aumentando con el paso de los años, tanto en la CV como en el conjunto de registros europeos⁽⁹⁾, y por lo tanto es un factor muy importante a tener en cuenta, que además está influenciado en gran medida por las mejoras diagnósticas y el aumento del diagnóstico prenatal. Este aumento del porcentaje de casos diagnosticados prenatalmente es evidente en este estudio, y coincide con el descrito en estudios anteriores de EUROCAT⁽²¹⁾, pasando del 26,7% en 2007 al

63,2% en 2017 e incluso puede ser el responsable del pico de prevalencia identificado en el año 2015 en IVE que a su vez es responsable del pico de prevalencia total identificado ese mismo año.

En cuanto a la pequeña diferencia en la distribución geográfica de la prevalencia entre provincias, no parece deberse a diferencias en la precisión de los diagnósticos ya que casi la mitad de los casos ingresaron en los mismos dos hospitales de la CV. Pero, pese a no ser significativa, habría que estudiar otros factores ambientales y factores relativos a la patología y medicación materna para poder explicar esta situación en la TF, ya que es conocida la existencia de diferencias en la distribución de las AC cardíacas en la CV⁽¹⁵⁾. Estas diferencias geográficas también se encuentran entre registros que forman parte de EUROCAT, tanto entre diferentes países yendo la prevalencia de TF desde 2,1/10.000 nacimientos en Polonia hasta 5,9/10.000 nacimientos en Malta; como entre diferentes regiones de un mismo país, por ejemplo en Alemania difiere entre 3,5/10.000 nacimientos en Saxony-Anhalt y 5,8/10.000 nacimientos en Mainz⁽²³⁾.

Por otro lado, el elevado volumen de casos pretérmino (menos de 37 semanas de gestación) se debe principalmente a los casos de IVE y nacidos muertos, que suponen el 62,5% de los casos pretérmino, aunque también se ha descrito un mayor riesgo de partos pretérmino asociado a los casos con AC cardíacas⁽²⁴⁾. Además, el hecho de tener otra AC asociada a la TF, como ocurre en casi la mitad de los casos de este estudio, supone un aumento estadísticamente significativo del riesgo de muerte⁽²⁵⁾.

Por último, en relación a la edad materna, pese a que la mayoría de embarazadas tenían 30 años o más, que el grupo de edad con mayor prevalencia de casos fuera el de menores de 20 (seguido por el de edades entre 20-24 años)

pone de manifiesto que la edad temprana de las gestantes es un factor de riesgo para determinadas AC, como ya se ha descrito para las AC cardíacas⁽²⁶⁾.

Una de las limitaciones del estudio es que de los nacidos vivos sólo se pudo incluir información procedente de los hospitales públicos, por no estar disponibles los datos de los hospitales privados. Aunque, probablemente el sesgo de selección no fue elevado, ya que la TF es una AC grave y la mayoría de casos ingresan en algún momento del proceso de diagnóstico y/o quirúrgico en los hospitales públicos de referencia. Otra limitación, que tal vez sea la responsable de no identificar diferencias estadísticamente significativas en la evolución temporal de la prevalencia, es la duración del periodo de estudio. Pese a que 11 años es un periodo largo, por el número de casos afectados parece necesario que lo sea aún más. La principal fortaleza del estudio es que al seguir el RPAC-CV la definición de caso y la metodología establecida EUROCAT se pudieron hacer comparaciones con el resto de registros poblacionales de AC europeos, tanto de manera individual como colectiva.

Finalmente, con este estudio se ha pretendido un acercamiento a la realidad de la TF en la CV a través del RPAC-CV para poner en valor la importante labor de vigilancia sistemática de las AC que se realiza. Esta vigilancia permite obtener datos que sirven de base para la planificación y evaluación de servicios de salud y para facilitar la identificación de exposición a teratógenos mediante estudios específicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas. Atlas de algunos defectos congénitos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
2. WHO. World health statistics 2015. World health statistics. Geneva; 2015. 10–17 p.
3. EUROSTAT. European Commission [Internet]. Disponible en: https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_cd_aifnr&lang=en
4. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud [Internet]. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia/infoEstadistica.jsp?CodPor=121&CodPunto=3143&Opcion=SANMS55200&MenuSup=SANMS55000&Nivel=2&Opcion=SANMS55200&MenuSup=SANMS55200>
5. Martos C, Cavero C, Gimeno S, Guaita R, Páramo L. Anomalías congénitas, conocer para avanzar. Viure en Salut. 2013;97:6–7.
6. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas: manual para gestores de programas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014.
7. EUROCAT. European Commission [Internet]. Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network/eurocat-network-overview_en
8. Objectives of EUROCAT. European Commission [Internet]. Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network/objectives_en
9. Prevalence charts and tables EUROCAT. European Commission [Internet]. Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
10. EUROCAT (2013). Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies [Internet]. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. Disponible en: www.eurocat-network.eu/
11. Diari Oficial de la Generalitat Valenciana. ORDEN 4/2012, de 7 de marzo, de la Conselleria de Sanidad, por la que se crea el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunitat Valenciana. DOGV núm. 6748, de 04-04-2012.

12. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. BOE núm.307, de 24-12-2015.
13. Pastor-García M, Gimeno-Martos S, Zurriaga Ó, Sorlí JV, Cavero-Carbonell C. Anomalías congénitas cardíacas en la Comunitat Valenciana 2007-2014, el registro poblacional de anomalías congénitas. *An Pediatr.* 2019;92(1):13–20.
14. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: Prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011;123(8):841–9.
15. Cavero Carbonell C, Zurriaga O, Pérez Panadés J, Barona Vilar C, Martos Jiménez C. Variación temporal y distribución geográfica de las cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana. *An Pediatr.* 2013;79(3):149–56.
16. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: Epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2010;13(1):26–34.
17. Egbe A, Uppu S, Lee S, Stroustrup A, Ho D, Srivastava S. Temporal Variation of Birth Prevalence of Congenital Heart Disease in the United States. *Congenit Heart Dis.* 2014;10(1):43–50.
18. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Decisión no 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril, por la que se aprueba un programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes en el marco de la acción en el ámbito de la salud pública (1999-2003).
19. Orphanet [Internet]. Paris: Orphanet. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=820&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=falot&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Tetralog-a-de-Falot&title=Tetralog%EDA%20de%20Falot&search=Dise](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=820&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=falot&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Tetralog-a-de-Falot&title=Tetralog%EDA%20de%20Falot&search=Dise)
20. Orphanet. La tetralogía de Fallot [Internet]. Paris: Orphanet. Disponible en: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/es/TetralogiaFallot-ESesPub820.pdf>
21. EUROCAT. The Prevalence of Tetralogy of Fallot and Ebstein’s Anomaly in Europe Special Report. EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2014.
22. Llamosas-Falcón L, Bermejo-Sánchez E, Sánchez-Díaz G, Villaverde-Hueso A, Posada De La Paz M, Alonso-Ferreira V. Tetralogy of Fallot in Spain: a nationwide registry-based mortality study across 36 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:79.
23. Prevalence export EUROCAT. European Commission [Internet]. Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence/export_en
24. Laas E, Lelong N, Thieulin A, Houyel L, Bonnet D, Ancel P *et al.* Preterm Birth and Congenital Heart Defects: A Population-based Study. *Pediatrics.* 2012;130(4):e829–37.
25. Jernigan EG, Strassle PD, Stebbins RC, Meyer RE, Nelson JS. Effect of Concomitant Birth Defects and Genetic Anomalies on Infant Mortality in Tetralogy of Fallot. *Birth Defects Res.* 2017;109(14):1154–65.
26. Csermely G, Susánszky É, Czeizel AE. Association of young and advanced age of pregnant women with the risk of isolated congenital abnormalities in Hungary - A population-based case-matched control study. *J Matern Neonatal Med.* 2015 Mar;28(4):436–42.