

Original

Frecuencia de los defectos del tubo neural en Asturias: impacto del diagnóstico prenatal

Enrique García López^{a,b,c,*}, Cristina Rodríguez Dehli^{b,c,d}, Fernando Ariza Hevia^{b,c}, Adela Rodríguez Fernández^{b,c}, Joaquín Fernández Toral^{b,c}, Isolina Riaño Galán^{b,c} y Carmen Mosquera Tenreiro^{b,d}

^a Servicio de Pediatría, Hospital V. Álvarez-Buylla, Mieres, Asturias, España

^b Registro de Defectos Congénitos de Asturias, Oviedo, España

^c Servicio de Salud del Principado de Asturias, Oviedo, España

^d Consejería de Salud y Servicios Sanitarios de Asturias, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de octubre de 2008

Aceptado el 16 de enero de 2009

On-line el 5 de mayo de 2009

Palabras clave:

Epidemiología
Defectos congénitos
Defectos del tubo neural
Espina bífida
Anencefalia
Encefalocele
Registro
Diagnóstico prenatal
Ácido fólico
Prevalencia

RESUMEN

Objetivo: Describir la frecuencia de defectos del tubo neural (DTN) –anencefalia, espina bífida y encefalocele—en Asturias, su evolución temporal y el impacto del diagnóstico prenatal.

Métodos: Se estudiaron los casos de DTN en nacidos y abortos inducidos durante el período 1990–2004, utilizando la base de datos del Registro de Defectos Congénitos de Asturias, de base poblacional. Se calcularon las tasas de prevalencia total y al nacimiento.

Resultados: La prevalencia total de DTN fue de 12,2 casos por 10.000 nacidos (5,9 anencefalías, 5,0 espinas bífidas y 1,3 encefalocelos) y mostró una tendencia ligeramente descendente, con un descenso significativo de la espina bífida, mientras que las cifras de anencefalia y encefalocele se mantuvieron estables. Finalizaron en aborto inducido tras el diagnóstico prenatal el 88% de los casos (anencefalia 96,7%; espina bífida 80%; encefalocele 84,6%), lo que determinó una prevalencia al nacimiento muy baja (1,4 DTN por 10.000 nacidos).

Conclusiones: En Asturias, en los últimos 15 años se ha producido un descenso selectivo en la prevalencia total de espina bífida de causa no aclarada. La prevención secundaria, mediante los programas de diagnóstico prenatal y la consiguiente interrupción del embarazo, fue el motivo del marcado descenso de la frecuencia en los nacidos; la simple recomendación de suplementación periconcepcional con ácido fólico no parece haber logrado el efecto buscado.

© 2008 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevalence of neural tube defects in Asturias (Spain): impact of prenatal diagnosis

ABSTRACT

Objective: To describe the frequency and prevalence trend for neural tube defects (NTD) (anencephaly, spina bifida and encephalocele) in Asturias (Spain), as well as the impact of prenatal diagnosis programs.

Methods: All cases of NTD in births and induced abortions were studied, using data from the Registry of Congenital Defects of Asturias for 1990–2004. Total and birth prevalence rates were calculated.

Results: The prevalence of NTD for 1990–2004 was 12.2 per 10,000 births (5.9 anencephaly, 5.0 spina bifida and 1.3 encephalocele) and showed a slightly decreasing trend due to a significant decline in spina bifida prevalence. The prevalence of anencephaly and encephalocele remained stable. The percentage of induced abortions after prenatal diagnosis among all NTD was 88% (anencephaly 96.7%, spina bifida 80% and encephalocele 84.6%), leading to a very low birth prevalence (1.4 per 10,000) for the entire period.

Conclusions: The total prevalence of spina bifida has decreased in the last 15 years in Asturias. Secondary prevention through prenatal diagnosis and interruption of affected pregnancies have resulted in a marked decrease in NTD at birth. The recommendation of periconceptual use of folic acid seems not to have achieved the desired effect.

© 2008 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Epidemiology
Congenital defects
Neural tube defects
Spina bifida
Anencephaly
Encephalocele
Registry
Prenatal diagnosis
Folic acid
Prevalence

Introducción

Los defectos del tubo neural (DTN) son un grupo de anomalías congénitas que pueden ocurrir por un defecto en su cierre alrededor del día 28 de gestación, y que pueden llevar a aborto espontáneo, muerte intraútero, mortalidad en la primera infancia

o secuelas importantes a largo plazo¹. Son el segundo defecto congénito más común después de las anomalías cardíacas, excluyendo las alteraciones cromosómicas, con una frecuencia que oscila entre 5 y 60 casos por 10.000 nacidos^{1–3}. La causa de los DTN no se conoce con exactitud, aunque hay datos que sugieren un componente genético. Se asocian a síndromes genéticos conocidos (síndrome de Meckel) y a distintas alteraciones cromosómicas (trisomía 13 y 18, aneuploidías), y tienen un riesgo de recurrencia en hermanos del 2 al 5%. También se han relacionado con factores ambientales, entre los cuales la diabetes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enrique.garcial@sespa.princast.es (E. García López).

materna y el uso de fármacos anticonvulsivantes, como el ácido valproico, son los más reconocidos^{1,2}.

La amplia variación geográfica y temporal de los DTN, que se ha relacionado con factores étnicos y socioeconómicos, refleja la contribución articulada de los factores genéticos y ambientales en su etiología¹. Estas variaciones geográficas afectan generalmente en igual proporción a la anencefalia y la espina bífida, con una distribución de frecuencias similar, mientras que la frecuencia del encefalocele se mantiene en valores más uniformes^{1,4}. En la década de los setenta se observó el inicio de una tendencia descendente en la tasa de DTN, independiente del diagnóstico prenatal, que afecta especialmente a los países con frecuencias más elevadas. Así, en Reino Unido e Irlanda la tasa de prevalencia anual de DTN descendió desde 49 por 10.000 nacidos en 1980 a 10–15 por 10.000 nacidos en la década de los noventa^{5,6}. Todo ello, unido al efecto del diagnóstico prenatal mediante la determinación de la alfa-fetoproteína sérica materna y la ecografía fetal, que han llevado a un descenso marcado de los nacidos con DTN, y junto con la prevención primaria con ácido fólico, hacen que la vigilancia epidemiológica de estos defectos sea importante y, a su vez, complicada^{7,8}.

El objeto de este estudio fue describir la frecuencia de aparición y la tendencia temporal de los DTN en Asturias, así como el impacto del diagnóstico prenatal en su frecuencia al nacimiento.

Material y métodos

Asturias tiene una población de aproximadamente un millón de habitantes y unas tasas de natalidad de las más bajas de España y Europa. El sistema sanitario público dispone de ocho maternidades, en las cuales tiene lugar el 95% del total de los partos. El número de nacimientos en 2004 fue de 7.205.

El Registro de Defectos Congénitos de Asturias (RDCA) es de base poblacional, con la finalidad de captar todos los casos de defectos congénitos en nacidos y en abortos inducidos tras el diagnóstico prenatal, de mujeres residentes en Asturias, y así conocer y vigilar la frecuencia de estos defectos en nuestra población. Se creó en 1990 y forma parte del European Registry of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT).

Forman parte del RDCA las ocho maternidades pertenecientes al Sistema Público de Asturias. Las características del RDCA están ampliamente descritas⁹ en la página web del EUROCAT¹⁰, con el que comparte, en lo fundamental, una metodología común.

Las fuentes de información utilizadas de forma sistemática fueron los Servicios de Pediatría/Neonatología y Obstetricia, el de Genética Clínica y la Unidad de Diagnóstico Prenatal, los de Anatomía Patológica, los de Archivos e Historias Clínicas, y los de Atención al Paciente, de los hospitales públicos; los datos del Programa de Detección Neonatal de Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria, del Programa de Detección Prenatal de DTN, el Registro de Interrupciones Voluntarias del Embarazo y el Registro de Mortalidad de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios.

Los Servicios de Pediatría y Neonatología fueron los responsables de captar los casos y remitir los datos cada mes al registro situado en la Consejería de Salud. Anualmente, con el fin de completar este proceso de captación, se realizó una búsqueda activa de casos cruzando la base de datos de los casos ya captados por pediatría con el resto de las fuentes de información mencionadas. Los casos nuevos de DTN se captaron principalmente del Registro de Interrupciones Voluntarias del Embarazo, de los Servicios de Atención al Paciente (que gestiona las interrupciones del embarazo que se derivan a las clínicas privadas) y del Programa de Detección Prenatal de DTN.

La codificación se realizó con la CIE-9 hasta el año 2000 y con la CIE-10 a partir de entonces (códigos 740–742 y Q00, Q01, Q05). Los casos con más de un DTN fueron asignados a una de estas cuatro categorías: a) anencefalia, que incluye la forma completa o incompleta, craneorraquisquis y anencefalia asociada con iniencefalia o espina bífida; b) encefalocele, que incluye los casos asociados con espina bífida; c) espina bífida, que excluye la espina bífida oculta y los casos asociados con iniencefalia, anencefalia o encefalocele; y d) iniencefalia (no se analizan al no existir ningún caso). El período de estudio comprendió desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2004.

En este estudio, de carácter descriptivo, se utilizaron dos medidas de frecuencia: la tasa de prevalencia total, que se refiere al total de casos (vivos, muertos y abortos inducidos) registrados por cada 10.000 nacidos (vivos y muertos), y la de prevalencia al nacimiento, que no incluye los abortos inducidos. Con el fin de disminuir las fluctuaciones de las tasas, los casos se agruparon en 3 períodos de 5 años (1990–1994, 1995–1999 y 2000–2004). En la representación gráfica se respetaron las tasas anuales.

El diagnóstico prenatal puede elevar artificialmente la prevalencia total de DTN al registrar aquellos casos que terminan precozmente en abortos inducidos y que, si se dejasen a su evolución natural, podrían ser abortos espontáneos antes de la semana 20 y, por tanto, no registrables. Con el fin de conocer y corregir la influencia del diagnóstico prenatal en la prevalencia total de DTN, la recalculamos ajustando el número de abortos inducidos antes de la semana 20 de gestación, según los porcentajes estimados de pérdidas fetales espontáneas en DTN (17,4% entre las semanas 12 y 15, y 4,5% entre las semanas 16 y 19)¹¹.

Se analizaron las malformaciones asociadas en los nacidos y en los abortos inducidos con estudio necrópsico. No se consideraron malformaciones asociadas las relacionadas directamente con el propio defecto o la presencia de otros DTN.

El análisis estadístico se realizó con el programa EPIINFO.10. Se utilizó el test de chi cuadrado para estudiar la homogeneidad de las tasas y para el análisis de la tendencia, en caso de constatar heterogeneidad. Se estableció una significación estadística del 5%.

Resultados

Frecuencia de los defectos del tubo neural

Durante el período de estudio se registraron 126 casos de DTN: 61 anencefalías, 52 espinas bífidas y 13 encefaloceles. La tasa de prevalencia total presentó un ligero descenso, no significativo, para el conjunto de los DTN (chi cuadrado para homogeneidad: 1,13; $p = 0,56$), y unas cifras estables para la anencefalia (chi cuadrado para homogeneidad: 0,58; $p = 0,74$) y el encefalocele (chi cuadrado para homogeneidad: 2,31; $p = 0,31$). En el caso de la espina bífida se observó una tendencia decreciente (chi cuadrado para tendencia lineal: 8,097; $p = 0,004$). Las tasas de prevalencia al nacimiento fueron muy bajas durante todo el período: 1,4 DTN por 10.000 nacidos (1,1 para espina bífida, 0,2 para anencefalia y 0,2 para encefalocele) (tabla 1).

Las figuras 1 a 3 muestran la evolución temporal de estos defectos (se excluye el encefalocele por el escaso número de casos). En la tabla 2 se comparan las cifras de nuestro registro con las de otros de nuestro entorno geográfico⁹.

Malformaciones asociadas

El 17% (9/53) de los DTN observados en nacidos o en abortos inducidos con estudio post mórtem presentaron malformaciones

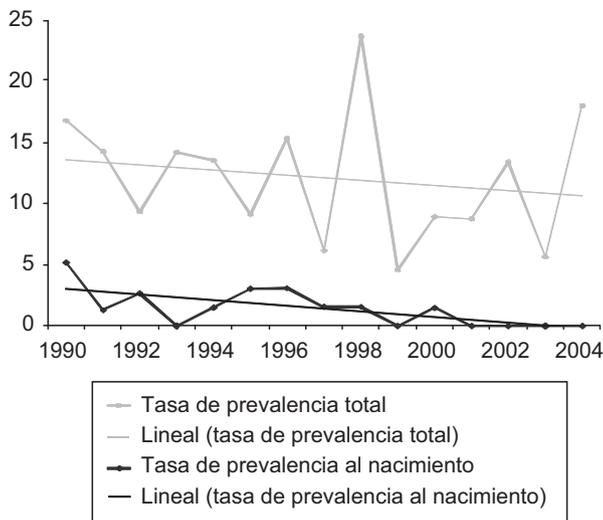


Figura 1. Evolución de la prevalencia total y al nacimiento de los defectos del tubo neural en Asturias.

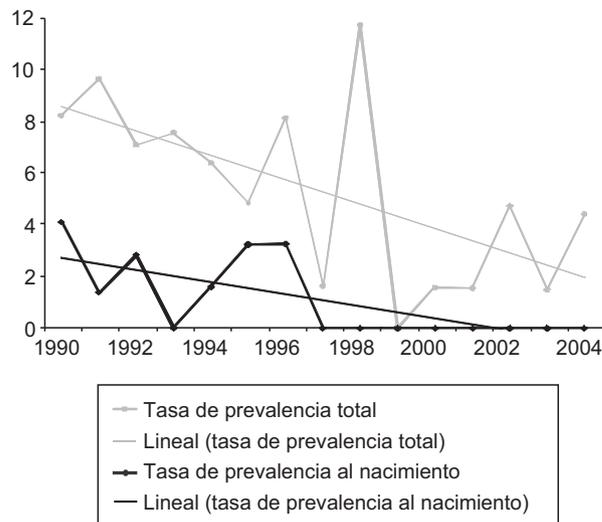


Figura 3. Evolución de la prevalencia total y al nacimiento de la espina bífida en Asturias.

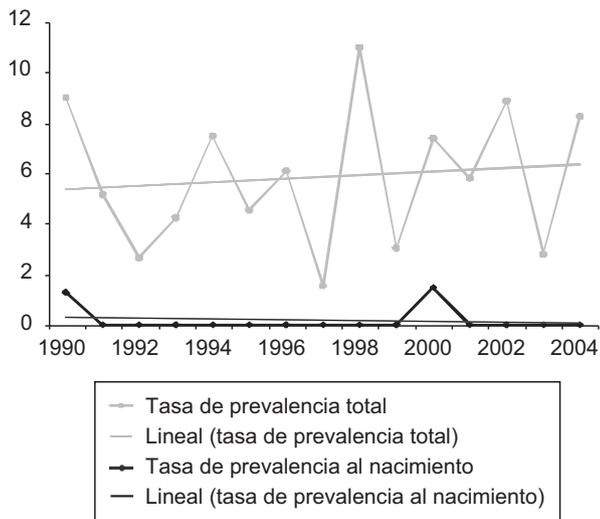


Figura 2. Evolución de la prevalencia total y al nacimiento de la anencefalia en Asturias.

asociadas (dos casos de secuencia Potter y uno de cada una de las siguientes malformaciones estructurales: agenesia renal unilateral, higroma quístico, drenaje venoso anómalo, hendidura palatina, hernia diafragmática derecha, aplasia del arco costal e hipoplasia pulmonar derechas y quiste aracnoideo). El encefalocele fue el que con mayor frecuencia presentó otras malformaciones (33,3%). En nueve casos de DTN se encontraron síndromes o anomalías cromosómicas (dos síndromes de Meckel, cuatro de Edwards, uno de Patau y dos triploidías). El porcentaje de estudios necrópsicos y cariotipos realizados en abortos inducidos por DTN fue del 37,8% y el 36,0%, respectivamente. La recurrencia en hermanos fue del 1,6% (anencefalia 1,6%, espina bífida 1,9% y encefalocele 0%), excluyendo dos hermanos con síndrome de Meckel.

Diagnóstico prenatal

El impacto del diagnóstico prenatal fue muy alto durante todo el período e hizo que un 88% de los casos de DTN finalizaran en aborto inducido (anencefalia 96,7%, espina bífida 80% y encefalocele 84,6%), y que las tasas de prevalencia al nacimiento fueran

muy bajas (tabla 2). En los últimos cuatro años, todos los DTN fueron abortos inducidos. El impacto del diagnóstico prenatal queda reflejado en las figuras 1 a 3 por el área comprendida entre las líneas de prevalencia total y al nacimiento.

La mejora del diagnóstico prenatal también se reflejó en un importante descenso de la edad gestacional en que se realizaron los abortos inducidos. Así, el 78,9% de los DTN finalizaron en aborto inducido antes de la semana 20 de gestación (anencefalia 96,6%, espina bífida 55% y encefalocele 70%), e incluso a partir de 1997 el 41,8% de ellos (anencefalia 62,5%, espina bífida 6,2% y encefalocele 42,9%) fueron abortados antes de la semana 16.

La tasa de prevalencia total, corregida en función de los porcentajes estimados de pérdidas fetales espontáneas antes de la semana 20 de gestación, se modificó poco, siendo de 11,4 casos por 10.000 para el conjunto de los DTN (en lugar de 12,2); la más afectada fue la de anencefalia (5,3 por 10.000 en lugar de 5,9).

Discusión

El RDCA ha utilizado diversas fuentes de información para detectar los casos y se ha combinado la captación pasiva con la activa, lo que permitió lograr una gran exhaustividad en la captación de defectos congénitos, por lo que consideramos que los datos presentados son una buena medida de la frecuencia de DTN en Asturias.

La tasa de prevalencia total de DTN registrada en Asturias para el período (12,2 por 10.000) no difiere de la de la mayoría de los registros del EUROCAT, excepto los de Austria, Italia y Croacia, que presentaron tasas más bajas. Por otra parte, el cociente espina bífida/anencefalia en nuestro registro es similar al de los registros franceses, del País Vasco y de Barcelona, y más bajo que el del resto de los registros del EUROCAT¹⁰, en relación con una mayor frecuencia de anencefalia registrada en Asturias (tabla 1).

Dentro del conjunto de España, el Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco (RACAV) y el Registro de Defectos Congénitos de Barcelona (REDCB), ambos pertenecientes al EUROCAT, presentan frecuencias ligeramente más bajas que las del RDCA, sobre todo el REDCB, pero estas diferencias no son significativas¹⁰. Cuando comparamos nuestros resultados con los del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), de base hospitalaria, debemos utilizar la tasa de prevalencia al nacimiento y no la total, dado que este

Tabla 1
Prevalencia total y al nacimiento (tasa por 10.000 nacidos) de los defectos del tubo neural en Asturias (1990-2004)

Años	Nacidos	Defectos del tubo neural		Espina bífida		Anencefalia		Encefalocele	
		Total Tasa (n)	Nacimiento Tasa (n)	Total Tasa (n)	Nacimiento Tasa (n)	Total Tasa (n)	Nacimiento Tasa (n)	Total Tasa (n)	Nacimiento Tasa (n)
1990-1994	36.527	13,7 (50)	2,2 (8)	7,4 ^a (27)	1,9 (7)	5,8 (21)	0,3 (1)	0,6 (2)	0,0 (0)
1995-1999	32.370	11,7 (38)	1,9 (6)	4,5 (16)	1,2 (4)	5,3 (17)	0,0 (0)	1,5 (5)	0,6 (2)
2000-2004	34.555	11,0 (38)	0,3 (1)	2,6 ^b (9)	0,0 (0)	6,7 (23)	0,3 (1)	1,7 (6)	0,0 (0)
1990-2004	103.452	12,2 (126)	1,4 (15)	5,0 (52)	1,1 (11)	5,9 (61)	0,2 (2)	1,3 (13)	0,2 (2)

^a Frente a.^b p < 0,05.**Tabla 2**
Prevalencia total de los defectos del tubo neural y sus categorías, en registros españoles y europeos pertenecientes al EUROCAT (agrupados por países o regiones), en los años 1990-2004^a

	Defectos del tubo neural Tasa ^p (IC95%)	Espina bífida Tasa ^p (IC95%)	Anencefalia Tasa ^p (IC95%)	Encefalocele Tasa ^p (IC95%)	Aborto inducido %	Cociente espina bífida/anencefalia
Reino Unido ^b	13,3 (12,8-13,8)	6,2 (5,9-6,5)	5,5 (5,2-5,9)	1,6 (1,4-1,7)	81,0	1,1
Francia ^c	13,0 (12,2-13,9)	5,3 (4,8-5,8)	5,7 (5,1-6,2)	2,1 (1,7-2,4)	86,7	0,9
Alemania ^d	12,7 (11,2-14,1)	7,8 (6,7-9,0)	3,0 (2,3-3,7)	1,9 (1,3-2,4)	54,5	2,6
Asturias	12,2 (10,1-14,3)	5,0 (3,7-6,4)	5,9 (4,4-7,4)	1,3 (0,6-1,9)	88,0	0,9
Dinamarca ^e	11,4 (9,1-13,7)	6,6 (4,9-8,3)	4,0 (2,7-5,3)	0,8 (0,2-1,4)	34,0	1,6
Irlanda ^f	11,2 (10,2-12,1)	5,9 (5,2-6,6)	3,9 (3,3-4,5)	1,4 (1,1-1,7)	-	1,5
País Vasco	11,0 (9,8-12,3)	4,6 (3,7-5,4)	5,6 (4,7-6,5)	0,9 (0,5-1,2)	75,7	0,8
Suiza ^g	11,0 (9,0-12,9)	5,4 (4,0-6,8)	4,1 (2,9-5,2)	1,5 (0,8-2,3)	74,2	1,3
Malta	10,8 (8,4-13,2)	6,3 (4,5-8,2)	3,0 (1,7-4,3)	1,4 (0,5-2,3)	-	2,1
EUROCAT ^h	9,9 (9,7-10,1)	5,0 (4,8-5,1)	3,7 (3,6-3,9)	1,2 (1,1-1,3)	63,3	1,3
Bélgica ⁱ	9,6 (8,6-10,5)	5,6 (4,9-6,4)	3,1 (2,5-3,6)	0,9 (0,6-1,2)	61,1	1,8
Holanda ^j	9,5 (8,4-10,6)	5,8 (5,0-6,7)	2,7 (2,1-3,3)	1,0 (0,6-1,3)	25,9	2,1
Barcelona ^k	8,9 (7,5-10,4)	3,4 (2,5-4,2)	4,7 (3,6-5,7)	0,9 (0,4-1,4)	71,8	0,7
Austria ^l	8,7 (7,3-10)	5,2 (4,2-6,3)	2,0 (1,3-2,6)	1,5 (0,98-2,0)	44,2	2,7
Italia ^m	5,9 (5,6-6,2)	3,2 (3,0-3,5)	2,0 (1,8-2,2)	0,7 (0,6-0,8)	59,8	1,6
Croacia ⁿ	5,3 (3,8-6,8)	3,7 (2,4-4,9)	1,3 (0,6-2,0)	0,3 (0,0-0,7)	24,5	2,8
ECEMC ^o	3,3* (3,0-3,6)	2,3* (2,1-2,6)	0,6* (0,5-0,7)	0,5* (0,4-0,6)	-	-

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

^a En las siguientes notas al pie se expresan entre paréntesis los períodos de estudio de los distintos registros, sólo cuando el período de años es distinto de 1990-2004.^b Registros de Glasgow (90-00), Merseyside & Cheshire (95-99), NW Thames (91-04), Northern Region (00-04), Thames Walley (91-04), Trent (98-04), Wales (98-04) y Wessex (94-04).^c Registros de Auvergne (02), Paris y Strasbourg.^d Registros de Mainz y Saxony-Anhalt.^e Registro de Odense.^f Registros de Cork and Kerry (96-03), Dublin, Galway y SE Ireland (97-04).^g Registro de Vaud.^h Datos del European Registry of Congenital Anomalies and Twins correspondientes a 38 registros.ⁱ Registros de Antwerpen, Hainaut.^j Registro de North Netherlands.^k Registro de Defectos Congénitos de Barcelona (92-04).^l Registro de Styria.^m Registros de Campania (96-04), Emilia Romagna, Sicilia (91-04), North East Italy (90-03) y Toscana.ⁿ Registro de Zagreb.^o Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas.^p Tasa por 10.000 nacimientos (todos los registros incluyen casos en nacidos vivos, muertos y abortos inducidos, excepto el ECEM que sólo incluye casos en nacidos. En Irlanda y Malta no se recogen abortos al no estar permitidos).

registro no incluye los casos que terminan en aborto inducido¹⁰. Aun así, la prevalencia al nacimiento en nuestra Comunidad es aproximadamente un 50% inferior a la del ECEMC, lo cual puede explicarse por el gran impacto del diagnóstico prenatal en Asturias, así como por la distinta metodología de ambos registros.

Los DTN se asocian con frecuencia a otras anomalías estructurales. Esta frecuencia varía de unos estudios a otros^{1,6,12}, con un valor medio aproximado del 20%. Las anomalías cromosómicas y las mutaciones génicas se identifican en menos del 10% de los DTN². Estas cifras son similares a las encontradas en nuestro registro, que podrían ser mayores si aumentasen los estudios necrópsicos y citogenéticos en los abortos inducidos.

La eficacia del diagnóstico prenatal mediante ecografía y determinación de la alfa-fetoproteína sérica materna, y el elevado porcentaje de abortos inducidos asociados, han sido la principal causa del descenso de los DTN al nacimiento en nuestro estudio. Por ello, la prevalencia total refleja mejor que la prevalencia al nacimiento la frecuencia real de estos defectos. Sin embargo, el registro completo de los casos de DTN tras aborto inducido es complicado, como se ha puesto de manifiesto en diferentes publicaciones¹³⁻¹⁶, lo que determina unas tasas de prevalencia total inadecuadamente bajas, que afectan en mayor medida a la anencefalia. Creemos que éste no sería el caso del RDCA, que realizó una búsqueda activa de casos de aborto inducido en

diferentes fuentes de información (servicios de atención al paciente, Registro de Interrupciones Voluntarias del Embarazo y programa de diagnóstico prenatal de los DTN); más bien esta exhaustividad en el registro podría explicar, en parte, nuestra (comparativamente) elevada tasa de anencefalia.

La proporción de abortos inducidos después del diagnóstico prenatal en Asturias fue la más alta de los registros EUROCAT¹⁰. Este resultado se puede relacionar con el inicio, en 1987, del programa de diagnóstico prenatal de los DTN mediante determinación de la alfa-fetoproteína, con la política de rastreo de defectos congénitos mediante ecografía fetal en las semanas 12-14 y 18-20, y con la realización de acciones formativas específicas en ecografía fetal en 1998.

El resultado de corregir las tasas por la estimación de las pérdidas fetales espontáneas¹¹ supuso en nuestro estudio un ligero descenso en la prevalencia total, fundamentalmente como consecuencia de una disminución de la anencefalia, defecto para el que los abortos inducidos fueron más, y más precoces.

La evolución temporal de la prevalencia total de DTN fue ligeramente descendente, aunque no de manera significativa, como consecuencia del descenso significativo de la espina bífida; descenso que no se puede atribuir a un subregistro de casos, por la exhaustividad del registro ya mencionada y porque la metodología se ha mantenido sin cambios a lo largo del estudio. De todos modos, el subregistro afectaría por igual a los distintos subtipos.

Un posible factor relacionado con este descenso podría ser la recomendación del suplemento periconcepcional de ácido fólico en la década de los noventa. Estudios publicados a principios de los años ochenta sugieren que el ácido fólico reduce el riesgo de recurrencia de los DTN¹⁷. Los resultados del MCR Vitamin Study¹⁸ de 1991 ratificaron esta hipótesis y, posteriormente, se confirmó que también prevendría la ocurrencia de primeros casos¹⁹. Basándose en estos resultados, en el año 1992 muchos países establecieron la recomendación de aumentar el consumo de ácido fólico en la dieta y con suplementos durante la edad reproductiva, o periconcepcional, cuando se planifica el embarazo. Países como Estados Unidos (1998), Canadá (1998) y Chile (2000) implantaron la fortificación obligatoria de los granos de cereal para asegurar que toda la población recibiera una cantidad mínima adicional¹. Estudios posteriores probaron los efectos beneficiosos de dicha fortificación, logrando una reducción en la prevalencia total de DTN de hasta un 50%, e incluso mayor en zonas con una frecuencia inicial más alta²⁰⁻²². Sin embargo, en Europa continental no se ha detectado, desde 1991, un descenso significativo de los DTN en sus diferentes categorías, lo que indica que la política de la simple recomendación de la suplementación de ácido fólico periconcepcional no es suficiente^{5,23,24}. En Reino Unido e Irlanda sí se observó una tendencia descendente en la prevalencia total de DTN, aunque la tendencia es similar a la que existía antes de 1991^{5,23}.

En España, las políticas oficiales de suplementación de ácido fólico y las campañas informativas a los profesionales²⁵ se iniciaron en el año 2001. Un estudio reciente del ECEMC²⁶ mostró que el número de mujeres que consumieron ácido fólico durante la gestación se elevó considerablemente desde 1991, siendo del 88,5% en el período 2003-2004. Sin embargo, sólo un 17,4% de ellas lo hizo antes de saber que estaba embarazada.

Por ello, pensamos que no se puede atribuir el descenso en la frecuencia de espina bífida en Asturias al efecto de la suplementación con ácido fólico. Por otra parte, tampoco se ha demostrado que dicha suplementación afecte de forma selectiva a la espina bífida^{5,13,21,22}. Además, los registros de RACAV y REDCB, de base poblacional y metodología similar a la nuestra, no han observado cambios en la prevalencia total de DTN y de sus subtipos durante el mismo período, pero cabe destacar que la prevalencia total de espina bífida en nuestra Comunidad, mayor en los primeros años

de la década de los noventa, tiende a converger en los últimos años con la de estos registros^{27,28}.

En consecuencia, creemos que el descenso en la prevalencia total de espina bífida, sin afectar a la frecuencia de anencefalia, podría tratarse de un hecho temporal que es preciso comprobar en el futuro, y que la política de simple recomendación de suplementación periconcepcional de ácido fólico no está teniendo el impacto deseado, siendo la prevención secundaria mediante el diagnóstico prenatal y la consiguiente interrupción del embarazo la causa del marcado descenso de los DTN en los nacidos.

En conclusión, durante el período estudiado, los DTN presentaron en Asturias una frecuencia media-alta, con una tendencia descendente de la espina bífida y un impacto del diagnóstico prenatal en la frecuencia al nacimiento muy importante.

Contribución de autoría

Todos los autores participaron en el diseño, la adquisición de los datos y la escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final para su publicación. Enrique García López y Carmen Mosquera Tenreiro realizaron el análisis y la interpretación de los datos. Enrique García López es el responsable del artículo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a las gerencias y a los trabajadores de los hospitales públicos del Principado de Asturias (Hospital de Jarrio, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Hospital San Agustín, Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital de Cabueñes, Hospital Grande Covián, Hospital V. Álvarez-Buylla y Hospital Valle del Nalón). Han colaborado en la recogida de datos y han facilitado en todo momento nuestra labor.

Bibliografía

1. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, et al. Neural-tube defects. *N Engl J Med*. 1999;341:1509-19.
2. Detrait ER, George TM, Etchevers HC, et al. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol*. 2005;27:515-24.
3. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual Report 2007 (with data for 2005) [actualizado 28 noviembre 2008]. Disponible en: <http://www.icbdsr.org/>.
4. Stoll C, Dott B, Roth MO, et al. Aspects étiologiques et épidémiologiques des anomalies du tube neural. *Arch Fr Pédiatr*. 1988;45:617-22.
5. Busby A, Abramsky L, Dolk H, et al. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. *Reprod Toxicol*. 2005;20:393-402.
6. McDonnell RJ, Johnson Z, Delaney V, et al. East Ireland 1980-1994: epidemiology of neural tube defects. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53:782-8.
7. Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol*. 2005;106:747-52.
8. Rader JL, Schneeman BO. Prevalence of neural tube defects, folate status, and folate fortification of enriched cereal-grain products in the United States. *Pediatrics*. 2006;117:1394-9.
9. Mosquera Tenreiro C, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, et al. Frecuencia y tendencia temporal de los defectos congénitos en Asturias. La necesidad de la vigilancia clínico-epidemiológica. *Gac Sanit*. 2009; doi:10.1016/j.gaceta.2008.06.009.
10. EUROCAT. Website Database (1980-2006) [actualizado 8 diciembre 2008]. Disponible en: <http://www.bio-medical.co.uk/eurocatlive>.
11. Creasy MR, Alberman ED. Congenital malformations of the central nervous system in spontaneous abortions. *J Med Genet*. 1976;13:9-16.
12. Stevenson RE, Allen WP, Pai GS, et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics*. 2000;106:677-83.
13. Gucciardi E, Pietrusiak MA, Reynolds DL, et al. Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986-1999. *CMAJ*. 2002;167:237-40.
14. Mills JL, Signore C. Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:844-5.

15. Van Allen MI, Boyle E, Thiessen P, et al. The impact of prenatal diagnosis on neural tube defect (NTD) pregnancy versus birth incidence in British Columbia. *J Appl Genet.* 2006;47:151–8.
16. Velie EM, Shaw GM. Impact of prenatal diagnosis and elective termination on prevalence and risk estimates of neural tube defects in California, 1989–1991. *Am J Epidemiol.* 1996;144:473–9.
17. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet.* 1983;1:1027–31.
18. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991;338:131–7.
19. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327:1832–5.
20. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007;357:135–42.
21. López-Camelo JS, Orioli IM, da Graca DM, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A.* 2005;135:120–5.
22. Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, et al. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ.* 2002;167:241–5.
23. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ.* 2005;330:571–6.
24. Stoll C, Alembik Y, Dott B. Are the recommendations on the prevention of neural tube defects working? *Eur J Med Genet.* 2006;49:461–5.
25. Dirección de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Recomendaciones sobre suplementación con ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural. *Inf Ter Sis Nac Salud.* 2001;25:66–7.
26. Martínez-Frías ML, Grupo de Trabajo del ECEMC. Adecuación de las dosis de ácido fólico en la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc.).* 2007;128:609–16.
27. García-Miñaur S, Salvador J, Mosquera C, et al. Prevalencia de los defectos de tubo neural en Asturias. *An Esp Pediatr.* 1996;44:525–6.
28. García López E, Ariza Hevia F, Fernández Toral J, et al. Prevalencia de los defectos del tubo neural en Asturias, 1987–1993. *An Esp Ped.* 1995;42:285–8.