



ORIGINAL

Variación temporal y distribución geográfica de las cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana

C. Cavero Carbonell^a, O. Zurriaga^{a,b,c,*}, J. Pérez Panadés^b, C. Barona Vilar^{b,c}
y C. Martos Jiménez^{a,c,d}

^a Área de Investigación sobre Enfermedades Raras, Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Valencia, España

^b Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Sanitat, Valencia, España

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^d Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 11 de junio de 2012; aceptado el 26 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 6 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Cardiopatías congénitas;
Estudio transversal;
Alta del paciente;
Mapas

Resumen

Objetivos: El objetivo es estimar la prevalencia de anomalías congénitas cardíacas (ACC) en la Comunitat Valenciana (CV) en menores de un año e identificar si existen variaciones temporoespaciales en la misma.

Métodos: Del conjunto mínimo básico de datos hospitalario se seleccionó a los nacidos entre 1999 y 2008, menores de un año y residentes en la CV con al menos un alta en las que el diagnóstico principal y/o alguno de los secundarios fueron codificados como ACC (códigos 745-747 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a revisión Modificación Clínica). Utilizando como identificador el número de tarjeta sanitaria, se seleccionó la primera alta con ACC. Se calcularon la prevalencia y sus intervalos de confianza del 95%. Se obtuvieron la razón de prevalencias (RP) y las RP suavizadas de cada municipio para la elaboración de mapas, permitiendo identificar patrones geográficos.

Resultados: Durante 1999-2008 se registraron 6.377 pacientes menores de un año con alguna ACC, representando el 43,2% de los casos de anomalías congénitas. La prevalencia fue de 134,3 por 10.000 nacidos vivos (IC del 95%, 131,1-137,6), observándose un incremento significativo de esta, pasando de 115,8 en el quinquenio 1999-2003 a 149,5 en 2004-2008. El riesgo más elevado se presentó al norte de la CV y en algunos municipios de la provincia de Alicante.

Conclusiones: El incremento temporal de las ACC observado concuerda con lo encontrado en otros países y puede explicarse, al menos en parte, por la mejora de las técnicas diagnósticas. El patrón geográfico identificado requiere un análisis más detallado que permita explicar las variaciones encontradas.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zurriaga.osc@gva.es (O. Zurriaga).

KEYWORDS

Congenital heart defects;
Cross-sectional studies;
Patient discharge reports;
Maps

Temporal variation and geographical distribution: congenital heart defects in the Comunitat Valenciana

Abstract

Objectives: The objective of this study is to estimate the prevalence of congenital heart defects (CHD) in the Comunitat Valenciana (CV) in children less than one year old and identify whether there are temporal and geographic variations within this prevalence.

Methods: The minimum basic data set from hospital discharge reports was used to select patients, who were born between 1999-2008, were less than one year old, and who lived in the CV with at least one hospital admission in which the primary diagnosis and/or any of the events were coded as CHD (codes 745-747 of the International Classification of Diseases 9th Revision Clinical Modification). The first hospital discharge report with CHD was selected, using the health card number to detect duplication. The prevalence and 95% confidence intervals were calculated, and the prevalence ratio (PR) and smoothed PR was obtained for each municipality to identify geographic patterns.

Results: In the period 1999-2008 there were 6.377 patients younger than one year with some CHD, representing the 43.2% of cases of congenital anomalies. The prevalence was 134.3 per 10.000 live births (95% CI: 131.1-137.6). There was a significant increase in the prevalence, from 115.8 in the 1999-2003 period to 149.5 in the 2004-2008 period. A higher risk was identified in the north of the CV, and in some municipalities of the province of Alicante, in the south.

Conclusions: The observed increase in CHD agrees with the findings in other countries and it can be explained, at least in part, by improved diagnostic techniques. The geographic pattern identified requires a more detailed analysis that could explain the geographic variations found. © 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las anomalías congénitas cardíacas (ACC) constituyen el subgrupo de anomalías congénitas (AC) más frecuente, representando en Europa un tercio de las AC diagnosticadas en el periodo prenatal o en la infancia¹.

Las ACC son un importante problema de salud pública en términos de impacto en la calidad de vida de pacientes y sus familias, son una de las principales causas de mortalidad perinatal y mortalidad infantil^{2,3}, con frecuencia producen discapacidades y suponen importantes costes sanitarios, sociales y educacionales^{1,4}. Además, estos pacientes tienen un alto riesgo de que la ACC se asocien a otras AC extracardíacas, síndromes genéticos, bajo peso al nacer y estancias hospitalarias más prolongadas⁵.

La etiología de la mayoría de las ACC es desconocida, sospechándose una interacción de múltiples factores ambientales y genéticos. Además, se han asociado a las ACC algunos factores, como el hecho de que la madre presente enfermedades como la diabetes mellitus o determinadas infecciones, tenga déficits nutricionales o se vea expuesta a medicamentos, drogas (alcohol y tabaco inclusive), consanguinidad, edad materna o ciertos contaminantes químicos ambientales⁶⁻¹⁶.

Se han descrito variaciones geográficas en la prevalencia de las ACC^{17,18} y también se han identificado agrupamientos para estas afecciones, aunque poco frecuentes, lo cual apunta hacia la necesidad de investigar los factores que expliquen los patrones geográficos encontrados¹⁹.

La vigilancia de las ACC permite la identificación de agregaciones temporoespaciales y, por tanto, generar hipótesis etiológicas que expliquen los patrones encontrados.

Además, son la base para la planificación y evaluación de servicios de salud.

Esta vigilancia se realiza en algunos casos a través de registros poblacionales que permiten estimar prevalencias en las zonas geográficas cubiertas por dichos registros²⁰, como por ejemplo la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas (EUROCAT)²¹⁻²³.

En España, este sistema de información solo está disponible en determinadas áreas geográficas²⁴, por lo que es necesario plantear la vigilancia de las ACC a través de otros sistemas de información, como el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), en aquellas áreas en las que no existan registros poblacionales.

En este trabajo, a partir del CMBD, se han analizado las ACC en menores de un año siguiendo los criterios de EUROCAT como base para la puesta en marcha del Registro Poblacional de Anomalías Congénitas en la Comunitat Valenciana (CV).

El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de ACC en la CV en menores de un año e identificar si existen variaciones temporales y espaciales en la misma durante el periodo 1999-2008.

Métodos

Se ha planteado un estudio epidemiológico observacional transversal a partir de los datos obtenidos del CMBD de hospitales públicos de la CV.

En primer lugar, se seleccionaron todas las altas del CMBD en menores de un año nacidos entre 1999-2008 y residentes en la CV en las que en el diagnóstico principal y/o

alguno de los secundarios estuvieran codificados con alguno de los códigos del grupo de ACC (745-747) de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a revisión Modificación Clínica (CIE-9 MC). Para algunos tipos de ACC, identificados a partir de su correspondiente código de la CIE-9 MC, se realizó un análisis más detallado. Para realizar el seguimiento hasta el año de vida, se utilizó el CMBD de la CV correspondiente al periodo 1999-2009. Por tanto, los casos incluidos en el análisis corresponden a pacientes ingresados en hospitales públicos de la CV en algún momento durante su primer año de vida, diagnosticados de ACC (en periodo prenatal o durante el primer año de vida) y que en el CMBD el diagnóstico principal o alguno de los diagnósticos secundarios se corresponde con las ACC. No es posible conocer, a través de esta fuente, la fecha del diagnóstico ni la precisión de los procedimientos diagnósticos utilizados.

Con la finalidad de obtener el número de casos a los que se les había diagnosticado alguna ACC antes del primer año de vida, solo se incluyó en el análisis el primer alta de cada paciente que contenía al menos un código de ACC en el diagnóstico principal o en alguno de los secundarios. Los casos que tenían más de una ACC se contaron tantas veces como ACC diferentes tenía diagnosticadas el paciente cuando se consideraron los diferentes subgrupos, pero solo se tuvo en cuenta la primera alta cuando se analizaban las ACC globalmente.

Se consideró que constituían el mismo caso aquellas altas que tenían igual número del Sistema de Información Poblacional (tarjeta sanitaria) de la CV. En los casos en que no se disponía de este número, se tuvieron en cuenta el sexo, la fecha de nacimiento, el código del hospital y el número de historia clínica para dicha selección. Además, se utilizaron la residencia y la coherencia de las fechas de ingreso y alta para decidir si las altas correspondían al mismo o a diferentes casos. En el análisis global solo se tuvo en cuenta la primera alta para cada tipo de ACC.

Las variables incluidas en el análisis fueron: sexo, duración de la estancia hospitalaria, tipo de ACC y residencia (municipio).

Los datos sobre nacidos vivos (NV), para el cálculo de indicadores, se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística para cada municipio y año del periodo estudiado²⁵.

Para el conjunto de las ACC, se han calculado la prevalencia y sus intervalos de confianza (IC) del 95% para todo el periodo, para los quinquenios (1999-2003 y 2004-2008) y para cada año de estudio. Dado el menor número de casos al analizar grupos específicos de ACC, en estos casos se ha calculado la prevalencia y el IC del 95% para el todo el periodo de estudio. La prevalencia se ha expresado por 10.000 NV.

Para analizar la variabilidad geográfica en la prevalencia de las ACC en la CV, se ha utilizado como unidad de análisis el municipio, ya que era la unidad geográfica más pequeña que estaba disponible en el CMBD y de la que se disponía información sobre el número de NV. Por lo tanto, para cada municipio se obtuvo la prevalencia de ACC y la razón de prevalencias (RP), utilizando la prevalencia de la CV como referencia.

Para identificar con mayor facilidad los patrones geográficos, se ha realizado la suavización de las RP, aplicando un modelo mixto de Poisson. Se denomina mixto porque incluye efectos fijos y aleatorios. Concretamente, se ha seguido

el modelo propuesto por Besag et al.²⁶ para describir la variación geográfica de la prevalencia a partir de los casos observados en relación con los casos que se esperarían si la prevalencia fuera igual a la de la CV. Este modelo, siguiendo un enfoque bayesiano, incluye 2 efectos aleatorios e incorpora información sobre la estructura geográfica de la región de estudio.

Finalmente, se han representado geográficamente en quintiles las RP suavizadas (RPs) obtenidas con el modelo anterior. En la representación geográfica, la intensidad del color marca el exceso de riesgo respecto al conjunto de la CV, expresado en porcentaje. Con el objeto de cuantificar la evidencia estadística que proporcionan las estimaciones del riesgo en cada municipio, se representó la probabilidad de exceso de riesgo o probabilidad a posteriori para cada uno de ellos, permitiendo la identificación de los municipios con un exceso de riesgo significativo.

Resultados

En el periodo 1999-2008, en la CV se han identificado 11.488 altas de menores de un año en las que el diagnóstico principal o algunos de los diagnósticos secundarios estaban codificados como ACC en el CMBD (el 62,1% del total de altas por AC), lo que supuso que 6.377 pacientes (54% niños y 46% niñas) menores de un año habían sido ingresados por alguna ACC diagnosticada en el primer año de vida. Las ACC están presentes en el 43,2% de los casos de AC identificadas en el mismo periodo (14.748 pacientes menores de un año con alguna AC durante el periodo de estudio). La estancia hospitalaria media para las ACC ha sido de 23 días.

En el 75,7% de los casos el primer ingreso con algún diagnóstico codificado como ACC se produjo antes del primer mes de vida. El 24,3% restante se distribuye en orden decreciente a lo largo de los 11 meses restantes. Además, la media de la edad en meses en que se produce el primer ingreso por ACC es la más precoz en comparación con el resto de tipos de AC.

La prevalencia de las ACC fue de 134,3 por 10.000 NV (IC del 95%, 131,1-137,6) para el periodo de 1999-2008. La comparación de las prevalencias de las ACC entre el quinquenio 1999-2003 y el 2004-2008 mostró un aumento significativo de las ACC, pasando la prevalencia de 115,8 (IC del 95%, 111,2-120,3) en el primer quinquenio estudiado a 149,5 (IC del 95%, 144,9-154,2) en el segundo. En la evolución anual de las ACC (fig. 1) se ha observado un

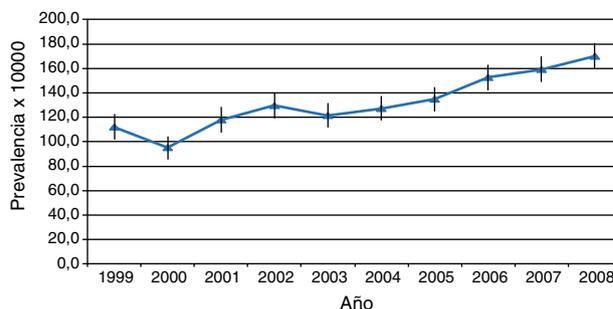


Figura 1 Evolución de la prevalencia de anomalías congénitas cardíacas por 10.000 nacidos vivos y sus intervalos de confianza del 95%. Comunitat Valenciana, 1999-2008.

Tabla 1 Número de casos, prevalencia por 10.000 nacidos vivos e intervalo de confianza del 95% por tipos de anomalías congénitas cardíacas, con sus correspondientes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a Revisión Modificación Clínica. Comunitat Valenciana, 1999-2008

CIE-9 MC	Tipos de anomalías congénitas cardíacas	N.º de casos	Prevalencia por 10.000 NV	IC del 95%
745.5	Defecto tabique auricular	2802	59,0	56,9-61,2
747.0	Conducto arterioso permeable	2224	46,9	44,9-48,8
745.4	Defecto tabique ventricular	2073	43,7	41,8-45,5
746.02	Estenosis congénita de válvula pulmonar	315	6,6	5,9-7,4
747.10	Coartación de aorta	268	5,6	5,0-6,3
745.2	Tetralogía de Fallot	260	5,5	4,8-6,1
745.10	Transposición completa de grandes vasos	192	4,0	3,5-4,6
745.6	Defecto de los cojinetes endocárdicos	82	1,7	1,4-2,1
746.3	Estenosis congénita de válvula aórtica	78	1,6	1,3-2,0
745.0	Tronco arterial común	74	1,6	1,2-1,9
746.7	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	74	1,6	1,2-1,9
745.3	Ventrículo común	70	1,5	1,1-1,8
746.1	Atresia y estenosis tricuspídea congénitas	60	1,3	0,9-1,6
746.01	Atresia congénita de válvula pulmonar	52	1,1	0,8-1,4
747.41	Conexión anómala total de venas pulmonares	34	0,7	0,5-1,0
746.2	Anomalía de Ebstein	20	0,4	0,2-0,6

CIE-9 MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a Revisión Modificación Clínica; IC del 95%: intervalos de confianza del 95%; N.º: Número, NV: nacidos vivos.

aumento en la prevalencia de estas a lo largo del periodo de estudio.

Por otro lado, en la [tabla 1](#) se observan la prevalencia y IC del 95% para los diferentes tipos de ACC y sus correspondientes códigos de la CIE-9 MC, estudiados más detalladamente durante el periodo 1999-2008, siendo los más frecuentes el defecto del tabique auricular, con una prevalencia de 59,0 por 10.000 NV (IC del 95%, 56,9-61,2), y el defecto del tabique ventricular, con una prevalencia de 43,7 (IC del 95%, 41,8-45,5). Sin embargo, los subgrupos de ACC estudiados menos frecuentes fueron la conexión anómala total de venas pulmonares, con una prevalencia de 0,7 por 10.000 NV (IC del 95%, 0,5-1,0), y la anomalía de Ebstein, con una prevalencia de 0,4 (IC del 95%, 0,2-0,6).

Por último, el análisis de las variaciones geográficas de las ACC entre los diferentes municipios de la CV mostró un mayor riesgo significativo en el norte de la CV, especialmente en la ciudad de Castellón y en los municipios contiguos, así como en algunos municipios situados en la provincia de Alicante ([figs. 2 y 3](#)). La intensidad del color de la [figura 2](#) indica el exceso de riesgo de tener ACC en cada municipio respecto a los valores esperados si el riesgo fuera el del conjunto de la CV y la intensidad del color de la [figura 3](#) indica la probabilidad de que ese exceso de riesgo de tener ACC en cada municipio sea significativo.

Discusión

La prevalencia de ACC en la CV estimada para el periodo 1999-2008 fue de 134,3 por 10.000 NV, siendo las AC más frecuentes²⁷⁻³⁰. Esta prevalencia es superior a las publicadas por EUROCAT^{27,28}, en el Registro de AC de Asturias²⁹ y otros registros de Inglaterra³⁰. Así, la prevalencia de ACC según EUROCAT para el periodo 2000-2005 es de 80,3 por 10.000 NV³¹.

Esto puede ser explicado, al menos en parte, porque los registros que forman parte de EUROCAT como Asturias y los registros ingleses solo incluyen como caso AC mayores²³, no incluyendo como caso el conducto arterioso permeable (código 747.0 de la CIE-9 MC) cuando se presenta de forma aislada en pacientes cuya edad gestacional al nacimiento es menor de 37 semanas. Tampoco esos registros incluyen los casos en que el defecto del tabique auricular es de tipo foramen oval, aunque sí incluyen el ostium secundum. En el presente estudio, con los datos actuales del CMBD, no se pueden identificar estas especificaciones. Respecto al conducto arterioso permeable, no todos los casos tienen códigos que orienten sobre una posible prematuridad. Por otro lado, el código para los 2 tipos de defecto del tabique auricular, foramen oval y ostium secundum, es el mismo (código 745.5 de la CIE-9 MC), lo que imposibilita la diferenciación entre ellos.

El incremento en la prevalencia de ACC observada en este trabajo durante el periodo 1999-2008, concuerda con lo publicado por otros autores^{32,33}. Esto podría ser explicado, al menos parcialmente, por las mejoras en los procedimientos diagnósticos³³, ya que se ha observado en varios estudios que el aumento global de las ACC es debido a anomalías cardíacas menores, mientras que las ACC más graves permanecen estables³⁴. Dado que a partir del CMBD no se han podido identificar los casos aislados con foramen oval y tampoco los casos aislados prematuros con ductus arterioso persistente, no se ha podido cuantificar la contribución de estos al incremento global de las ACC a lo largo del periodo de estudio.

Los avances en los tratamientos que se han producido en las últimas décadas han dado lugar a un descenso en la mortalidad infantil y a un aumento en el número de niños vivos con ACC³¹. El aumento en la prevalencia de ACC también se ha atribuido a factores de riesgo como desórdenes en el metabolismo, estilos de vida de la madre, etc.,

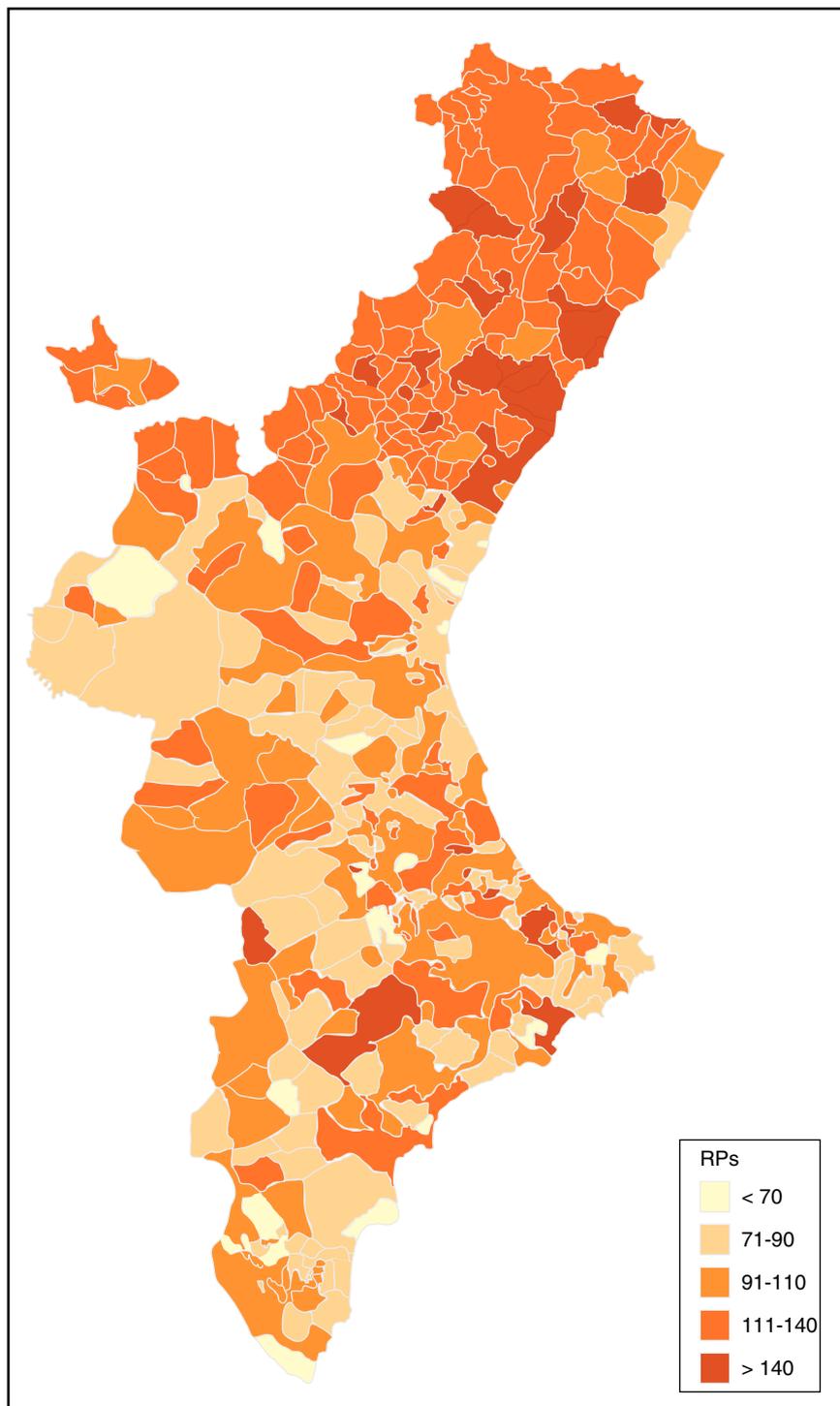


Figura 2 Razones de prevalencia suavizadas por anomalías congénitas cardíacas. Comunitat Valenciana, 1999-2008.

aunque la mayoría de las causas de las ACC permanecen desconocidas¹².

Las diferencias observadas entre los datos proporcionados por EUROCAT y los obtenidos en este trabajo podrían ser debidas, entre otros motivos, a que las ACC más graves que fallecen antes del nacimiento, así como las más leves que no requieren hospitalización, están infraestimadas en este estudio^{27,28}. Además, la diferencia en la definición de caso y/o a la no inclusión de las

interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) y de los nacidos muertos también podrían explicar las diferencias observadas.

No ha sido posible incluir los casos de IVE por causa fetal debido a ACC, ya que la codificación de la causa se inició a partir del año 2005. No obstante, esta infraestimación podría ser aproximadamente 6%³⁵, ya que en las IVE no son frecuentes las ACC aisladas aunque sí las ACC asociadas a otras AC o a síndromes, los cuales son menos frecuentes^{1,36}.

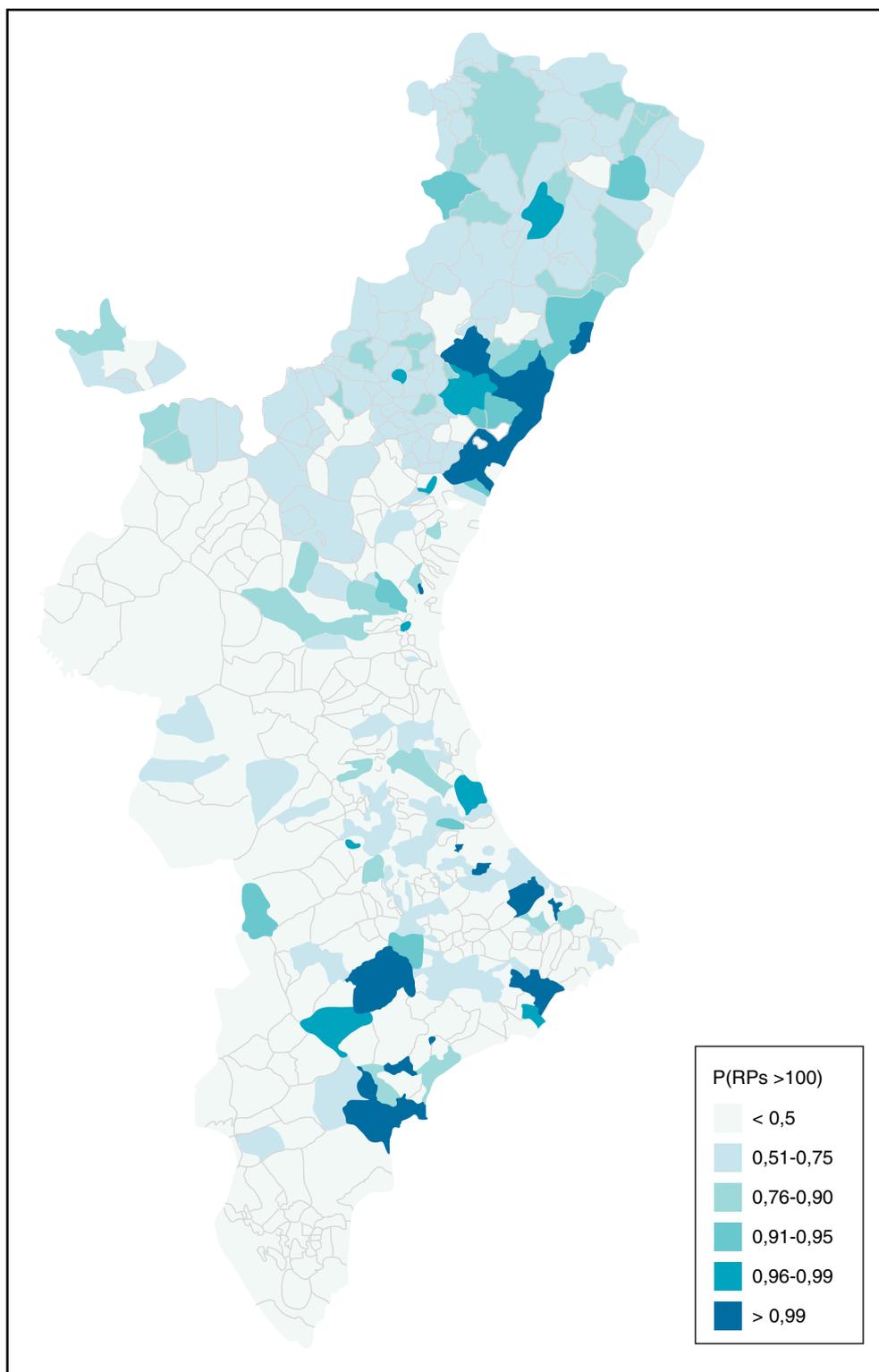


Figura 3 Probabilidad de que las razones de prevalencia suavizadas por anomalías congénitas cardíacas sean superiores a 100. Comunitat Valenciana, 1999-2008.

Por lo que respecta a la prevalencia por tipos de ACC, se ha observado una gran diferencia en el número de casos del defecto del tabique auricular y del defecto del tabique ventricular respecto al resto de los tipos estudiados, lo que coincide con la diferencia encontrada por EUROCAT³¹.

Así las ACC más frecuentes son los defectos del tabique ventricular^{34,37}; sin embargo, en este trabajo se han observado como más frecuentes los defectos de tabique auricular. Esto puede ser explicado por no poder excluir los casos aislados de foramen oval.

Para el resto de los subgrupos de ACC estudiados, se han estimado valores más similares a los obtenidos por EURO-CAT, aunque ligeramente superiores en la mayoría de los subgrupos (a excepción del defecto de los cojinetes endocárdicos, del síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y de la anomalía de Ebstein, cuyas prevalencias estimadas fueron ligeramente inferiores)³¹.

Los análisis geográficos permiten identificar variaciones geográficas en la prevalencia de ACC en diferentes áreas^{30,38}. En este estudio se han identificado diferencias geográficas entre los municipios de la CV para las ACC. La variabilidad geográfica encontrada podría ser explicada, al menos en parte, por diferencias en la precisión de los diagnósticos y la codificación del CMBD entre los hospitales de la CV, siendo esta una de las principales limitaciones del propio CMBD. Los índices de exactitud serán mayores cuando las ACC sean más graves, se presenten en forma múltiple y cuando se considere más de un alta por niño³⁹. Por lo tanto, sería necesaria la validación de los datos del CMBD a través de la revisión de casos (revisión de historias clínicas, informes de alta, etc.) para confirmar esta variabilidad geográfica.

El patrón geográfico hallado no permite inferir características comunes, ya que circunscribe una zona en la provincia de Castellón en la que están presentes localidades con predominio industrial y también agrícola, características que no comparten los municipios de Alicante. Por tanto, son necesarios estudios analíticos posteriores que permitan identificar factores ambientales, sociodemográficos, culturales, etc. que expliquen la variabilidad geográfica encontrada.

Entre las limitaciones del trabajo, además de no incluir los casos procedentes de las IVE por causa fetal y del registro de mortalidad perinatal de la CV, solo se ha analizado la información procedente de hospitales del Sistema Público de Salud, ya que los datos correspondientes a los hospitales privados no estaban disponibles.

El sesgo de selección no se considera elevado, al menos para las ACC graves, ya que la mayoría de estas ACC ingresarían en algún momento del proceso de diagnóstico y/o tratamiento en los hospitales más especializados pertenecientes al sistema público.

Por último, con este trabajo se planteaba un acercamiento a la realidad de las ACC en la CV a través de la información proporcionada por el CMBD. El CMBD se considera que puede constituir una fuente de información válida para la detección de ACC, aunque es necesaria la utilización de otras fuentes de datos como los registros de IVE y de Mortalidad Perinatal y la revisión de historias clínicas que mejoren la exhaustividad y la precisión de la información sobre ACC en la CV. Es necesario el planteamiento de posteriores investigaciones que permitan explicar las variaciones temporoespaciales identificadas en la CV, e incluso ampliar la zona de estudio para incluir áreas limítrofes de otras comunidades autónomas.

Financiación

Esta investigación ha sido parcialmente financiada por el Proyecto del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI10/01676) y también por el proyecto del Ministerio de Educación y Ciencia (MTM2010-19528, cofinanciado con el Fondo

Europeo de Desarrollo Regional) y la Generalitat Valenciana (ACOMP11/218).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Eurocat. The status of health in the European Union. Congenital Malformations. Ulster. 2009:1-34.
2. Day MD, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation*. 2009;119:865-70.
3. Dhandayuthapani G, Chakrabarti S, Ranasinghe A, Hunt L, Grant D, Martin RP, et al. Short-term outcome of infants presenting to pediatric intensive care unit with new cardiac diagnoses. *Congenit Heart Dis*. 2010;5:444-9.
4. Organización Mundial de la Salud. Defectos congénitos. Ginebra: 63.ª Asamblea Mundial de la Salud; 2010. p. 1-7.
5. Dorfman AT, Marino BS, Wernovsky G, Tabbutt S, Ravishankar C, Godinez RI, et al. Critical heart disease in the neonate: presentation and outcome at a tertiary care center. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:193-202.
6. Biggio Jr JR, Chapman V, Neely C, Cliver SP, Rouse DJ. Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol*. 2010;115:290-6.
7. Artama M, Ritvanen A, Gissler M, Isojärvi J, Auvinen A. Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy—a population-based cohort study in Finland. *Int J Epidemiol*. 2006;35:280-7.
8. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al., EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362:2185-93.
9. Asindi AA, Al-Daama SA, Zayed MS, Fatinni YA. Congenital malformation of the gastrointestinal tract in Aseer region, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2002;23:1078-82.
10. Sebastian Calderón J, Zarante I. Anomalías congénitas urológicas: descripción epidemiológica y factores de riesgo asociados en Colombia 2001-2004. *Arch Esp Urol*. 2006;59:7-14.
11. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology*. 2007;18:226-33.
12. Kuciene R, Dulskiene V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44:827-32.
13. Aqrabawi HE. Facial cleft and associated anomalies: incidence among infants at a Jordanian medical centre. *East Mediterr Health J*. 2008;14:356-9.
14. Perveen F, Tyyab S. Frequency and pattern of distribution of congenital anomalies in the newborn and associated maternal risk factors. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2007;17:340-3.
15. Amorim LF, Pires CA, Lana AM, Campos AS, Aguiar RA, Tibúrcio JD, et al. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29.770 newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:83-90.
16. Loane M, Dolk H, Morris JK, EUROCAT Working Group. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *BJOG*. 2009;116:1111-9.
17. English D. Geographical epidemiology and ecological studies. En: Elliott P, Cuzick J, English D, Stern R, editores. *Geographical & environmental epidemiology. Methods for small-area studies*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 3-13.
18. Ambramsky L, Armstrong B, Botting B, Boyd P, Dolk H, Dunn C, et al., EUROCAT. A study of the geographical variation in overall

- rates of congenital abnormalities and the rates of specific abnormalities. *Ulster*. 2003;1-83.
19. Armstrong B, Dolk H, Pattenden H, Vrijheid M, Loane M, Rankin J, et al. Geographic variations and localised clustering of congenital anomalies in Great Britain. *Emerg Themes Epidemiol*. 2007;4:14.
 20. Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco MJ, et al. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80:249-57.
 21. De Wals P, Dolk H, Bertrand F, Gillerot Y, Weatherall JA, Lechat MF. La surveillance épidémiologique des anomalies congénitales par le registre EUROCAT. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1988;36:273-82.
 22. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:355-8.
 23. Eurocat. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital anomalies. *Ulster*. 2005:1-193.
 24. Salvador Peral J, García-Miñaur Rica S, Caballín Fernández MR, Mosquera Tenreiro C, Baena Díez N, García López E, et al. Registros poblacionales de defectos congénitos en España. *An Esp Pediatr*. 1998;48:575-82.
 25. Instituto Nacional de Estadística [sede web]. Madrid [accedido 18 Oct 2010]. INEbase [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.ine.es/daco/daco42/mnp/datmnp.htm>
 26. Besag J, York JC, Mollie A. Bayesian image restoration with applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math*. 1991;43:1-59.
 27. European Surveillance of Congenital anomalies [sede web]. *Ulster* [accedido 29 Sept 2010]. Prevalence Tables [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/>
 28. Eurocat. WHO collaborating centre for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies. *Ulster*. 2005:1-24.
 29. Mosquera Tenreiro C, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Fernández Toral J, Moro Bayón C, Rodríguez Fernández A, et al. Frecuencia y tendencia temporal de los defectos congénitos en Asturias. La necesidad de la vigilancia clinicoepidemiológica. *Gac Sanit*. 2009;23:300-5.
 30. Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan H, Stone D, et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991-99. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:374-9.
 31. Eurocat. Congenital Heart Defects in Europe, 2000-2005. *Ulster*. 2009:1-32.
 32. Dadvand P, Rankin J, Shirley MD, Rushton S, Pless-Mulloli T. Descriptive epidemiology of congenital heart disease in Northern England. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23:58-65.
 33. Başpınar O, Karaaslan S, Oran B, Baysal T, Elmaci AM, Yorulmaz A. Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. *Turk J Pediatr*. 2006;48:237-43.
 34. Rodríguez Dehli C, Ariza Hevia F, Riaño Galán I, Moro Bayan C, Suarez Menendez E, Mosquera Tenreiro C, et al. Epidemiología de la enfermedad cardíaca congénita en Asturias (España) durante el período 1990-2004. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:502-9.
 35. Dolk H, Loane M, Garne E, European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123:841-9.
 36. Dirección General de Salud Pública, Área de Epidemiología. Informes de Salud: Interrupciones voluntarias del embarazo en la Comunitat Valenciana, 2005. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2007.
 37. Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R, Molina JA. Manual de Pediatría. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2008.
 38. Batra M, Heike CL, Phillips RC, Weiss NS. Geographic and occupational risk factors for ventricular septal defects: Washington State, 1987-2003. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:89-95.
 39. Alba N, García AM, Benavides FG. El conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria como fuente de información para el estudio de las anomalías congénitas. *Rev Esp Salud Pública*. 1999;73:61-71.