

Anomalías congénitas frecuentes en Uruguay entre 2011 y 2014: importancia de un registro para la evaluación de las necesidades de salud

Frequent congenital anomalies in Uruguay in 2011-2014; importance of a Medical Record for health assessment

Anomalias congênitas frequentes no Uruguai entre 2011-2014, importância de um Registro para avaliação das necessidades de saúde

Mariela Larrandaburu¹, María Teresa Vieira², Fernanda Luiz³, Luis Nacul⁴, Lavinia Schuler⁵

Resumen

Introducción: las anomalías congénitas (AC) son un problema de salud pública con impacto en la infancia, la mortalidad infantil (MI) y la discapacidad. En Uruguay, así como en otros países desarrollados, las AC y la prematuridad son las principales causas de MI.

Objetivos: el objetivo de este trabajo fue analizar las anomalías más frecuentes en el país entre 2011 y 2014, y evaluar los factores de riesgo.

Material y método: los datos se obtuvieron del Registro Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras y Estadísticas Vitales del Ministerio de Salud Pública.

Resultados: se determinó que prácticamente la mitad de los casos fueron: cardiopatías congénitas, síndrome de Down y defectos del tubo neural (anencefalia, encefalocele y mielomeningocele), representando 0,42% (812/191.820) y 2,85% (38/1334) de los nacidos vivos (NV) y de los óbitos fetales respectivamente. Las prevalencias por 10.000 NV y OF fueron: 38,52 y 149,93 para cardiopatías congénitas; 3,6 y 7,5 para síndrome de Down; 2,1 y 127,4 para defectos del tubo neural. La edad materna avanzada fue el principal factor de riesgo de síndrome de Down. Los factores de riesgo observados en las tres anomalías seleccionadas fueron: prematuridad, depresión neonatal y bajo peso al nacer.

Conclusiones: las anomalías congénitas en general y las seleccionadas en este trabajo en particular, constituyen una causa relevante de morbimortalidad en el período neonatal e infantil, plausibles de prevención. El diagnóstico temprano es fundamental para planificar servicios de salud especializados. Los resultados aquí presentados se pueden utilizar como línea de base para medir el impacto de las acciones de salud a nivel nacional.

Palabras clave: Anomalías congénitas
Evaluación de necesidades
Cardiopatías congénitas
Síndrome de Down
Defectos del tubo neural
Uruguay

1. Médico Genetista. Master y Doctora Genética y Biología Molecular. Egresada Programa Posgrado Depto. Genética y Biología Molecular. Universidad Federal de Rio Grande do Sul. Porto Alegre - Brasil. Técnico Asesor Programa Discapacidad y Rehabilitación. MSP. Docente Ciencias de la Salud. Universidad Católica del Uruguay (UCU).

2. Médico Genetista. Master y Doctora Genética y Biología Molecular. Servicio Genética Médica. Hospital de Clínicas Porto Alegre. Prof. Titular Escuela Medicina Pontificia Universidad Católica Rio Grande do Sul. Porto Alegre-Brasil.

3. Doctora Genética y Biología Molecular. Prof. Titular Depto. Genética y Biología Molecular. Universidade Federal de Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil.

4. Doctor Epidemiología. BC Women's and Health Centre. CCDP Program Vancouver-BC. London School of Hygiene and Tropical Medicine School. Londres-Reino Unido.

5. Médico Genetista. Master y Doctora Genética y Biología Molecular. Prof. Titular Depto. Genética y Biología Molecular. Universidad Federal de Rio Grande do Sul. Servicio Genética Médica. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Brasil Universidad Federal de Rio Grande do Sul.

El presente trabajo es parte de la tesis de doctorado de la Dra. Mariela Larrandaburu, titulada: "Caracterização das anomalias congênitas no Uruguai do século XXI: Avaliação das necessidades de saúde", presentada al Departamento de Genética y Biología Molecular de la Universidade Federal de Rio Grande do Sul en julio 2018. Destacamos que fue declarado de Interés Ministerial por resolución (369/2014) del Ministerio de Salud Pública. Tiene la aprobación del Comité de Ética en Investigación con el Número de Opinión: 1.302.274. Plataforma Brasil [http:// www.comite.iesc.ufrgs.br/](http://www.comite.iesc.ufrgs.br/). Este artículo no contiene ningún estudio en sujetos humanos o animales.

Trabajo inédito.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 1 febrero 2021

Fecha aprobado: 22 octubre 2021

Summary

Introduction: congenital anomalies (CA) are a public health problem with an impact on childhood, infant mortality (IM) and disability. In Uruguay, as well as in other developed countries, CA and prematurity are the main causes of IM.

Objectives: analyze the most frequent anomalies in the country in 2011-2014 and evaluate risk factors.

Material and methods: the data were obtained from the National Record of Congenital Defects and Rare Diseases and health statistics from the Ministry of Public Health.

Results: it was determined that practically half of the cases were: congenital heart disease, Down syndrome and Neural Tube Defects (anencephaly, encephalocele and myelomeningocele), accounting for 0.42% (812/191,820) and 2.85% (38/1334) of live births and stillbirths respectively. The prevalence per 10,000 NV and stillbirths were: 38.52 and 149.93 for Congenital Heart Disease; 3.6 and 7.5 for Down Syndrome; 2.1 and 127.4 for neural tube defects. Advanced maternal age was the main risk factor for Down syndrome. The risk factors observed in the three selected anomalies were: prematurity, neonatal depression and low birth weight.

Conclusions: congenital anomalies in general, and those selected in this study in particular, are a relevant cause of morbidity and mortality in newborns and infants, likely to be prevented. Early diagnosis is essential for planning specialized health services. The results presented in the present paper can be used as a baseline to measure the impact of health actions at national level.

Key words: Congenital abnormalities
Needs assessment
Congenital heart defects
Down syndrome
Neural tube defects
Uruguay

Resumo

Introdução: as anomalias congênicas (AC) são um problema de saúde pública com impacto na infância, na mortalidade infantil (MI) e na deficiência. No Uruguai, assim como em outros países desenvolvidos as AC e prematuridade são as principais causas de MI.

Objetivos: analisar as anomalias mais frequentes no país, entre 2011-2014 e avaliar os fatores de risco.

Material e métodos: os dados foram obtidos do Registro Nacional de Defeitos Congênicos e Doenças Raras e estatísticas vitais do Ministério da Saúde Pública. Resultados: determinou-se que praticamente a metade dos casos eram: cardiopatias congênicas, Síndrome de Down e Defeitos do tubo neural (anencefalia, encefalocele e mielomeningocele), representando 0,42% (812/191.820) e 2,85% (38/1334) de nascidos vivos-NV e natimortos, respectivamente. As prevalências por 10.000 NV e natimortos foram: 38,52 e 149,93 para Cardiopatia Congênica; 3,6 e 7,5 para Síndrome de Down; 2,1 e 127,4 para defeitos do tubo neural. A idade materna avançada foi o principal fator de risco para a síndrome de Down. Os fatores de risco observados nas três anomalias selecionadas foram: prematuridade, depressão neonatal e baixo peso ao nascer.

Conclusões: as anomalias congênicas em geral e as selecionadas neste estudo em particular, constituem causa relevante de morbimortalidade no período neonatal e infantil, possível de ser prevenida. O diagnóstico precoce é fundamental para o planejamento de serviços de saúde especializados. Os resultados aqui apresentados podem ser usados como base para medir o impacto das ações de saúde realizadas a nível nacional.

Palavras chave: Anormalidades congênicas
Determinação de necessidades de cuidados de saúde
Cardiopatias congênicas
Síndrome de Down
Defeitos do tubo neural
Uruguai

Introducción

La mejora de las condiciones socioeconómicas en el Uruguay y el desarrollo de políticas inclusivas⁽¹⁾ se reflejan en mejores indicadores de salud maternoinfantil, con drástica reducción de la mortalidad infantil (MI) y perinatal. Sin embargo, las malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas (MDAC) representan cerca del 3% de la mortalidad infantil, valores que se han mantenido prácticamente constantes en las últimas tres décadas (figura 1).

En mayo de 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su 63ª Asamblea Mundial (AMS), aprobó una resolución que exhorta a los Estados miembros a “prevenir defectos congénitos, implementar programas de *screening* neonatal y de vigilancia de anomalías congénitas, proporcionar apoyo continuo y cuidado a niños con defectos congénitos, así como a sus familias”^(2,3). La Public Health Genetics Foundation (PHG) en Cambridge, Reino Unido, respondió a dicha resolución creando el Programa *Born Healthy* (<http://www.bornhealthy.org/br.toolkit.bornhealthy/br-pt.htm>) y desarrollando el “Toolkit para Anomalías Congénitas”⁽⁴⁾. Se trata de un conjunto de herramientas versátiles, diseñadas para ayudar a la toma de decisiones basadas en evidencias, relativas a las anomalías congénitas, con el objetivo de desarrollar servicios eficaces para el cuidado y la prevención de estas condiciones. Existe amplia evidencia de la aplicación de esta herramienta en el abordaje de estos problemas⁽⁵⁻⁷⁾. Es importante resaltar que no todas las anomalías congénitas tienen la misma frecuencia e importancia epidemiológica, médica y social. Consideradas globalmente las cardiopatías congénitas (CC), los defectos de tubo neural (DTN), el síndrome de Down (SD), las hemoglobinopatías (HBP) y la deficiencia de 6 fosfato deshidrogenasa (6PDH) son las cinco más frecuentes y representan aproximadamente el 25% de todas ellas⁽⁸⁾. A propósito de este trabajo consideraremos las tres primeras, ya que en Uruguay no existen antecedentes de *screening* neonatal para la detección de la 6PDH y los trastornos de hemoglobina aún no se realizan en forma mandatoria y forman parte del plan piloto del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante⁽⁹⁾.

Medidas de prevención primaria de las anomalías congénitas

Existen medidas de prevención primaria bien establecidas para anomalías congénitas, como la vacunación contra la rubéola, el control de la diabetes materna, evitar la exposición durante la gestación a teratógenos conocidos como drogas antiepilépticas, isotretinoína, litio, enfermedades infecciosas, toxo-

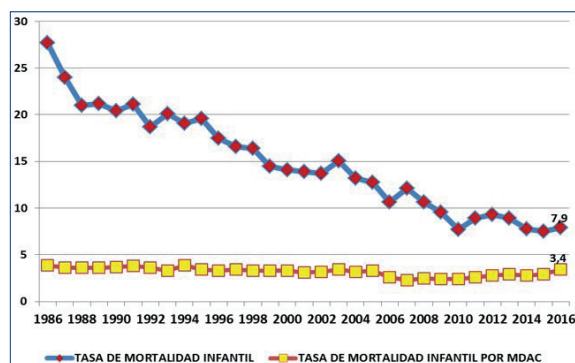


Figura 1. Mortalidad infantil y anomalías congénitas en Uruguay 1986-2016.

MDAC: malformaciones, deformaciones y anomalías cromosómicas.

Fuente: Elaboración propia. Adaptada del Plan Integral de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras del Ministerio de Salud Pública⁽²⁾.

plasmosis, sífilis, citomegalovirus⁽¹⁰⁾. Si bien está aun en debate, la obesidad y la ganancia de peso podrían también aumentar el riesgo⁽¹¹⁾. En la literatura existe amplia y contundente evidencia que confirma que el uso preconcepcional del ácido fólico (sea por suplementación o por fortificación) reduce significativamente los casos de DTN alrededor del mundo^(12,13). Sin embargo, aún es controvertido el efecto protector de esta vitamina para las cardiopatías congénitas⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Cardiopatías congénitas

Representan las anomalías congénitas más comunes presentes en el nacimiento. Su prevalencia varía de 5 a 10 por 1.000 nacidos vivos⁽¹⁵⁾. Algunos factores pueden influir en su ocurrencia, como la edad materna (asociada a anomalías cromosómicas) y la nutrición materna (por deficiencia de folatos). El fenotipo de las CC es muy variable: desde pequeñas lesiones sin significado clínico hasta condiciones graves y que necesitan intervenciones precoces. Estas últimas requieren una atención de salud específica y pueden comprometer la capacidad física y la expectativa de vida de los recién nacidos afectados porque estarán presentes a lo largo de su vida⁽¹⁵⁾. Aproximadamente el 50% de los recién nacidos con CC necesitan cirugía inmediatamente después del nacimiento. Otros pueden necesitarla en algún momento durante la infancia o más tardíamente además de la medicación cardiológica⁽¹⁶⁾.

Síndrome de Down

El SD o trisomía 21 ocurre cuando el feto hereda una copia extra del cromosoma 21 que produce mayor morbimortalidad a corto y largo plazo. Los niños con SD tienen deficiencia cognitiva y física, que puede

variar en gravedad dependiendo del cuidado posnatal. La mayoría de los casos son por trisomía 21 libre (95%) y la edad materna avanzada (>35 años) es su mayor factor de riesgo. La prevalencia del nacimiento varía globalmente entre 1-5/10.000 nacidos vivos⁽¹⁷⁾, o más frecuentes 1,2-2,3/1000⁽¹⁶⁾.

Defectos del tubo neural

Son malformaciones congénitas del sistema nervioso central (SNC), producidas por el cierre incompleto del tubo neural durante el período embrionario. Se clasifican en espina bífida, encefalocele y anencefalia. Esta última es incompatible con la vida posnatal. La mayoría de los DTN son aislados, pero también pueden estar presentes frecuentemente en algunos síndromes. La revisión sistemática realizada por Zaganjor y colaboradores⁽¹⁸⁾ demuestra gran variabilidad alrededor del mundo en las estimaciones de prevalencia de 0,3-199,4 por 10.000 nacimientos. La etiología de los DTN aislados es multifactorial, y la deficiencia de folato materno se considera el factor de riesgo más importante. El riesgo de recurrencia es aproximadamente 4%-5%⁽¹⁹⁾. El uso durante la gestación de ácido valproico y carbamazepina, así como la diabetes materna, pueden aumentar el riesgo. El tratamiento precoz durante el período perinatal y neonatal disminuye la mortalidad precoz asociada a esta anomalía congénita. Los niños que sobreviven pueden no presentar ninguna secuela o presentar deficiencias motoras y cognitivas graves⁽¹⁶⁾.

Las estrategias más adecuadas para la evaluación de las necesidades de salud de la población relacionadas con las CC, SD y DTN, apuntan a la reducción de la prevalencia, la morbilidad y la mortalidad, teniendo en cuenta el curso de vida, focalizado a la prevención. Su empleo permite visualizar el impacto de las intervenciones.

Objetivos

El objetivo de este trabajo fue analizar las anomalías congénitas más frecuentes en Uruguay entre 2011 y 2014 y evaluar posibles factores de riesgo al compararlos con el total de los nacimientos en ese período.

Material y método

El presente trabajo utilizó el kit de herramientas para evaluar las necesidades en salud para las anomalías congénitas de la Fundación PHG⁽¹⁶⁾. Se seleccionaron las tres anomalías congénitas consideradas más frecuentes en Uruguay.

Se trató de un estudio transversal descriptivo de los nacimientos ocurridos en el país entre el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2014, con da-

tos disponibles en dos fuentes principales:

- Estadísticas Vitales del Ministerio de Salud de Uruguay⁽²⁰⁾ (disponible en: <http://colo1.msp.gub.uy/redbin/RpWebEngine.exe/Portal?lang=esp>); las tasas de natalidad por institución y departamento fueron obtenidas a través de ese sistema de información, que opera a través del Certificado de Nacido Vivo y el Certificado de Defunción de Uruguay, tanto en su formato electrónico (la gran mayoría) como en papel.
- Registro Nacional de Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (RND CER)⁽²¹⁾. Se seleccionaron las notificaciones al RND CER, codificadas de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados Salud (CID-10), capítulo 17: malformaciones congénitas deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99). De estos analizamos: a) malformaciones congénitas del sistema circulatorio: Q20-Q28; b) síndrome de Down: Q90; c) defectos del tubo neural: Q00: anencefalia y malformaciones congénitas similares; Q01: encefalocele; Q05: espina bífida.

Las variables estudiadas fueron: a) edad gestacional; b) control prenatal; c) duración de la gestación en semanas; d) edad materna; e) peso al nacer; f) sexo; g) la puntuación de Apgar; h) lugar del parto.

Los criterios de inclusión para el mal resultado perinatal fueron: peso al nacimiento <2.500 g; depresión neonatal Apgar <7 en el primero y/o quinto minuto; edad gestacional <37 semanas.

Plan de análisis estadístico: empleamos epidemiología descriptiva para el análisis de los datos, se incluyeron medias, desviación estándar, tasas de nacidos vivos y muertes fetales, a partir de las fuentes de datos ya mencionadas.

Resultados

El número total de nacidos en Uruguay en el período de 2011 a 2014 fue de 193.154, siendo 191.820 vivos y 1.334 muertes fetales. Se notificaron al RND CER en ese período 1.853 (0,97%) anomalías congénitas, de las cuales 1.765 (0,92%) correspondieron a nacidos vivos y 88 (6,6%) a óbitos fetales (tabla 1).

La figura 2 ilustra claramente cómo prácticamente la mitad, el 46% (812/1765) de las notificaciones recibidas de nacidos vivos en el período analizado, corresponden con el grupo seleccionado. Para los óbitos con malformaciones, este porcentaje fue ligeramente inferior al 43,18% (38/88).

Las anomalías seleccionadas reportadas al RND CER (CC, DTN, SD) representaron el 0,42% (812/191.820) del total de los nacidos vivos y el 2,85% (38/1334) de las muertes fetales. En relación

Tabla 1. Condición de nacimiento de los casos notificados al Registro Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras-RND CER entre 2011 y 2014

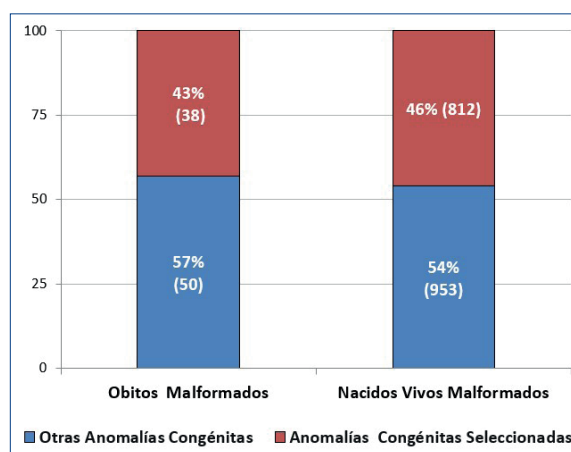
Año	Nacidos Vivos	Óbitos fetales	Total nacimientos	Nacidos vivos malformados	Óbitos fetales malformados	Total casos
2011	46.712	306	47.018	449	20	469
2012	48.059	317	48.376	455	16	471
2013	48.681	352	49.033	472	28	500
2014	48.368	359	48.727	389	24	413
TOTAL	191.820	1334	193.154	1765	88	1853
Porcentaje de anomalías congénitas				0,92%	6,60 %	0,97%

a la contribución en la mortalidad infantil de las patologías seleccionadas, se observó que las CC tuvieron una mortalidad del 17% (120/702), el SD de 29% (20/70) y los DTN 30% (12/40). Sólo el 14% (10/70) de los casos reportados de SD notificaron el resultado del estudio cito genético.

En la tabla 2 se puede observar que del total de CC analizadas, el 97% correspondió a nacidos vivos y el 3% a óbitos fetales. Para los DTN, en cambio, prácticamente un tercio (29,8%) correspondió a óbitos fetales, a expensas fundamentalmente de casos de anencefalia. En los dos tercios restantes (72,7%) el defecto más frecuentemente observado fue la espina bífida. Solamente un caso de SD fue notificado como óbito fetal (1,5%). La tabla ilustra también la prevalencia de estas entidades por 10.000 nacimientos. A efectos del cálculo de las CC separamos las notificaciones de acuerdo a la presencia o ausencia de SD. De esta forma obtuvimos un valor de 39,09/10.000 casos cuando incluimos el SD y de 36,29/10.000 cuando excluimos el síndrome. Cuando consideramos solamente los recién nacidos vivos esta cifra fue de 38,52. Para los nacidos muertos con CC la frecuencia fue mucho más elevada en ambos casos 149,93 y 119.

- Para el SD la prevalencia fue de 3,6 y 7,5 casos por 10.000 para nacidos vivos y óbitos fetales respectivamente.
- Considerados en su conjunto los DTN (anencefalia, mielomeningocele y encefalocele) tuvieron una prevalencia de 2,1 y 127,4 en nacidos vivos y muertes fetales. Siendo el mielo meningocele más frecuente en nacidos vivos 1,8 y la anencefalia en óbitos fetales 89,96, como mencionado anteriormente.

En la tabla 3 se especifican algunos factores de riesgo que pueden estar asociados a las anomalías congénitas. La tasa de madres adolescentes fue mucho menor en los casos con SD (7%) en comparación con la población general (17%). Para las otras patologías analizadas ésta fue similar para CC (18%) y levemente aumentada para DTN (20%). La edad materna avanza-

**Figura 2.** Frecuencia de las anomalías congénitas seleccionadas notificadas al RND CER, de acuerdo con su condición de nacimiento entre 2011-2014.

da (35 o más años) fue del 56% de los casos con SD vs. 16% en la población general. El parto prematuro fue común en las anomalías seleccionadas oscilando entre 20%-33%, duplicando la frecuencia de la población general (9,1%) en el caso de las CC o triplicándola en el caso de SD y NTD. La frecuencia del bajo peso al nacer (<2.500 g) fue el doble en el grupo con CC, el triple en el grupo con DTN y cuatro veces más en los recién nacidos con SD en comparación con la población general (7,9%). La depresión neonatal con el valor de Apgar (<7) en el primer minuto fue del 4,5% para la población general, comparado con 9,5%, 5,7% y 37,5% para CC, SD y DTN respectivamente. El Apgar <7 a los 5 minutos fue de sólo el 1% en la población general, 2,5%, 2,9% y 20% para CC, SD y DTN respectivamente. Prácticamente dos tercios de las madres de los recién nacidos estudiados tuvieron su primer control prenatal en el primer trimestre, con excepción del grupo con DTN donde esta cifra fue un poco inferior (en torno al 60%). En cuanto al lugar del parto, el 100% de los casos con DTN y el 99,6% de los casos con CC nacieron en una institución de salud,

Tabla 2. Resultado perinatal de las de las patologías más frecuentes notificadas al RND CER 2011-2014 y sus prevalencias por 10.000 nacimientos.

Tipos de anomalías congénitas	Nacidos vivos malformados		Óbitos fetales malformados		Total malformac. selec.	
	n (%)	Prevalencia (10.000 nacidos)	n (%)	Prevalencia (10.000 nacidos)	n	Prevalencia (10.000 nacidos)
Cardiopatía congénita*	740	38,52	20	119,94	760	39,09
Cardiopatía congénita**	702 (97%)	36,54	20 (3%)	149,93	722	36,29
Síndrome de Down	70 (98,5%)	3,6	1 (1,5%)	7,5	71	3,67
Defectos del tubo neural	40 (70,2%)	2,1	17 (29,8%)	127,44	57	2,95
Anencefalia	5	0,26	12	89,96	14	0,88
Mielomeningocele	34	1,8	5	37,48	39	2,02
Encefalocele	1	0,052	0	0	1	0,05

* Para el cálculo de las prevalencias fueron incluidas todas las cardiopatías congénitas por lo que se sumaron 38 notificaciones de casos de síndrome de Down con cardiopatía congénita (54%).

** Corresponde a las cardiopatías congénitas sin síndrome de Down.

cifra ligeramente inferior para los casos con SD (96%). La afectación del sexo masculino fue del 53% (369) y del 57% (40), para los casos con CC y SD respectivamente, superior a lo observado en la población general (51%, 98.191). Sin embargo, la preponderancia para la afectación del sexo femenino para DTN fue muy marcada (60% de los casos) y 48,8% (93.558) en el total de la población.

Discusión

Como señalaban Darmstadt y colaboradores⁽²²⁾, la VII Conferencia Internacional sobre Defectos Congénitos y Deficiencias en los países en desarrollo (ICBD) en Tanzania en 2015, fue una oportunidad crucial para dar seguimiento a las resoluciones de la 63ª AMS en conjunto con los recién lanzados Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) por la Organización de las Naciones Unidas⁽²³⁾. Construir consenso y compromiso para la prevención urgente de las anomalías congénitas y mejorar el cuidado de los niños afectados en países de baja y media renta es la clave para poder avanzar. En este contexto la epidemia de microcefalia por virus Zika en Brasil posicionó nuevamente en la agenda internacional la relevancia de las anomalías congénitas en general, y la necesidad de generar capacidades para dar respuestas epidemiológicas y sanitarias adecuadas⁽²⁴⁾.

La mencionada agenda 2030 de los ODS⁽²³⁾ propone reducir las tasas de incapacidad, mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los recién nacidos y los niños, disminuir el actual impacto emocional y económico en los individuos afectados, en sus familias y comunidades en las que viven. Por lo tanto, el objetivo global es “garantizar vidas saludables y promover el bienestar para todos, en todas las edades, sin dejar a

nadie atrás”⁽²³⁾. Sin duda, el bienestar de todos incluye a las personas y familias con anomalías congénitas, enfermedades raras y discapacidad. Por lo tanto, el monitoreo de la prevalencia de éstas es fundamental para determinar el impacto de las acciones ya establecidas o de nuevas estrategias basadas en evidencias o de cambios en los factores de riesgo. De acuerdo con los datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)⁽²⁵⁾, la frecuencia de malformaciones congénitas identificadas en el nacimiento varía entre 2% y 4%, en las diferentes maternidades de América Latina que participaron del estudio entre 1968 y 2000⁽²⁶⁾, por lo que se podría inferir una probable subnotificación al RND CER en el período 2011-2014 (0,92%). En cuanto a las prevalencias estimadas para las patologías estudiadas, se observó que son similares a los datos de la literatura para otros países⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Pero estas cifras son muy amplias, por lo tanto es relevante para este grupo de patologías determinar el comportamiento epidemiológico a lo largo del tiempo y generar la propia línea de base, lo que permitirá su monitoreo. Si comparamos con datos de Uruguay previamente establecidos por el ECLAMC, publicados o no, las prevalencias generales estimadas en este trabajo son más bajas para DTN y SD y más altas para CC. Castilla y colaboradores⁽²⁷⁾ establecieron la línea de base para DTN y SD en Uruguay a partir de datos de tres hospitales participantes del ECLAMC durante el año 1999, cuya prevalencia en el nacimiento fue de 16,15/10.000 y 8,08/10.000 respectivamente. Sin embargo, datos no publicados de López-Camelo y Larrandaburu (comunicación personal Jorge López-Camelo) de ocho maternidades de Uruguay participantes del ECLAMC durante 1982-

Tabla 3. Factores de riesgo relacionados a mal resultado perinatal en Uruguay entre 2011 y 2014.

Indicadores de salud perinatal en NV	Total, de NV		NVM-CC		NVM-SD		NVM-DTN	
	%	N	%	N	%	N	%	n
Parto en domicilio u otro local	1%	1918	0,4%	27	4%	2	0%	0
Madres adolescentes <20 años	17,0%	32.236	18,0%	124	7,0%	5	20,0%	8
Madres de 35 años o más	16,0%	30.207	19,0%	129	56,0%	39	5,0%	2
Sin control prenatal	1,4%	2616	2,0%	13	1,50%	1	SD	SD
1ª consulta prenatal en el 1º trimestre	69,0%	129.716	70,0%	468	70,6%	49	61,0%	23
Nacimiento prematuro (<37 semanas)	9,1%	17.446	20,0%	135	30,4%	21	32,5%	13
Peso al nacer <1.000 gr	0,5%	857	0,9%	6	0,0%	0	7,5%	3
Bajo peso al nacer <2.500 g	7,9%	15.114	18,0%	122	36,2%	25	27,5	11
Macrosómico peso al nacer >4.000 g	7,6%	14.628	8,0%	54	4,3	3	7,5	3
Apgar minuto 1 (<7)	4,5%	8492	9,5%	64	5,7%	4	37,5%	15
Apgar minuto 5 (<7)	1%	1972	2,5%	17	2,9%	2	20%	8
Sexo ambiguo	0,2%	27	NA	NA	NA	NA	2,5%	1
Total de nacimientos 2011-2014		191.820		702		70		40

NV: nacido vivo; NVM: nacido vivo malformado; CC: cardiopatía congénita, SD: síndrome de Down, DTN: defectos del tubo neural.

2000 mostraron una prevalencia al nacimiento de 13,9 (IC95% 11,7-16,1) para DTN (298 casos/204.669 nacimientos). También fue analizada la prevalencia para CC en esas mismas maternidades (1982-1998), que fue de 21,29 (IC95% 18,4-24,1), 376 casos/177.051 nacimientos). Las diferencias de prevalencia podrían ser explicadas en forma diferente de acuerdo al tipo de patología. El incremento del diagnóstico del 45% para CC podría ser explicado por la definición de caso cada uno de los de los Sistemas de Vigilancia. De esta forma el RND CER, a diferencia del ECLAMC, no se limita al alta hospitalaria, realizándose una búsqueda activa de los casos a través de la notificación desde el Fondo Nacional de Recursos. Por lo que se contempla toda la información de los procedimientos médicos o quirúrgicos de las cardiopatías congénitas, independientemente de la edad del egreso hospitalario. En relación al SD y DTN, la subnotificación podría explicar parcialmente esas diferencias. Sin embargo, la importante disminución del 83%, con una prevalencia cuatro veces inferior para los DTN, podría ser explicada fundamentalmente por el efecto de la folación de las harinas en Uruguay^(26,28) a partir de 2008, ya que los datos de ECLAMC son previos a la implementación de la legislación nacional al respecto. Otro estudio realizado con egresos hospitalarios habría mostrado datos similares⁽²⁹⁾. No existen datos publicados respecto al diagnóstico prenatal de SD e interrupción de la gestación en Uruguay. En cuanto a los factores de riesgo asociados como edad materna avanzada para esta

entidad⁽³⁰⁾, los resultados demostraron que el 16% de la población de madres de 35 o más años en Uruguay contribuyeron con el 56% de los recién nacidos con SD en el período analizado. En Uruguay, como en otras regiones del mundo, ha sido demostrada una tendencia de las mujeres de posponer las gestaciones⁽³¹⁾.

La alta mortalidad para DTN de los casos notificados, el 30% (12/40) fue similar al hallazgo descrito por Blencowe y colaboradores⁽¹⁹⁾ en países de bajos ingresos (29%). Prácticamente la mitad de los casos (5/12) fueron anencefalias. De estas, sólo dos solicitaron interrupción voluntaria de la gestación de acuerdo a la legislación uruguaya⁽²⁸⁾. La predilección por el sexo femenino en los casos de DTN también fue consignada como lo descrito en la literatura⁽³²⁾. Como un porcentaje importante de las gestaciones no son planificadas, estrategias preventivas a nivel poblacional como la fortificación de las harinas con folato y la vacunación parecen ser más efectivas. Como fue mencionado por Mc Keating y colaboradores⁽³³⁾, las mujeres cuyo primer embarazo no fue planificado tienen mayor riesgo de repetir la misma conducta en los embarazos subsiguientes.

Existen diferentes acciones de prevención de anomalías congénitas de acuerdo momento del ciclo de vida⁽³⁴⁻³⁶⁾. El Toolkit de la PHG propone acciones de salud específicas de acuerdo al curso de vida y proporciona un enfoque epidemiológicamente racional para la planificación de las mismas. Tiene como ob-

jetivo identificar programas, servicios, intervenciones, oportunidades y recursos para mejorar la atención de salud y establecer prioridades. Con estos criterios consideramos que en Uruguay es necesario apostar en la educación para la salud generando programas que difundan las estrategias de prevención basadas en las evidencias y que permitan monitorear el impacto a largo plazo, el uso de dicha herramienta puede ser una opción para alcanzar ese objetivo. Nuestro país recientemente incorporó la oximetría de pulso obligatoria a todos los RN del país⁽²⁸⁾ dentro de la Pesquisa Neonatal y del Lactante (PNPNL). Creemos que la línea de base generada por el presente trabajo puede ser un insumo valioso para medir el impacto de esta nueva estrategia aplicada.

Conclusión

Esta investigación determinó la prevalencia en Uruguay de un grupo de patologías congénitas para las que no se disponía de información nacional publicada. También definió factores de riesgos específicos encontrados en esa población. Se observó por primera vez, a partir de datos de vigilancia específicos de anomalías congénitas (ECLAMC/RNDCER), una disminución del número de casos de DTN en el periodo postfolación de las harinas. Los resultados aquí presentados, a través de una sistemática de trabajo con foco epidemiológico, pueden ser un insumo para la planificación de los servicios de salud en Uruguay, podrían ayudar a mejorar la atención, concentrándose en algunas anomalías congénitas para las cuales están disponibles medidas de prevención. Existe suficiente evidencia en relación a normativas nacionales e internacionales que pueden ser usadas como apoyo para el desarrollo de políticas públicas relacionadas a la discapacidad y las anomalías congénitas. Finalmente creemos que involucrar a la ciudadanía en estas acciones es indispensable para alcanzar los objetivos deseados.

Referencias bibliográficas

1. Banco Mundial. Uruguay panorama general. Última actualización: Abr 05, 2022. Disponible en: <https://www.bancomundial.org/es/country/uruguay/overview#1>. [Consulta: 31 octubre 2020].
2. Noble A, Suarez G, Olivera Z, Larrandaburu M. Plan integral de defectos congénitos y enfermedades raras. Montevideo: MSP, 2013. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Plan%20Integral%20de%20defectos%20cong%C3%A9nitos%20y%20enfermedades%20raras.pdf>. [Consulta: 1 noviembre 2020].
3. Organización Mundial de la Salud. 63.ª Asamblea Mundial de la Salud A63/10 Punto 11.7 del orden del día provisional 1 de abril de 2010. Defectos congénitos: informe de Secretaría. Ginebra: OMS, 2010. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf. [Consulta: 1 noviembre 2020].
4. Nacul L, Stewart A, Alberg C, Chowdhury S, Darlison M, Grollman C, et al. A toolkit to assess health needs for congenital disorders in low- and middle-income countries: an instrument for public health action. *J Public Health (Oxf)* 2014; 36(2):243-50.
5. Christianson A, Zimmern R, Kristofferson U, Schmidtke J, Kent A, Raouf R, et al. Health needs assessment for medical genetic services for congenital disorders in middle- and low-income nations. *J Community Genet* 2013; 4(3):297-308.
6. Groisman B, Liascovich R, Barbero P, Alberg C, Moorthie S, Nacul L, et al. The use of a toolkit for health needs assessment on neural tube defects in Argentina. *J Community Genet* 2013; 4(1):77-86.
7. Schuler L, Sanseverino M, de Rocha L, Moorthie S, Alberg C, Chowdhury S, et al. Health needs assessment for congenital anomalies in middle-income countries: Examining the case for neural tube defects in Brazil. *J Community Genet* 2014; 5(2):147-55.
8. Disease Control Priorities Project. Controlling birth defects: reducing the hidden toll of dying and disabled children in low-income countries. Washington, DC: DCP2, 2008. Disponible en: https://preparingforlife.net/media/uploads/file/bb-3b77_256418c8c9604a9386cff8c63031f377.pdf. [Consulta: 15 noviembre 2020].
9. Larrandaburu M, Matte U, Noble A, Olivera Z, Sanseverino M, Nacul L, et al. Ethics, genetics and public policies in Uruguay: newborn and infant screening as a paradigm. *J Community Genet* 2015; 6(3):241-9.
10. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* 2011; 123(8):841-9.
11. Brite J, Laughon S, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38(6):878-82.
12. López J, Castilla E, Orioli I. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(10):2444-58.
13. Czeizel A, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients* 2013; 5(11):4760-75.
14. Ionescu R, Marelli A, Mackie A, Pilote L. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. *BMJ* 2009; 338:b1673.
15. Leirgul E, Fomina T, Brodwall K, Greve G, Holmstrøm H, Vollset S, et al. Birth prevalence of congenital heart defects in Norway 1994-2009--a nationwide study. *Am Heart J* 2014; 168(6):956-64.
16. The PHG Foundation. Toolkit for health needs assessment in congenital disorders. Cambridge: PHG Foundation, 2013. Disponible en: <https://www.toolkit.bornhealthy.org/index.htm>. [Consulta: 15 octubre 2020].
17. ORPHANET. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Disponible en: <https://www.orphanet/consor4.01/www/cgi-bin/Disease.php?lng=ES> [Consulta: 15 noviembre 2020].
18. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang B, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PLoS One* 2016; 11(4):e0151586.

19. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010; 39(Suppl 1):i110-21.
20. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Estadísticas vitales: principales estadísticas e indicadores referidos a natalidad, fecundidad y mortalidad del país. Montevideo: MSP, 2020. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/datos-y-estadisticas/estadisticas/estadisticas-vitales>. [Consulta 15 noviembre 2020].
21. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Registro Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras (RND CER). Montevideo: MSP, 2020. Disponible en: <https://www.gub.uy/tramites/registro-nacional-defectos-congenitos-enfermedades-raras-rndcer> [Consulta: 15 noviembre 2020].
22. Darmstadt G, Howson C, Walraven G, Armstrong R, Blencowe H, Christianson A, et al. Prevention of congenital disorders and care of affected children: a consensus statement. *JAMA Pediatr* 2016; 170(8):790-3.
23. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Sustainable development: topics. Disponible en: <https://sdgs.un.org/topics>. [Consulta: 1 noviembre 2020].
24. Larrandaburu M, Luiz F, Anjos da Silva A, Nacul L, Vieira M, Schuler L. Zika virus infection and congenital anomalies in the Americas: opportunities for regional action. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41:e174.
25. Castilla E, Orioli I. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet* 2004; 7(2-3):76-94.
26. Larrandaburu M, Alonso J, Gutiérrez C. Prevención primaria de los defectos de tubo neural. En Uruguay es necesaria la fortificación de alimentos con folatos? *Arch Ginecol Obstetr* 2003; 41(3):107-11.
27. Castilla E, Orioli I, Lopez J, Dutra G, Nazer J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A* 2003; 123A(2):123-8.
28. Decreto N°130/2006. Cereales: elaboración de harinas de trigo enriquecidas con vitaminas y minerales. Montevideo, 09/05/2006. Montevideo: IMPO, 2006. Disponible en: <http://www.impo.com.uy/bases/decretos/130-2006/1>. [Consulta: 15 noviembre 2020].
29. Decreto N°375/2012. Reglamentación de la Ley sobre interrupción voluntaria del embarazo. Ley del aborto. Montevideo, 29/11/2012. Montevideo: IMPO, 2012. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/375-2012>. [Consulta 15 noviembre 2020].
30. Decreto N°30/2018. Incorporación al Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante. Cardiopatía congénita mediante oximetría de pulso. Montevideo, 06/02/2018. Montevideo: IMPO, 2018 disponible en: <http://www.impo.com.uy/bases/decretos/30-2018/1>. [Consulta: 15 noviembre 2020].
31. Álvarez F, Álvarez C, Chiprelli V, Cuello E, Da Cunha N. Impacto generado por la suplementación con ácido fólico para la prevención de las malformaciones congénitas del tubo neural, en Uruguay. Abril-octubre 2015. Grupo 20-Monografía final. Montevideo: UDELAR, Facultad de Medicina, 2015. Disponible en: https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/18829/1/MCII_2015_G20.pdf.pdf [Consulta: 25 octubre 2020].
32. Moorthie S, Blencowe H, Darlison M, Lawn J, Mastroiacovo P, Morris J, et al. An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally. *J Community Genet* 2018; 9(4):347-62.
33. Nathan M. ¿Hacia un régimen de fecundidad tardía? Un análisis de período y cohorte sobre la edad al primer hijo en Uruguay. Tesis de Maestría en Demografía y Estudios de Población. Montevideo: UDELAR, Facultad de Ciencias Sociales, 2014. Disponible en: https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/7703/1/TMDEP_NathanMath%C3%ADAs.pdf. [Consulta: 12 abril 2018].
34. Evans J. Comment on changes in sex ratio in neural tube defects since food fortification with folic acid: re “hypothesis: the female excess in cranial neural tube defects reflects an epigenetic drag of the inactivating X chromosome on the molecular mechanisms of neural tube fold elevation”. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94(11):958.
35. McKeating A, Crosby D, Collins M, O'Higgins A, McMahon L, Turner M. A longitudinal study of unplanned pregnancy in a maternity hospital setting. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 128(2):106-9.
36. Larrandaburu M, Vianna F, Griot, K Queijo C, Monzón G, Ugarte C, et al. Rare Diseases in Uruguay: focus on infants with abnormal newborn screening. *J Inborn Errors Metab Screen* 2019; 7:e20190002.

Correspondencia: Dra. PhD. Mariela Larrandaburu.
Correo electrónico: marielalarrandaburu1.0@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa
Mariela Larrandaburu, ORCID 0000-0002-8779-5840.
María Teresa Vieira, ORCID 0000-0002-7404-2911.
Fernanda Luiz, ORCID 0000-0001-6339-4869.
Luis Nacul, ORCID 0000-0003-1411-8088.
Lavinia Schuler, ORCID 0000-0002-2448-0460.