



Título: Cohorte de malformaciones congénitas y discapacidad cognitiva en la atención genética comunitaria en Villa Clara.

Unidad Ejecutora Principal del Resultado: Laboratorio de Epidemiología Genética.

Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad Ciencias Médicas Villa Clara.

(i) Autor principal

Dra C Manuela Herrera Martínez. Laboratorio de Epidemiología Genética. UNIB, Facultad de Medicina, UCMVC.

1. (ii) Otros autores y nombre de la institución de afiliación.

1-Caridad Fernández Tejera. Servicio Genética, Santa Clara.

2-Ma Dolores Noa Machado, CPGM VC.

3-Arlet Rodríguez Pérez, Servicio Genética Placetas.

4-Maglena Rojas Carrazana, Servicio Genética Placetas.

5-Maribel Navarro Ruiz, HGOP.

6- Lorna González Herrera, CPGM VC

7- Ana E Algora Hdez. Médico CPGM VC.

8- Norma Batista Hernández, UNIB.

9- Mildrey Vales Almodóvar, UNIB.

10-Noel Taboada Lugo, CPGM VC.

11-Ismary León Guicheney. Servicio Genética, Santa Clara.

12-Gisela Noche González, CPGM VC.

13-Inti Y González Herrera, UNIB

(iii) **Número de colaboradores: 60**

Resumen

El trabajo presentado tiene como antecedente un proyecto de investigación desarrollado entre 1996 y 2000, donde no existían servicios de genética en la APS y se realizó una capacitación a médicos de familia para realizar la captación de riesgos genéticos al inicio del embarazo por los especialistas de Genética de la atención secundaria y con ello propiciar una atención con enfoque de riesgo, se lograron crear 43 consultas en las áreas de salud y en 23 de ellas la información epidemiológica pudo ser procesada evaluando la relación entre factores de riesgo al inicio de la gestación y defectos congénitos, lo que constituyó la primera cohorte de defectos congénitos y un trabajo pionero de Genética Comunitaria en el país, el cual mereció en el XXVI un PAS en 2001 y un premio A La Innovación Tecnológica 2001, ambos provinciales, cuyo título fue Genética Comunitaria. Diez Años de una Innovación con Participación de la Atención Primaria y Secundaria de Salud. Trabajo más Destacado de Salud, obteniendo también Premio en el XIV Forum Nacional de Ciencia y Técnica. Julio 2001-Nov 2002

En el momento actual **el resultado que se presenta** es salida de un proyecto de investigación desarrollado en la UNIB, UCM VC, que formó parte de su Plan de Ciencia e innovación. Se trata de un estudio analítico, que en una etapa cualitativamente diferente en la captación precoz de riesgos genéticos en el embarazo realizada en todas las consultas multidisciplinarias de riesgo genético para defectos congénitos al inicio de la gestación, por los máster de asesoramiento genético, tiene la novedad de que esta información asistencial, en Villa Clara, se aprovechó con fines cognoscitivos, para mediante una cohorte prospectiva que cubre todas las gestantes que se captaron sus embarazos de 2009 a 2013, y cuyos partos se producen hasta agosto de 2014, se aprovecha para al estudiar también el producto de la concepción, realizar cuidadosos análisis estadísticos de asociación y evaluar la relación entre un grupo de 17 defectos congénitos específicos recomendados para este tipo de estudios y 26 variables genéticas, no genéticas e indicadores, útiles como trazadores de embarazo en riesgo de

malformación o pérdidas fetales. A la par se hizo por primera vez, una rigurosa vigilancia epidemiológica anual de las prevalencias ajustadas de defectos congénitos específicos y vigilancia en relación con la edad materna al parto y por municipios de procedencia, explorando la existencia de conglomerados espaciales; temporales y espacio temporales de defectos congénitos en general y de defectos particulares. **El problema científico** vislumbrado fue la necesidad de incrementar la eficacia en la prevención primaria de defectos congénitos, pues aunque la prevención secundaria a través de los programas de diagnóstico prenatal es elevada en Villa Clara, todavía la frecuencia de los mismos en la concepción es elevada.

Al proponernos los objetivos de encontrar factores de riesgo asociados a causalidad y realizar vigilancia epidemiológica de defectos congénitos en la provincia para hacer; por una parte evaluación de riesgos, basado en la exposición y centrado en el individuo y un estudio de vigilancia de teratógenos mediante la detección de cambios en la prevalencia de malformaciones congénitas, centrado en los resultados de la concepción y de base poblacional, se han podido obtener importantes resultados como el establecimiento de los factores de riesgo más prevalentes en la totalidad de las gestantes y en aquellas con productos malformados; variables genéticas y ambientales que se asociaron a defectos determinados, así como predictores de riesgo, para malformaciones y pérdidas fetales. La vigilancia epidemiológica detectó respecto al periodo de la investigación anterior, que aumentó la proporción de partos por encima de 35 años relacionándose a un incremento de la prevalencia ajustada de cardiopatías y Síndrome Down. Hubo incremento significativo de la prevalencia ajustada, en varios años, para gastrosquisis y cardiopatías, a la vez que se detectó una significativa disminución de los DTN. Los municipios de Caibarién, Santo Domingo y Placetas en varios años y Corralillo en 2013 tuvieron prevalencias por encima de las esperadas de acuerdo a la prevalencia del periodo de 1996 a 2000. **Resulta una novedad** evaluar el comportamiento de la prevalencia de defectos congénitos específicos por un largo periodo de tiempo y poder analizar y comparar sus tendencias, en función de variables dinámicas, como la frecuencia de distintos factores de riesgo, el comportamiento de la edad materna al parto, la eficacia y cobertura de los programas de diagnóstico prenatal, que permitieron realizar

intervenciones en municipios con prevalencias elevadas, lo que representa **un impacto**, en la mortalidad infantil y la calidad de vida.

El documento con los resultados principales de la investigación consta de 96 páginas enumeradas, 132 citas con 67 % de actualización, incluye 42 tablas, 11 gráficos dentro del trabajo y aparecen al final 3 anexos. En el trabajo aparecen las principales salidas y resultados científicos detallados, así como las evidencias de los mismos que se anexaron al final del documento. **Las principales salidas se resumen en:** 7 eventos con 20 trabajos presentados, 6 tesinas de Diplomado, 4 Tesis de especialidad (2 de MGI, 1 de Genética y 1 de Imagenología), 1 tesis de doctorado en Ciencias Médicas, 1 Premio Anual de Salud Nacional 2014 en Investigación Aplicada, 1 Premio Anual de Salud Provincial 2015, que se encuentra en este momento concursando en la Convocatoria del Premio Nacional 2015, en Investigación Aplicada, 7 publicaciones en revistas nacionales con sello CITMA, indexadas a bases de datos internacionales, 8 resultados científicos aprobados, 2 resultados científicos generalizados y 2 introducidos y en plan de generalización.

Los principales resultados de esta investigación, resumidos en 8 resultados científicos principales descritos en el acápite correspondiente, que respaldan la propuesta, han sido avalados por directivos del sistema de salud, personalidades científicas y directores de las unidades donde los mismos se han obtenido o introducidos.

Conclusiones. Se trata de un proyecto de investigación, con una duración de cinco años, donde participaron un grupo numeroso de investigadores, de centros científicos y asistenciales del sector de la Salud en Villa Clara, que investigaron alrededor de las malformaciones congénitas y la discapacidad cognitiva de origen genético prenatal, con la intencionalidad de encontrar variables de riesgo asociadas a los defectos congénitos, para incidir en la prevención primaria de las mismas, realizando por primera vez, una vigilancia epidemiológica, que permitió detectar alarmas, en municipios, o malformaciones concretas y comenzar la introducción y generalización parcial de los resultados, a través de un proyecto de intervención, que abarcó tres municipios de la provincia detectados entre los de elevada prevalencia.

(iii) Número de colaboradores: 60

Relación de Colaboradores:

- Tatiana Pérez Pérez, Lic Enfermería Máster Asesoramiento Genético.
- Isel Martínez Perez, Lic Enfermería Máster Asesoramiento Genético.
- Luz M Pérez Rodríguez, Lic Enfermería Máster Asesoramiento Genético.
- Liz Ania Pérez Rodríguez, Lic Enfermería Máster Asesoramiento Genético.
- Yolanda Fundora Lopez, Médico MGI Máster Asesoramiento Genético.
- Sahili Satorre Ygualada, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Yirka Velásquez Leon, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Mariela Santana del Rio, Médico MG,I Máster Asesoramiento Genético
- Lenier Comas Perez, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético.
- Sadys Izquierdo Ibanez; Lic Enfermería. Máster Asesoramiento Genético.
- Yamilkis Farres Horacio, Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético.
- Geidy Cabrera Suri, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Odalys Ortega Salazar, Médico MGI Máster Asesoramiento Genético
- Marilyn Sosa Estevanez, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético.
- Misdelys Yera Sanchez, Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético.
- Yaremis Martínez Carbonel, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Ana Julia Jiménez Guevara, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético.
- Sura Plascencia Nazco, Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético.
- Sonia Chaviano Machado, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Caridad González Martínez, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Anamary Quintero Machado, Lic Psicología.
- Tamara Jiménez Villalba, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético.
- Idalia Perez Fumero, Médico MGI Máster Asesoramiento Genético.

- Ivette Rodriguez Elizundia, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Ma Elena de la Torre Santos, Médico Genetista.
- Gretsya Arcas Ermeso, Médico Genetista.
- Kenia Glez Hdez, Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético.
- Reina Y. Meneses Agüero, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético o.
- Bárbara Arechavaleta Márquez, Médico, MGI, Máster Asesoramiento Genético.
- Juan M Pérez Crispi, Médico MGI Máster Asesoramiento Genético.
- Mileidi Hdez Aguila- Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético
- Jorge L Llerena González, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético.
- Belkis Rojas Rodríguez, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético.
- Licelia Montesinos Reyes, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Yilian E Hdez Rodríguez, Lic Enfermería. Máster Asesoramiento Genético.
- Yudislaydis Armenteros Paz, Lic Enfermería Máster Asesoramiento Genético
- Yeney de la C Jimenez Tiza, Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético
- Maitu Rios Socarras; Lic Enfermería Máster Asesoramiento Genético
- Caridad Pedraza Acevedo, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Ma Pilar Valero Abreu, Médico, Especialista Imagenología.
- Orialy Piedra, Médico, Especialista Imagenología.
- Dr Alain J Fernández Hidalgo, Médico Especialista Obstetricia
- Otoniel Luna Febles. Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Vivian Jure Rodríguez, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Clara León Mollinedo, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Caridad Valle Sánchez, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Neisy Escalante Pacheco, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Lázaro Hdez Ceballo, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Sady Alonso León, Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético
- Iliana Avila Ravelo, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Ivis Marcelo de la Paz, Médico MGI, Máster Asesoramiento Genético
- Deyri Nodarse Zamora, Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético
- Elvis Avilio Avalos Govea, Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético
- Marta Piedra Carvajal, Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético

- Mayelin Yera Vazquez, Lic Enfermería, Máster Asesoramiento Genético
- Miriela Bazán Machado, Médico, Especialista Genética
- Elicer Anoceto Arminana, Médico, Especialista Patología
- Orlando Molina Hernández... Médico, Especialista Neonatología
- Maritza GonzálezRamírez...Tecnólogo de la Salud

Autor para la correspondencia: con su dirección postal, fax y correo electrónico.

- Dra C Manuela Herrera Martínez (Profesor Titular. Investigador Titular, Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Primer y Segundo Grado en Genética Clínica)
Serafín Sánchez No 13 E Cuba y Colon, Santa Clara.Villa clara.
manuelahm@ucm.vcl.sld.cu

Comunicación

Introducción:

Aunque se conoce el riesgo para el feto en desarrollo de presentar malformaciones congénitas inducidas por diferentes factores del ambiente, el potencial teratogénico de la mayoría de estos agentes sigue siendo desconocido, así como su mecanismo exacto de acción, el período y la dosis de máxima susceptibilidad para el embrión.¹ Estudios recientes han arrojado luz, sobre el control genético del desarrollo normal y se están esclareciendo mecanismos básicos de la dismorfología.²

Entre los recién nacidos su incidencia es: 14 % con una malformación única menor, 3 % una malformación única importante y 0,7 % malformaciones múltiples importantes.³

Fundamentación. La reducción de la incidencia de defectos congénitos (DC), está entre los objetivos estratégicos del Programa Materno Infantil del Ministerio de Salud Pública de Cuba, para lograrlo, no solo pueden considerarse las posibilidades del Diagnóstico Prenatal. La prevención primaria debe ser crucial en las acciones a realizar⁴ y se lleva a cabo mediante dos actividades diferenciadas:⁵

1-La vigilancia de teratógenos, que consiste en la detección de cambios en la prevalencia de malformaciones congénitas, que puede indicar un nuevo teratógeno. Labor centrada en los resultados de la concepción y de base poblacional.

2- La provisión de servicios de información teratológica, basada en la exposición y centrada en el individuo. La realización de estudios de seguimiento, para conocer después el estado de salud del recién nacido, se denomina evaluación de riesgos⁵.

Justificación. Teniendo identificados los factores teratogénicos, la prevención primaria de los DC es posible evitando exposiciones ambientales, en las mujeres que están planificando un embarazo⁷, y mediante otras actividades incluidas en las formas organizativas de la prevención de enfermedades genéticas⁶.

Problema de salud. Los defectos congénitos en la provincia tienen una alta repercusión en la mortalidad y la eficacia de los programas de diagnóstico prenatal es muy buena, pero la aparición de defectos en la concepción se mantiene relativamente alta, por lo que es deseable incidir sobre la prevención primaria.

Motivación. La prevención primaria de los DC requiere un esfuerzo en la promoción y educación para la salud, donde el nivel primario es de vital importancia para la educación de la población, por lo que nos motivamos a realizar esta investigación, para contribuir a esta labor del médico de la familia.

Problema científico. En la actualidad en Villa Clara se requiere que la prevención primaria de los DC y la discapacidad cognitiva de causa genética prenatal jueguen un papel más importante, para ello se impone la realización de estudios epidemiológicos cuidadosos, que permitan el establecimiento de factores de riesgo, que den la posibilidad de establecer grupos poblacionales en riesgo y a éstos ofrecerles atención diferenciada.

Objetivos

General: Contribuir a la prevención primaria de defectos congénitos con un mejor conocimiento de los factores de riesgo asociados a su aparición.

Específicos:

1-Encontrar la frecuencia de exposición a diferentes factores de riesgo de malformaciones congénitas en el primer trimestre del embarazo en gestantes en el periodo del estudio y la frecuencias de los mismos en gestantes con hijos con malformaciones específicas.

2 Implementar una cohorte prospectiva de malformaciones congénitas y algunos tipos de discapacidad cognitiva para encontrar posible asociación a un grupo de factores de riesgo recomendados para estudios epidemiológicos de probable causalidad.

3. Evaluar la asociación entre uso de medicamentos en la gestación temprana y malformaciones congénitas específicas en los productos de dichas gestaciones.

4. Encontrar asociación entre un grupo de indicadores de riesgo útiles como trazadores de embarazo en curso con riesgo elevado de malformación fetal para su empleo en el seguimiento de dichas gestaciones.

5. Establecer las características de la natalidad por edad materna y su posible relación con la aparición de defectos congénitos y discapacidad cognitiva cromosómica.

6. Establecer vigilancia epidemiológica de las prevalencias ajustadas (PA) de defectos congénitos y discapacidad cognitiva cromosómica recomendados con fines de detectar posibles acciones de teratógenos.

7- Detectar alarma epidemiológica para los distintos municipios anualmente y buscar conglomerados espacio temporales de defectos congénitos y discapacidad cognitiva cromosómica en la provincia durante el quinquenio de la cohorte.

Diseño metodológico.

Se trata de una investigación compleja, del tipo investigación desarrollo, que combina la metodología de la genética clínica y la epidemiología genética. Se realizó un estudio analítico, que incluye un estudio con diseño de cohorte prospectiva para hacer evaluación de riesgos, que usó información obtenida en el seguimiento de todas las grávidas y posteriormente de sus recién nacidos llevada a cabo en los servicios municipales de Genética comunitaria con fines asistenciales y no empleados con fines de investigación de asociación de factores de riesgo y malformaciones congénitas hasta el presente. La cohorte prospectiva incluyó 36 014 gestantes. Se estudiaron asociaciones con 26 grupos de factores de riesgo (genéticos, no genéticos e indicadores), útiles como trazadores de embarazo en riesgo de malformación o pérdidas fetales. La asociación fue probada mediante la prueba de ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher, y cuando se encontró asociación se determinó el RR y un intervalo de confianza al 95 %.

Se realizó una evaluación del comportamiento de las PA, de 17 DC específicos, en los nacimientos del mismo período, los que fueron analizados respecto al comportamiento esperado según un período previo, donde se tuvieron en cuenta el tipo de defecto, la edad materna al parto y el municipio de residencia.

Se exploró la existencia de conglomerados espaciales; temporales y espacio temporales, empleando el método SaTScan v7.0.1.

-Principales resultados y breve Discusión.

-Los factores de riesgo entre las gestantes con productos con DC como uso de antibiótico, Líquido amniótico (LA) elevado, antecedentes familiares de enfermedades genéticas, vacunación no habitual, infecciones urinarias, alfafetoproteína (AFP) alteradas, virosis, edades maternas extremas, anemia, otros medicamentos,

presentan diferencias con la frecuencia entre la totalidad de las gestantes, expresando indirectamente, la repercusión del factor de riesgo para la descendencia.

-En específico los factores de riesgo incluidos dentro de los más frecuentes entre las madres de los malformados que no aparecieron entre los 20 más frecuentes en la totalidad de las gestantes fueron: Vacuna no habitual, uso de anticonceptivos orales, LA elevado, antecedente de DC y virosis.

- Fueron registrados 848 productos nacidos vivos, fallecidos o productos de interrupción de la gestación de causa genética con algún DC, o discapacidad cognitiva. Las DC encontrados en la cohorte, reflejan que el 80,3 % tuvo diagnóstico prenatal, si bien solo en el 38,3 % se decidió no continuar el embarazo (25,4 % del total de defectos ocurridos), por ser malformaciones graves, el 51,8 % tenían criterio médico para su seguimiento hasta el nacimiento.

- Las malformaciones más prevalentes, coinciden con los defectos considerados internacionalmente como malformaciones comunes. La discapacidad cognitiva cromosómica fue relativamente común y la discapacidad metabólica tuvo baja frecuencia.

- Los DC se encontraron asociadas a factores de riesgo genéticos como los antecedentes familiares de malformaciones y retardo mental. Numerosos reportes en los últimos años indican la identificación de genes relacionados a defectos congénitos como el LL cs PH y las cardiopatías congénitas entre otros.⁸⁻¹⁴

- En los factores de riesgo no genéticos se demostró también riesgo para la exposición prenatal a vacunas no habituales, infección urinaria, hipertermia, madre mayor de 35 años, anticonceptivos orales, gestantes cardiópata, DMNID, epilepsia, e hipotiroidismo, fumadora y riesgo laboral paterno. Las enfermedades maternas crónicas aparecen asociadas a muchos defectos congénitos en estudios epidemiológicos de diversas latitudes, entre ellos diversas asociaciones de epilepsia a los DTN, CC y LL csPH.¹⁵⁻²²

-La presencia de indicadores de riesgo en el embarazo como polihidramnio y oligoamnio, AFP elevadas y bajas y traslucencia nucal aumentada (TNA) mostraron asociación a la existencia de embarazo en curso portador de determinados defectos fetales, en el caso de la AFP elevada y baja se asociaron también a las pérdidas de la gestación, al igual que la TNA, la que mostró sensibilidad aceptable y elevada especificidad para predecir cromosomopatías; cardiopatías y pérdidas fetales. La TNA se ha convertido junto al polihidramnio en un importante marcador de riesgo fetal.²³⁻³⁰

-Un grupo de medicamentos usados en la gestación temprana mostraron asociación a DC específicos, entre ellos resultaron recurrentes en diferentes DC, el fenobarbital, sedantes, analgésicos y antihistamínicos. Estos fármacos asociados a DC como CC, DPA, LL y DTN poseen coincidencia elevada con la literatura revisada.³¹⁻³⁵

-La vigilancia permanente de la edad materna al parto mostró incremento de la proporción de partos en edades avanzadas, entre 1988 y 2013 la proporción de partos por encima de 35 años pasó del inicio al final de la etapa de 3,85 % a más de 10 %, y repercutió en el incremento de la PA de CC y Síndrome Down. La edad materna avanzada se ha asociado a mecanismos que provocan no disyunción en meiosis I³⁶⁻

38

- La proporción de natalidad en edad materna adolescente, disminuyó de forma ligera respecto a un período previo, en el quinquenio actual hubo 12 tipos de DC cuya PA fue superior en las madres adolescentes que en la totalidad de la población, no

alcanzó contraste significativo en ninguna. Cuando se compararon los dos períodos, las PA de las madres adolescentes en el quinquenio de la cohorte aumentaron respecto al período previo en las CC, gastrosquisis, PH, microtia y labio leporino. Numerosos reportes indican el incremento de DC al nacer en gestantes adolescentes, entre ellos es destacable las frecuentes asociaciones reportadas con la gastrosquisis

39-41

- La búsqueda de efectos teratógenicos potenciales, por otra metodología diferente al estudio de asociación a factores de riesgo concreto, se llevó a cabo a través de la detección de incrementos significativos de la PA de 17 DC específicos, mediante su vigilancia epidemiológica permanente, lo que implicó utilizar toda la población del período y no sólo la incluida en la cohorte, y disponer de sistemas de registración continua de los defectos al nacer.

-La vigilancia epidemiológica y clínica de la prevalencia ajustada de DC esperados, según un parámetro poblacional establecido previamente, tiene valor incuestionable y mostró tendencias estables en varios grupos de malformaciones, así como tendencia a la alarma epidemiológica por incremento en malformaciones específicas como las cardiopatías y gastrosquisis, y tendencia a aglomerarse en el labio leporino, mientras que otras están disminuyendo significativamente en específico los DTN, como la anencefalia y mielomeningocele. Numerosos reportes internacionales en los últimos años están reportando incremento de la prevalencia de gastrosquisis.⁴²⁻⁴⁶

-Los hallazgos de alarmas o alertas epidemiológica temporales en 2009, 2011, 2012 para las cardiopatías y en 2010, 2011, 2012 y 2013 para las gastrosquisis, permitieron ubicar en el tiempo la elevación de la PA de estas malformaciones detectado a través de la vigilancia, focalizando malformaciones tributarias de intervención rápida. Numerosos registros de defectos al nacer evalúan de forma permanente las prevalencias de los mismos con fines epidemiológicos a través de la prevalencia ajustada.⁴⁷⁻⁵⁰

-Los municipios con PA indicativas de alerta o alarma epidemiológica espacial por prevalencias por encima de las esperadas de acuerdo a la prevalencia histórica, fueron en varios años Santo Domingo, Caibarien y Placetas, y Corralillo en 2013, lo que permitió focalizar el lugar y el tiempo, para intervenciones preventivas.

- Al aplicar el método saTscan no se detectaron conglomerados retrospectivos, si bien hubo detección de áreas con aglomeración de casos en 2013, Corralillo ($p=0,09$), que fue el único municipio donde se había declarado alarma, por el método epidemiológico de vigilancia de la prevalencia ajustada, y a su vez en el área de Placetas- Remedios ($p=0,069$), donde se había declarado alerta epidemiológica para Placetas. Otra área detectada en el periodo de 2010 a 2011, abarca cuatro municipios incluyendo a Santo Domingo, que se había declarado en alerta por la vigilancia de la prevalencia ajustada.

-La detección de un probable conglomerado temporal de alta tasa en 2009 y 2010 ($p=0,09$) y uno de baja tasa en 2012 ($p=0,001$) coincide en lo fundamental con la vigilancia epidemiológica anual de la PA global y de malformaciones específicas.

- Se detectaron conglomerados reales retrospectivos, empleando el método de bajas tasas, y conglomerados prospectivos, lo que indica el valor de emplear además del método rápido de vigilancia epidemiológica, los métodos estadísticos de búsqueda de cluster espaciales, temporales y espacio temporales, a fin de poder trabajar en función de la prevención primaria a más largo plazo.

Conclusiones y recomendaciones

- Los factores de riesgo presentes en las gestantes con productos malformados, muestran diferencias con la frecuencia en la totalidad de las gestantes, expresando de modo indirecto, la repercusión del factor de riesgo.
- Se identificaron probables factores teratogénicos, muchos modificables; la prevención primaria es posible, con la implementación de medidas específicas en las gestantes o en la planificación del embarazo.
- El riesgo teratogénico encontrado para medicamentos contribuye a evidenciar su contribución junto al genoma y la epigenética en la aparición de defectos al nacer y orienta la búsqueda de la prevención primaria.
- Las alteraciones de la concentración de AFP y del volumen de líquido amniótico mostraron capacidad predictiva para embarazo con fetos con defectos congénitos, por su parte la evaluación de la traslucencia nucal aumentada como marcador sonográfico mostró elevada especificidad.
- La vigilancia permanente de la edad materna al parto es imprescindible, para una atención genética preventiva científica y planificación de recursos de salud. En 20 años la proporción de partos por encima de 35 años se triplicó, ello ha repercutido en el incremento de la prevalencia ajustada de cardiopatías y Síndrome Down.
- La vigilancia de la prevalencia ajustada de defectos congénitos específicos, resultó de valor para focalizar malformaciones que debían ser objeto de intervención preconcepcional y mostró en el quinquenio tendencias a la alarma epidemiológica en tres años en las cardiopatías y en cuatro en las gastrosquisis, así como disminución significativa en la anencefalia y mielomeningocele.
- Los análisis de conglomerados retrospectivos espaciales, y espacio temporales, de defectos congénitos en general, tuvieron elevada coincidencia con la alerta o alarma epidemiológica declarada por la vigilancia de la prevalencia ajustada en municipios como Santo Domingo, Caibarien, Corralillo y Placetas, y hubo comportamiento similar para los conglomerados temporales.

Bibliografía

- 1- Moore KL, Persaud TVN. Embriología Clínica. Barcelona: Elsevier Saunders, 8va Edición, 2011, 522p.
- 2- Carlson BM: Embriología Humana y Biología del Desarrollo/ BM Carlson/. Ed Harcourt SA, 2 Ed, 2000, 495p.
- 3- Smith: Recognizable Pattern of Human Malformation, 2005, Ed Saunders, 670 p
- 4- Organización Panamericana de la Salud. Manual sobre el Enfoque de Riesgo en la Atención Materno Infantil. Serie Paltex para ejecutores de Programas de Salud. No 7. Washington, EUA, 1994, 256 p.

- 5- Penchaszadeh VB: *Genética y Salud Pública*. Bol Of Sanit Panam 1993, 115 (1): 11-6.
- 6-Castilla, EE: Public health impacts of birth defects monitoring systems. National and international efforts. En Kuliev A, et al (eds). *Genetic services provision: international perspective*. Birth Defects, NY, EUA.1992: 28, 27-35.
7. Martínez-Frías ML. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *J Med Genet*. 2010 Feb;47(2):73-80. doi: 10.1136/jmg.2009.070466. Epub 2009 Sep15.
8. Harris MJ, Juriloff DM. An update to the list of mouse mutants with neural tube closure defects and advances toward a complete genetic perspective of neural tube closure. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Aug;88(8):653-69. doi: 10.1002/bdra.20676.
9. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 Nov;163(4):246-58. doi: 10.1002/ajmg.c.31381. Epub 2013 Oct 4.
10. Ludwig KU, Wahle P, Reutter H, Paredes-Zenteno M, Muñoz-Jimenez SG, Ortiz-Lopez R, Evaluating eight newly identified susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Mesoamerican population *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Jan;100(1):43-7. doi: 10.1002/bdra.23209. Epub 2013 Dec 31.
11. Aşlar D, Taştan H. Novel insertion mutation in the PVRL1 gene in Turkish patients with non-syndromic cleft lip with/without cleft palate. *Arch Oral Biol*. 2014 Mar;59(3):237-40. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.11.016. Epub 2013 Dec 7.
12. Tang M, Wang Y, Han S, Guo S, Wang D. Transforming growth factor-beta3 gene polymorphisms and nonsyndromic cleft lip and palate risk: a meta-analysis *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013 Dec;17(12):881-9. doi: 10.1089/gtmb.2013.0334. Epub 2013 Sep 21.
13. de Aquino SN, Hoshi R, Bagordakis E, Pucciarelli MG, Messetti AC, Moreira H. MTHFR rs2274976 polymorphism is a risk marker for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Brazilian population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Jan;100(1):30-5. doi:10.1002/bdra.23199. Epub 2013 Nov 19.

14. Csáky-Szunyogh M, Vereczkey A, Kósa Z, Gerencsér B, Czeizel AE. Risk factors in the origin of congenital left-ventricular outflow-tract obstruction defects of the heart: a population-based case-control study. *Pediatr Cardiol.* 2014 Jan;35(1):108-20. doi: 10.1007/s00246-013-0749-6. Epub 2013 Jul 11.
15. Iowa Patel SS, Burns TL. Nongenetic risk factors and congenital heart defects. *Pediatr Cardiol.* 2013 Oct;34(7):1535-55. doi: 10.1007/s00246-013-0775-4. Epub 2013 Aug 21.
16. Jia ZL, Shi B, Chen CH, Shi JY, Wu J, Xu X. Maternal malnutrition, environmental exposure during pregnancy and the risk of non-syndromic orofacial clefts. *Oral Dis.* 2011 Sep;17(6):584-9. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01810.x. Epub 2011 Apr 28.
17. Shinde MU, Vuong AM, Brender JD, Werler MM, Kelley KE, Huber JC Jr, et al. Prenatal exposure to nitrosatable drugs, vitamin C, and risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013 Aug;97(8):515-31. doi: 10.1002/bdra.23137. Epub 2013 May 28.
18. Czeizel AE. Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009 Apr;85(4):260-8. doi:10.1002/bdra.20563.
19. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Risk factors in congenital abdominal wall defects (omphalocele and gastroschisis): a study in a series of 265,858 consecutive births. *Ann Genet.* 2001 Oct-Dec;44(4):201-8.
20. Palmer SR, Evans A, Broughton H, Huddart S, Drayton M, Rankin J. The role of maternal stress in early pregnancy in the aetiology of gastroschisis: an incident case control study. *PLoS One.* 2013 Nov 8;8(11):e80103. doi: 10.1371/journal.pone.0080103. eCollection 2013.
21. Root ED, Emch ME. Tracing drinking water to its source: An ecological study of the relationship between textile mills and gastroschisis in North Carolina. *Health Place.* 2010 Sep;16(5):794-802. doi: 10.1016/j.healthplace.2010.04.004. Epub 2010 Apr 24.
22. Doray B, Badila-Timbolschi D, Schaefer E, Fattori D, Monga B, Dott B, et al. [Epidemiology of orofacial clefts (1995-2006) in France (Congenital Malformations of Alsace Registry)]. [Article in French] *Arch Pediatr.* 2012 Oct;19(10):1021-9. doi: 10.1016/j.arcped.2012.07.002. Epub 2012 Aug 24.

- 23- Evans MI, Krantz DA, Hallahan T, Sherwin J, Britt DW. Quality of nuchal translucency measurements correlates with broader aspects of program rigor and culture of excellence. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(4):230-4. doi: 10.1159/000346418. Epub 2013 Mar 14.
- 24- Nicolaides KH: Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31(1):7-15. doi: 10.1002/pd.2637. Review. PubMed PMID: 21210475.
- 25-Sun Q, Xu J, Hu SQ, Chen M, Ma RM, Lau TK, Zhang L, Xiao X, Qian Y, Guo Z Distribution and normal reference range of fetal nuchal translucency thickness in Kunming pregnant women in the first trimester. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2012 Jul;47(7):514-7 [Article in Chinese]
- 26- Ekelund CK, Petersen OB, Skibsted L, Kjaergaard S, Vogel I, Tabor A, et al: The Danish Fetal Medicine Research Group. First trimester screening for Trisomy 21 in Denmark: Implications on detection and birth rates of Trisomy 18 and Trisomy 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;s/n, s/v, UOG8929
- 27- Jakobsen TR, Søgaard K and Tabor A Implications of a first trimester Down syndrome screening program on timing of malformation detection *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2011; 90 :728–736 DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01156.x
- 28- Peralta CF, Barini R: Obstetric ultrasound between the 11th and 14th weeks: beyond the screening for chromosomal abnormalities. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011; 33(1):49-57. Portuguese. PubMed PMID: 21625794.
- 29- Hasegawa J, Nakamura M, Hamada S, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T Distribution of nuchal translucency thickness in Japanese fetuses. *Obstet Gynaecol Res*. 2013 Apr;39(4):766-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02037.x. Epub 2012 Oct 29
- 30- Muñoz-Cortés M, Arigita M, Falguera G, Seres A, Guix D, Baldrich E, Acera A, Torrent A, Rodríguez-Veret A, López-Quesada E, García-Moreno R, Gonce A, Borobio V, Borrell A. Contingent screening for Down syndrome completed in the first trimester: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012 Apr;39(4):396-400. doi: 10.1002/uog.9075.

31. Autret-Leca E, Cissoko H, Jonville-Béra AP. [Neonatal risks of drugs exposure at the end of pregnancy]. *Therapie*. 2011 Sep-Oct;66(5):431-6. doi: 10.2515/therapie/2011057. Epub 2011 Oct 27. [Article in French]
32. Etwel F, Hutson JR, Madadi P, Gareri J, Koren G. Fetal and perinatal exposure to drugs and chemicals: novel biomarkers of risk. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:295-315. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135930. Epub 2013 Oct 16.
33. Vassoler FM, Byrnes EM, Pierce RC. The impact of exposure to addictive drugs on future generations: Physiological and behavioral effects. *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76 Pt B:269-75. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.06.016. Epub 2013 Jun 25.
34. P van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(7):e22174. doi: 10.1371/journal.pone.0022174. Epub 2011 Jul 18.
35. Skurtveit S, Selmer R, Tverdal A, Furu K, Nystad W, Handal M. Drug exposure: inclusion of dispensed drugs before pregnancy may lead to underestimation of risk associations. *J Clin Epidemiol*. 2013 Sep;66(9):964-72. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.011. Epub 2013 Jun 22.
36. Cheon MS, Kim SH, Yaspo ML, Blasi F, Aoki Y, Melen K, et al: Protein levels of genes encoded on chromosome 21 in fetal Down syndrome brain: challenging the gene dosage effect hypothesis (Part I-IV). *Amino Acids* 2003;24(1-2):111-7
37. Hassold T, Hunt P: To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy *Nat Rev Genet* 2001;2(4):280-91
38. Betancourt K, Ramírez O, Arrieta R, Guerra J, Muñoz M. Aspectos epidemiológicos asociados a alteraciones del desarrollo en embarazadas añosas. *AMC [internet]*. 2010 [citado 20 de Junio de 2012]; 14(2): [aprx. 9 p.] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v14n2/amc150210.pdf>
39. Lei RL, Chen HS, Huang BY, Chen YC, Chen PK, Lee HY. Population-based study of birth prevalence and factors associated with cleft lip and/or palate in Taiwan 2002-2009. *PLoS One*. 2013;8(3):e58690. doi: 10.1371/journal.pone.0058690. Epub 2013 Mar 26.

40. López Y. Embarazo en la adolescencia y su repercusión biopsicosocial sobre el organismo de la madre y de su futuro hijo. *Revista Cubana de Enfermería*. [internet]. 2011 [citado 20 de Junio de 2012]; 27(4): [aprox. 14 p.] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/enf/v27n4/enf11411.pdf>
41. Evans JA, Vitez M, Czeizel A. Congenital abnormalities associated with limb deficiency defects: a population study based on cases from the Hungarian Congenital Malformation Registry(1975-1984). *Am J Med Genet*. 1994 Jan 1;49(1):52-66.
42. Benjamin BG, Ethen MK, Van Hook CL, Myers CA, Canfield MA. Gastroschisis prevalence in Texas 1999-2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Mar;88(3):178-85. doi: 10.1002/bdra.20642.
43. Hougland KT, Hanna AM, Meyers R, Null D. Increasing prevalence of gastroschisis in Utah. *J Pediatr Surg*. 2005 Mar;40(3):535-40.
44. Tam Tam KB, Briery C, Penman AD, Bufkin L, Bofill JA. Fetal gastroschisis: epidemiological characteristics and pregnancy outcomes in Mississippi. *Am J Perinatol*. 2011 Oct;28(9):689-94. doi: 10.1055/s-0031-1280597. Epub 2011 Jun 22.
45. Zhou GX, Zhu J, Dai L, Wang YP, Liang J, Miao L. [An epidemiological investigation on gastroschisis in China during 1996 to 2000] *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2005 Jul;39(4):257-9.[Article in Chinese]
46. Antoszewski B, Fijałkowska M. The Prevalence of Cleft Lip and/or Palate in Children from Łódź in Years 2001-2010. *Pol Przegl Chir*. 2013 Jun 1;85(6):329-32. doi: 10.2478/pjs-2013-0049.
47. Lithovius RH, Ylikontiola LP, Harila V, Sándor GK. A descriptive epidemiology study of cleft lip and palate in Northern Finland. *Acta Odontol Scand*. 2013 Nov 21. [Epub ahead of print]
48. Urbanova W, Kotova M, Vankova Z. The incidence of cleft lip and palate in the Czech Republic in 1994-2008. *Bratisl Lek Listy*. 2013;114(8):474-9.
49. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. En línea. URL disponible en: <http://www.icbdsr.org> Revisado: 20 de febrero de 2015.
50. Cornel Martina C, 1999: Common language for measures of occurrence of congenital anomalies and genetic diseases: Incidence or Birth Prevalence. *Community Genetics* 1999; 2:162-164

