

ANALISIS TEMPORAL Y ESPACIAL DE LAS MUERTES INFANTILES POR MICROCEFALIA EN ARGENTINA (1998-2012)

Spatial and temporal analysis of infant mortality from microcephaly in argentina (1998-2012)

José Edgardo Dipierri¹, Rubén Adrian Bronberg²

1. Instituto de Biología de la Altura, Av. Bolivia 1661 (4600), San Salvador de Jujuy, Jujuy Argentina;
2. Área de Genética Médica y Poblacional, Servicio de Neonatología, Hospital General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía, General Urquiza 609 (1332), Buenos Aires, Argentina. Email de contacto: rabronberg@intramed.net

Resumen:

Debido al incremento de casos de microcefalia por virus Zika en Brasil el Ministerio de Salud de Argentina recomienda incrementar la vigilancia de esta malformación. A fin de profundizar el conocimiento del comportamiento epidemiológico de microcefalia en el país se analiza la mortalidad infantil por microcefalia entre 1998-2012. Los datos proceden de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Se calculó por provincias y regiones la tasa de mortalidad infantil por microcefalia (TMI-M) y se realizó un análisis de agrupamiento a nivel departamental. Las tasas más elevadas se observaron en las regiones y provincias del norte del país. La distribución espacial de la TMI-M guarda relación con las prevalencias de microcefalia en recién nacidos. Esta distribución se relaciona con la mayor pobreza y consanguinidad del norte de la Argentina, factores sinérgicos predisponentes de la ocurrencia de malformaciones congénitas en general y de microcefalia en particular.

Palabras clave: mortalidad infantil; microcefalia; Argentina

Abstract:

Due to the increase in cases of microcephaly caused by Zika virus in Brazil, the Ministry of Health of Argentina recommends increasing surveillance of this malformation. In order to deepen the knowledge of the epidemiological behavior of microcephaly in the country, infant mortality by microcephaly is analyzed between 1998 and 2012. The data come from the Direction of Statistics and Health Information (DEIS). The infant mortality rate by microcephaly (IMR-M) was calculated by provinces and regions and a clustering analysis was performed at the departmental level. The highest rates were observed in the regions and provinces of the north of the country. The spatial distribution of IMR-M is related to the prevalence of microcephaly in newborns. This distribution is related to the greater poverty and consanguinity of the north of Argentina, synergic factors predisposing to the occurrence of congenital malformations in general and microcephaly in particular.

Key words: infant mortality; microcephaly; Argentina

Introducción

En Marzo de 2015 Campos et al. (2015)⁽¹⁾ detectaron un brote de virus Zika, un flavivirus transmitido por el mosquito *Aedes aegyptum*, en Camaçari, Bahia, Brasil. Desde entonces su propagación fue confirmada por laboratorio en 18 estados, distribuidos en las cinco regiones brasileñas en la misma área de dispersión del dengue. El Ministerio de Salud brasileño estima que se han producido hasta ahora 1,5 millones de casos de infección por el virus Zika desde que comenzó el brote⁽²⁾. Paralelamente en Septiembre de 2015 comienza a surgir los informes de un aumento en el número de niños nacidos con microcefalia en zonas del país afectadas por el virus Zika⁽³⁾. Hasta el 26 de marzo de 2016 se reportaron de acuerdo al Protocolo de Vigilancia establecido por el Ministerio de Salud del Brasil 6.776 casos (recién nacidos, muertos fetales y abortos)⁽⁴⁾. De éstos 4.291 casos (63,3%) permanecen bajo investigación de los cuales 2.485 casos fueron investigados descartándose 1541 casos y confirmándose microcefalia en 944.

Muertes infantiles por microcefalia en Argentina

En Febrero de 2016 la OMS declara que los casos de microcefalia en Brasil constituye una Emergencia de Salud Pública Internacional⁽²⁾.

Aunque en Argentina la infección por virus Zika no alcanza la magnitud de Brasil en el Alerta Epidemiológico del 26 de Febrero de 2016, de la Semana Epidemiológica (SE) 8 se comunica la investigación en curso del primer caso con transmisión local en Argentina en la ciudad de Córdoba y se consigna que durante 2016 se confirmaron 13 casos importados de infección por Virus ZIKA⁽⁵⁾. En el Alerta Epidemiológico de la SE 48, redactado por varias instituciones argentinas relacionadas a las enfermedades infecciosas y a las malformaciones congénitas, se insta a sostener la vigilancia de anomalías congénitas, especialmente microcefali⁽⁶⁾.

En Argentina se carece de información epidemiológica de esta malformación en bases de datos estatales de nacidos vivos anteriores al Registro Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) que se inicia en el 2009. A mayor profundidad temporal esta información se circunscribe a determinadas ciudades cubiertas por el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)^(7,8). Por este motivo resulta necesario ampliar la base de pruebas de esta malformación recurriendo a otras fuentes de datos aparentemente no relacionadas que puedan proporcionar información relevante sobre el comportamiento epidemiológico de microcefalia^(9,10). En este sentido tienen un extraordinario valor epidemiológico el dato sobre esta malformación recogida por los Certificados de Defunción en Menores de 1 año de Edad, en todo el mundo, los registros de defectos al nacimiento informan tasas de microcefalia congénita que varían de 0,5 por 10 000 nacimientos (0,005%) a 10-20 por 10 000 nacimientos (0,1 - 0,2%), basado en un punto de corte de más de tres desviaciones estándar por debajo de la mediana para la edad y el sexo, mientras que el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) estimó la prevalencia de microcefalia congénita (<-3SD) en 1,98 por 10 000 nacimientos⁽¹⁾.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio ecológico poblacional que recopila información de bases de datos de nacimientos y muertes infantiles producidas en Argentina entre 1998-2012 recogida por la DEIS (Dirección de Estadísticas e Información de Salud). Los datos se analizaron con referencia al lugar de residencia materna. Las variables utilizadas fueron: a) número de nacidos vivos (NV); b) número de muertes infantiles (<1 año de edad) por microcefalia codificada por la CIE-X (Código Q02). Sobre la base de estas cifras, y con independencia del sexo, se calculó a nivel provincial y regional la tasa de mortalidad infantil por microcefalia (IMR-M) (muertes infantiles por microcefalia / 100.000 NV). Las regiones argentinas consideradas fueron: Noroeste Argentina (NOA), Noreste Argentina (NEA), Cuyo, Centro y Patagonia. Se evaluó, la tendencia secular a nivel país para todo el período y a nivel regional el riesgo de mortalidad por microcefalia mediante un modelo de regresión de Poisson para todo el período, en relación a la media del país. A fin de detectar zonas con TMI-M significativamente diferentes de la TMI-M nacional se realizó un análisis de agrupamiento a nivel departamental mediante el modelo de Poisson utilizando el Software SaTScan v5.1⁽¹¹⁾, que permite la identificación de agrupamientos y verificar si son estadísticamente significativos.

Resultados

Como puede observarse en la Tabla 1 para toda Argentina en el período analizado se produjeron 137 muertes infantiles por microcefalia. La TMI-M varía entre provincias y regiones. La provincia con la tasa más alta fue Santa Cruz en el sur del país y la más baja Santa Fe, no observándose muertes por microcefalia en La Pampa y Tierra del Fuego. A nivel regional el NOA y el NEA presentaron las tasas más altas y la Región Centro la más baja.

La tendencia secular a nivel país para todo el período fue significativamente negativa (-0,06).

Se observó un incremento del riesgo de morir por microcefalia en las regiones del norte, significativo en el NEA y una disminución significativa en la región Centro.

Se conformó un único agrupamiento (Figura 1) con un alto riesgo de mortalidad por microcefalia con un riesgo relativo significativo de 2,9 (IC 95%, incremento de más de casi el triple de riesgo de morir por microcefalia), integrado por 66 departamentos provinciales, distribuidos en la región NEA con las provincias del Chaco (14 departamentos) y Formosa (6) y en la región NOA con las provincias de Salta (23), Jujuy (15), Tucumán (2) y Santiago del Estero (6).

Discusión

El código asignado a microcefalia por la CIE-10 (Q02) identifica a esta malformación específicamente como una malformación mayor estructural aislada, del mismo modo que el International Clearing House for Birth Defect¹ (Microcefalia: un cráneo congénitamente pequeño, definido por una circunferencia occipito-frontal 3 desviaciones estándar por debajo de las curvas apropiadas de distribución por edad y sexo. Excluye: microcefalia asociada con anencefalia o encefalocele). Sin embargo, además de las infecciones congénitas, un cráneo microcéfalo puede ser el resultado de otras condiciones (anomalías cromosómicas, exposición a drogas, alcohol u otras toxinas del medio ambiente; fusión prematura de los huesos del cráneo, craneosinostosis y ciertos trastornos metabólicos)⁽³⁾. La información proporcionada en este trabajo sobre la epidemiología de las muertes por microcefalia ocurridas en Argentina debe ser interpretada en el contexto de estas limitaciones. Una fortaleza de este estudio se basa en que el análisis epidemiológico se realizó en base al lugar de residencia del fallecido y de su madre, con lo cual se evita el fenómeno de la derivación hospitalaria que se presenta cuando un hospital de alta complejidad comienza a concentrar antes del parto casos diagnosticados prenatalmente alterando así la real prevalencia en una determinada localidad o región⁽⁸⁾.

Lo más notorio de este estudio es que las TMI-M más altas se presentan en el norte del país. Estos resultados coinciden con la prevalencia de microcefalia en RNV registrada por el RENAC entre 2010 y 2014⁽⁷⁾. En estos informes del RENAC las provincias de Jujuy, La Rioja y Salta, en el NOA, se destacan por presentar las prevalencias más altas. En la provincia de Tierra del Fuego en la que no se detectan muertes infantiles por microcefalia (Tabla 1) tampoco se registran RNV con microcefalia. Groisman et al. (2016) analizaron la frecuencia de microcefalia en Argentina en base a los datos del RENAC obtenidos entre 2009 y 2014 no observando heterogeneidad entre provincias. Sin embargo, la distribución de prevalencias de microcefalia/10.000 RNV muestran el mismo patrón espacial que el obtenido con la TMI-M⁽¹²⁾.

Llamativamente la distribución espacial de las TMI-M coincide también con la distribución del vector *Aedes aegyptum* y de las otras infecciones transmitidas por el mismo. Hasta la SE 15 fueron estudiados 2404 casos para Fiebre Chikungunya en el marco de la vigilancia de Síndrome Febril Agudo Inespecífico, de los cuales el 46% se localizaban en el NOA. En la SE 19 de 2016 (4) se confirmó por primera vez la circulación autóctona de virus Chikungunya en la Argentina, en las provincias de Salta y Jujuy. En cuanto al dengue, excluyendo el Área Metropolitana de Buenos Aires la mayor cantidad de casos autóctonos confirmados y probables se presentaron en el NOA y el NEA⁽¹³⁾.

Dado que Microcefalia aislada responde a un mecanismo de herencia multifactorial los factores ambientales en sentido amplio (incluido los socioeconómicos) y los genéticos (genes de susceptibilidad) son co-determinantes de la ocurrencia de esta malformación y su distribución espacial. El norte de la Argentina (NOA y NEA) se caracteriza por presentar los índices más altos de pobreza y de consanguinidad. La correlación de la tasa de mortalidad infantil por todas las malformaciones congénitas en Argentina presenta una correlación significativamente positiva con el desarrollo socioeconómico en todos los niveles de organización política del país⁽¹⁴⁾.

Por otra parte el análisis de la estructura genética isonímica del país en base a la distribución y frecuencia de los apellidos de los electores demuestra que si bien la consanguinidad por isonimia al azar muestra una marcada variación regional y departamental, los valores más altos se presentan en el norte y el oeste de Argentina⁽¹⁵⁾.

Muertes infantiles por microcefalia en Argentina

Conclusiones

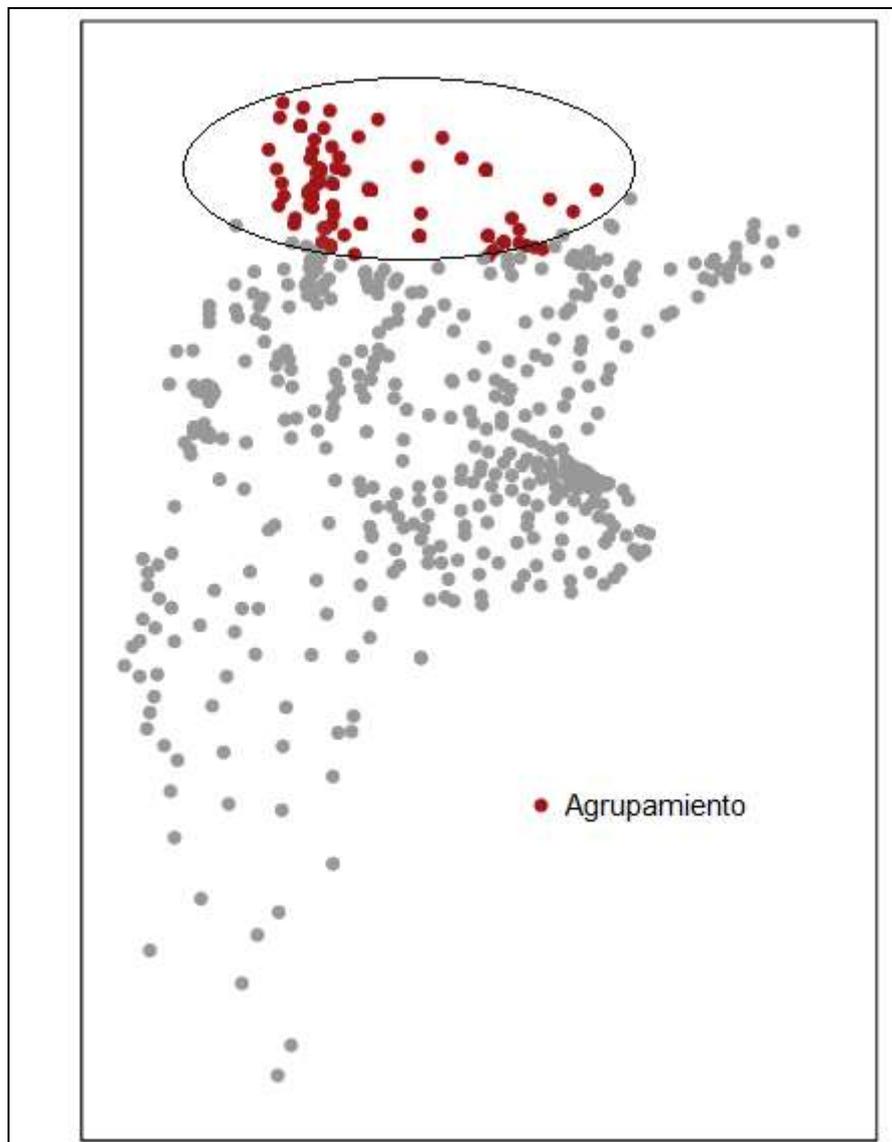
El comportamiento de las muertes infantiles por microcefalia en Argentina permite completar el cuadro espacial y temporal de esta malformación ofrecido por la ocurrencia de esta malformación en RN (12) y aporta información de base que permitirá eventualmente comprender la presentación en Argentina de una epidemia de la magnitud e importancia a la observada en Brasil y definir acciones y estrategias de prevención en el contexto de una Emergencia de Salud Pública Internacional.

Tabla 1. Muertos por microcefalia, recién nacidos vivos, tasa de mortalidad infantil en menores de un año específica por microcefalia sobre 100.000 recién nacidos vivos (TMI-M) a nivel país, regional y provincial durante 1998 y 2012. Riesgo de morir por microcefalia a nivel regional en relación a la media del país durante el período en estudio.

| Pais / Región / Provincia | Muertos por Microcefalia (n) | Recién nacidos vivos (n) | TMI-M (10 ⁴) | Riesgo |
|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| ARGENTINA | 137 | 10738114 | 1,28 | --- |
| NEA | 26 | 1193704 | 2,18 | 1,79^a |
| Corrientes | 4 | 309535 | 1,29 | |
| Chaco | 12 | 337212 | 3,56 | |
| Formosa | 5 | 183299 | 2,73 | |
| Misiones | 5 | 363658 | 1,37 | |
| NOA | 26 | 1479288 | 1,76 | 1,43 |
| Catamarca | 1 | 110026 | 0,91 | |
| Jujuy | 5 | 199595 | 2,51 | |
| La Rioja | 1 | 94265 | 1,06 | |
| Salta | 11 | 392938 | 2,80 | |
| Santiago del Estero | 5 | 249536 | 2,00 | |
| Tucumán | 3 | 432928 | 0,69 | 1,07 |
| CUYO | 11 | 809985 | 1,36 | |
| Mendoza | 7 | 478328 | 1,46 | |
| San Juan | 2 | 209117 | 0,96 | |
| San Luis | 2 | 122540 | 1,63 | 0,69^a |
| CENTRO | 64 | 6642593 | 0,96 | |
| Ciudad Autónoma de Buenos Aires | 6 | 651097 | 0,92 | |
| Buenos Aires | 38 | 3949438 | 0,96 | |
| Córdoba | 6 | 830158 | 0,72 | |
| Entre Rios | 10 | 335508 | 2,98 | |
| La Pampa | 0 | 81947 | 0,00 | |
| Santa Fé | 4 | 794445 | 0,50 | |
| PATAGONIA | 8 | 574449 | 1,39 | 1,1 |
| Chubút | 2 | 134460 | 1,49 | |
| Neuquén | 1 | 159721 | 0,63 | |
| Río Negro | 2 | 170011 | 1,18 | |
| Santa Cruz | 3 | 74553 | 4,02 | |
| Tierra del Fuego | 0 | 35704 | 0,00 | |

^a nivel de significación <0,05

Figura 1. Gráfico de dispersión correspondiente a las bases departamentales con el único agrupamiento significativo de alto riesgo de morir por microcefalia en Argentina durante el período 1998 y 2012.



CONFLICTO DE INTERES

Ninguno

Muertes infantiles por microcefalia en Argentina

Bibliografía

- 1 Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(10):1885–1886.
- 2 Organización Mundial de la Salud. (WHO). Statement on the first meeting of the International Health Regulations, 2005 (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. (Feb, 2016). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/> Acceso el 25 de Noviembre de 2016
- 3 Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JI, Neto JM, Wanderley HY, Cernach M, El-Husny AS, Pone MV, Serao CL, Sanseverino MT; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3):59-62.
- 4 COES Microcefalia (Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública Sobre Microcefalias) (2016) Informe Epidemiológico N° 19– Semana Epidemiológica (SE) 12/2016 (20/03 a 26/03/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Ministerio de Saude do Brasil. Disponible en: http://combateades.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/informe_microcefalia_epidemiologico19.pdf. Acceso el 25 de Noviembre de 2016
- 5 Ministerio de Salud. Alerta Epidemiológico. Comunicación. Transmisión local de virus ZIKA en la Argentina. Semana Epidemiológica 8, 2016. Dirección de Epidemiología. Área de Vigilancia de la Salud. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/alertas-2016/26-02-2016-comunicacion-transmision-local-zika.pdf>. Acceso el 25 de Noviembre de 2016
- 6 Ministerio de Salud, 2015. Alerta Epidemiológico. Circulación de virus Zika en la región e incremento de casos de microcefalia. Fortalecimiento de la vigilancia y acciones de prevención y control. Semana Epidemiológica 48, Dirección de Epidemiología. Área de Vigilancia de la Salud. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/alertas-2015/alerta-zika-dic-4-12-2015.pdf>. Acceso el 25 de Noviembre de 2016
- 7 Reporte Anual de la Red Nacional de Anomalías Congénitas. RENAC 2014. Análisis epidemiológico sobre las anomalías congénitas en recién nacidos, registradas durante 2016 en la República. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000581cnt-reporte_operativo_renac_2014.pdf. Acceso el 25 de Noviembre de 2016
- 8 Estudio Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. ECLAMC 2016. Documento final. Resumen y conclusiones de los documentos 1-5. Bue, Diciembre, 2015. Disponible en: <http://www.eclamc.org/microcefaliaarchivos.php>. Acceso el 25 de Noviembre de 2016
- 9 Barreto ML, Barral-Netto M, Stabeli R, Almeida-Filho N, Vasconcelos PF, Teixeira M, Buss P, Gadelha PE. Zika virus and microcephaly in Brazil: a scientific agenda. *Lancet* 2016; 387(10022):919-21
- 10 Byass P, Wilder-Smith A. Utilising additional sources of information on microcephaly. *Lancet* 2016; 387(10022):940-1
- 11 Kulldorff M, Huang L, Konty K. A scan statistic for continuous data based on the normal probability model. *Int J Health Geogr.* 2009;8:58.
- 12 Groisman B, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P. Microcefalia en Argentina según datos de la Red Nacional de Anomalías Congénitas. *Rev Argent Salud Pública*, 2016; 7(26): 39-42.
- 13 Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia 2016 N° 306 – SE 16-2016: Secretaria de Promoción y programas sanitarios. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N306-SE16.pdf>. Acceso el 25 de Noviembre de 2016
- 14 Bronberg RA, Gutiérrez Redomero E, Alonso MC, Dipierri JE. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y condición socioeconómica: el caso de la Argentina. *Rev Panam Sal Pub* 2012; 31(6): 475-469.
- 15 Dipierri J, Rodríguez-Laralde A, Barral I, Camelo JL, Redomero EG, Rodríguez CA, Ramallo V, Bronberg R, Alfaro E. Random inbreeding, isonymy, and population isolates in Argentina. *J Community Genet* 2014; 5(3):241-248.