

SALA DE SITUACIÓN

MICROCEFALIA EN ARGENTINA SEGÚN DATOS DE LA RED NACIONAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Microcephaly in Argentina according to the National Network of Congenital Abnormalities

En Brasil se ha notificado un aumento en la prevalencia de microcefalia en recién nacidos, que coincide con la epidemia del virus del Zika. El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia de microcefalia en Argentina y estimar el número de casos esperados por año a partir de datos de la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC).

PALABRAS CLAVE: Microcefalia - Argentina - Prevalencia

KEY WORDS: Microcephaly - Argentina - Prevalence

Boris Groisman,¹ María Paz Bidondo,¹ Rosa Liasovich¹ Pablo Barbero¹

¹ Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), Ministerio de Salud.

INTRODUCCIÓN

A principio de febrero de 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al conglomerado de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos notificados en Brasil y en la Polinesia como una emergencia de salud pública de importancia internacional.¹

La microcefalia es una anomalía congénita (AC) estructural mayor, que consiste en un tamaño anormalmente pequeño de la cabeza. En el recién nacido, tiene su origen durante el desarrollo embrionario o fetal y se define por la presencia de un perímetro cefálico por debajo de un punto de corte específico, de acuerdo con una referencia poblacional.² La medición de la circunferencia cefálica debe realizarse al menos 24 horas después del nacimiento para evitar los efectos del modelado. Habitualmente se considera como microcefalia al perímetro cefálico menor a -2 desvíos estándar (DE) o por debajo del percentil 3, o menor a -3 DE según curvas de referencia, en función de la edad gestacional y del sexo. La microcefalia al nacimiento tiene una etiología heterogénea, que incluye causas genéticas (génicas y cromosómicas), así como la exposición materna a factores teratogénicos (alcohol, radiación, ácido retinoico, infecciones, etc.). Puede darse en forma aislada, con presencia o no de defectos cerebrales (como calcificaciones o trastornos de la migración neuronal), asociada a AC en otros órganos o como parte de cuadros sindrómicos. La microcefalia puede presentarse con retraso del desarrollo, convulsiones, discapacidad intelectual, problemas motores, alteraciones de la audición o la visión y dificultades para la alimentación. Por lo tanto,

suele ser necesario realizar un seguimiento de los niños afectados mediante grupos multidisciplinarios.

En septiembre de 2015 las autoridades de salud de Brasil registraron un incremento en las notificaciones de recién nacidos con microcefalia. En octubre de ese año se informó que en la región del nordeste brasileño la prevalencia al nacimiento había aumentado a 9,97/10 000 (a partir de una prevalencia previa de aproximadamente 0,5/10 000 nacidos vivos).³ Se ha sugerido que este aumento de la frecuencia de microcefalia puede estar causado por la infección durante el embarazo por el virus del Zika, un arbovirus transmitido por el *Aedes aegypti*. En Argentina, este mosquito también está presente y se ha reconocido la presencia de otros arbovirus transmitidos por el mismo vector (virus del dengue, fiebre amarilla y chikungunya).

En 2009 se creó en Argentina un sistema de vigilancia de AC: la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC), que está coordinada por el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud y es un componente del Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas del Ministerio de Salud de la Nación. A lo largo del tiempo y en el espacio geográfico, la RENAC monitorea las frecuencias al nacimiento de las AC estructurales mayores (como la microcefalia), contribuye al cuidado y atención de los recién nacidos afectados, e investiga las causas de las AC.⁴

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de estimar una frecuencia de referencia de microcefalia en

Argentina y el número de casos esperados por año, a partir de los datos recogidos por la RENAC en 2009-2014.

MÉTODOS

Se realizó una investigación retrospectiva de prevalencia, de tipo descriptivo observacional. La población del estudio fueron los recién nacidos examinados en los hospitales que participaron en la RENAC entre noviembre de 2009 y diciembre de 2014. La RENAC se inició en cuatro hospitales y ha ido incorporando en forma progresiva nuevas instituciones; al final del período de este trabajo, abarcaba un total de 182 hospitales pertenecientes a las 24 jurisdicciones de Argentina. La cobertura anual de la red en 2014, el año más reciente incluido en el estudio, fue de 319 783 nacimientos (66,03% del subsector público y 42,38% del total en el país). En la RENAC la definición de caso incluye recién nacidos con AC estructurales mayores, externas e internas, identificadas desde el nacimiento hasta el alta del hospital y detectadas en el examen físico, por estudios complementarios o autopsia. Comprende a todos los recién nacidos vivos y los fetos muertos con un peso de 500 gramos o más; se excluye a los que sólo presentaron AC menores (por ejemplo, mamelón preauricular) o funcionales (por ejemplo, hipoacusia) y a los nacidos en otras instituciones que fueron derivados a la maternidad reportante. La fuente de los datos es primaria. En la RENAC se considera como criterio para la definición de microcefalia un valor de perímetro cefálico al nacimiento por debajo del percentil 3 según edad gestacional y sexo. Se acepta la descripción diagnóstica de microcefalia; aunque en muchos casos se incluye, no es obligatorio reportar el perímetro cefálico del afectado.

La recolección de datos en la RENAC se realiza en un formulario especial adjunto a la historia clínica materna con un campo abierto, en el que se describen las AC de los casos detectados. El formulario permite registrar un conjunto de variables básicas (entre ellas, edad gestacional y sexo), que se completan siguiendo procedimientos estandarizados en un manual operativo. En cada hospital, el equipo responsable de la RENAC —integrado mayoritariamente por dos médicos neonatólogos— supervisa la recolección de datos y los envía mensualmente a la coordinación a través de una página web de acceso restringido. Asimismo, los responsables remiten el número total mensual de nacidos vivos y fetos muertos, que corresponden a los denominadores para el posterior cálculo de la prevalencia. La coordinación revisa la calidad de las descripciones y el cumplimiento en la carga de las variables adicionales, y realiza reparos si la información está incompleta o es confusa. La codificación de las AC, a cargo de médicos genetistas, sigue la Décima Clasificación Internacional de Enfermedades, con la adaptación del Colegio Real de Pediatría y Salud Infantil del Reino Unido. Luego del análisis, la información se difunde a través de reportes periódicos. La página web de la RENAC, a su vez, permite adjuntar fotos y estudios complementarios y promueve el intercambio entre los participantes del sistema a fin de orientar a los neonatólogos en el manejo inicial de los recién nacidos

afectados y colaborar en la derivación de los casos a los servicios de genética locales.

La prevalencia de microcefalia al nacimiento se definió como la proporción entre el número de recién nacidos vivos y fetos muertos con microcefalia, y el número total de nacidos vivos y fetos muertos. Utilizando el software estadístico STATA 12, se calculó la prevalencia para los recién nacidos con microcefalia, identificados en la base de datos con los códigos Q02, Q02.1 y Q02.2. Las prevalencias fueron calculadas por año y por provincia según la distribución de Poisson, con un intervalo de confianza del 95%. Para evaluar cambios a lo largo del tiempo, se calculó la razón de prevalencias por medio de la regresión de Poisson, tomando como referencia 2009-2010.

Teniendo en cuenta la prevalencia de microcefalia en cada jurisdicción, se estimó el número de casos anuales esperados, en base al total de nacimientos reportado en las estadísticas vitales para cada una de ellas.⁵ Se utilizó la metodología de meta-análisis de efectos aleatorios para evaluar la presencia de heterogeneidad entre las distintas provincias. Utilizando el software estadístico STATA 12, se calculó como medida de heterogeneidad el valor de Q de Cochran, considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre el 1 de noviembre de 2009 y el 31 de diciembre de 2014 se examinó en la RENAC un total de 1 023 108 recién nacidos vivos y fetos muertos, de los cuales 244 presentaron microcefalia. La prevalencia total fue de 2,4 por 10 000 (IC 95%: 2,1-2,7). En la tabla 1 se presenta la prevalencia por año y la razón de prevalencias; en la tabla 2, la prevalencia y el número estimado de casos anuales de microcefalia por jurisdicción.

No se observó heterogeneidad entre provincias: el valor de Q de Cochran obtenido a través del meta-análisis de efectos aleatorios fue de 15,84 con 22 grados de libertad ($p=0,824$).

DISCUSIÓN

Al comparar las prevalencias de microcefalia observadas en la RENAC con las consignadas por otras fuentes en otras poblaciones, la frecuencia varía considerablemente entre los distintos estudios publicados. EUROCAT, el consorcio

TABLA 1. Prevalencia de microcefalia, Argentina, noviembre de 2009 a diciembre de 2014.

| Año | Casos | Nacimientos | Prevalencia por 10 000 (IC 95%) | Razón de prevalencias (IC 95%) |
|------------|-------|-------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 2009-2010* | 16 | 42 136 | 3,8 (2,2-6,2) | 1 |
| 2011 | 43 | 140 066 | 3,1 (2,2-4,1) | 0,8 (0,5-1,4) |
| 2012 | 78 | 239 971 | 3,3 (2,6-4,1) | 0,9 (0,5-1,5) |
| 2013 | 53 | 281 152 | 1,9 (1,4-2,5) | 0,5 (0,3-0,9) |
| 2014 | 54 | 319 783 | 1,7 (1,2-2,2) | 0,5 (0,3-0,8) |
| Total | 244 | 1 023 108 | 2,4 (2,1-2,7) | |

*La RENAC comenzó a funcionar en noviembre de 2009. Dado que incluye un bajo número de nacimientos examinados ese año, se agruparon 2009 y 2010.
Fuente: Elaboración propia en base a datos recolectados por la RENAC.

TABLA 2. Prevalencia de microcefalia y número estimado de casos por año, por provincia, Argentina, noviembre de 2009 a diciembre de 2014.

| Provincia | Casos | Nacimientos | Prevalencia por 10 000 (IC 95%) | Casos estimados por año según el total de nacimientos* |
|---------------------|-------|-------------|------------------------------------|---|
| Buenos Aires | 62 | 305 830 | 2 (1,6-2,6) | 44 (31-57) |
| CABA† | 29 | 137 704 | 2,1 (1,4-2,9) | 14 (10-18) |
| Catamarca | 1 | 10 771 | 0,9 (0-5,2) | 1 (1-1) |
| Chaco | 8 | 39 525 | 2 (0,9-4) | 4 (3-5) |
| Chubut | 1 | 9829 | 1 (0-5,7) | 2 (1-2) |
| Córdoba | 15 | 54 997 | 2,7 (1,5-4,5) | 10 (7-13) |
| Corrientes | 4 | 18 986 | 2,1 (0,6-5,4) | 4 (2-5) |
| Entre Ríos | 6 | 22 939 | 2,6 (1-5,7) | 4 (3-5) |
| Formosa | 3 | 17 487 | 1,7 (0,4-5) | 2 (2-3) |
| Jujuy | 20 | 23 335 | 8,6 (5,2-13,2) | 2 (2-3) |
| La Pampa | 2 | 7507 | 2,7 (0,3-9,6) | 1 (1-1) |
| La Rioja | 4 | 9783 | 4,1 (1,1-10,5) | 1 (1-1) |
| Mendoza | 5 | 43 252 | 1,2 (0,4-2,7) | 6 (4-8) |
| Misiones | 10 | 41 209 | 2,4 (1,2-4,5) | 5 (3-6) |
| Neuquén | 7 | 12 877 | 5,4 (2,2-11,2) | 2 (1-3) |
| Río Negro | 1 | 6813 | 1,5 (0-8,2) | 2 (1-3) |
| Salta | 20 | 50 870 | 3,9 (2,4-6,1) | 5 (3-6) |
| San Juan | 4 | 26 470 | 1,5 (0,4-3,9) | 3 (2-3) |
| San Luis | 1 | 11 313 | 0,9 (0-4,9) | 1 (1-2) |
| Santa Cruz | 1 | 3582 | 2,8 (0,1-15,6) | 1 (1-1) |
| Santa Fe | 16 | 69 459 | 2,3 (1,3-3,7) | 10 (7-13) |
| Santiago del Estero | 6 | 28 637 | 2,1 (0,8-4,6) | 3 (2-4) |
| Tierra del Fuego | 0 | 3869 | NR* | NR* |
| Tucumán | 18 | 66 064 | 2,7 (1,6-4,3) | 5 (4-7) |
| Total | 244 | 1 023 108 | 2,4 (2,1-2,7) | 132 (93-171) |

*NR=No reportado (por ausencia de casos en el período de estudio), † Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fuente: Dirección Nacional de Estadísticas e Información de Salud, Anuario 2015.

de registros europeos de AC, reportó en promedio una prevalencia de microcefalia de 2,63 por 10 000 nacimientos entre 2008 y 2012. Sin embargo, la prevalencia observada en los distintos registros participantes mostró valores entre 0,25 y 13,84 por 10 000 nacimientos.⁶ El otro consorcio internacional de sistemas de vigilancia de AC, la *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (ICBDSR), que reúne registros de diferentes procedencias geográficas (entre ellos, la RENAC), también exhibió prevalencias variables, que fueron desde 0,42 hasta 21,24 por 10 000 nacimientos en 2012.⁷

Una causa de las diferencias de prevalencia de microcefalia entre los sistemas de vigilancia es el límite de edad para el diagnóstico de AC y el uso o no de múltiples fuentes de recolección de datos. La mayor parte de los sistemas de Europa y Estados Unidos detectan AC al menos hasta el primer año de vida del niño y reciben información de múltiples fuentes (salas de parto, servicios de cirugía neonatal y pediátrica, anatomía patológica, centros de diagnóstico prenatal, laboratorios de citogenética, etc.). Por lo tanto, estos registros no sólo incluyen los casos de microcefalia detectados en el período neonatal temprano, sino también los que se observan posteriormente. EUROCAT clasifica a la microcefalia como una AC diagnosticada frecuentemente después de la primera semana de vida.⁸ En cambio, otros sistemas que tienen como límite de reporte el momento del alta de la maternidad y son de única fuente, como la RENAC, sólo incluyen las microcefalias detectadas al nacimiento. De

todos modos, en las maternidades de la RENAC, el alta de los recién nacidos suele realizarse tras las 48 horas de vida, por lo cual hay tiempo suficiente para evitar los efectos del modelaje posterior al pasaje a través del canal de parto y medir correctamente el perímetro cefálico.

La definición de caso de microcefalia es otro elemento variable. Por ejemplo, EUROCAT lo considera como una reducción del perímetro cefálico por debajo de -3 DE, para edad gestacional, sexo y etnia. Muchos de los sistemas de vigilancia que forman parte de la ICBDSR siguen esta misma definición, aunque varios de ellos establecen el punto de corte como menor al percentil 3 y unos pocos aceptan también el diagnóstico clínico de microcefalia.⁷ Aunque en la RENAC la definición de caso (perímetro cefálico menor al percentil 3) es similar a la recomendada por la OMS (menor a -2 DE),³ esta elección limita la posibilidad de realizar comparaciones con otros sistemas. Si utilizara como punto de corte el percentil 3, la RENAC tendría mayor sensibilidad al comparar con sistemas que usan -3 DS como punto de corte. Sin embargo, la prevalencia observada en la RENAC es menor a la de EUROCAT, tal vez por los factores metodológicos mencionados (límite de edad para la inclusión de los casos, uso de múltiples fuentes) o por diferencias reales en la frecuencia.

En lo que respecta a la evolución temporal, la prevalencia de microcefalia en la RENAC disminuye en comparación con el período de referencia (años 2009-2010), aunque sólo lo hace de manera estadísticamente significativa en 2014. Esto puede deberse al sesgo de derivación (efecto producido por la

derivación a hospitales de mayor complejidad de las mujeres embarazadas con diagnóstico prenatal de alguna AC). Este efecto aumenta la prevalencia y puede haber sido más pronunciado en la etapa inicial de la RENAC, ya que los principales hospitales de Argentina (nivel 3B)⁹ se incorporaron en los primeros años y luego lo hicieron los de menor complejidad.

En resumen, los datos sobre prevalencia de microcefalia muestran heterogeneidad entre provincias. Esta variación no es estadísticamente significativa (con la excepción de Jujuy, donde las diferencias podrían ser reales o podrían deberse a una mayor detección por parte de alguna maternidad, con influencia en el promedio provincial). A su vez, se observó una reducción estadísticamente significativa de la prevalencia sólo en 2014, con las consideraciones referidas a la inclusión de los hospitales con mayor complejidad al inicio de la RENAC. En consecuencia, si bien la prevalencia global es menor en relación a otros registros, en la RENAC parece existir una alta confiabilidad entre las mediciones de los hospitales participantes. Esta consistencia probablemente se debe a que la RENAC sigue procedimientos estandarizados y a que los profesionales reciben capacitaciones periódicas, que homogeneizan su capacidad diagnóstica. La RENAC sería, por lo tanto, sensible para monitorear cambios en la prevalencia.

La estimación de los casos absolutos anuales de microcefalia esperados en Argentina ayuda a saber cuáles son los recursos locales necesarios para el diagnóstico y tratamiento de los afectados. La evaluación de los recién nacidos con microcefalia exige la participación de equipos multidisciplinarios, incluidos pediatras, neurólogos infantiles, oftalmólogos, genetistas, rehabilitadores, psicólogos y especialistas de servicios sociales, entre otros. Asimismo, se requieren pruebas de laboratorio para descartar infecciones TORCH (Toxoplasmosis, Otras, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes) que causan microcefalia, estudios de neuroimagen, auditivos, oftalmológicos y genéticos, según el caso.

En cuanto a las limitaciones del presente trabajo, las prevalencias fueron estimadas a partir de datos hospitalarios con una cobertura del 42% de los nacimientos totales del país y

correspondieron principalmente a instituciones públicas. Por lo tanto, la presencia de determinados factores socioeconómicos y/o demográficos podría modificar las prevalencias. Además, al recoger la información, en la RENAC se acepta la descripción diagnóstica de microcefalia en el campo abierto de AC; como hasta la fecha no es obligatorio consignar el perímetro cefálico del afectado, no siempre se dispone de este dato numérico.

Otra limitación radica en que el número de casos anuales por jurisdicción y por año se obtiene a partir de los valores hallados en el cálculo de las prevalencias, considerándose una relación lineal (lo que podría ser incorrecto). Pese a esto, parece adecuado estimar un rango de valores esperados y no un número único esperado de casos por anomalía.

Los resultados obtenidos para 2009-2014 reflejan la capacidad de detectar recién nacidos con microcefalia utilizando una metodología de registro común. Dada la posible asociación de microcefalia con el virus del Zika, a partir de mayo de 2016 se incluirá el valor numérico del perímetro cefálico entre las variables de la RENAC. Asimismo, se están realizando acciones para incentivar la correcta medición y reporte de esta AC. Todos los factores mencionados pueden resultar en un aumento en la tasa de detección y, por lo tanto, de la prevalencia, y deben ser considerados al interpretar la frecuencia observada en estudios futuros.

Para concluir, cabe destacar la utilidad de contar con un sistema de vigilancia especial de AC como la RENAC, que contribuye a evaluar una alarma epidemiológica como la referida. Con respecto a los próximos pasos, se pondrá en marcha una vigilancia intensificada de microcefalia y el estudio y seguimiento exhaustivo de los casos reportados. Se planea realizar un estudio con un abordaje analítico de casos y controles para investigar la existencia de asociación entre microcefalia e infección por virus del Zika.

AGRADECIMIENTOS

Al Grupo de trabajo RENAC por su participación en el presente estudio.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Cómo citar este artículo: 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; Mar;7(26):39-42.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. Organización Mundial de la Salud; 2016. [Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/es/>] [Último acceso: 21 de marzo de 2016]
- 2 Firth HV, Hurst JA, Hall JG. Microcephaly. En: Oxford Desk Reference: Clinical Genetics, 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- 3 Epidemiological Alert. Neurological Syndrome, Congenital Malformations, and Zika Virus Infection. Implications for Public Health in the Americas. OPS/OMS; 2015. [Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=2708&gid=32405&lang=em] [Último acceso: 21 de marzo de 2016]
- 4 Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gill JA, Liascovich R, RENAC Task Force. RENAC.

- 5 Registro Nacional de Anomalías Congénitas. Arch Argent Pediatr. 2013;111(6):484-94.
- 6 Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, et al. National Estimates and Race/Ethnic-Specific Variation of Selected Birth Defects in the United States, 1999-2001. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006;76(11):747-56.
- 7 EUROCAT. Microcephaly per 10,000; 2016. [Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/default.aspx/>] [Último acceso: 26 de marzo de 2016].
- 8 ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Reporte anual; 2014. [Disponible en: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2014.pdf>] [Último acceso: 26 de marzo de 2016]
- 9 EUROCAT. Guide 1.4; 2013. [Disponible en: http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1_4/] [Último acceso: 21 de marzo de 2016]
- 9 Speranza A, Lomuto C, Santa María C, Nigri C, Williams G. Evaluación de maternidades públicas argentinas, 2010-2011. Rev Argent Salud Pública. 2011;2(9).