

Artículo original

Análisis del sistema de vigilancia de microcefalia - República Dominicana, 2016-2017

Colome-Hidalgo M. (1), Skewes-Ramm R. (2), Herrera-Morban D. (3), Gil-Fernández M. (4); Donado-Campos, J. (5)

(1) Gerente de Epidemiología, Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza / Departamento de Medicina Preventiva / Universidad Rey Juan Carlos; (2) Centro Nacional de Control de Enfermedades Tropicales del Ministerio de Salud; Investigador asociado, Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza; (4) Dirección General de Epidemiología, (5) Consultor Residente de TEPHINET

Resumen

Antecedentes: La microcefalia representa la principal malformación congénita en la República Dominicana. Desde el 2016 se han notificado 483 malformaciones, de las cuales el 64% corresponde a microcefalia. La vigilancia nacional de microcefalia se introdujo en el contexto de la epidemia de Zika durante el 2016. Se realiza un análisis con el objetivo de describir su magnitud en función de las características clínico-epidemiológicas durante 2016-2017. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal de los datos demográficos, clínicos y de laboratorio disponibles en la base de datos de vigilancia nacional. Definición de caso: Recién nacido vivo con perímetro cefálico menor de dos desviaciones estándar a las 24 horas post-parto, según referencias estandarizadas de acuerdo a edad gestacional y sexo. Se calcularon proporciones, medidas de tendencia central y de dispersión a partir de los casos notificados por los centros de salud. **Resultados:** Se notificaron 310 microcefalias con una media de 3.4 ± 2.7 por semana, mostrando un incremento progresivo a partir de la semana 30 de 2016 y un descenso en la semana 2 de 2017, evidenciando un comportamiento propagado probablemente a expensas de embarazos <24 semanas de gestación sospechosos de Zika. La Región Metropolitana tiene una tasa de 31/10.000 nacidos vivos. La razón de microcefalia femenino/masculino fue 1:0.7. El 13% (41) presentó complicaciones clínicas, caracterizadas por dificultad respiratoria 88% (36/41), insuficiencia hepática 7% (3) y otras 5% (2). El 63% (95/150) de las muestras fueron positivas para Zika. **Conclusiones:** Los datos analizados indican una tendencia a la disminución de casos de microcefalia que coincide con el periodo post-epidémico del virus Zika. El sexo femenino fue el más afectado y las complicaciones clínicas fueron pocas. La capacidad teratogénica del Zika implica la coexistencia de otras malformaciones, por tanto, se necesita evaluar

los atributos de la vigilancia para recomendar acciones específicas y mejorar el sistema.

Palabras clave: Malformaciones congénitas, microcefalia, análisis.

Abstract

Background: Microcephaly represents the main congenital malformation in the Dominican Republic. Since 2016, 483 malformations have been reported, of which 64% correspond to microcephaly. National surveillance of microcephaly was introduced in the context of the Zika epidemic during 2016. An analysis is carried out with the objective of describing its magnitude according to the clinical-epidemiological characteristics during 2016-2017. **Methods:** A cross-sectional descriptive study of the demographic, clinical and laboratory data available in the national surveillance database was conducted. Case definition: Live newborn with cephalic perimeter less than two standard deviations at 24 hours postpartum, according to standardized references according to gestational age and sex. Proportions, measures of central tendency and dispersion were calculated from the cases notified by the health centers. **Results:** 310 microcephaly were reported with an average of 3.4 ± 2.7 per week, showing a progressive increase from week 30 of 2016 and a decrease in week 2 of 2017, evidencing a behavior propagated probably at the expense of pregnancies <24 weeks of gestation suspects of Zika. The Metropolitan Region has a rate of 31 / 10,000 live births. The female / male microcephaly ratio was 1: 0.7. 13% (41) presented clinical complications, characterized by respiratory distress 88% (36/41), liver failure 7% (3) and other 5% (2). 63% (95/150) of the samples were positive for Zika. **Conclusions:** The data analyzed indicate a tendency to



decrease cases of microcephaly that coincides with the post-epidemic period of the Zika virus. The female sex was the most affected and the clinical complications were few. The teratogenic capacity of Zika implies the coexistence of other malformations, therefore, it is necessary to evaluate the attributes of the surveillance to recommend specific actions and improve the system.

Key words: Congenital malformations, microcephaly, analysis.

Introducción

A raíz de la epidemia de virus Zika, en la región de Las Américas se han aunado esfuerzos para implementar la vigilancia de microcefalia. La microcefalia representa la principal malformación congénita en la República Dominicana. Desde el 2016 se han notificado 483 malformaciones, de las cuales el 64% corresponde a microcefalia. La vigilancia nacional de microcefalia se introdujo en el contexto de la epidemia de Zika durante el 2016. Se realiza un análisis con el objetivo de describir su magnitud en función de las características clínico-epidemiológicas durante 2016-2017.

El incremento de casos de microcefalia en la región y las experiencias aprendidas de otros países evidenció ciertas dificultades en la vigilancia, como por ejemplo los diferentes enfoques e instrumentos utilizados para la medición e interpretación del perímetro cefálico (desviación estándar o percentiles). La estrategia de vigilancia de microcefalia en el país se basa en dos aspectos fundamentales, el primero corresponde a la alerta temprana mediante el enfoque de vigilancia sindrómica de la enfermedad por virus Zika, que incluye enfermedades febriles eruptivas y síndromes neurológicos, modelos predictivos de incidencia y encuestas rápidas para el monitoreo de la epidemia en puntos estratégicos y el segundo corresponde a la vigilancia caso a caso del síndrome de Guillain Barré y otras complicaciones relacionadas, embarazadas sospechas entre 1 y 24 semanas de gestación y neonatos con microcefalia.

Las repercusiones del virus Zika a corto, mediano y largo plazo que se advierten en el escenario económico internacional y como consecuencia las nuevas prioridades que representará la inversión gubernamental para el cuidado de los recién nacidos con microcefalia y otras malformaciones congénitas, sumado a los costes directos e indirectos, obligan a que se implementen esfuerzos para fortalecer la vigilancia, permitiendo mantener los principios de sustentabilidad e integración. Las

necesidades de información en el contexto de la epidemia de Zika son más demandantes por la comunidad internacional y por tanto se hace indispensable analizar el sistema de vigilancia, en especial y es el caso que compete, el sistema de vigilancia de malformación congénita/microcefalia, por lo que nos proponemos analizar el comportamiento de la microcefalia en la República Dominicana durante el periodo 2016-2017.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal de los datos demográficos, clínicos y de laboratorio disponibles en la base de datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) de la Dirección General de Epidemiología (DGEPI). Se realiza un análisis en tiempo, lugar y persona de los casos de microcefalia correspondiente al periodo 2016-2017. Los casos se confirmaron mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-RT) y de ensayo inmunoenzimático absorbente (ELISA) por los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) a través del Laboratorio Nacional de Salud Pública Dr. Delfilló.

Las definiciones de caso para efectos de la vigilancia del síndrome congénito asociado a infección por Zika fueron establecidas por la DGEPI y ajustadas a las normas del CDC de la siguiente manera:

- Caso sospechoso es un recién nacido vivo que presenta una medida de perímetro cefálico por debajo de menos dos desviaciones estándar a las 24 horas post-parto (microcefalia), según referencias estandarizadas de The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century, (INTERGROWTH-21) de acuerdo a edad gestacional y sexo o alguna anomalía congénita del sistema nervioso central; y cuya madre: Reside o visitó un área con presencia de vectores durante el embarazo o tuvo relaciones sexuales sin protección durante el embarazo con una pareja que reside o visitó un área con presencia de vectores.

- Caso probable es un recién nacido vivo clasificado como caso sospechoso de síndrome congénito, cuya madre presentó exantema durante el embarazo; o el recién nacido presenta alteraciones morfológicas intracraneales diagnosticadas por cualquier método de imagen, excluidas otras posibles causas conocidas.

- Caso confirmado es un recién nacido vivo de cualquier edad gestacional, que cumpla con los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del Zika;

en quien se haya confirmado por laboratorio la infección por el virus del Zika, independientemente de la detección de otros agentes.

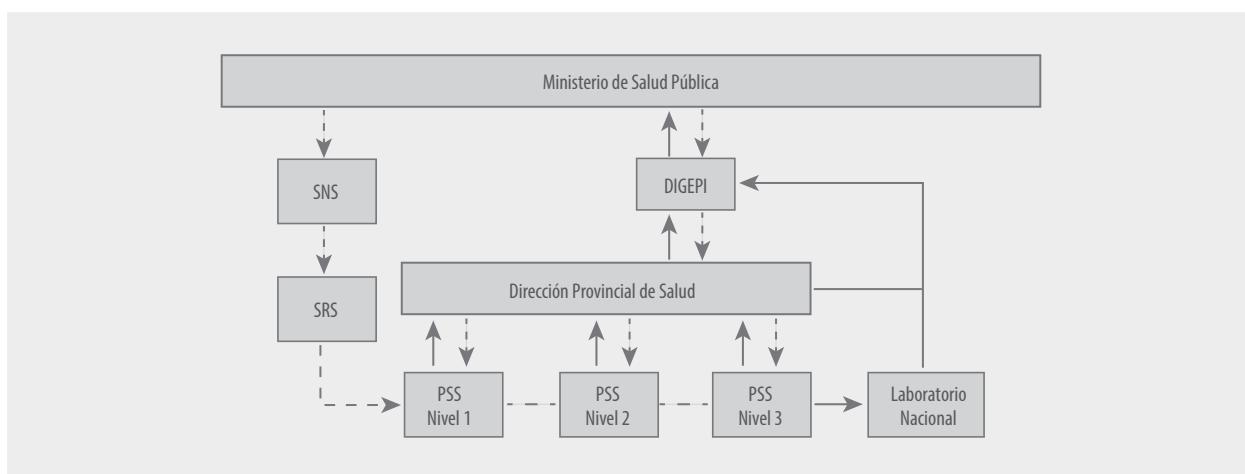
Los datos son recopilados en un formulario estandarizado de notificación e introducidos diariamente en la base de datos del SINAVE. Previo al análisis los datos fueron exportados a una hoja de cálculo para ser verificados, luego se procedió al análisis en Epi Info 7.2, calculando tasas, medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar). Las fuentes de poblaciones utilizadas como denominador para el cálculo de la tasa de microcefalia son las estimaciones realizadas por la Oficina Nacional de Estadísticas.

Descripción del sistema

El sistema de vigilancia tiene como objetivos específicos: a-Establecer la línea de base y monitorear la prevalencia al nacimiento y tendencia de del síndrome congénito por infección del virus del Zika, tomando como evento trazador la microcefalia, b-Investigar cualquier aumento en la prevalencia al nacimiento de casos de microcefalia u otras condiciones asociadas, c-Detectar e investigar todos los nuevos casos de malformaciones congénitas (incluyendo la microcefalia) no explicadas por otras causas conocidas, y d-Detectar la presencia de infección en los hijos de embarazadas que han sido incorporadas al seguimiento por detección del virus del Zika.

Figura 1.

Flujograma de los datos del sistema de vigilancia de malformaciones congénitas/microcefalia



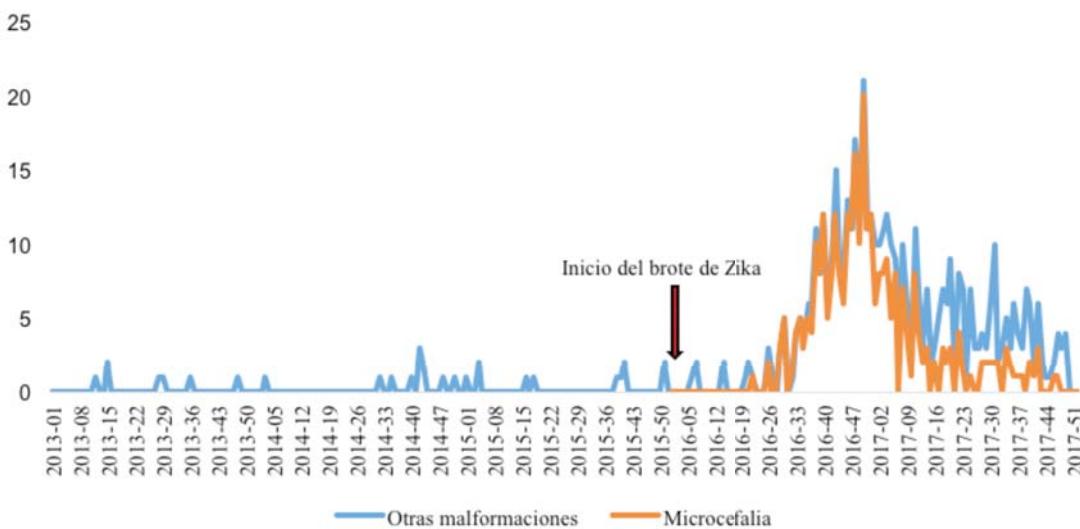
Leyenda: SNS: Servicio Nacional de Salud, SRS: Servicio Regional de Salud, PSS: Prestadoras de servicios de salud de primer, segundo y tercer nivel.

La población bajo vigilancia la representan embarazadas entre 1 y 24 semanas de gestación y todos los neonatos (vivos y muertos) con edad gestacional entre 27 y 42 semanas. Los responsables de la vigilancia epidemiológica en los centros de salud completan Formulario Único de Notificación Individual de Caso y reportan en la plataforma web del SINAVE. Los Centros Especializados de Atención en Salud (CEAS) envían las muestras al Laboratorio Nacional de Salud Pública Dr. Defilló completando el formulario de registro y recepción de muestras de humanos (VEF-4A/2013) de la DIGEPI. El laboratorio recibe, procesa las muestras y reporta los resultados a la DIGEPI y a los CEAS a través del módulo de vigilancia del SINAVE.

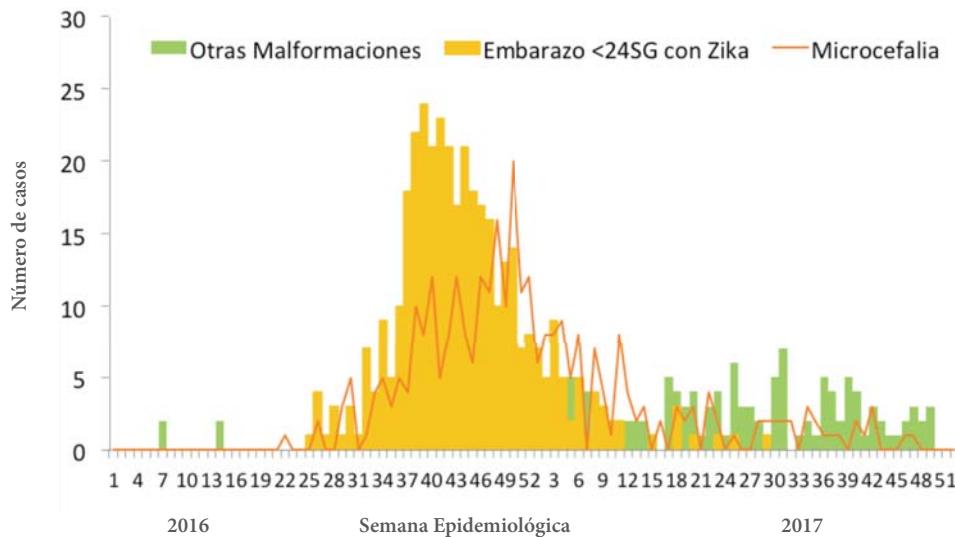
Resultados

Distribución en el tiempo

Desde el inicio de la vigilancia en el 2013 se observa una tendencia al aumento progresivo de malformaciones congénitas, principalmente entre los años 2016 y 2017 coincidiendo con la llegada del virus Zika al país, durante este último período la microcefalia representó el 64% (310/483) del total de malformaciones congénitas. El promedio de casos notificados por semana fue de 4 ± 5.2 en el 2016 y 3 ± 2.5 en el 2017.

Gráfico 1.**Distribución de microcefalia y otras malformaciones congénitas, República Dominicana. 2013-2017****Fuente:** SINAIVE, Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública.

La flecha marca el inicio del brote de virus Zika en la República Dominicana. Se observa un incremento en la notificación de malformaciones congénitas y de microcefalia a partir de la semana 30 del 2016 debido a la entrada en vigencia de la resolución que declara la microcefalia como enfermedad de notificación obligatoria. (2)

Gráfico 2.**Distribución de microcefalia, embarazo con Zika <24 semanas de gestación y otras malformaciones Región Metropolitana, 2016-2017****Fuente:** SINAIVE, Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública.

Se observa un aumento de microcefalia con picos puntuales entre las semanas epidemiológicas 40, 43 y 48 del 2016 con un pico máximo en la 50 y en el 2017 la semana 4, 9 y 11, evidenciado de esta manera un comportamiento

propagado, probablemente a expensas de los embarazos <24 semanas de gestación sospechosos de infección por virus Zika. En el 2017 se destaca una disminución de embarazos y microcefalias vs un incremento de malformaciones.

Distribución en persona

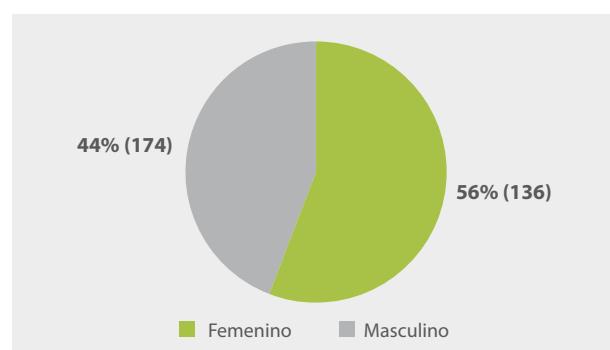
En el período 2016-2017 se notificaron 310 casos de microcefalia en la población <1 año, siendo el sexo femenino el más afectado con 56% (174). La relación femenina/masculino es 1.2. Las complicaciones clínicas más frecuentes fueron dificultad respiratoria 88% (36/41), insuficiencia hepática 7% (3) y otras 5% (2). El 87% (269) no presentó complicaciones clínicas y solo el 4% (10) resultó en defunción. Se tomaron 150 muestras y se analizaron mediante PCR y ELISA, de las cuales 95 fueron positivas para virus Zika, para un 63%.

Distribución por lugar

En la serie de mapas se observa el comportamiento de la microcefalia en los últimos dos años. En el 2016 las tres provincias con mayor tasa de microcefalia por 10.000 nacidos vivos fueron Santo Domingo 194.3, Distrito Nacional 30.8 y Santiago 34.9. En el 2017 Santo Domingo 80.5, Distrito Nacional 25.2 y San Cristóbal 13.7. En ambos años los dos primeros lugares los

ocupan dos provincias que corresponden a la Región Metropolitana de Salud.

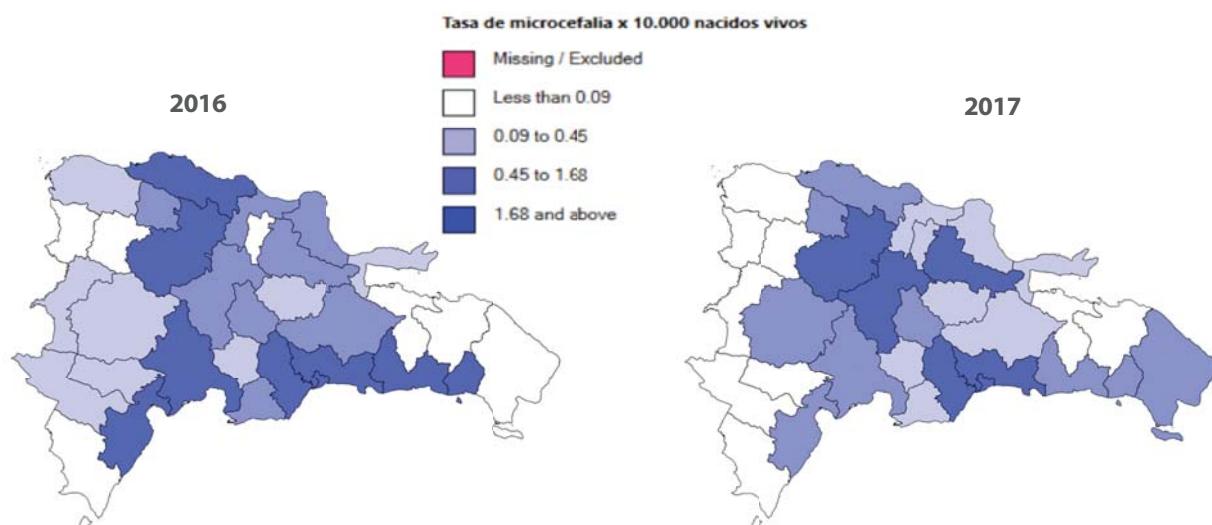
Gráfico 3.
**Casos de microcefalia por sexo,
República Dominicana, 2016-2017**



Fuente: SINAVE, Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública.

Gráfico 1.

Tasa de microcefalia x 10.000 nacidos vivos según provincias, República Dominicana, 2016-2017



Fuente: SINAVE, Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública.

Cuadro 1.

Porcentaje de microcefalia notificada según Región de Salud, República Dominicana, 2016-2017

Región de Salud	Frecuencia	Porcentaje	Tasa x 10.000 nacidos vivos
I Valdesia	14	4.5	13.6
II Cibao Norte	56	18.1	25.3
III Cibao Nordeste	13	4.2	15.3
IV Enriquillo	16	5.2	33.9

Región de Salud	Frecuencia	Porcentaje	Tasa x 10.000 nacidos vivos
O Metropolitana	180	58.1	31.5
V Este	5	1.6	3.4
VI Del Valle	12	3.9	16.8
VII Cibao Occidental	4	1.3	8.5
VIII Cibao Central	10	3.2	10.3
Total	310	100.0	Tasa país 22.2

Fuente: SINAVE, Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública.

Discusión

Los datos analizados indican una tendencia a la disminución de casos de microcefalia que coincide con el periodo post-epidémico del virus Zika, la tasa es de $22 \times 10,000$ nacidos vivos. Se observa una mayor afectación en recién nacidos del sexo masculino, algo que difiere de otros estudios.²

Al estudiar retrospectivamente la distribución de la microcefalia en mujeres con menos de 24 semanas de gestación se observó un comportamiento propagado que confirmó una relación temporal, tal como describieron los países de la región de Las Américas al inicio de la epidemia, luego de que posteriormente se confirmara la asociación entre prevalencia de microcefalia y el antecedente de infección por virus Zika durante el embarazo.³

Durante el 2016 las mayores regiones con casos de microcefalia en República Dominicana eran aledañas al mar como Santo Domingo, San Pedro de Macorís, San Cristóbal, Puerto Plata un comportamiento similar al brote de Brasil en que los mayores casos fueron reportados en Pernambuco, Rio Grande y Paraíba que se encuentran en la región nordeste próximo al mar.⁶

Conclusiones

- Las resoluciones ministeriales y las normas de vigilancia establecen claramente las definiciones de caso y la población objeto de vigilancia.
- Se desconoce la situación de la microcefalia en el país antes del año 2016.
- Existe una tendencia a la disminución anual de los casos de microcefalia.
- Durante el período de estudio, la microcefalia ha presentado un comportamiento propagado, probablemente a expensas de embarazos <24 semanas de gestación sospechosos de Zika.

- La distribución y la tasa de microcefalia es mayor en la región metropolitana, que corresponde a las provincias Monte Plata, Santo Domingo y el Distrito Nacional.

- Los recién nacidos de sexo masculino fueron los más afectados.

- El 13% presentó complicaciones clínicas que ameritaron en cuidados críticos.

- El 63% de las microcefalias fue positiva para virus Zika.

Recomendaciones

Realizar una evaluación del sistema de vigilancia de microcefalia, con la finalidad de recomendar acciones orientadas al fortalecimiento sistema, así como también continuar la vigilancia, de manera que incluya una mayor participación del sector privado y mejorar el llenado de los formularios de notificación.

Limitaciones

Dentro de las limitaciones podemos señalar que el país no tiene datos documentos sistemáticos sobre microcefalia antes de la epidemia de 2016, lo que limita el análisis de series temporales, a pesar de que las malformaciones congénitas son de notificación obligatoria desde el 2013.⁴

Los casos de microcefalia son reportados como casos individuales, no como parte del conjunto de malformaciones neonatales, por lo cual una correlación entre ambos grupos es difícil de establecer.

Agradecimientos

Se agradece a los doctores: Daniel Peña Zúñiga, Luis Reynoso y Moisés Frías por su colaboración en la búsqueda de información. Se agradece también a Elaine Medina y Carlos Sosa por su colaboración en el análisis estadístico.

Fuentes de financiamiento: Este informe ha sido apoyado por una donación de los Centros para Control y Prevención

de Enfermedades (CDC por su sigla en inglés) a través de TEPHINET, un programa de The Task Force for Global Health, Inc. Su contenido es responsabilidad solamente de sus autores y no necesariamente representa las opiniones de The Task Force for Global Health, Inc., TEPHINET o CDC.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública. *Resolución No. 000013 que dispone de carácter obligatorio la notificación de los casos de Guillain Barré, microcefalias y otras anomalías congénitas relacionadas con la epidemia de enfermedad por virus Zika, por parte de toda la red de servicios públicos y privados*. República Dominicana, 14 de abril de 2016.
2. Federico Costa, Albert I Ko. *Zika virus and microcephaly: where do we go from here? The Lancet Infectious Diseases*. Available online 11 December 2017, Page 1-2.
3. Elizabeth B Brickley, Laura C Rodrigues. *Further pieces of evidence in the Zika virus and microcephaly puzzle*. The Lancet Child & Adolescent Health, Volume 2, Issue 3, March 2018, Pages 162-164
4. Ministerio de Salud Pública. *Resolución No. 00004 que declara la actualización de enfermedades y eventos de notificación obligatoria del sistema nacional de salud, y modifica la resolución No. 00005-6 de fecha 5 de mayo del año 2006 sobre el reporte obligatorio y oportuno de parte de todo el sistema nacional de salud de diagnósticos probables de enfermedades o eventos priorizados*. República Dominicana, 17 de enero de 2013.
5. Dirección General de Epidemiología. *Sistema de Alerta Temprana (SAT) SE 01 a la SE 52 de 2016*. República Dominicana. 2017
6. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, et al. *Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy*. Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(9):242-7
7. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. *Possible association between Zika virus infection and microcephaly — Brazil, 2015*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:59-62
8. Dirección General de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico*, Semana No. 11, febrero 2017.
9. Dirección General de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico*, Semana No. 22, mayo 2017.
10. German R et al. *Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems: recommendations from the Guidelines Working Group*. MMWR Recomm Rep. 2001, Jul 27; 50(RR-13); 1-35.
11. Oficina Nacional de Estadística. *Informe General. IX Censo Nacional de Población y Vivienda*. República Dominicana, 2010.
12. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J et al. *Zika Virus Associated with Microcephaly*. N Engl J Med. 2016; 374(10):951-8.
13. Dirección General de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico* Semana No. 52, diciembre 2016
14. Butler D. *First Zika-linked birth defects detected in Colombia*. Nature. 2016 Mar 10; 531(7593):153.
15. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, EyrolleGuignot D, Salje H, Van Kerkhove MD, Abadie V, Garel C, Fontanet A, Mallet HP. *Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study*. Lancet. 2016 Mar 15. pii: S0140-6736(16)00651-6.
16. Oliveira Melo A, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld P, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis A. *Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?* Ultrasound Obstet Gynecol. 2016; 47(1):6-7
17. Dirección General de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico* Semana No. 8, febrero 2017.
18. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, Rosenberg A, Hill DA et al. *Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities*. N Engl J Med. 2016 Mar 30.
19. Maharajan MK, Ranjan A, Chu JF, Foo WL, Chai ZX, Lau EY, et al. *Zika Virus Infection: Current Concerns and Perspectives*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. December 2016, Volume 51, Issue 3, pp 383-394. DOI: 10.1007/s12016-016-8554-7
20. Lazear HM, Diamond MS. *Zika Virus: New Clinical Syndromes and Its Emergence in the Western Hemisphere*. Pierson TC, editor. Journal of Virology. 2016 May 15;90(10):4864-75.
21. Sampathkumar P, Sanchez JL. *Zika Virus in the Americas: A Review for Clinicians*. Mayo Clinic Proceedings. 2016 Apr; 91(4):514-21.
22. Fellner C. *Zika virus: anatomy of a global health crisis*. Pharmacy and Therapeutics. 2016; 41(4):242.
23. Karwowski MP, Nelson JM, Staples JE, Fischer M, Fleming-Dutra KE, Villanueva J, et al. *Zika Virus Disease: A CDC Update for Pediatric Health Care Providers*. PEDIATRICS. 2016 May 1; 137 (5):e20160621-e20160621.
24. Shapiro-Mendoza CK, Rice ME, Galang RR, et al. *Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy - U.S. Territories, January 1, 2016-April 25, 2017*. Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR) 2017; 66:615-621. DOI: <http://dx.doi.org/10.16/mmwr.mm6623e1>.