

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Utilización de métodos de captura y recaptura para la estimación del subregistro de notificación de Chagas Congénito en la Argentina en 2012”

por

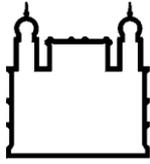
María Pía Buyayisqui

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

Orientadora principal: Prof.ª Dr.ª Mariza Miranda Theme Filha

Segundo orientador: Prof. Dr. Geraldo Marcelo da Cunha

Buenos Aires, maio de 2015.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

“Utilización de métodos de captura y recaptura para la estimación del subregistro de notificación de Chagas Congénito en la Argentina en 2012”

apresentada por

María Pía Buyayisqui

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Alejandro Javier Krolewiecki

Prof.^a Dr.^a Enirtes Caetano Prates Melo

Prof.^a Dr.^a Mariza Miranda Theme Filha – Orientadora principal

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

B992u Buyayisqui, María Pía
Utilización de métodos de captura y recaptura para la
estimación del subregistro de notificación de Chagas Congénito en
la Argentina em 2012. / María Pía Buyayisqui. -- 2015.
79 f. : tab. ; graf. ; mapas

Orientador: Mariza Miranda Theme Filha
Geraldo Marcelo da Cunha

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Doença de Chagas - epidemiologia. 2. Doença de Chagas -
congênito. 3. Doença de Chagas - terapia. 4. Doença de Chagas -
transmissão. 5. Transmissão Vertical de Doença Infecciosa -
prevenção & controle. 6. Notificação de Doenças - estatística &
dados numéricos. 7. Argentina. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.93630982

RESUMEN

A partir del éxito relativo del control de la transmisión vectorial y transfusional, el chagas congénito se ha establecido como un problema de salud pública, siendo una importante vía de transmisión en zonas endémicas y no endémicas de la Argentina. Se estima que el 5 % de los hijos de madres positivas nacen con la infección. Hasta el momento no existe manera de prevenir la transmisión congénita de Chagas. El tratamiento en la embarazada está contraindicado, pero es efectivo y bien tolerado en niños y bebés en la fase aguda de la infección, con tasas de curación cercanas al 100%. Por ese motivo es de vital importancia garantizar el diagnóstico y tratamiento de todos los niños con riesgo de transmisión congénita. Con este objetivo, la Argentina ha adoptado el tamizaje prenatal para Chagas de todas las embarazadas y la notificación obligatoria a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) de todas las embarazadas con Chagas y de todos los niños hijos de madre positiva, para posibilitar las acciones de seguimiento. Otro sistema que recopila información sobre las embarazadas con Chagas es el Sistema Informático Perinatal (SIP).

El objetivo de este trabajo fue analizar el subregistro de notificación de Chagas congénito en la Argentina, durante 2012, a través de métodos de captura y recaptura (MCR), a nivel nacional y regional. Para ello se utilizaron tres fuentes de datos: dos de ellas provenientes del módulo de Vigilancia por laboratorio (SIVILA) del SNVS, la base de notificación de embarazadas positivas para Chagas y la base de recién nacidos de madres con Chagas y la tercera correspondiente a las mujeres con Chagas notificadas al SIP. Se realizó el relacionamiento probabilístico de los datos y luego se aplicaron MCR basados en el enfoque de cobertura de la muestra para la estimación del número de recién nacidos con riesgo de transmisión vertical (TV) de Chagas.

Los resultados indican que para el periodo de estudio (01/01/2012 al 30/09/2012) nacieron aproximadamente 18000 niños con riesgo de transmisión vertical, lo que significa que sólo 1 cada 5 embarazadas con Chagas y sólo 1 de cada 15 recién nacidos de madre positiva fueron registrados en SIVILA-SNVS, con marcadas diferencias regionales, Los MCR resultaron útiles para el objetivo de este estudio, sin embargo es importante prestar atención a las limitaciones de estos métodos para la obtención de estimaciones confiables.

ABSTRACT

Since the relative success of vector control and transfusional transmission, congenital Chagas has become a concerning public health problem, and is an important route of transmission in endemic and non-endemic areas of Argentina. It is estimated that 5% of newborns from infected mothers are born infected. So far there is no way to prevent congenital transmission of Chagas. The treatment is contraindicated in pregnant women, but it is effective and well tolerated in the acute phase of infection in children and infants, with cure rates approaching 100%. Therefore it is very important to ensure the diagnosis and treatment of all children at risk of congenital transmission. With this objective, Argentina has adopted the antenatal screening for Chagas of all pregnant women and mandatory report through the National System of Health Surveillance (SNVS) of all pregnant women with Chagas and all newborns from positive mothers, to enable monitoring actions. Another system collecting information on pregnant women with Chagas is the Perinatal Information System (SIP).

The aim of this study was to analyze the under-reporting of congenital Chagas disease in Argentina, in 2012, by capture-recapture methods (MCR), at national and regional level. The data source were three lists: two from the laboratory monitoring module (SIVILA) of SNVS (reports of positive pregnant women and reports newborns from positive mothers) and the third corresponding to positive pregnant women reported to SIP. The probabilistic linkage of the data was performed and then MCR based on sample coverage approach were applied, in order to estimate the number of infants at risk of vertical transmission (TV) Chagas.

The results showed there were born about 18,000 children at risk of vertical transmission of Chagas during the study period (01/01/2012 to 30/09/2012), which means only 1 in 5 pregnant women with Chagas and only 1 in 15 newborns positive mother were registered in the SIVILA-SNVS, with several differences among regions. The MCR were useful for the purpose of this study, however it is important to take care of the limitations of these methods to obtain reliable estimates.

INDICE

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Introducción | 1 |
| 1.1 | Las infecciones de Transmisión Vertical | 1 |
| 1.2 | La enfermedad de Chagas-Mazza | 1 |
| 1.2.1 | La transmisión congénita de la Enfermedad de Chagas | 3 |
| 1.2.2 | Importancia epidemiológica de la Enfermedad de Chagas y el Chagas Congénito | 3 |
| 1.2.3 | Clínica y Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas y Chagas Congénito | 11 |
| 1.2.4 | Tratamiento del Chagas Congénito | 13 |
| 1.3 | El sistema de Salud en la Argentina | 15 |
| 1.3.1 | Los Sistemas de información para las infecciones perinatales en Argentina | 16 |
| 1.3.2 | El sistema informático perinatal..... | 18 |
| 1.3.3 | La vigilancia de la Salud | 19 |
| 1.3.4 | La vigilancia de la Salud en la Argentina..... | 19 |
| 1.3.5 | Módulo de Vigilancia Clínica | 21 |
| 1.3.6 | Módulo de Vigilancia por Laboratorio..... | 22 |
| 1.3.7 | La vigilancia de la transmisión vertical de chagas en Argentina | 24 |
| 2 | Justificación..... | 26 |
| 3 | Pregunta de investigación..... | 29 |
| 4 | Objetivo general: | 29 |
| 4.1 | Objetivos específicos: | 29 |
| 5 | Metodología | 30 |
| 5.1 | Fuentes de datos | 30 |
| 5.2 | Objeto de Estudio y Unidad de Análisis | 30 |
| 5.3 | Población..... | 31 |
| 5.4 | Consideraciones éticas | 31 |
| 5.5 | Período de Estudio | 31 |
| 5.5.1 | Tratamiento de las bases de datos | 33 |
| 5.6 | Linkaje o relacionamiento probabilístico | 34 |
| 5.6.2 | Deduplicación de las Listas..... | 36 |
| 5.6.3 | Proceso de Linkaje | 36 |
| 5.7 | Modelos de captura y recaptura | 37 |
| 5.7.1 | Modelos ecológicos..... | 40 |
| 5.7.2 | Modelos Log-linear | 41 |

| | | |
|-------|--|----|
| 5.7.3 | Modelos de enfoque de cobertura de la muestra | 41 |
| 6 | Resultados | 46 |
| 6.1 | Linkaje..... | 47 |
| 6.2 | Resultado de las Estimaciones por los MRC..... | 48 |
| 6.2.1 | Estimaciones por Región..... | 51 |
| 6.2.2 | Comparación con otras Estimaciones..... | 54 |
| 7 | Discusión..... | 59 |
| 7.1 | Comparación de las Estimaciones obtenidas..... | 59 |
| 7.2 | Limitaciones de los MRC..... | 60 |
| 8 | Conclusión: | 65 |
| 9 | Bibliografía: | 68 |
| 10 | Anexo | 75 |
| 10.1 | Parámetros para el proceso de Deduplicación..... | 75 |
| 10.2 | Parámetros para el proceso de Linkaje..... | 76 |
| 10.3 | Graficos exploratorios de la heterogeneidad por regiones. | 78 |

ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Estimación cuantitativa de la Enfermedad de Chagas en el continente americano. | 4 |
| Figura 1. Mapa de la Interrupción de la Transmisión Vectorial en la región de las Américas. .¡Error! | |
| Marcador no definido. | |
| Tabla 2. Seroprevalencia en embarazadas por año. | 9 |
| Figura 2. Algoritmos de diagnóstico para los niños en riesgo de padecer Chagas Congénito | 13 |
| Tabla 3. Indicación del tratamiento contra Trypanosoma cruzi en relación con la información disponible. | 15 |
| Figura 3. Estructura del Sistema de Salud de la Argentina | 16 |
| Tabla 4. Usos de la vigilancia en Salud Pública..... | 19 |
| Figura 4. Paradigmas en relación a los modelos de sistemas de información utilizados en vigilancia. | 20 |
| Figura 5. Esquema de las modalidades de notificación en el SIVILA | 23 |
| Figura 6. Flujograma de la notificación al SNVS de Chagas en embarazadas y chagas congénito, a partir del control de embarazo. 26 | |
| Figura 7. Caracterización del problema, causas y posibles intervenciones..... | 28 |
| Ecuación 1 | 38 |
| Ecuación 2 | 38 |
| Ecuación 3 | 39 |
| Figura 8. Tipos de modelos ecológicos | 40 |
| Ecuación 4..... | 42 |
| Ecuación 5..... | 42 |
| Ecuación 6..... | 43 |
| Ecuación 7..... | 43 |
| Ecuación 8..... | 43 |
| Ecuación 9..... | 43 |
| Ecuación 10..... | 44 |
| Ecuación 11 | 44 |
| Tabla 5. Distribución, media y mediana de la edad de las embarazadas y madres con Chagas notificadas al SIVILA y al SIP respectivamente, por región. | 47 |
| Figura 9. Resultado de linkaje entre las tres listas para el total país. | 47 |
| Tabla 6. Resultados de linkaje por regiones. | 48 |
| Tabla 7. Número de casos de cada lista incluido en el linkaje por región. | 48 |
| Tabla 8. Resultados de la captura y recaptura para las tres listas consideradas de a pares. | 48 |
| Figura 10. Gráficos exploratorios de la heterogeneidad en las listas. | 49 |

| | |
|---|----|
| Tabla 9. Resultado de la estimación por el método de captura y recaptura utilizando el enfoque de cobertura de la muestra. | 50 |
| Tabla 10. Resultado de las estimaciones de a pares de listas para la región Centro. | 51 |
| Tabla 11. Resultado de la estimación por MCR utilizando el enfoque de cobertura de la muestra para la región Centro. | 51 |
| Tabla 12. Resultado de las estimaciones de a pares de listas para la región Cuyo..... | 52 |
| Tabla 13. Resultado de la estimación por MCR utilizando el enfoque de cobertura de la muestra para la región Cuyo. | 52 |
| Tabla 14. Resultado de las estimaciones de a pares de listas para la región Noreste..... | 53 |
| Tabla 15. Resultado de la estimación por MCR utilizando el enfoque de cobertura de la muestra para la región Noreste. | 53 |
| Tabla 16. Resultado de las estimaciones de a pares de listas para la región Noroeste..... | 53 |
| Tabla 17. Resultado de la estimación por MCR utilizando el enfoque de cobertura de la muestra para la región Noreste. | 54 |
| Tabla 18. Resultado de las estimaciones de a pares de listas para la región Patagónica..... | 54 |
| Tabla 19. Resultado de la estimación por MCR utilizando el enfoque de cobertura de la muestra para la región Noreste. | 54 |
| Tabla 20. Estimación del número de niños con riesgo de TV de Chagas a partir de los porcentajes de seropositivas en embarazadas según el SIP y el SIVILA, a nivel nacional, según año. | 55 |
| Tabla 21. Estimación regional del número de niños en riesgo de TV a través de los porcentajes de seropositivas en el embarazo en SIVILA, año 2012. | 56 |
| Gráfico 1. Comparación de los NV en riesgo de acuerdo la estimaciones por diversas fuentes, para el año 2012. Las barras con líneas de puntos representan el número proporcional de casos agregados a la estimacion por los MCR para la comparación de periodos de tiempo iguales. | 57 |
| Tabla 22. Parámetros utilizados para la deduplicación de la Lista 1..... | 75 |
| Tabla 23. Parámetros utilizados para la deduplicación de la lista 2..... | 75 |
| Tabla 24. Parámetros utilizados para la deduplicación de la lista 3..... | 75 |
| Tabla 25. Parámetros utilizados para el linkaje entre las listas 1 y 2. | 76 |
| Tabla 26. Parámetros utilizados para el linkaje entre las listas 1 y 3. | 77 |
| Tabla 27. Parámetros utilizados para el linkaje entre las listas 2 y 3. | 78 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AIC: Akaike information Criterion.

AVAI: Años de vida ajustados para incapacidad.

BIC: Bayesian Information Criterion

Bz: Benznidazol

CCV: Coeficiente de Covariación

CDC: Centers for Disease Control

CLAP: Centro Latinoamericano de Perinatología y Salud Reproductiva.

ECM: Enfoque de cobertura de la muestra.

ELISA: Electroimmunoassay

ENOs: Enfermedades de Notificación Obligatoria

ES: Error Standard

HAI: Hemaglutinación

IFI. Inmufluorescencia Indirecta

INCOSUR: Iniciativa del Cono Sur

INSSJyP: Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados

MCR: Métodos de captura y recaptura

Nftx: Nifurtimox

NV: Nacidos vivos

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OS: Obras sociales.

PNCh: Programa Nacional de Chagas

SIP: Sistema de Información Perinatal

SIVILA: Sistema de Vigilancia por laboratorio

SNVS: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud

UC: Unidades Centinela

1 INTRODUCCIÓN

1.1 LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN VERTICAL

La mujer embarazada está expuesta a contraer diversas infecciones que pueden transmitirse al feto o al recién nacido. El riesgo de la transmisión de estas infecciones de la madre al hijo (transmisión vertical) está presente durante el embarazo, el parto o puerperio (1).

La prevención y el control de las infecciones de transmisión vertical suponen un gran desafío para los sistemas asistenciales, debido a que requieren de la acción coordinada y eficiente de diferentes actores que participan del sistema. La implementación del tamizaje universal de las embarazadas para la detección Sífilis, Chagas y HIV, supone la inversión de una gran cantidad de recursos destinados a disponer de información oportuna y de calidad que permita detectar a los niños con riesgo de padecer alguna de estas enfermedades, e implementar las medidas terapéuticas necesarias la prevención de la transmisión congénita o para la cura de los niños si la transmisión no es evitable.

El diagnóstico definitivo de los niños en riesgo para determinar si se encuentran o no infectados, usualmente requiere del seguimiento por laboratorio hasta la pérdida de los anticuerpos maternos, que ocurre alrededor del décimo mes de vida. Por ese motivo se vuelve fundamental contar con la información necesaria para realizar el seguimiento activo de todos los niños que nacen con riesgo de padecer alguna infección de transmisión vertical.

1.2 LA ENFERMEDAD DE CHAGAS-MAZZA

La enfermedad de Chagas es una zoonosis vectorial cuyo agente etiológico es el parásito *Trypanosoma cruzi*, un protozoo hemoflagelado perteneciente al orden de los Kinetoplastida, y transmitida a los mamíferos por un grupo de insectos hemípteros pertenecientes a la familia Reduviidae, subfamilia Triatominae.

Son varias las especies de triatominos que actúan como vectores de la Enfermedad de Chagas en América; las más importante en Argentina es *Triatoma infestans*, comúnmente llamada “vinchuca”.

Los vectores de la enfermedad de Chagas se encuentran distribuidos en el continente americano, desde el sur de los Estados Unidos hasta el sur de Chile y Argentina, más específicamente entre los 42^o de latitud Norte y los 40^o de latitud Sur. La unidad ecológica para la transmisión se compone de mamíferos silvestres o domésticos y especies de triatomíneos domésticos, peridomésticos o selváticos, ambos infectados con *T. cruzi*. La transmisión continua está asegurada independientemente de la participación de los humanos (2–4).

El ciclo de la enfermedad comienza cuando los insectos vectores, las vinchucas, se alimentan de la sangre de un mamífero infectado con los parásitos. Los parásitos se multiplican luego en el intestino de la vinchuca. Cuando el insecto infectado vuelve a picar a un mamífero para alimentarse con su sangre, la repleción abdominal puede provocar la eliminación de materia fecal contaminada con tripomastigotes metacíclicos de *T. cruzi* cerca de la zona de la picadura. El ingreso de los parásitos al torrente sanguíneo puede producirse a través de laceraciones de la piel, originadas por el mismo individuo al rascarse sobre la picadura, o por vía conjuntival (2,3,5). Una vez ocurrida la infección, los parásitos permanecerán en la sangre y tejidos de la persona durante toda su vida, por lo que son potenciales transmisores de la enfermedad a través de la sangre, tejidos u órganos en cualquier momento de su vida después de la primera infección. La mayoría de las personas infectadas presentan altas parasitemias durante la fase aguda de la enfermedad, y bajas durante la fase crónica (5).

La transmisión vectorial no es la única forma de contraer Mal de Chagas; existen también, la transmisión transfusional y/o por donación de órganos, la transmisión congénita, y más raramente, la transmisión por vía oral o por accidentes de laboratorio (6). Por este motivo, si bien clásicamente la Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana fue una enfermedad rural, asociada a condiciones habitacionales deficientes y viviendas precarias que favorecían la presencia de los triatomíneos, desde hace algunas décadas se produjo un cambio en el perfil epidemiológico de la enfermedad, y ésta se convirtió en una zoonosis urbana, presente también en otros continentes tradicionalmente no endémicos. Este cambio fue debido, por una parte, al éxito relativo del control vectorial alcanzado en algunas regiones, que provocó que la vía de transmisión vectorial dejara de ser el principal modo de transmisión, y por otra, a las migraciones de población desde zonas rurales a urbanas en Latinoamérica, fundamentalmente en las décadas del 70 y 80 (2,7).

1.2.1 LA TRANSMISIÓN CONGÉNITA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La transmisión congénita ocurre durante la gestación, por vía hematológica a través de la placenta y menos frecuentemente, vía oral por la ingestión de líquido amniótico. En casos de fetos abortados, las placentas suelen mostrar un infiltrado inflamatorio intenso y extensivo junto con la presencia del parásito. Los fetos también muestran infiltrados inflamatorios en todos los órganos, demostrando la presencia de infección catastrófica.

Puede ocurrir durante cualquier fase de la enfermedad materna. Sin embargo, es menos frecuente durante el primer trimestre debido a que el flujo de sangre comienza a ser continuo y difundir en toda la placenta luego de la 12va semana de gestación. Los factores que determinan el riesgo de transmisión incluyen factores maternos, como la fase de la enfermedad, el estado inmunológico y su historia obstétrica, y factores del parásito, como la cepa de *T. cruzi* de que se trate o la carga parasitaria. La probabilidad de transmisión es mayor en la fase aguda que en la fase indeterminada o crónica de la enfermedad, debido a que la parasitemia durante este periodo es mayor. Sin embargo, hay evidencia de que la parasitemia aumenta durante la gestación. Las madres infectadas pueden transmitir la infección al feto en uno, algunos, o todos sus embarazos, y en gestaciones múltiples, a uno o todos los hijos. La razón por la que algunas madres transmiten la infección a algunos hijos y no a otros, no están claras aún (6). La tasa de transmisión congénita no se encuentra claramente definida, pero algunos trabajos recientes indican valores cercanos al 4.7% (IC95: 3.9–5.6%) (8).

1.2.2 IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS Y EL CHAGAS CONGÉNITO

Las estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) indican que existen entre 7 y 8 millones de personas infectadas con el *Trypanosoma cruzi* en todo el mundo (9), y que se producen 12.000 muertes anuales por esta causa. La mayor parte de los casos se encuentra en la región de las Américas, en la que existen 21 países endémicos. En esta región, se estima que se producen anualmente 41.000 nuevos casos de la enfermedad (10).

De acuerdo a estimaciones de la OPS y Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2006, en los países integrantes de la Iniciativa del Cono Sur (INCOSUR) se concentraba casi el 60% de los individuos infectados por cualquier vía, y en Argentina el 20% del total de

casos existentes en América. En relación al Chagas congénito, se estima que se producen en la Argentina 1800 casos por año, lo que representa el 12% del total de los casos anuales de Chagas congénito en las Américas. De acuerdo a las mismas estimaciones, la tasa de incidencia de Chagas congénito de nuestro país supera a la tasa global para la región de las Américas, y a la tasa de los países del Cono Sur considerados en conjunto (Tabla 1).

Tabla 1. Estimación cuantitativa de la Enfermedad de Chagas en el continente americano. Elaboración propia a partir de (1)

| Estimaciones | Américas | Países del Cono Sur ¹ | Argentina | % Cono Sur/Países de las Américas | % Argentina/Países de las Américas | % Argentina/Países del Cono Sur |
|--|-----------|----------------------------------|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Población | 531432850 | 259805650 | 38747000 | 48,9 | 7,3 | 14,9 |
| Número de infectados por cualquier vía | 7694500 | 4451900 | 1600000 | 57,9 | 20,8 | 35,9 |
| Tasa de prevalencia (por cualquier vía) cada 1000 habitantes² | 1,45E+01 | 1,71E+01 | 4,13E+01 | | | |
| Nuevos casos anuales de transmisión vectorial | 41200 | 12500 | 1300 | 30,3 | 3,2 | 10,4 |
| Tasa de incidencia de Chagas Vectorial cada 1000 habitantes³ | 8,00E-02 | 5,00E-02 | 3,00E-02 | | | |
| Casos de chagas congénito anual | 14385 | 9365 | 1800 | 65,1 | 12,5 | 19,2 |
| Incidencia de Chagas Congénito por 1000 nacidos vivos | 1,3E+00 | 1,8E+00 | 2,6E+00 | | | |
| Población expuesta en zonas endémicas | 108595000 | 37193000 | 7300000 | 34,2 | 6,7 | 19,6 |
| Prevalencia en donantes⁴ | 1,28E+00 | 1,21E+00 | 2,47E+00 | | | |
| 1. La iniciativa del Cono Sur comprende los países de Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay. | | | | | | |
| 2. Número de infectados por cualquier vía (segunda fila de la tabla) sobre la población total (primera fila de la tabla) | | | | | | |
| 3. Nuevos casos anuales de transmisión vectorial sobre la población total | | | | | | |
| 4. Porcentaje de sangre de donantes analizados y con serología positiva para <i>T. cruzi</i> | | | | | | |

La enfermedad de Chagas representa la primera causa de lesiones cardíacas en adultos jóvenes y económicamente productivos, en los países endémicos de América Latina (2). Las complicaciones cardíacas y digestivas que la enfermedad genera, que requieren tratamientos de largo plazo o procedimientos quirúrgicos complejos, incluyendo la colocación de marcapasos o desfibriladores cardíacos implantables y los trasplantes de corazón, incrementan rápidamente los costos vinculados a la enfermedad (7).

En América Latina, la enfermedad de Chagas es considerada una de las enfermedades desatendidas más costosas (7). A través de un estudio reciente se estimó en 7,19 miles de millones de dólares por año el costo global de la enfermedad, superando a enfermedades como cáncer cervical, cáncer uterino, y también a otras enfermedades infecciosas como cólera y rotavirus. Sin embargo, mientras que las vacunas contra rotavirus y Virus del Papiloma Humano (destinada a prevenir el cáncer de cuello de útero) han sido incorporadas

al Programa Extendido de Inmunización de la OMS, se ha dedicado mucha menos atención al desarrollo de una vacuna para la Enfermedad de Chagas, aunque los costos globales de la enfermedad sean similares. En el mismo estudio, se estimó un costo anual de 383 dólares en cuidados de salud para un individuo con enfermedad de Chagas crónica en Latinoamérica, 1762 dólares en Europa y 2162 en EEUU, Canadá y Australia. En relación a la carga de enfermedad medida a través de AVAI o DALY¹, entre los 33 países incluidos en la estimación, Latinoamérica contiene a los tres primeros en carga por Enfermedad de Chagas en DALY entre los que se encuentran Argentina, junto con Brasil y México. Argentina ocupa el segundo lugar luego de Brasil con una media de 165226 AVAI (rango: 86.008–225700) (12).

1.2.2.1 PROGRAMAS DE CONTROL DE CHAGAS Y PREVENCIÓN DEL CHAGAS CONGÉNITO

Luego de un siglo de haber sido descripta por primera vez, la infección por *Trypanosoma cruzi* o enfermedad de Chagas continúa siendo un grave problema de salud pública en muchos países de América Latina (13). A pesar de que las actividades de control vectorial comenzaron en la década del 40, no fue hasta 1970 que la mayoría de los países implementaron Programas Nacionales de Control con el objeto de reducir la infestación domiciliar con el vector a niveles por debajo del riesgo de transmisión parasitaria (14). Argentina fue uno de los países que más tempranamente estableció un programa nacional de control y prevención de la Enfermedad de Chagas, en 1961 (13).

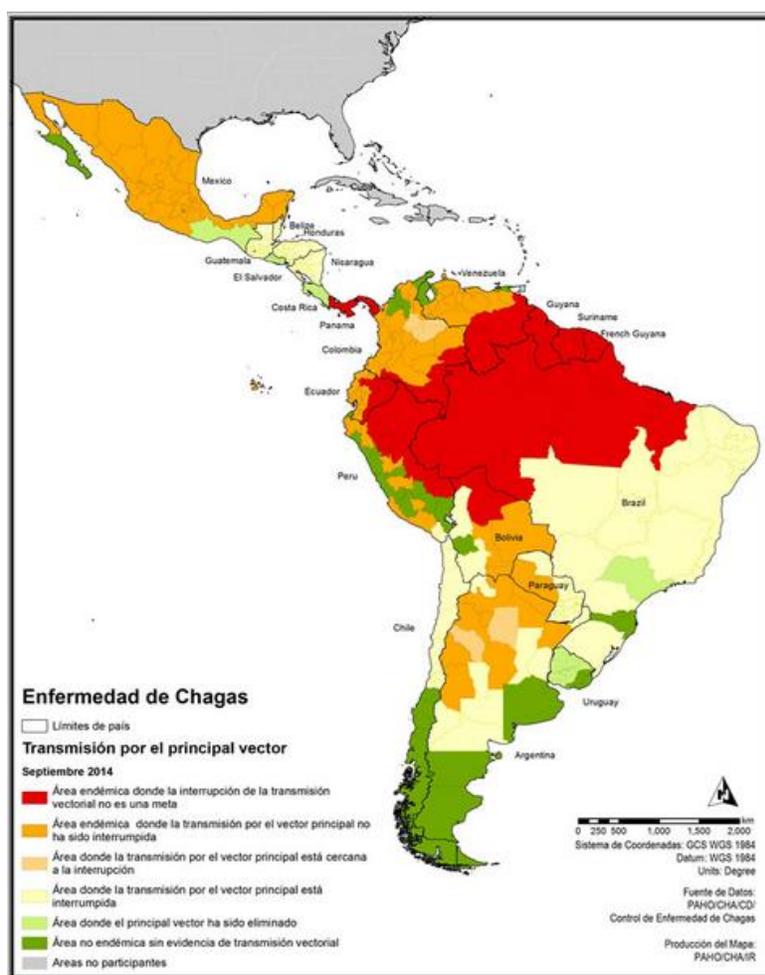
En los años 90, luego de que el Banco Mundial la considerara como la más seria de las enfermedades parasitarias de América Latina, los países endémicos con el apoyo de la OPS, decidieron establecer iniciativas regionales de cooperación técnica horizontal entre países endémicos, llamadas Iniciativas Subregionales de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas (Cevallos & Hernández, 2014). Estas iniciativas se han desarrollado en el Cono Sur (INCOSUR, 1992), América Central (IPCA; 1997), Países Andinos (IPA, 1998), Países Amazónicos (AMCHA, 2003) y México (2004) y han contribuido a mejorar la situación a través de la interrupción de la transmisión vectorial total o parcial, la eliminación de las especies alóctonas de vectores, la implementación del tamizaje universal de donantes de sangre y la detección y tratamiento de los casos congénitos, la reducción de la prevalencia en

¹ Disability Adjusted Life Years o Años de Vida Ajustados para Incapacidad: se definen como la suma de años potenciales de vida perdidos por mortalidad prematura y años de vida productiva perdidos por incapacidad

niños, la disminución de la morbilidad, la ampliación de la cobertura y mejora en la calidad del diagnóstico, el mejoramiento de la atención clínica y el tratamiento de las personas infectadas y enfermas (10,15,16).

Estos programas e iniciativas resultaron en la interrupción total de la transmisión de *T. cruzi* en Uruguay en 1997, en Chile en 1999 y en Brasil en 2006, y también en algunas zonas de Paraguay y Argentina (17). En los países de América central y México, en los que el vector responsable de la transmisión doméstica es *Rhodnius prolixus*, también se lograron avances importantes en la interrupción o disminución de la transmisión vectorial (16). El número de muertes por esta causa se redujo de 45.000 en la década de 1980, a 23.000 en la de 1990 y a 12.000 en el 2010 (10).

Figura 1. Mapa de la Interrupción de la Transmisión Vectorial en la región de las Américas (Departamento de Enfermedades comunicables y análisis de salud de la Organización Panamericana de la Salud, 2014).



En la Argentina, la tasa de infestación domiciliar promedio, que era del 30% en 1980, se redujo a 6,1 en 1992, 1,2% en 1998 y al 1% en el 2002, lo que equivale a una reducción del 98% en la infestación doméstica por el vector principal (2,13). Entre 1992 y 1999, el número

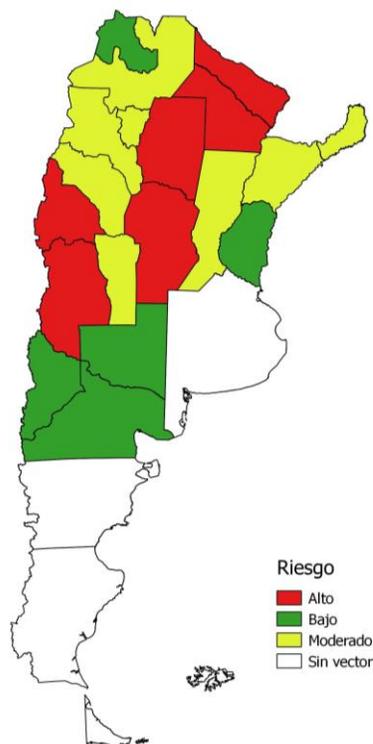
de controles de infección por *T. cruzi* en sangre donada aumentó de 200.000 en 1991 a cerca de 500.000 en 2000, alcanzando a todos los servicios públicos. Las acciones de intervención contra las vías de transmisión vectorial y transfusional de transmisión produjeron un descenso de la prevalencia de infección por *T. cruzi* que pudo evidenciarse en la disminución de la seroprevalencia en conscriptos al servicio militar de todo el país, de 5,8 en 1981 a 1,9 en 1993 (18). Además, se normatizó el control de la mujer embarazada y el seguimiento del hijo de mujer infectada, como así también el control de los donantes de órganos.

Sin embargo, a partir de 2000, debido a la disminución de las actividades de control del vector (la tasa anual de rociado de viviendas con insecticidas bajó de 140.000 viviendas en 1994 a menos de 65.000 entre 1998 y 2008) y a la baja cobertura de las acciones sostenidas de vigilancia (menos del 40% de las viviendas de área endémica), se observó una tendencia creciente en el número de casos agudos vectoriales. Todo ello como consecuencia de reducciones de presupuesto y de la capacidad operativa del programa por déficit de recursos humanos y materiales y una gestión inadecuada (13).

Actualmente, el escenario nacional de la enfermedad de Chagas (19) es el siguiente (Figura 2):

- *Situación de alto riesgo para la transmisión vectorial:* Las provincias de Chaco, Formosa, Santiago del Estero, San Juan, Mendoza y Córdoba presentan una re-emergencia de la transmisión vectorial de Chagas debido a un aumento de la infestación domiciliar y a una alta seroprevalencia en grupos vulnerables.
- *Situación de riesgo moderado para la transmisión vectorial:* Las provincias de Catamarca, Corrientes, La Rioja, Misiones, Santa Fe, San Luis, Salta, y Tucumán, muestran una situación de riesgo intermedio con un índice de re-infestación mayor al 5% en algunos departamentos, e insuficiente cobertura de vigilancia en algunos casos.
- *Situación de bajo riesgo para la transmisión vectorial:* Las provincias de Jujuy, Entre Ríos, La Pampa, Neuquén y Río Negro lograron certificar la interrupción de la transmisión vectorial.
- *Situación de riesgo universal:* Las 24 jurisdicciones poseen riesgo de transmisión congénita derivado de las migraciones internas e internacionales de países vecinos con elevada endemidad.

Figura 2. Mapa de riesgo de la transmisión vectorial en la Argentina. (Elaboración propia a partir de 19)



En 2009, la prevalencia media de infección por *T. cruzi* en niños menores de 14 años fue de 1,5% (19).

El Programa Nacional de Chagas (PNCh) del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina, estableció en el año 2010 el plan 2011-2016 para el Control de la Enfermedad de Chagas en la Argentina (19), que establece como sus objetivos generales 1) interrumpir la transmisión del *Trypanosoma cruzi* 2) reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad de Chagas y su impacto socioeconómico.

Entre los objetivos específicos, se encuentran:

- Alcanzar y sostener la interrupción de la transmisión vectorial del *T. cruzi* a través de la eliminación o reducción del vector en domicilio y peridomicilio.
- Sostener la interrupción de la transmisión por transfusión y transplantes.
- Optimizar el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la infección congénita.
- Optimizar el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la infección aguda y crónica.
- Desarrollar y sostener estrategias generales y transversales a todo el programa.

La transmisión vertical de *T. cruzi* ha aumentado en los últimos años su importancia relativa a medida que la transmisión vectorial y transfusional han sido crecientemente controladas (20). El número de casos de Chagas Congénito ha sido estimado en 14385 por año en América Latina, entre 66 y 638 casos por año en los Estados Unidos y entre 20 y 183 por año en Europa. En Argentina, para 2006, se estimaba que se producían 1800 casos anualmente (11,21,22).

En 2004, la OPS focalizó su atención en la transmisión congénita del Chagas, y enfatizó el hecho de que en aquellas regiones en las que existían logros o avances en el control vectorial y transfusional de la transmisión, el Chagas congénito era un problema de salud pública porque constituía la forma principal y más persistente de la parasitosis. Así, recomendó que cada país endémico elaborara un protocolo dirigido hacia la detección precoz y el tratamiento específico de los casos detectados, acorde a las capacidades de los servicios de salud locales y a las situaciones epidemiológicas particulares. Recomendó también que la Enfermedad de Chagas fuera incorporada en el Sistema de Información Perinatal (SIP) del Centro Latinoamericano de Perinatología y Salud Reproductiva (CLAP/SMR). El Chagas congénito es actualmente parte del formulario electrónico del carnet perinatal del CLAP/SMR (6).

La seroprevalencia de infección por *T. cruzi* en embarazadas en el país fue de 6,8 % en 2000 (19). Los datos disponibles a partir de la implementación de la vigilancia de los controles de embarazo a través del SIVILA (Sistema de Vigilancia por laboratorio) muestran que la seroprevalencia de Chagas entre embarazadas se encuentra entre 6,61% y 3,13%. Sin embargo, considerando que la cantidad de controles notificados creció en un orden de magnitud entre el 2008 y el 2013, la información más representativa pareciera ser la correspondiente a los últimos años, lo que indicaría que este porcentaje se encuentra entre el 3 y el 4% (Tabla 2).

Tabla 2. Seroprevalencia en embarazadas por año. Fuente: SIVILA-SNVS

| Año | Controles de embarazo positivos | Controles realizados | % seroprevalencia (IC 95%) |
|------|---------------------------------|----------------------|----------------------------|
| 2008 | 1147 | 20056 | 5,72 (5,41-6,05) |
| 2009 | 4523 | 68437 | 6,61 (6,43-6,80) |
| 2010 | 6103 | 113231 | 5,39 (5,26-5,52) |
| 2011 | 6955 | 174058 | 4,00 (3,90-4,09) |
| 2012 | 7589 | 232865 | 3,26 (3,19-3,33) |
| 2013 | 8136 | 259886 | 3,13 (3,06-6,03) |

Sin embargo, sólo una pequeña proporción de los recién nacidos vivos (NV) de madre infectada contrae efectivamente la infección. Una revisión reciente indica que la tasa de transmisión global de Chagas congénito en mujeres con serología positiva es del 4,7% (8). En la Argentina, esta tasa se ha estimado en 4,53% para el periodo 2010-2011-2012 (23). Suele creerse que en los países endémicos las tasas de transmisión congénita son muy variables de acuerdo a las regiones geográficas, con valores entre 0,7% y 18,2% (3,22). Sin embargo, es difícil aseverar que este fenómeno realmente ocurra, debido a la gran heterogeneidad metodológica entre las diferentes estimaciones. En Argentina, diferentes estudios aportan datos muy diversos: entre 1970-1980 se describió una mediana de incidencia del 2,5%, con un rango del 0,7% al 10,4%, otros estudios estimaron una incidencia de transmisión en la región del noroeste de 4,0% en Jujuy, 6,7% en Tucumán, en jurisdicciones del centro se estimó una tasa de 2,6% para Santa Fe, y 5,3% en la Ciudad de Buenos Aires. En 6 provincias del área endémica Argentina, se detectó un 2,9% de casos congénitos entre 2.357 bebés de madres infectadas por *T. cruzi* en 1997, con un rango que iba del 0,5% en Formosa al 5,6% en La Rioja (20). En Argentina, para el año 2009, se estimaban 1300 casos de Chagas congénito (19).

En relación a las estrategias para interrumpir la cadena de transmisión vertical del Chagas, hay estudios que sugieren que el tratamiento de mujeres jóvenes en edad reproductiva puede ser una herramienta para prevenir la transmisión congénita (24), ya que una vez que se ha producido el embarazo, no es posible adoptar medidas terapéuticas que impidan la transmisión vertical de *T. cruzi*. Sin embargo, la infección en el embarazo puede ser detectada precozmente de manera de incorporar a la madre y su hijo en el sistema de atención médica, para garantizar el acceso al diagnóstico del niño e implementar el tratamiento indicado si fuera necesario, con una eficacia cercana al 100% (20). Para ello, es esencial testear a todas las mujeres embarazadas que vivan o hayan vivido en países endémicos. Todos los niños nacidos de madres con serología positiva, deberían ser testeados no sólo durante el primer mes de vida sino también a los 6 y 12 meses de edad, dado que el diagnóstico se realiza a través de la identificación del parásito en sangre antes de los 6 meses de edad, o a través de técnicas serológicas a partir de los 10 meses de edad (22).

Otras estrategias que permitirían interrumpir la cadena de transmisión incluyen la indicación de tratamiento a la madre, luego de finalizado el periodo de lactancia, y el diagnóstico y tratamiento de los otros hijos de esa madre.

1.2.3 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS Y CHAGAS CONGÉNITO

La enfermedad de Chagas tiene por lo general, dos fases sucesivas, aguda y crónica. La fase aguda dura entre 6 y 8 semanas y es asintomática en el 90% de los casos. En el 10% restante se manifiesta como un cuadro inespecífico de baja severidad (3). En el 1% de los casos, en general en pacientes inmunosuprimidos o receptores de órganos, la fase aguda puede presentarse de manera más grave, con manifestaciones como miocarditis aguda, derrame pericárdico y/o meningoencefalitis, en general (7).

Una vez superada la fase aguda, la mayoría de las personas infectadas recuperan un estado de aparente buena salud, en el cual no se evidencia daño orgánico por los métodos corrientes ni por el examen clínico. En esta etapa la infección sólo puede verificarse por tests serológicos o parasitológicos. Esta forma de la fase crónica de la enfermedad se denominaba anteriormente “forma indeterminada” pero actualmente se la denomina “Forma crónica sin patología demostrada”. La mayor parte de los individuos permanece en este estado de por vida, sin embargo, un porcentaje que varía entre el 20 y el 40% de los individuos afectados desarrolla luego de varios años (entre 10 y 30) lesiones irreversibles de diferente gravedad que afectan diversos órganos, principalmente el corazón y el sistema digestivo, como insuficiencia cardíaca crónica y muerte súbita. La cardiopatía chagásica crónica es la manifestación más grave de esta fase de la enfermedad y consiste en una miocarditis crónica o una inflamación progresiva, que con el tiempo conduce a un cuadro de fibrosis miocárdica, que puede desencadenar espontáneamente arritmia ventricular y muerte súbita. Las manifestaciones gastrointestinales son menos frecuentes y menos graves que las alteraciones cardíacas, pero afectan en gran medida la calidad de vida de quienes las padecen. Se producen como consecuencia de una lesión del sistema nervioso entérico causada por la infección por *T. cruzi*. La manifestación más frecuente es el megacolon chagásico, que provoca entre los principales síntomas estreñimiento crónico y dolor abdominal. En los casos avanzados puede provocar obstrucción debido a la formación de vólvulos, y en caso de complicación, septicemia y muerte (2,3).

El Chagas congénito es una infección aguda cuya severidad depende del nivel de parasitemia del feto y varía enormemente entre infecciones fatales hasta casos asintomáticos. En los casos más graves, se manifiesta antes del nacimiento como aborto o muerte fetal. En los niños nacidos vivos, las manifestaciones clínicas pueden estar presentes al nacimiento (bajo peso al nacer, bajo índice de Apgar y prematuridad) o aparecer a los pocos días (fiebre, hepatoesplenomegalia, síndrome torácico agudo, grave afectación del estado general, etc) (3). Son frecuentes el distrés respiratorio, asociado a la inmadurez de la función pulmonar en niños prematuros y/o la neumonitis asociada con parasitismo en la pared alveolar. Son comunes también la hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia. En los casos severos, puede haber uno o más órganos afectados, más comúnmente el cerebro (meningoencefalitis) y/o el corazón (miocarditis aguda con cardiomegalia y arritmias). Las tasas de mortalidad publicadas son de aproximadamente el 5%, principalmente debido a miocarditis y meningoencefalitis (6).

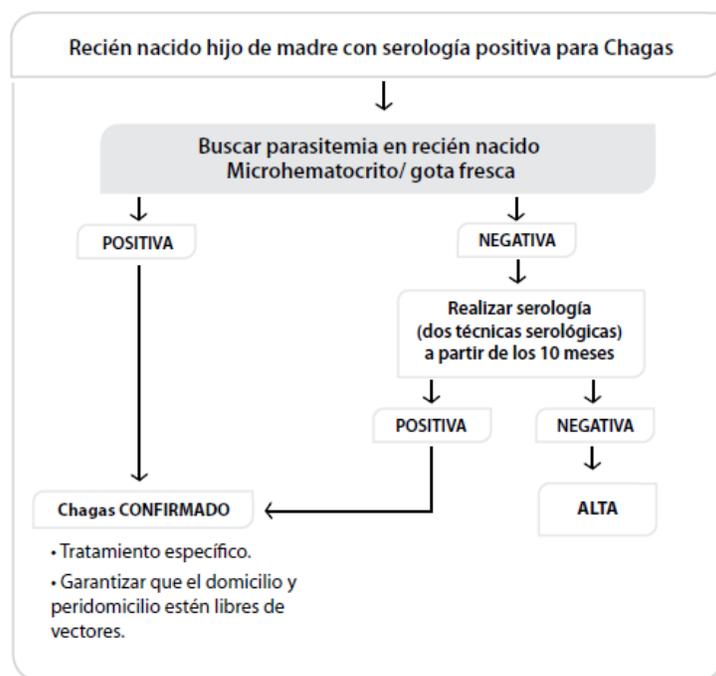
Si la infección inicial pasa desapercibida y no es tratada, los niños entran en una fase crónica sin síntomas y algunos de ellos desarrollan la fase crónica de la enfermedad con las manifestaciones cardíacas y gastrointestinales antes descriptas.

El diagnóstico del Chagas congénito se realiza a través de métodos parasitológicos directos o métodos serológicos. Todos los niños nacidos de madres con serología positiva para Chagas, deben ser estudiados por métodos parasitológicos al momento del nacimiento. Las técnicas más frecuentemente usadas para el diagnóstico directo son: micrométodo con capilares, Microtubo y Método de Strout. Todos ellos se basan en la separación de los componentes de la sangre, para luego observar al microscopio la fase en la que pueden encontrarse los tripomastigotes. La muestra se examina a través del microscopio óptico. En todos los casos el diagnóstico positivo resulta de la visualización de formas móviles del parásito.

Si el resultado de la parasitemia es positivo, se procede al tratamiento específico. Si el resultado es negativo, la infección no se descarta y el niño deberá continuarse estudiando por técnicas serológicas, a partir de los 10 meses de edad, para confirmar o descartar el diagnóstico. Los métodos serológicos antes de los 10 meses carecen de valor diagnóstico debido a que podrían detectar anticuerpos maternos.

Las técnicas serológicas disponibles son Hemaglutinación (HAI), ELISA e Inmofluorescencia Indirecta (IFI), y la indicación actual es realizar dos pruebas simultáneamente (5).

Figura 3. Algoritmo de diagnóstico para los niños en riesgo de padecer Chagas Congénito (Dirección de Epidemiología y Dirección de Enfermedades transmitidas por vectores, 2010)



1.2.4 TRATAMIENTO DEL CHAGAS CONGÉNITO

Los fármacos disponibles para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas son dos: Nifurtimox (Nftx) y Benznidazol (Bz), y su actividad anti-*T. cruzi* fue descubierta empíricamente hace más de 3 décadas (3). Durante muchos años, la hipótesis de que el Chagas tenía un origen autoinmune, sumado al hecho de que se trata de una enfermedad olvidada (“neglected diseases”) ha limitado la investigación básica y el desarrollo de drogas antiparasitarias más efectivas, y sobre todo, ha llevado a la falla del tratamiento de la mayoría de los pacientes crónicos adultos (25).

Actualmente, el tratamiento antiparasitario involucra entre sus objetivos: 1) la eliminación del parásito en los individuos infectados, 2) la disminución de las chances de desarrollar la enfermedad y 3) la interrupción de la cadena de transmisión del *T. cruzi*. Sin embargo, su uso

no está indicado universalmente y aún permanecen muchos interrogantes en relación a su eficacia.

La tabla 3 resume el conocimiento actual en relación con el tratamiento antiparasitario de la infección. El tratamiento etiológico con las drogas disponibles no está recomendado en gestantes, dado que no son bien conocidos los posibles efectos teratogénicos (3,24). Por otra parte, el consenso actual, basado en el conocimiento más reciente sobre la enfermedad indica que todo niño infecto de *T. cruzi* debe ser tratado (26). El tratamiento del Chagas congénito en general produce una buena repuesta terapéutica, con índices de curación cercanos al 100%. Ambos fármacos, nifurtimox y benznidazol, son activos en la fase aguda, y ayudan a controlar la enfermedad y disminuir la probabilidad de paso a la cronicidad (3).

Una de las limitaciones del tratamiento antiparasitario es la alta tasa de efectos adversos asociados, lo que tradicionalmente desalentó su uso. Las reacciones adversas, que se presentan en el 40% de los pacientes tratados con benznidazol y en el 61% de los tratados con nifurtimox, constituyen una causa frecuente de suspensión del tratamiento (3). Sin embargo, estos efectos son más frecuentes en adolescentes y adultos que en niños y bebés. En neonatos y niños de hasta 4 años de edad, la tolerancia al tratamiento es excelente, lo que constituye otro motivo para estimular la detección y el tratamiento precoz de los casos congénitos (26).

Por otra parte, en adultos aún no existe evidencia concluyente respecto de la eficacia del tratamiento en prevenir la progresión de la enfermedad.

El criterio de curación hasta el momento es la negativización parasitológica (eficacia) y serológica en dos controles sucesivos postratamiento. Sin embargo, mientras la negativización serológica es tardía, la parasitemia suele negativizarse tempranamente entre las 2 y 3 primeras semanas luego de iniciado el mismo (27).

Tabla 3. Indicación del tratamiento contra *Trypanosoma cruzi* en relación con la información disponible (Traducido de 26).

| Indicación | Droga | Eficacia | Tiempo transcurrido | Falla de tratamiento | Observaciones |
|--|--------------|---------------|---------------------|----------------------|---|
| Fase Aguda | Bz, Nftx | 65 - 100% | 8 meses o más | 5% | Seguimiento a mediano plazo para evaluar la eficacia |
| Transmisión vectorial | | | | | Buena tolerancia |
| Transmisión congénita | | | | | |
| Fase crónica temprana (niños) | Bz | 50 - 70% | 3 - 15 años | 5% | La mayoría de los casos en niños menores de 12 años Necesidad de seguimiento a largo plazo para evaluar eficacia Buena Tolerancia Diferente respuesta en distintos linajes de <i>T. cruzi</i> Resistencia a algunos clones |
| Fase crónica tardía (adultos, sin patología demostrada o con patología cardíaca, digestiva u otra) | Bz, Nftx | 30% | >20 años | 10% | Necesidad de seguimiento a largo plazo para evaluar eficacia Efectos secundarios frecuente La eficacia en prevenir la evolución de la enfermedad esta siendo investigada Tolerancia moderada a mala Diferente respuesta en distintos linajes de <i>T. cruzi</i> Resistencia a algunos clones |
| Embarazadas | No aplicable | No aplicable | No aplicable | No aplicable | Actualmente no recomendado Algunos tratamientos accidentales o necesarios durante el embarazo no produjeron daños en el niño |
| Inmunocomprometidos (personas con HIV, transplantados, etc) | Bz, Nftx | No disponible | No disponible | <5% | El tratamiento aborta formas severas de reactivación como meningoencefalitis, miocarditis, panciculitis, etc. Buena respuesta Eficacia profiláctica en investigación |
| Accidentes | Bz, Nftx | No aplicable | No aplicable | No aplicable | 10 a 15 días de tratamiento inmediatamente después del accidente evita la infección. |

1.3 EL SISTEMA DE SALUD EN LA ARGENTINA

El sistema de Salud en la Argentina está compuesto por tres subsectores con un alto nivel de fragmentación: público, de seguridad social y privado.

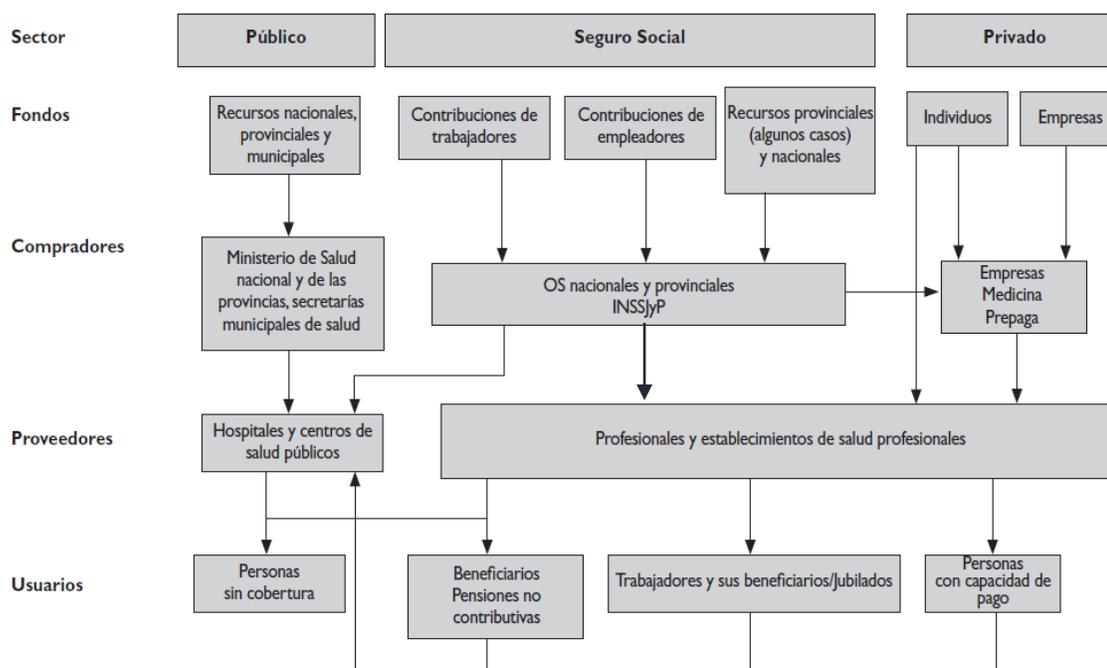
El sector público está conformado por la red de hospitales y centros de salud públicos que de manera totalmente gratuita, satisfacen la demanda de toda persona que lo solicite, fundamentalmente personas sin servicio de seguro social y sin capacidad de pago. Ese sector se financia con recursos fiscales, aunque ocasionalmente percibe pagos del subsistema de la seguridad social por la atención de sus afiliados.

El subsector de la seguridad social está estructurado en torno a las Obras Sociales (OS), que prestan servicio a los asalariados, sus familias, jubilados y pensionados. Las OS se organizan

en torno a las ramas de actividad de los trabajadores. Existen también OS en cada provincia que cubren a los empleados públicos de esa jurisdicción. El INSSJyP cubre las necesidades de los jubilados y pensionados. Las obras sociales se financian con los aportes de los trabajadores y de las patronales. Los prestadores usualmente son establecimientos privados con los que operan a través de contratos.

El sector privado lo integran profesionales y establecimientos de la salud y que atienden a demandantes individuales, a beneficiarios de las OS y de los seguros privados. También incluye a las denominadas Empresas de Medicina Prepaga, que se financian con los aportes de los individuos y/o empresas.

Figura 4. Estructura del Sistema de Salud de la Argentina (28)



OS: Obras sociales. INSSJyP: Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados.

1.3.1 LOS SISTEMAS DE INFORMACIÓN PARA LAS INFECCIONES PERINATALES EN ARGENTINA

La fragmentación no es una característica exclusiva del Sistema Asistencial de Salud de la Argentina. Existe una lógica fragmentaria que atraviesa tanto a la práctica médica, como también a los Organismos e Instituciones que se ocupan de la gestión en Salud Pública. Estos organismos están organizados en general en Direcciones o Programas cuya existencia,

funciones y área de incumbencia responden a diversos factores e intereses, no siempre vinculados a la búsqueda de mayor eficiencia: disponibilidad de financiamiento internacional específico para determinado fin, iniciativas regionales de diversa índole, decisiones políticas, decisiones técnicas basadas en un análisis de situación, demandas sociales, herencia, entre otros. Esta fragmentación da como resultado que existan diversos actores involucrados en la gestión de los mismos problemas de salud: las incumbencias se solapan. Si bien la multiplicidad de actores no implica necesariamente fragmentación y desarticulación, cuando hay muchos responsables sin definiciones comunes y sin un esquema explícito y coordinado de responsabilidades y tareas, el trabajo se torna ineficiente y los esfuerzos muchas veces se contraponen.

Esta fragmentación se torna particularmente evidente en los sistemas de registro e información, ya que conforme aumenta la cantidad de actores intervinientes en la gestión de un problema de salud, cada uno con su perspectiva en torno al mismo, se multiplican, con diferentes propósitos y formatos, los sistemas de información. Este fenómeno va en detrimento de la calidad de la información recopilada, debido a que los encargados de completar y remitir la información para los múltiples sistemas suelen ser los mismos agentes provinciales y locales, que evalúan negativamente esta superposición de pedidos de información desde la autoridad sanitaria nacional y que por lo común, no disponen de tiempo ni personal específico dedicado a estas tareas.

En relación a las infecciones de transmisión vertical, existen en el Ministerio de Salud de la Nación diversos sectores involucrados en el control y la prevención de las enfermedades de transmisión perinatal, entre los cuales se pueden listar:

- La Dirección de Epidemiología, dentro de la cual se encuentra el área de Vigilancia de la Salud
- La Dirección de Maternidad e Infancia
- La Dirección de Vectores, de la que depende el Programa Nacional de Chagas
- La Dirección de Sida e ITS.

En paralelo, existen actualmente dos sistemas oficiales con alcance nacional que recopilan información sobre transmisión vertical de Chagas, aunque con distintos objetivos: el SNVS (Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, gestionado desde la Dirección de

Epidemiología) y el SIP (Sistema de Información Perinatal, gestionado por la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia).

1.3.2 EL SISTEMA INFORMÁTICO PERINATAL

El SIP, cuyas primeras experiencias datan del año 1982, fue desarrollado en el CLAP-SMR OPS/OMS. Está dedicado específicamente a la salud de las madres y los niños, desde el comienzo del embarazo, hasta el parto y el puerperio. Es una herramienta para la toma de decisiones y el mejoramiento de las prácticas de salud dirigidas a dichos grupos y etapas. Comprende recursos como: la Historia Clínica Perinatal, el Carnet Perinatal, los programas de computación, el Partograma y los formularios complementarios para el registro de los embarazos de riesgo.

El SIP fue incorporado por la Dirección Nacional de Salud Materno Infantil a las Normas y/o Guías Nacionales y Provinciales de la actividad. En efecto, el Programa Materno Infantil de la Nación adquirió y distribuyó equipamiento e insumos de computación, y promovió la capacitación para el empleo de los distintos instrumentos implicados (29).

Los actuales indicadores de salud materna perinatal y las perspectivas de desarrollo sanitario del país encuentran en el SIP una herramienta para conocer la realidad asistencial del embarazo, el parto, el puerperio y el recién nacido que complementan la información brindada por las Estadísticas Vitales que surge de certificados de nacimiento y defunción, recopiladas y publicadas por la Dirección Nacional de estadísticas e Información en Salud.

Una dificultad del sistema ha sido la demora en la circulación de la información desde las maternidades a los niveles centrales (el SIP no es un software online sino que local, se encuentra instalado en cada computadora). Como aporte a la solución de este problema se ha desarrollado en 2009 el módulo para transmisión de datos vía web (proyecto SIP en Red). Aunque este módulo aún está en fase de implementación (30).

Actualmente, el SIP se encuentra presente en las 24 jurisdicciones del país en las que se ha implementado exclusivamente en maternidades del subsector público de salud. La cobertura en el año 2010 era del 21% de los NV del sector público, y esta aumentó al 38% en 2011 y al 52% en 2012.

1.3.3 LA VIGILANCIA DE LA SALUD

Desde la perspectiva tradicional, la vigilancia es una función esencial de la salud pública y consiste en la recolección sistemática, el análisis y la difusión de información relevante y de calidad, proveniente de diversas fuentes, para la acción de distintos actores sociales.

Los usos de la vigilancia son múltiples y diversos, pero pueden englobarse en dos grupos: Seguimiento de los casos y Acciones en Salud Pública (Tabla 4).

Tabla 4. Usos de la vigilancia en Salud Pública

| Seguimiento de los eventos | Acciones en Salud Pública |
|--|---|
| Estimar la magnitud de los eventos | Investigar e implementar acciones de control de enfermedades y riesgos. |
| Detectar cambios en la ocurrencia y distribución de enfermedades | Planificar los servicios y disposición de recursos |
| Identificar, cuantificar y monitorear las tendencias en el proceso salud-enfermedad-atención | Evaluar las medidas de prevención y control |
| Observar cambios en la ocurrencia de los agentes, reservorios y vectores. | Garantizar el acceso a la salud de la población en riesgo |
| Detectar cambios en las prácticas de Salud | |
| Identificar la población en riesgo y las inequidades en salud. | |

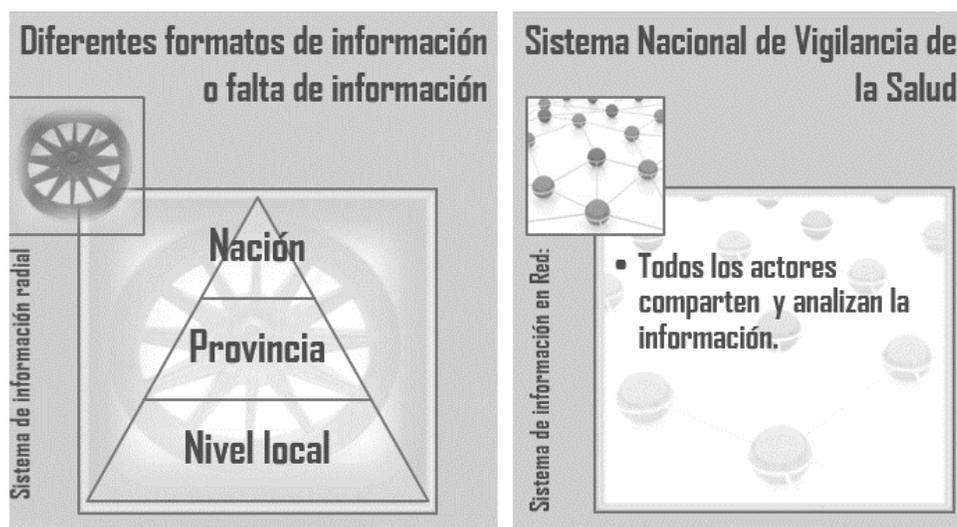
1.3.4 LA VIGILANCIA DE LA SALUD EN LA ARGENTINA

En Argentina, en el año 1960, se sancionó la ley N° 15465 de “Régimen legal de las enfermedades de notificación obligatoria”, que establece la obligatoriedad de la notificación de una nómina de eventos de importancia para la salud pública. La ley establece además que son sujetos de dicha obligación todos los médicos, laboratoristas y veterinarios que se desempeñen en la asistencia o diagnóstico de pacientes, en cualquier subsector de salud, de cualquier parte del país. Incluso impone sanciones al incumplimiento de esta norma, que incluyen multas, amonestaciones o hasta la suspensión de la matrícula por un período de 1 a 3 meses. Sin embargo, en la Argentina no existe ningún organismo que tenga la facultad de controlar el cumplimiento de la ley, por lo que en la práctica, y a pesar de que existe incumplimiento, no se aplican ninguna de estas sanciones.

En el año 1979 un decreto del poder ejecutivo nacional facultó al entonces Ministerio de Bienestar Social- Secretaría de Estado de Salud, a actualizar periódicamente las Normas de procedimiento para la Vigilancia y Control de las Enfermedades de Notificación Obligatoria (ENOs). Desde ese entonces, la nómina de ENOs y la normativa para vigilancia ha sufrido sucesivas modificaciones, que son publicadas en el Manual de Normas para la Vigilancia y Control de las Enfermedades de Notificación Obligatoria, cuya última actualización data del año 2007 y que se encuentra actualmente en revisión.

Desde 2002, la vigilancia de la salud se instrumenta en la Argentina a través de un sistema de información montado en internet, denominado Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS). Este sistema fue concebido con la intención de promover un cambio de paradigma en relación con el anterior modelo de sistema vigilancia, modelo radial o de “rueda de carro”, en el que la información se genera en los niveles locales, y fluye en un único sentido hacia los niveles centrales, que son los únicos que pueden analizarla y difundirla.

Figura 5. Paradigmas en relación a los modelos de sistemas de información utilizados en vigilancia. Elaboración del Área de Vigilancia de la Salud, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.



El SNVS en cambio, pretende constituir una red de actores que aportan, visualizan y analizan información epidemiológica relevante para realizar acciones de control y prevención y tomar decisiones en salud. En ese sentido, y con los resguardos obvios que amerita la protección de datos personales², el sistema fomenta la democratización en el acceso a la información epidemiológica. El otro cambio importante que pretendió lograrse con la creación del SNVS

² La posibilidad de acceder a los datos nominales de las personas está restringida a un conjunto de usuarios limitados en cada caso, que son los que tienen responsabilidad directa sobre ese caso.

fue el establecimiento de un instrumento único y oficial de recopilación de la información epidemiológica que reemplazara los múltiples e informales métodos de recolección utilizados por los diversos programas para los eventos de sus interés (planillas Excel, planillas papel, sistemas propios, etc).

El SNVS está constituido por diversos módulos, que fueron concebidos para responder a distintas estrategias de vigilancia y necesidades de información: Módulo de Vigilancia Clínica (C2), Módulo de Vigilancia por Laboratorio (SIVILA), Módulo del Programa de Tuberculosis, Módulo de Unidades Centinela (UC) para Eventos seleccionados. Este trabajo se focalizará en la información recopilada por el módulo SIVILA del SNVS, de vigilancia universal.

Todos los módulos del SNVS son accedidos ingresando a la página on-line, a través de un usuario y contraseña. Los usuarios están configurados de manera de tener diferentes permisos para visualizar e ingresar o modificar información, dependiendo de su función, localización geográfica, del nivel en el que encuentran, y del/los eventos a su cargo. Todos los usuarios tienen posibilidad de visualizar y analizar información on-line, incluso los usuarios de notificación. Cuando se realiza una notificación de un evento que se encuentra bajo sistema de alertas, el sistema dispara automáticamente un mensaje de correo con información mínima sobre el caso, que es enviado a varios destinatarios involucrados en la prevención y control, entre los que se encuentran: el referente epidemiológico municipal, provincial y nacional, el referente del programa de control (si existiera para esa patología) municipal, provincial y nacional y el referente de diagnóstico nacional. Estas funcionalidades tienen por objeto posibilitar que el sistema sea una herramienta de comunicación entre los actores involucrados en la prevención y control de ENOs y que aporte la información necesaria requerida en cada caso, de manera oportuna y de calidad.

1.3.5 MÓDULO DE VIGILANCIA CLÍNICA

Este módulo es el más antiguo y data del año 2002. En él se recopilan todas las notificaciones de sospechas clínicas realizadas por los médicos de cualquier nivel de atención y cualquier subsector.

El circuito de la información es el siguiente: los médicos registran en las planillas de consulta “C1” o en los libros de guardia los motivos de consulta de los pacientes. Luego esta información es centralizada a nivel del establecimiento o del municipio³ por un “gestor del consolidado de la información” que recopila estas planillas y condensa la información de las ENOs a una planilla “C2”, que posteriormente incorpora al SNVS online, a través de un usuario del módulo C2. El trabajo del “gestor del consolidado de la información” es muy importante porque para recopilar la información correcta debe conocer perfectamente la nómina de las ENOs y los sinónimos diagnósticos frecuentemente usados por los médicos y entender la caligrafía de los profesionales. Contrariamente a lo que se esperaría, en general la persona encargada de desarrollar esta función no tiene ninguna formación específica en el área de la salud, por lo que este paso constituye un eslabón crítico que afecta tanto la calidad de la información de la vigilancia clínica como su oportunidad.

En relación a la cobertura, en términos de establecimientos de salud que notifican al C2, la realidad es muy heterogénea entre las provincias argentinas. De manera global, en lo que va de 2014, 7361 establecimientos de salud notificaron al C2-SNVS la mayor parte de ellos pertenecientes al subsector Público (31) .

1.3.6 MÓDULO DE VIGILANCIA POR LABORATORIO

El módulo SIVILA del SNVS comenzó a implementarse gradualmente a partir del año 2007, pero no fue hasta el año 2009, con las epidemias de Dengue y de Influenza H1N1, que se comenzó a usar de manera masiva en todas las provincias.

Está diseñado para recopilar todas las notificaciones de muestras de laboratorio para diagnóstico humano, ambiental, veterinario y bromatológico.

A diferencia de C2, el circuito de notificación de SIVILA está casi completamente descentralizado: cada laboratorio notificador está equipado con un PC con conexión a internet y cuenta con un usuario del SIVILA-SNVS. Son los mismos profesionales o técnicos de laboratorio los que registran los casos directamente en el sistema online, sin intermediarios, lo que redundo en una mejor oportunidad y calidad de la información. Persisten pocas las provincias o municipios donde la información se recopila en formato

³ El nivel de descentralización es heterogéneo en los diversos departamentos de la Argentina.

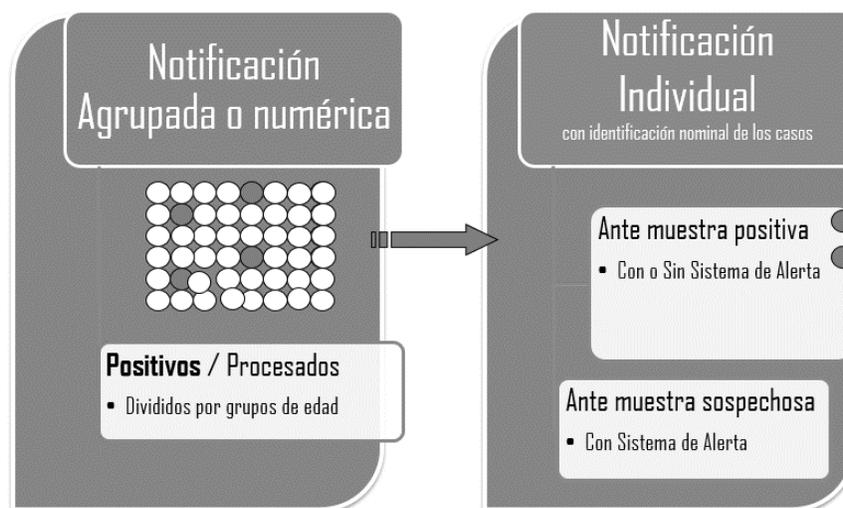
papel (en una planilla llamada L2) y luego es ingresada al sistema por el referente SIVILA provincial.

Al igual que en el módulo clínico, la sección de notificación del SIVILA está estructurada en dos tipos de modalidades: notificación agrupada numérica y notificación individual, y su uso asignado a diferentes eventos (Figura 6).

La notificación *agrupada* consiste en informar por semana epidemiológica (SE) y grupo etario, los pacientes estudiados y positivos para un determinado evento.

La notificación *nominal*, en cambio, implica la apertura de una ficha individual, que representa la historia laboratorial del caso. En ella se consignan: Datos de Identificación, Antecedentes epidemiológicos y Estudios (tantos como sea necesario). Los estudios en una misma ficha pueden corresponder a distintos eventos y cada uno comprende tipo y características de las muestras a analizar, pruebas y resultados.

Figura 6. Esquema de las modalidades de notificación en el SIVILA



Existe la posibilidad de derivar cada estudio cargado en una ficha individual a otro/s establecimiento/s (siempre que sean usuarios de SIVILA), para que participe en el diagnóstico de ese caso, incorporando un nuevo estudio. Usualmente se trata de un laboratorio de mayor complejidad o de referencia para esa patología, pero también existe la posibilidad de derivar el estudio para “seguimiento” a cualquier otro establecimiento de igual o menor complejidad. Esta función permite que el sistema funcione como una herramienta de comunicación entre efectores, contribuye a la referencia y contrarreferencia, y posibilita el seguimiento de los casos.

En relación con la cobertura del SIVILA, en el 2013 hubo 629 establecimientos que notificaron fichas individuales en el SIVILA. Es difícil establecer cuál es el denominador al cuál se debe relacionar ese número, ya que el mismo depende de las capacidades diagnósticas de cada establecimiento y de la existencia de casos. Por otra parte, en el año 201, 521 establecimientos notificaron un total de 361173, lo que representa el 48% de los nacidos vivos del año 2012. Cabe destacar que la mayoría de los establecimientos que notifican información en el SIVILA pertenecen al subsector público salud público, en el que ocurren el 54% de los partos de la Argentina (32).

1.3.7 LA VIGILANCIA DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DE CHAGAS EN ARGENTINA

La vigilancia de la transmisión vertical de Chagas en la Argentina no sólo está establecida por la Ley N° 15465 de “Régimen legal de las enfermedades de notificación obligatoria”, sino también por otras dos Leyes Nacionales:

- La Ley 26281, de “Prevención y Control de Chagas”, sancionada en el año 2007, que establece en su Art. 4^o: “Es obligatoria la realización y la notificación de las pruebas diagnósticas establecidas según Normas Técnicas del Ministerio de Salud, en toda mujer embarazada, en los recién nacidos, hijos de madres infectadas, hasta el primer año de vida y en el resto de los hijos...”.
- La ley 26279, de “Pesquisa Neonatal”, también sancionada en el 2007, establece en el Art. 1 que “A todo niño/a al nacer en la República Argentina se le practicarán las determinaciones para la detección y posterior tratamiento de fenilcetonuria, hipotiroidismo neonatal, fibrosis quística, galactocemia, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, retinopatía del prematuro, **chagas** y sífilis; siendo obligatoria su realización y seguimiento en todos los establecimientos públicos de gestión estatal o de la seguridad social y privados de la República en los que se atiendan partos y/o a recién nacidos/as.

Según el Manual de Normas para la vigilancia y control de enfermedades transmisibles, se considera **Caso Sospechoso de Chagas Congénito** a todo niño menor de 18 meses hijo de madre con serología positiva para Chagas y **Caso confirmado de Chagas en embarazada** a toda embarazada con serología positiva por una dupla de técnicas serológicas (33).

La vigilancia del Chagas y de las otras infecciones de transmisión vertical a través de SNVS, está normatizada del siguiente modo:

Notificación clínica:

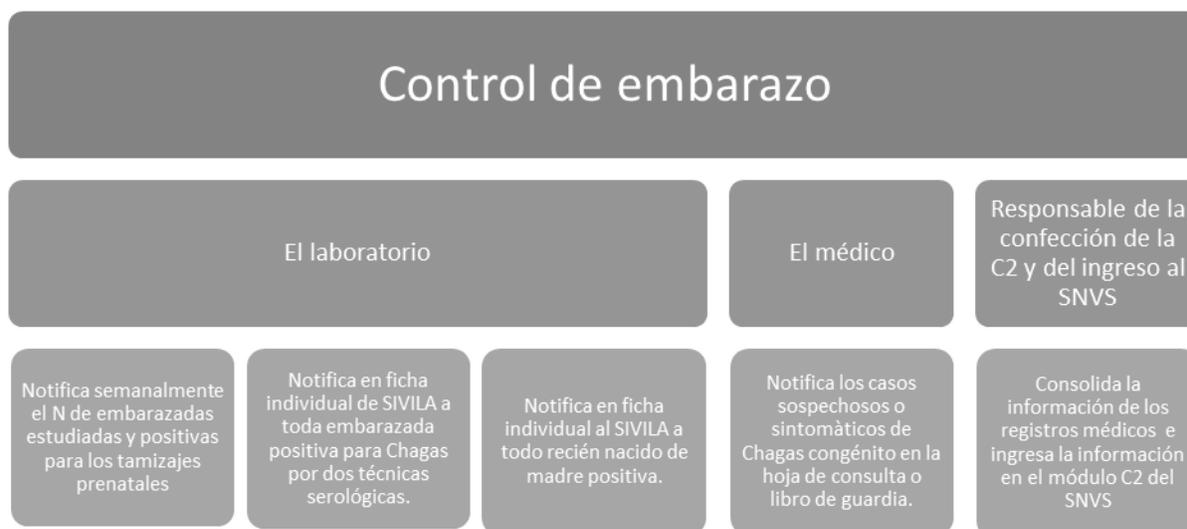
Toda vez que el médico sospeche un caso chagas congénito, éste deberá ser notificado de manera individual en las planillas de consulta e ingresada al Módulo C2-SNVS de vigilancia clínica.

Notificación por laboratorio:

Los estudios de laboratorio realizados durante el control prenatal y/o durante el parto se notifican en el Módulo SIVILA-SNVS en ficha numérica o agrupada en el grupo Embarazadas. En esta ficha son registrados los casos positivos para el evento correspondiente (Chagas, VIH, Sífilis, Hepatitis B, Toxoplasmosis, EGB) sobre el total de embarazadas estudiadas, según grupos de edad en una semana epidemiológica.

Las mujeres embarazadas con serología positiva para Chagas se registran además en ficha individual en el módulo SIVILA-SNVS con el objetivo de facilitar su seguimiento. Todo hijo recién nacido de madre positiva (con serología confirmada) para Chagas, debe a su vez debe ser notificado en una *ficha individual* donde se registra su seguimiento por laboratorio a través de los sucesivos estudios realizados hasta la finalización del diagnóstico, confirmando o descartando la infección congénita (1).

Figura 7. Flujoograma de la notificación al SNVS de Chagas en embarazadas y chagas congénito, a partir del control de embarazo. Adaptado de (1)



A pesar de estar definido el criterio de sospecha como “todo hijo de madre con Chagas”, en la práctica, la mayoría de los médicos sospechan de chagas solamente cuando evidencian signos o síntomas de la enfermedad. Es por eso que el número de casos de Chagas congénito sospechoso notificado en el módulo C2 es muy pequeño comparado con el número de casos en SIVILA.

2 JUSTIFICACIÓN

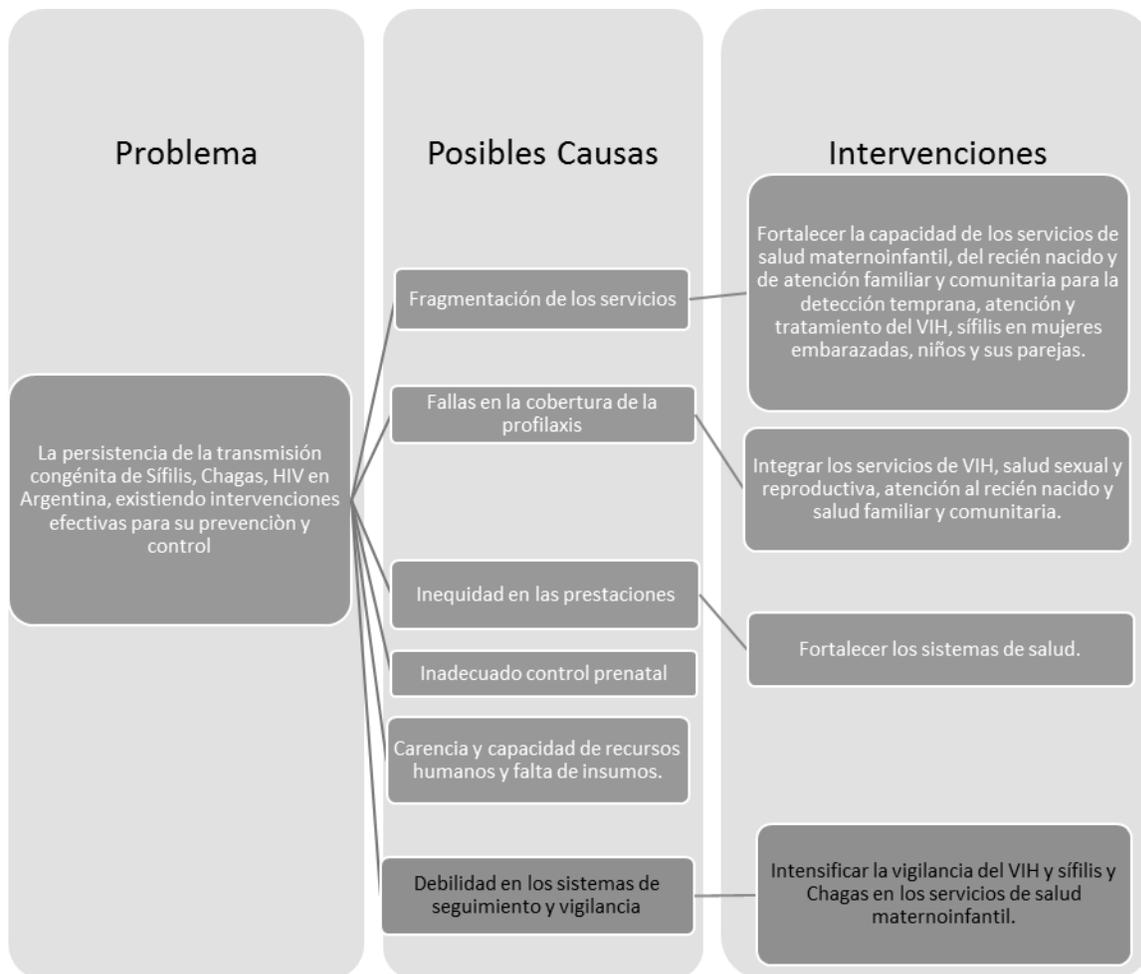
En los últimos años ha existido una preocupación creciente por eliminar la transmisión vertical de las enfermedades perinatales, dado que dispone de herramientas efectivas y accesibles para prevenir la transmisión vertical, detectar precozmente los casos y brindar un tratamiento efectivo de los niños infectados.

En 2014, el Ministerio de Salud de la Nación Argentina convocó a los diversos actores que intervienen en la asistencia, prevención y control de la infecciones de transmisión vertical para planificar un abordaje integral del control pre-concepcional, prenatal y perinatal, con actividades específicas para cada población que garanticen el seguimiento, diagnóstico y eventual tratamiento de niños expuestos a infecciones de transmisión vertical. En esa instancia, se planteó como de fundamental importancia el trabajo en conjunto de obstetras,

obstétricas, pediatras, neonatólogos y bioquímicos y se establecieron como estrategias programáticas (34):

- Fortalecer en las provincias la incorporación de los indicadores que figuran en el Plan Estratégico Nacional para monitorear el cumplimiento de los objetivos planteados para la disminución de la transmisión vertical del VIH y Sífilis Congénita en cada jurisdicción.
- **Fortalecer la utilización del sistema de vigilancia laboratorial (SIVILA) para el seguimiento de los niños expuestos al VIH, Sífilis y Chagas Congénito.**
- Trabajar con las provincias para la designación de un referente provincial para gestión y monitoreo de las actividades de control de las infecciones de Chagas congénito, VIH en niños y Sífilis congénita.
- Promover la Incorporación de trabajadores sociales y/o agentes sanitarios al equipo de seguimiento de las familias de niños/niñas con probable VIH, Sífilis y Chagas perinatal.

Figura 8. Caracterización del problema, causas y posibles intervenciones. (Elaboración propia a partir de 35)



Desde esta perspectiva, y considerando a la vigilancia como una herramienta clave para contribuir en la disminución de la transmisión de enfermedades de transmisión vertical, como HIV, Chagas y Sífilis, aportando la información necesaria y oportuna para posibilitar acciones de seguimiento y control de las embarazadas y los recién nacidos en riesgo, este trabajo se propone analizar el subregistro en el sistemas de Vigilancia para el Chagas congénito, a través de la estimación del número de eventos de riesgo de transmisión congénita de casos de Chagas en la Argentina, durante el año 2012.

3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el nivel de subregistro del sistema de vigilancia de Chagas congénito en la Argentina?

4 OBJETIVO GENERAL:

- ⊙ Analizar el subregistro del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud en la notificación de la transmisión congénita de Chagas para el periodo del 01/01/2012 al 30/09/2012, a nivel nacional y regional.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Estimar el número de eventos de riesgo de transmisión vertical de Chagas a través de la aplicación de métodos de captura y recaptura.
2. Estimar el subregistro del módulo SIVILA del SNVS en la notificación de los eventos de riesgo de transmisión congénita de Chagas.

5 METODOLOGÍA

La metodología utilizada consistió en primer lugar, en el relacionamiento probabilístico o linkaje de distintas fuentes de registro para el mismo evento, para la posterior aplicación de métodos de captura y recaptura. Se describen a continuación los aspectos más relevantes para la comprensión de la metodología aplicada.

5.1 FUENTES DE DATOS

Este trabajo utilizó como fuentes de datos dos listas con información nominalizada proveniente del SIVILA-SNVS y una lista provenientes del SIP. No se utilizaron las notificaciones realizadas al módulo C2 porque el número de casos era muy pequeño para el periodo de estudio. A continuación se describe cada una de ellas.

Lista 1: Casos confirmados de chagas crónico en embarazadas notificados al SIVILA-SNVS, en el evento “Chagas crónico en embarazadas”. En este listado deberían estar incluidas todas las embarazadas que resultan positivas para una dupla serológica durante los controles de embarazo.

Lista 2: Casos de duplas (madres/niños) notificados al SIP en el momento del Parto, cuyas madres tenían tamizaje positivo para Chagas.

Lista 3: Casos sospechosos de Chagas congénito notificados al SIVILA-SNVS en el evento “Chagas agudo congénito”. En este listado deberían estar notificados todos los niños nacidos de madres con serología positiva para Chagas.

5.2 OBJETO DE ESTUDIO Y UNIDAD DE ANÁLISIS

El objeto de estudio de este trabajo fueron los eventos de riesgo de transmisión vertical de Chagas, es decir, los nacimientos de niños de madres con Chagas.

Dado que los registros de embarazadas con chagas positivo, o los registros de niños nacidos de madres positivas para Chagas son, cada uno de ellos, indicadores de un posible evento de transmisión vertical, que involucra a la madre y al niño, y que debiera ingresar al sistema de

vigilancia, a los fines de este trabajo se consideró como unidad de análisis (caso) a la dupla madre positiva/niño con riesgo de transmisión congénita de Chagas.

La estrategia de linkaje permitió identificar las duplas completas notificadas. Se consideraron como duplas hipotéticas a las duplas incompletas (formadas sólo por la madre con Chagas o el niño nacido de madre positiva).

5.3 POBLACIÓN

Dado que las fuentes de datos de este trabajo provienen casi exclusivamente de la notificación de establecimientos del subsistema público, la población considerada en este estudio se limita a las madres y niños que se atienden en el mencionado subsistema de salud de la Argentina.

5.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

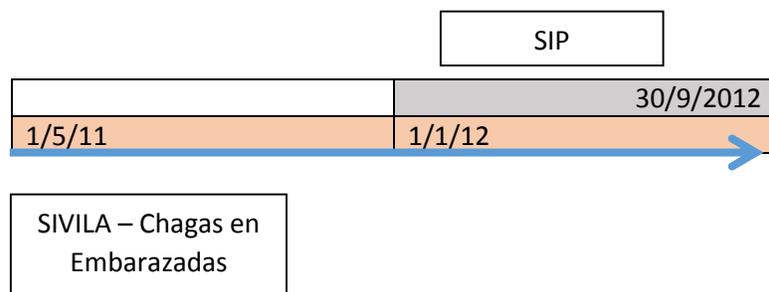
Dada la necesidad de contar con datos de identificación personal de los casos incluídas en este estudio, este trabajo fue sometido a evaluación por el comité de ética del Instituto Nacional de Epidemiología Juan H. Jara y contó con su aprobación. Ninguna información personal fue divulgada por ningún medio, así como ningún dato de identificación personal forma parte de los resultados de este trabajo, garantizando la confidencialidad de los mismos.

5.5 PERÍODO DE ESTUDIO

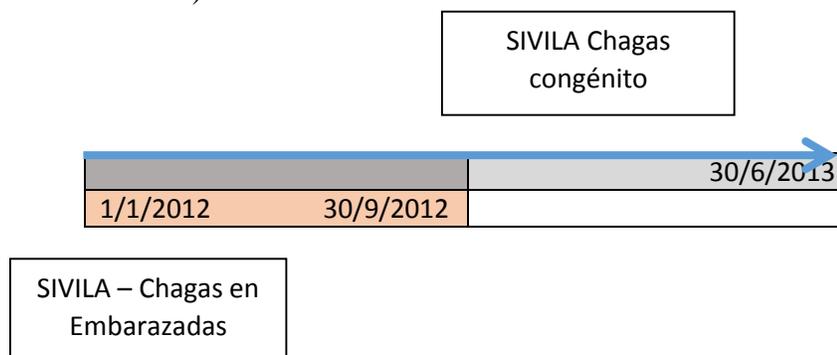
El periodo de estudio de este análisis comprende un periodo de 9 meses, entre 01/01/2012 al 01/09/2012. Dadas las características temporales del evento considerado y los diferentes momentos en que ocurre la notificación en cada una de las fuentes utilizadas, para la identificación de todos los pares posibles de niños nacidos en ese periodo de tiempo, se definió una estrategia de periodos ampliados que permitiera encontrar el máximo número de pares posibles. Los periodos considerados para la formación de pares se describen a continuación:

Pares SIP- SIVILA Chagas en Embarazadas: Fueron definidos como todos los casos notificados en el SIP con fecha de parto durante el periodo de estudio, y notificados en la base del SIVILA como estudiadas por laboratorio entre 01/05/2011 al 30/09/2012. La

definición de estos periodos temporales está vinculada con el hecho de que el control por laboratorio de una mujer embarazada para Chagas puede darse en cualquier momento del embarazo, inclusive en el momento inmediato previo al parto. Entonces, las mujeres con fecha de parto durante 01/01/2012 al 30/09/2012 pueden haber sido estudiadas hasta ocho meses antes de la fecha de parto, o inclusive en el momento del parto/puerperio.



Pares SIVILA Chagas congénito- SIVILA Chagas en Embarazadas: Fueron definidos como todos los casos de Embarazadas positivas para Chagas estudiadas por laboratorio y notificados en el SIVILA durante el periodo de estudio, y los casos de Niños con sospecha de Chagas congénito con fecha de nacimiento entre el 01/01/2012 al 30/06/2013 y notificados en la base del SIVILA desde el. La definición de estos periodos temporales está vinculada con el hecho de que la notificación de Chagas en embarazadas al SIVILA puede darse en cualquier momento del embarazo, inclusive en el momento del parto, de manera que los niños nacidos de madres cuyos controles se realizaron entre 1/01/2012 y el 30/09/2012, pueden haber sido notificados en el mismo período o hasta 9 meses después (si la notificación se realiza durante los primeros días de vida).



Pares SIVILA Chagas congénito- SIP: Todos los casos de Madres positivas para Chagas con fecha de parto en el SIP durante el periodo de estudio, y los casos de Niños con sospecha

de Chagas congénito notificados en la base del SIVILA con fecha de nacimiento para el mismo periodo. En este caso no fue necesario considerar un periodo de tiempo ampliado ya que ambos eventos coinciden temporalmente.

Los **No Pares** fueron definidos como: los casos de niños con fecha de nacimiento durante el periodo de estudio notificados al SIVILA, o Embarazadas con fecha de estudio por laboratorio durante el periodo de estudio notificadas al SIVILA, o las Mujeres con Chagas positivo con fecha de Parto durante el periodo de estudio notificadas en el SIP, que no hayan podido linkarse con ninguna de las otras listas utilizadas.

5.5.1 TRATAMIENTO DE LAS BASES DE DATOS

Los campos de identificación de todas las listas utilizadas en este análisis fueron revisados previamente al linkaje para asegurar que el ordenamiento fuera el mismo en todas ellas (NOMBRE; APELLIDO) y de esta manera posibilitar la identificación de los pares.

Lista 1

Dado que las mujeres se realizan más de un control de laboratorio durante el embarazo, la base contenía usualmente más de un registro para cada mujer. En esos casos se seleccionó el primer control realizado, siempre que la diferencia entre los distintos registros para una misma mujer fuera de hasta 9 meses. En caso contrario, se consideraron dos embarazos diferentes y se mantuvieron ambos registros.

Se excluyeron de esta lista los registros que pudieran corresponder a errores de notificación, considerando:

- Casos de sexo masculino y/o nombre de varón
- Casos con edades no compatibles con embarazo. Se delimitaron como edades no compatibles con embarazo a las menores de 10 años y mayores de 58. La delimitación de estos límites se realizó considerando como errores de carga los casos que habiendo sido notificados al evento “Chagas crónico embarazadas” no tenían indicado “Si” en el campo embarazada. utilizando el campo presente en “Embarazada”). Esto ocurría en todos los registros de 58 años en adelante.
- Casos que no tuvieran ninguna prueba de laboratorio positiva para Chagas. Los casos indeterminados, con al menos una prueba positiva, se mantuvieron para el análisis.

Lista 2:

El campo de “Provincia de realización de parto” fue reconstruido a partir del código de establecimiento donde ocurrió el parto, utilizando tablas auxiliares de parámetros del SIP. Sin embargo, dado que este es un campo que se registra de manera manual (no se encuentra parametrizado), presenta muchos errores de digitación. Por eso, en los casos en los que no fue posible vincular el código con un establecimiento de la tabla auxiliar, se utilizó la localidad de residencia de la madre para la asignación de una provincia de parto. Los casos en los que esta operación no pudo realizarse fueron 31 de 4283 registros para el año 2012 completo, y 7 de 4121 registros para el año 2013, fueron de todos modos incluidos en el análisis del total país.

Criterios de exclusión: Se excluyeron del análisis de captura y recaptura 26 registros entre el periodo 01/01/2012 al 30/09/2012 en los que el embarazo había culminado en un aborto. De esas 26 mujeres, 7 se encontraban también presentes en la lista 1, por lo que también fueron excluidas de esa lista.

Lista 3

Se eliminaron los casos cuya edad no se correspondía con la definición de caso de Chagas congénito (niños de hasta 18 meses de edad).

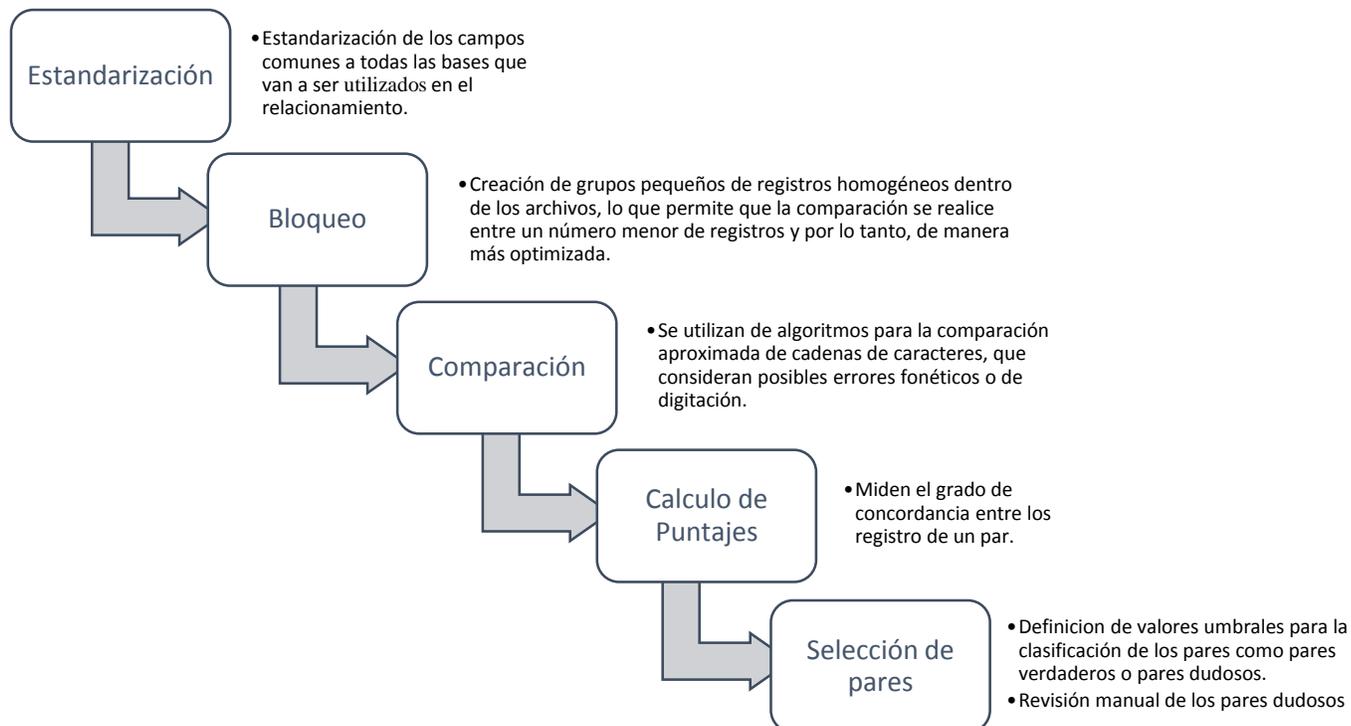
El campo “identificador 2”, contiene información sobre la identidad de la madre, usualmente nombre y/o Documento Nacional de Identidad (DNI), pero es un campo de texto libre de difícil análisis. Utilizando editores de datos, se realizó la separación entre la información en formato texto y en formato número. Se eliminaron del texto todas las palabras que no correspondieran al nombre o apellido de la madre: “mamá”, “madre”, “nombre madre”, “hijo de”, “recién nacido de”, etc. El campo numérico obtenido fue considerado como el DNI, siempre que respetara el formato de un DNI.

5.6 LINKAJE O RELACIONAMIENTO PROBABILISTICO

El linkaje o relacionamiento de bancos de datos es una herramienta cada vez más utilizada en investigación en salud. El relacionamiento determinístico puede usarse cuando existe un campo de identificación unívoca entre las bases a ser relacionadas. Pero en ausencia de este identificador, se puede realizar el relacionamiento utilizándose un método probabilístico.

Este método se basa en la utilización conjunta de campos comunes presentes en todos los bancos a ser relacionados (nombre, fecha de nacimiento, domicilio, etc) con el objetivo de identificar en qué medida es probable que un par de registros se refieran la mismo individuo.

El proceso de linkaje consta de una serie de etapas, a saber:



5.6.1.1 SOFTWARES UTILIZADOS PARA EL LINKAJE

Para el linkaje probabilístico de los casos se utilizaron dos softwares. Para las tareas de deduplicación y linkaje se utilizó el software Link Plus versión 2.0, desarrollado por la División de Prevención y Control de Cáncer de los Centers for Disease Control (CDC). Link Plus es un programa de linkaje probabilístico de registros, originalmente diseñado para ser usado en registros de casos de cáncer, por adaptable a cualquier otro tipo de información, y extensamente usado en una diversidad de disciplinas de investigación, especialmente por investigadores y organizaciones que trabajan con datos de salud pública (36).

Dado que el Link Plus no realiza el proceso de estandarización de las bases, para este proceso previo, se utilizó el Software Open Reclink 2.9, desarrollado por una Universidad Federal de Río de Janeiro. Además de permitir la estandarización de los archivos, este software fue

preferido en esta etapa porque utiliza un código Soundex con adaptaciones al idioma brasilero, que es más conveniente para la estandarización de bases con registros en español que el código Soundex original generado para el idioma Inglés.

5.6.2 DEDUPLICACIÓN DE LAS LISTAS

Las 3 listas fueron sometidas a varios ciclos de deduplicación. En cada ciclo de deduplicación se variaron los parámetros de campos de bloqueo, o de comparación, para encontrar nuevos pares. Este proceso finalizó cuando en varios ciclos sucesivos utilizando distintos parámetros no se encontraron pares verdaderos. Para maximizar el número de pares encontrados la revisión se realizó, en la mayoría de los ciclos, de manera completamente manual, sin descartar pares con puntajes bajos.

Los campos más frecuentemente utilizados como campos de bloqueo fueron los códigos Soundex de apellido y de nombre, y el sexo del recién nacido (RN) en el caso de la lista 3. El detalle del proceso de deduplicación para cada una de las listas puede consultarse en la sección 9.1.

5.6.3 PROCESO DE LINKAJE

Se realizaron 3 procesos de linkaje diferentes, combinando las listas de a pares. Una vez obtenidos los tres pares de listas, los tres subconjuntos se vincularon determinísticamente para obtener los casos presentes en las tres listas.

Para cada uno de estos procesos de linkajes de a pares, se utilizó una estrategia de múltiples pasos con diferentes variables de bloqueo, lo que permite maximizar la posibilidad de encontrar pares.

Adicionalmente, para maximizar la probabilidad de encontrar pares, se utilizaron puntos de corte inferiores muy inferiores a los sugeridos por el programa (el valor límite recomendado es entre 7 y 10, el valor límite utilizado fue entre 5 y 2). Por último y con el mismo objetivo, se aplicó revisión manual, para la mayor parte de los ciclos de linkaje, sobre el total de los pares formados, sin descartar pares con puntajes bajos.

Los campos más frecuentemente utilizados como campos de bloqueo fueron los códigos Soundex de apellido y de nombre, localidad de residencia, sexo del RN y año de nacimiento. El detalle del proceso de linkaje puede consultarse en la sección 9.2.

5.7 MODELOS DE CAPTURA Y RECAPTURA

Los métodos de captura y recaptura (MCR) son métodos analíticos en los cuales se utilizan diferentes fuentes de datos que registran por separado un mismo evento. Las estimaciones por MCR consisten en aprovechar la superposición de registros presentes en fuentes disponibles, que se conoce son incompletas, para medir formalmente la subestimación de esas fuentes y estimar la magnitud de un evento (37). Las fuentes disponibles son utilizadas para extrapolar el número individuos **no registrados**, usando la información recopilada sobre los individuos sí registrados (38).

Las fuentes de datos utilizadas pueden ser registros de enfermedades de notificación obligatoria, estadísticas hospitalarias o de otros servicios de salud, y registros de estadísticas vitales, como nacimientos y muertes, entre otros(37) y permiten estimar eventos de salud tan diversos como casos de SIDA, tuberculosis, diabetes, meningitis, discapacidades ocupacionales, enfermedades genéticas, accidentes de tránsito, etc. (39)

Si bien los MCR se popularizaron a partir de su utilización en ecología para la estimación de poblaciones de animales salvajes, su utilización data por lo menos del año 1780-90, cuando se utilizaron para estimar la población de Francia. A partir del siglo XIX comenzaron a ser utilizados ampliamente en la estimación de poblaciones animales y en otras varias aplicaciones en medicina, demografía y epidemiología (37,40).

El modelo más simple de estimación por estos métodos, desarrollado por Petersen en 1894, utilizaba sólo dos muestras. En 1968, Wittes & Sidel introdujeron una modificación que permitía su generalización utilizando dos o más muestras. A partir de ese momento, el interés por estos métodos se incrementó y a partir de la década del 90 se produjo un aumento considerable en la utilización en investigaciones epidemiológicas (37).

En su aplicación tradicional, el método consiste en tomar una muestra de una población animal, marcar a los individuos capturados, luego permitir que estos animales se mezclen con la población restante, y luego de un periodo de tiempo corto, volver a tomar una nueva

muestra y contar el número de individuos recapturados. El resultado de ese proceso puede ser representado en un diagrama o una tabla de contingencia de dos por dos, en la cual:

| | | Muestra A | |
|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | | Presencia | Ausencia |
| Muestra B | Presencia | n_{11} | n_{01} |
| | Ausencia | n_{10} | $n_{00}=?$ |

Donde:

n_{11} =Número de individuos capturados en ambas muestras

n_{10} =Número de individuos capturados en la muestra A solamente

n_{01} =Número de individuos capturados en la muestra B solamente

n_{00} =Número de individuos no capturados en ninguna muestra

Y se define:

$N = n_{11} + n_{10} + n_{01} + n_{00}$ = tamaño de la población

$N_A = n_{11} + n_{10}$ = Número de individuos en la muestra A

$N_B = n_{11} + n_{01}$ = Número de individuos en la muestra B

Si se asume que ambas muestras son independientes, entonces la proporción de individuos recapturados en relación a los individuos en la segunda muestra, es igual a la proporción de individuos capturados en la primera muestra respecto de la población total, es decir:

$$\frac{n_{11}}{N_B} = \frac{N_A}{N}$$

Ecuación 1

De la cual se obtiene que:

$$\hat{N} = \frac{N_A N_B}{n_{11}} \quad \text{Ecuación 2 (41)}$$

La ec. 2 se denomina Estimador de Petersen y es sesgado cuando se trata de muestras pequeñas, sobrestimando el tamaño poblacional (42). Existe otro estimador del tamaño

poblacional, propuesto por Chapman, que incorpora una corrección que permite considerarlo prácticamente insesgado:

$$\hat{N} = \left[\frac{(N_A + 1)(N_B + 1)}{(n_{11} + 1)} \right] - 1 \quad \text{Ecuación 3 (42)}$$

Los cuatro supuestos básicos de este modelo son:

- La población es cerrada
- Las muestras son independientes
- La probabilidad de captura de todos los individuos es la misma
- Los individuos capturados en las dos ocasiones pueden ser identificados (las “marcas” no se pierden).

A partir de este planteo básico, se propusieron modelos más complejos que consideran los casos en los que estos supuestos no se cumplen.

Así, se propusieron **modelos abiertos**, que son usualmente utilizados para modelar datos de investigaciones de largo plazo en animales o en aves migratorias, y permiten estimar tasas de supervivencia, de natalidad y migratorias. Sin embargo, en este trabajo utilizaremos **los modelos cerrados** porque en la mayoría de los trabajos epidemiológicos, el tamaño poblacional puede considerarse aproximadamente constante en un periodo de tiempo fijo. Para periodos de estudio cortos, como es el caso de este trabajo, este supuesto puede darse como cierto (40,43).

Además, los MCR para poblaciones cerradas incorporan dos posibles fuentes de variación para las probabilidades de captura, es decir, dos fuentes de dependencia entre las muestras:

- 1) Heterogeneidad entre los individuos: ocasiona que las probabilidades de captura varíen entre los individuos de la población.
- 2) Dependencia dentro de cada individuo o dependencia de las listas: En la práctica, implica que la inclusión de un individuo en una lista, tiene un efecto causal directo en su inclusión o no en otras listas.

En el modelo más simple, cuando sólo se dispone de dos muestras o listas, la información es insuficiente para estimar la dependencia y los modelos en general asumen el supuesto de independencia como cierto. Existe, por otra parte, una variedad de modelos en la literatura

que consideran la dependencia entre las muestras: modelos ecológicos, modelos log-lineal y los de enfoque de cobertura de la muestra.

5.7.1 MODELOS ECOLÓGICOS

Los modelos ecológicos consideran tres fuentes de variación en las probabilidades de captura y recaptura:

- 1) Efecto temporal: provoca que las probabilidades de captura varíen entre las distintas ocasiones de captura, en este caso, entre los diferentes registros.
- 2) Efecto de comportamiento: implica que la primera captura modifica el comportamiento de los individuos, de manera que la probabilidad de captura difiere antes y después de la primera captura.
- 3) Heterogeneidad entre los individuos: ocasiona que las probabilidades de captura varíen entre los individuos de la población.

Los modelos correspondientes se denotan M_t , M_b y M_h , respectivamente. Existen varias combinaciones de estos tres tipos de probabilidades de captura desiguales: M_{tb} , M_{th} , M_{bh} y M_{tbh} .

Por otra parte los modelos utilizan dos tipos de probabilidades: multiplicativas y logística.

Figura 9. Tipos de modelos ecológicos (Fuente: 40)

| Model | Multiplicative model in log-linear form | Logistic model |
|-----------|--|--|
| M_{tbh} | $\log(P_{ij}) = \alpha_i + \beta_j + \gamma Y_{ij}$ | $\text{logit}(P_{ij}) = \alpha_i + \beta_j + \gamma Y_{ij}$ |
| M_{bh} | $\log(P_{ij}) = \alpha_i + \gamma Y_{ij}$ | $\text{logit}(P_{ij}) = \alpha_i + \gamma Y_{ij}$ |
| M_{tb} | $\log(P_{ij}) = \beta_j + \gamma Y_{ij}$ | $\text{logit}(P_{ij}) = \beta_j + \gamma Y_{ij}$ |
| M_{th} | $\log(P_{ij}) = \alpha_i + \beta_j$ | $\text{logit}(P_{ij}) = \alpha_i + \beta_j$ (Rasch model) |
| M_h | $\log(P_{ij}) = \alpha_i$ | $\text{logit}(P_{ij}) = \alpha_i$ |
| M_b | $\log(P_{ij}) = \alpha + \gamma Y_{ij}$ ($\alpha_i \equiv \alpha$) | $\text{logit}(P_{ij}) = \alpha + \gamma Y_{ij}$ ($\alpha_i \equiv \alpha$) |
| M_t | $\log(P_{ij}) = \beta_j$ | $\text{logit}(P_{ij}) = \beta_j$ |

El único de estos modelos que considera que las listas son independientes es M_t dado que sólo toma en cuenta el efecto temporal. La dependencia entre listas está presente en los modelos M_b and M_{tb} ; y la heterogeneidad en M_h ; los dos tipos de dependencia existen en los modelos M_{bh} y M_{tbh} .

La mayoría de las estimaciones derivadas de estos modelos dependen del ordenamiento de las listas. Dado que en general no existe un orden secuencial en las listas o fuentes, los modelos que incorporan estas fuentes de variabilidad (respuesta comportamental o un

estimador que depende del orden de las listas) tienen poco uso en epidemiología. Por lo tanto, sólo los modelos M_t , M_h and M_{th} son útiles para estas aplicaciones.

5.7.2 MODELOS LOG-LINEAR

Los modelos log-lineal fueron propuestos para manejar la dependencia entre las listas. Se basan en considerar a los datos como parte de una tabla de contingencia incompleta de 2^t (donde t es el número de muestras/listas) y luego ajustar varios modelos log-lineares a las variables observadas en las celdas, en los que la celda sin datos es tratada como si fuera un parámetro y estimada por el método de máxima verosimilitud. Los modelos log-lineal con 3 listas de datos permiten construir ocho modelos jerárquicos: el modelo independiente (con 3 grados de libertad), tres modelos que consideran interacciones de una vía (con dos grados de libertad), tres que consideran interacciones de dos vías (un grado de libertad) y un modelo que incluye las tres interacciones de dos vías (como tiene 0 grados de libertad se lo denomina “modelo saturado”) (41). Los dos tipos de dependencia existente pueden ser modelados incluyendo los términos específicos de interacción (40).

A pesar de que los modelos log-lineares presentan muchas ventajas (todos los modelos se encuentran bajo un marco teórico unificado, la selección del modelo es simple, existen tests para comparación de los modelos, la dependencia puede ser incorporada considerando las interacciones adecuadas, etc) la desventaja de estos modelos es que sus estimaciones suelen resultar inestables cuando se trabaja con datos dispersos (con baja superposición). Por ello, dos modelos igualmente bien ajustados pueden producir estimaciones muy diferentes. Otro supuesto sin posibilidad de testeo que asumen estos modelos es que no existen interacciones del más alto orden. Algunos autores sugieren que la existencia de heterogeneidad en sistemas de tres listas puede resultar en una estimación poco confiable (40).

5.7.3 MODELOS DE ENFOQUE DE COBERTURA DE LA MUESTRA

El enfoque de cobertura de la muestra (ECM) ha sido utilizado en la estimación de poblaciones animales y consiste básicamente en usar la cobertura de la muestra, que puede ser bien estimada incluso en presencia de ambos tipo de dependencia, para estimar

parámetros para cuantificar la dependencia entre las muestras (44–46). En 1998, Lee & Chao adaptan este método para ser aplicado en la estimación de poblaciones humanas, en la cuales: 1) no existe frecuentemente un ordenamiento temporal en las listas, que sí suele existir en los muestreos animales, 2) frecuentemente existen apenas dos o tres listas, mientras que en los experimentos de captura y recaptura usados en biología el número de muestras suele haber muestreos múltiples.

La dependencia es modelada a través del Coeficiente de Covariación (CCV). El CCV para dos muestras j y k se define como:

$$\gamma_{jk} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(P_{ij} - \mu_j)(P_{ik} - \mu_k)}{\mu_j \mu_k} = \frac{1}{N} \frac{\sum_{i=1}^N P_{ij} P_{ik}}{\mu_j \mu_k} - 1$$

Ecuación 4(40)

Donde:

N = Número de individuos que componen la población (parámetro de interés)

P_{ij} = Es la probabilidad condicional de identificar al individuo i en la lista j -ésima.

$$\mu_j = \frac{\sum_{i=1}^N P_{ij}}{N} = \frac{E(n_j)}{N}$$

γ_{jk} = Mide el grado de dependencia entre las muestras j y k . Si $\gamma_{jk} = 0$ las muestras son independientes, mientras que si $\gamma_{jk} > 0$ ($\gamma_{jk} < 0$) tienen una dependencia positiva (negativa).

Para más de dos muestras y efectos aleatorios, el coeficiente de variación puede escribirse de la forma:

$$\gamma_{k_1 k_2 \dots k_m} = \frac{E[(P_{k_1} - \mu_{k_1})(P_{k_2} - \mu_{k_2}) \dots (P_{k_m} - \mu_{k_m})]}{\mu_{k_1} \mu_{k_2} \dots \mu_{k_m}} \quad \text{Ecuación 5}$$

Para poder medir y modelar la dependencia es necesario contar con al menos tres listas. A partir de la tercera lista, es posible medir la superposición de la listas como la probabilidad condicional de encontrar un caso de la tercera lista que ya haya sido identificado en las otras dos fuentes (40,45).

Se define la cobertura de la muestra (C) como la media de la superposición posible entre las tres fracciones, de la siguiente manera:

$$C = \frac{1}{3} \left[\frac{\sum_{i=1}^N P_{i3} I(X_{i1} + X_{i2} > 0)}{\sum_{i=1}^N P_{i3}} + \frac{\sum_{i=1}^N P_{i2} I(X_{i1} + X_{i3} > 0)}{\sum_{i=1}^N P_{i2}} + \frac{\sum_{i=1}^N P_{i1} I(X_{i2} + X_{i3} > 0)}{\sum_{i=1}^N P_{i1}} \right]$$

Ecuación 6(40)

Donde:

X_{ij} = Es el individuo i en la lista j

$I = Y_{ij}$ es el individuo i -ésimo capturado antes de la muestra j . Para una condición dada, por ejemplo A , $I(A) = 1$ si A es cierto e $I(A) = 0$ si A es falso.

Y el estimador de la cobertura de la muestra (\hat{C}) es:

$$\hat{C} = 1 - \frac{1}{3} \left(\frac{Z_{100}}{n_1} + \frac{Z_{010}}{n_2} + \frac{Z_{001}}{n_3} \right) = \frac{1}{3} \left[\left(1 - \frac{Z_{100}}{n_1} \right) + \left(1 - \frac{Z_{010}}{n_2} \right) + \left(1 - \frac{Z_{001}}{n_3} \right) \right] \quad \text{Ecuación 7}$$

(45)

Que es la media, entre las tres listas, de la fracción de casos encontrados más de una vez. Nótese que Z_{100} , Z_{010} y Z_{001} son los números de individuos encontrados únicamente en una lista. De manera que

$$D = \frac{1}{3} (M - Z_{100}) + (M - Z_{010}) + (M - Z_{001}) = M - \frac{1}{3} (Z_{100} + Z_{010} + Z_{001}) \quad \text{Ecuación 8}$$

Donde:

M = es el número de casos identificados en la muestra

D = media de cobertura de la muestra.

Dentro de este enfoque, se plantean tres procedimientos distintos para la estimación, de acuerdo a las siguientes situaciones:

A. Listas independientes

Las tres listas son independientes: En este caso el estimador tiene la forma más simple:

$$\widehat{N}_0 = D / \hat{C} \quad \text{Ecuación 9}$$

B. Dependencia con superposición suficientemente grande

Existe dependencia entre las listas y la superposición entre ambas es grande, el estimador de la población adquiere la siguiente forma:

$$\hat{N} = \frac{\left[\frac{Z_{+11} + Z_{1+1} + Z_{11+}}{3\hat{c}} \right]}{\left\{ 1 - \frac{1}{3\hat{c}} \left[\frac{(Z_{1+0} + Z_{+10}) Z_{11+}}{n_1 n_2} + \frac{(Z_{10+} + Z_{01+}) Z_{1+1}}{n_1 n_3} + \frac{(Z_{0+1} + Z_{01+}) Z_{+11}}{n_2 n_3} \right] \right\}} \quad \text{Ecuación 10}$$

C. Dependencia entre listas con insuficiente superposición

En este caso, se sugiere un estimador \hat{N}' de un paso. Se denomina estimador de un paso porque se obtiene través de una iteración de un paso a partir de la fórmula original que de la que se deriva la ecuación 7. La forma del estimado es la siguiente:

$$\hat{N}' = \frac{D}{\hat{c}} + \frac{1}{3\hat{c}} [(Z_{1+0} + Z_{+10})] \left(\frac{D}{\hat{c}} \frac{Z_{11+}}{n_1 n_2} - 1 \right) + (Z_{10+} + Z_{+01}) \left(\frac{D}{\hat{c}} \frac{Z_{1+1}}{n_1 n_3} - 1 \right) + (Z_{01+} + Z_{0+1}) \left(\frac{D}{\hat{c}} \frac{Z_{+11}}{n_2 n_3} - 1 \right) \quad \text{Ecuación 11}$$

Este estimador de un paso puede ser considerado como el límite inferior para muestras con dependencia positivamente, o como el límite superior para muestras con dependencia negativa.

En epidemiología, la tendencia general hacia la subestimación indica que la mayoría de los datos disponibles tienden a presentar dependencia positiva. Es decir, que en el tipo de fuentes típicamente disponibles para estudios epidemiológicos tiende a ser más probable encontrar un caso que ya haya sido registrado por alguna otra fuente, que casos seleccionados al azar en la población. Es necesario aclarar que fuentes con diferentes áreas geográficas de captación de casos pueden resultar excepciones a esta tendencia (41).

Los errores estándar e intervalos de confianza para los tres casos (A, B y C) son calculados a través del método de bootstrap usando una transformación logarítmica (40).

No existe un límite para el porcentaje de superposición de los datos que establezca claramente cuándo es indicado utilizar un indicador u otro. Algunos autores realizaron estudios de

simulación que indican que este porcentaje debe ser igual o superior al 55%. Otro criterio usado frecuentemente es la comparación del Error Standard (ES) obtenido por el método de bootstrap con la estimación a través de la ecuación obtenida con la ecuación 7. Si el ES es mayor que un tercio de la estimación poblacional obtenida, el estimador recomendado es el del límite inferior o superior (ecuación 8) (40,47).

5.7.3.1 ELECCIÓN DEL MODELO

La heterogeneidad en las probabilidades de captura es un fenómeno frecuente. Si bien se han desarrollado muchos modelos para considerar este fenómeno en la estimaciones, algunos autores afirman que no es posible estimar el tamaño de una población en presencia de heterogeneidad, ya que incluso cuando el número de listas/muestras es grande, dos modelos que se ajustan igualmente bien a los datos pueden dar estimadores significativamente distintos. Esto ocurre por ejemplo, con los modelos log-lineares, que dan resultados muy inestables en datos dispersos y con escasa superposición entre las listas.

Por ese motivo, y considerando además los resultados del linkaje (presentados más adelante, en la sección 6.2), en este trabajo se consideró el estimador del límite inferior propuesto por Chao y descrito en la sección 5.7.3.C, que en estas condiciones y de acuerdo a como lo descrito en la literatura, puede producir el mejor resultado alcanzable (40,47).

5.7.3.2 SOFTWARES UTILIZADOS PARA LA CAPTURA Y RECAPTURA

Para la aplicación de los métodos de captura y recaptura se utilizaron dos paquetes para el ambiente R (The R Project for Statistical Computing): “CARE-1” (Capture Recapture 1) desarrollado por Chao y colaboradores en 2001, y “Rcapture” desarrollado por Baillargeon & Rivest en 2007.

6 RESULTADOS

Durante esta sección se presentarán los resultados obtenidos a nivel nacional y por región. La división regional utilizada en este trabajo es la misma que se utiliza en los Boletines integrados de Vigilancia Epidemiológica y en el informe de Indicadores Básicos del ministerio de Salud de la Nación, para permitir la comparación de los datos. Región Centro: Capital Federal, Buenos Aires, Córdoba, Entre Ríos. Región Cuyo. San Juan, San Luis, Mendoza. Región Noreste: Chaco, Corrientes, Formosa y Misiones. Región Noroeste: Jujuy, Salta, Tucumán, Santiago del Estero, La Rioja y Catamarca. Región Patagónica: La Pampa, Neuquén, Río Negro, Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego.

Figura 10. División regional utilizada.



La tabla 5 muestra la media y mediana de edad de las mujeres notificadas al SIVILA y al SIP durante el periodo de estudio, por región.

Tabla 5. Distribución, media y mediana de la edad de las embarazadas y madres con Chagas notificadas al SIVILA y al SIP respectivamente, por región. Argentina. Periodo: 01/01/2012 al 30/09/2012.

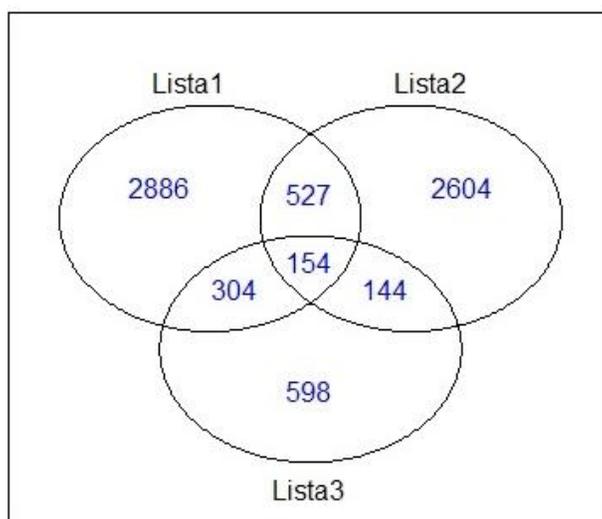
| Región | Lista 1: SIVILA embarazadas | | | Lista 2: SIP | | |
|------------|-----------------------------|--------------|------|-------------------|---------------------|------|
| | Media edad | Mediana edad | N | Media edad madres | Mediana edad madres | N |
| Centro | 27,6 | 27 | 415 | 27,4 | 26 | 1759 |
| Cuyo | 27,1 | 26,5 | 455 | 26,4 | 26 | 264 |
| Noreste | 24,8 | 24 | 2012 | 26,3 | 25 | 279 |
| Noroeste | 28,2 | 28 | 623 | 27,9 | 28 | 735 |
| Patagónica | 26,2 | 27 | 124 | 27,2 | 26 | 159 |
| Total País | 26,1 | 25 | 3629 | 27,2 | 25 | 3208 |

En relación al desenlace del embarazo, de acuerdo a los datos registrados en el SIP, 5 recién nacidos (de 2980 que contaban con información para esa variable) fallecieron en el lugar del parto, y 5 de 580 fallecieron en el lugar del traslado (el mayor porcentaje de incompletitud de esta variable está relacionado con que registra un evento que no ocurre en el lugar de notificación). Es decir que un total de 10 niños de 3208 fallecieron luego del nacimiento, lo que resulta en una tasa de 3,12 por mil nacidos vivos.

6.1 LINKAJE

Luego del linkaje se obtuvieron un total 7217 casos, correspondientes a duplas completas o incompletas, según la distribución que se muestra en la Figura 11. El listado final resultó conformado por 3871 casos de embarazadas notificadas al SIVILA, 3429 registros del SIP y 1200 casos de niños notificados en el SIVILA.

Figura 11. Resultado de linkaje entre las tres listas para el total país. Periodo 01/01/2012 al 30/09/2013.



Para el análisis por regiones se consideraron 7210 casos. Siete casos presentes únicamente en el SIP debieron ser excluidos dado que no contaban con ninguna información que permitirá asignarlos a una provincia. En la tabla 6 se muestran los resultados del linkaje incluyendo en número de casos identificado en todas las combinaciones posibles de listas. Las dos regiones con mayor número de casos fueron la región Centro y la región Noreste, que acumulan más del 50% de los casos. En relación con la superposición de las listas, los datos de la región Patagónica mostraron un comportamiento diferente del resto, con un porcentaje mayor de superposición (menor proporción de casos no pareados).

Tabla 6. Resultados de linkaje por regiones. La última fila totaliza los casos totales resultantes del linkaje por región. En las columnas de Lista 1, 2 y 3, el número “1” significa presencia, y el “0”, ausencia.

| Lista 1 | Lista 2 | Lista 3 | Región Centro | Región Cuyo | Región Noroeste | Región Noreste | Región Patagónica |
|---------|---------|---------|---------------|-------------|-----------------|----------------|-------------------|
| 1 | 0 | 0 | 246 | 346 | 439 | 1793 | 62 |
| 1 | 0 | 1 | 74 | 9 | 83 | 128 | 10 |
| 1 | 1 | 0 | 88 | 116 | 118 | 175 | 30 |
| 1 | 1 | 1 | 72 | 14 | 23 | 12 | 33 |
| 0 | 0 | 1 | 350 | 21 | 96 | 107 | 24 |
| 0 | 1 | 0 | 1569 | 174 | 617 | 147 | 90 |
| 0 | 1 | 1 | 92 | 1 | 21 | 3 | 27 |
| | | | 2491 | 681 | 1397 | 2365 | 276 |

Tabla 7. Número de casos de cada lista incluido en el linkaje por región.

| Fuente | Región Centro | Región Cuyo | Región Noroeste | Región Noreste | Región Patagónica |
|---------|---------------|-------------|-----------------|----------------|-------------------|
| Lista 1 | 480 | 485 | 663 | 2108 | 135 |
| Lista 2 | 1821 | 305 | 779 | 337 | 180 |
| Lista 3 | 588 | 45 | 223 | 250 | 94 |

6.2 RESULTADO DE LAS ESTIMACIONES POR LOS MRC

A continuación se muestran los resultados de la aplicación de modelos captura y recaptura para las listas consideradas de a pares.

Tabla 8. Resultados de la captura y recaptura para las tres listas consideradas de a pares.

| Linkaje | Estimador Petersen | Estimador Chapman | IC 95% | ES |
|------------------|--------------------|-------------------|---------------|-----|
| Par listas 1 y 2 | 19328 | 19310 | 18194 - 20532 | 596 |
| Par listas 1 y 3 | 10161 | 10149 | 9505 - 10877 | 349 |
| Par listas 2 y 3 | 13808 | 13776 | 12666 - 15158 | 659 |

Dado que el modelo de captura y recaptura para dos muestras supone la independencia de ambas fuentes, la coincidencia entre los resultados de la estimación realizada de a pares, indicaría que las listas son independientes. En la tabla 8 se observa que la estimación entre las listas 1 y 3 (Embarazadas de SIVILA y niños de SIVILA) produce el menor valor, por lo que podría suponerse que estas listas tienen una dependencia positiva.

El siguiente gráfico forma parte de una exploración descriptiva de los datos realizada con el paquete Rcapture, que computa estadísticos de frecuencia básicos de captura y recaptura. Dado un número de muestreos o de listas $i = 1, \dots, t$, f_i representa el número de individuos capturados i veces y u_i el número de unidades capturado por primera vez en la ocasión i . Es posible demostrar que $\log\left(\frac{f_i}{\binom{t}{i}}\right)$ versus i y el $\log(u_i)$ versus i siguen una forma aproximadamente lineal si no existe heterogeneidad ni efecto temporal, respectivamente (lo que equivaldría a un modelo M_0).

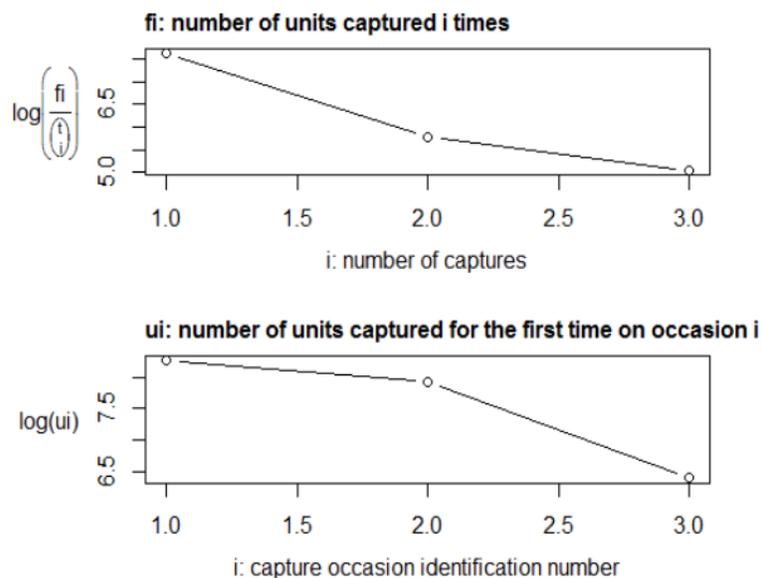


Figura 12. Gráficos exploratorios de la heterogeneidad en las listas.

Los gráficos exploratorios muestran que las listas utilizadas en este trabajo no parecen ser independientes, lo que se evidencia en el primer gráfico, y que pareciera existir un efecto temporal, lo que se manifiesta en la forma convexa del segundo gráfico.

En la tabla 9 se muestra el resultado de las estimaciones poblacionales para los modelos seleccionados para este estudio en función de las consideraciones teóricas detalladas en las secciones 5.7.3 y 5.7.4 y los resultados de los análisis exploratorios presentados en la tabla 6 y la figura 12: presencia de heterogeneidad, efecto temporal y escasa superposición entre las listas. Se incluyeron los resultados obtenidos a través de ambos paquetes estadísticos: CARE1 y Rcapture. Se muestran además los resultados del modelo Nhat-0, que supone listas independientes, para comparación con los modelos que consideran heterogeneidad.

Tabla 9. Resultado de la estimación por el método de captura y recaptura utilizando el ECM. Nhat-0: Estimación del tamaño poblacional para muestras independientes. Nhat-1: Estimador del tamaño poblacional de un paso para casos de baja cobertura de la muestra. AIC: Akaike information Criterion. BIC: Bayesian Information Criterion. Mh Chao (LB): Modelo para muestras heterogéneas que estima el límite inferior poblacional propuesto por Chao. Mth Chao (LB): Modelo para muestras heterogéneas y con efecto temporal que estima el límite inferior poblacional propuesto por Chao.

| Modelo | Estimación | ES | IC 95% | AIC | BIC | Paquete estadístico |
|---------------|------------|-----|-------------|---------|---------|---------------------|
| Nhat-0 | 15568 | 358 | 14986-16300 | NC | NC | CARE-1 |
| Nhat-1 | 18255 | 608 | 17125-19513 | NC | NC | CARE-1 |
| Mt | 16417 | 352 | ND | 319,66 | 347,2 | Rcapture |
| Mh Chao (LB) | 19888 | 532 | ND | 2167,42 | 2188,07 | Rcapture |
| Mth Chao (LB) | 18502 | 477 | ND | 180,48 | 214,9 | Rcapture |

Los resultados de paquete Rcapture permiten evaluar la bondad del ajuste a través del AIC y el BIC. Según estos criterios, los modelos con mejor ajuste a los datos son en primer lugar el Mth Chao (LB) y en segundo lugar el Mt (este último es el modelo ecológico clásico considerando el efecto temporal), ya que presentan menor AIC y menor BIC. El modelo Mh Chao (LB), que sólo considera heterogeneidad, sin tener en cuenta el efecto temporal, da una estimación mayor que el modelo Mth Chao (LB), y presenta un peor ajuste. Esto no es sorprendente si se observan los resultados de la figura 12, que muestra un marcado efecto temporal (gráfico de $\log(ui)$ versus i), mientras que la heterogeneidad entre las listas parece ser un efecto más leve.

Los resultados del paquete CARE1 para el modelo de estimación con el ECM en situación de insuficiente superposición entre las listas (Nhat-1) son, conforme a lo esperado, muy similares a los del paquete Rcapture para el Mth Chao (LB). En este caso, además de la estimación puntual se ofrece la estimación por intervalos.

De acuerdo a estos modelos, el número de eventos de riesgo de transmisión de vertical de Chagas en la Argentina, para el periodo de 9 meses comprendido entre el 1/01/2019 y el 30/09/2012 fue de aproximadamente 18000. Sin consideramos que para el periodo en estudio

se incluyeron en el linkaje 3871 casos de SIVILA y 3429 casos del SIP, de embarazadas positivas para Chagas, esto significaría que aproximadamente 1 de cada 5 embarazadas positivas para Chagas se registra en ambos sistemas de notificación. En relación a la notificación de recién nacidos, el resultado indica que sólo 1 de cada 15 niños en riesgo es notificado al SIVILA-SNVS.

6.2.1 ESTIMACIONES POR REGIÓN

A continuación se presentan las estimaciones obtenidas a través de los MCR por región geográfica. Los gráficos exploratorios de la heterogeneidad pueden consultarse en las secciones 10.3.

6.2.1.1 REGIÓN CENTRO

Tabla 10. Resultado de las estimaciones de a pares de listas para la región Centro.

| Linkaje | Estimador Petersen | Estimador Chapman | IC 95% | ES |
|------------------|--------------------|-------------------|-------------|-----|
| Par listas 1 y 2 | 5463 | 5442 | 4851 - 6162 | 333 |
| Par listas 1 y 3 | 1933 | 1926 | 1726 - 2176 | 114 |
| Par listas 2 y 3 | 6529 | 6503 | 5775 - 7382 | 408 |

En la región Centro los resultados de las estimaciones de a pares entre las listas 1/2 y 2/3 dan resultados similares. Sin embargo la estimación a través de las listas 1 y 3 (ambas de SIVILA) da un valor mucho menor, de aproximadamente un tercio respecto de las otras dos estimaciones, lo que indicaría, de igual manera que a nivel nacional, una fuerte dependencia de estas listas (tabla 10). En el mismo sentido, los gráficos exploratorios de la heterogeneidad se desvían mucho de la linealidad (sección 10.3).

Tabla 11. Resultado de la estimación por MCR utilizando el ECM para la región Centro.

| Modelo | Estimación | ES | IC 95% | AIC | BIC | M |
|---------------|------------|-----|-------------|----------|----------|------|
| Nhat-0 | 5150 | 205 | 4778 - 5583 | NC | NC | 2491 |
| Nhat-1 | 6496 | 336 | 5890 - 7209 | NC | NC | 2491 |
| Mt | 5355 | 201 | ND | 274,015 | 297,297 | 2491 |
| Mh Chao (LB) | 8642 | 474 | ND | 1458,346 | 1475,808 | 2491 |
| Mth Chao (LB) | 6759 | 345 | ND | 146,292 | 175,394 | 2491 |

Las estimaciones por los MCR que consideran heterogeneidad muestran resultados muy similares entre sí y con las estimaciones de a pares entre las listas 1 con 2 y 2 con 3, a

excepción del modelo Mh Chao (LB). El modelo Mth Chao (LB) presenta el mejor ajuste comparado con Mt y Mh Chao (LB), dando una estimación muy próxima al modelo Nhat-1.

6.2.1.2 REGIÓN CUYO

Tabla 12. Resultado de las estimaciones de a pares de listas para la región Cuyo.

| Linkaje | Estimador Petersen | Estimador Chapman | IC 95% | ES |
|------------------|--------------------|-------------------|-------------|-----|
| Par listas 1 y 2 | 1138 | 1134 | 1025 - 1277 | 64 |
| Par listas 1 y 3 | 949 | 930 | 747 - 1255 | 126 |
| Par listas 2 y 3 | 915 | 879 | 636 - 1317 | 168 |

Las estimaciones de a pares para la región Cuyo (tabla 11) dan mayor valor al usar las listas 1 y 2, lo que podría indicar una dependencia negativa de estas listas para esta región. Los gráficos exploratorios de heterogeneidad parecieran indicar efecto temporal y no dependencia entre las listas.

En la tabla 13 se muestran las estimaciones para las tres listas conjuntamente. El modelo con mejor ajuste del paquete Rcapture es el que considera heterogeneidad y efecto temporal (Mth Chao (LB)), que da una estimación de 1233 casos, similar al modelo que sólo considera efecto temporal (Mt). El modelo Nhat-1 en este caso presenta un resultado mayor que el resto de los modelos, similar al Mh Chao (LB).

Tabla 13. Resultado de la estimación por MCR utilizando el ECM para la región Cuyo.

| Modelo | Estimación | ES | IC 95% | AIC | BIC | M |
|---------------|------------|------|-------------|---------|---------|-----|
| Nhat-0 | 1202 | 90 | 1054 - 1409 | N/C | N/C | 681 |
| Nhat-1 | 1538 | 149 | 1292 - 1882 | N/C | N/C | 681 |
| Mt | 1153 | 60,5 | nd | 66,175 | 84,269 | 681 |
| Mh Chao (LB) | 1455 | 100 | nd | 591,374 | 604,945 | 681 |
| Mth Chao (LB) | 1233 | 74,2 | nd | 53,437 | 76,055 | 681 |

6.2.1.3 REGIÓN NORESTE

En la región Noreste, las estimaciones de a pares también dan resultados dispares, indicando la presencia de heterogeneidad o dependencia entre las listas. La estimación que presenta un mayor valor en este caso es la que resulta de considerar el linkaje entre las listas 2 y 3 (tabla 14). Los gráficos exploratorios en principio indican un marcado efecto temporal.

Tabla 14. Resultado de las estimaciones de a pares de listas para la región Noreste.

| Linkaje | Estimador Petersen | Estimador Chapman | IC 95% | ES |
|------------------|--------------------|-------------------|-------------|------|
| Par listas 1 y 2 | 3799 | 3791 | 3484 - 4175 | 175 |
| Par listas 1 y 3 | 3753 | 3753 | 3406 - 4201 | 201 |
| Par listas 2 y 3 | 5301 | 5301 | 3454 - 8333 | 1215 |

En la tabla 15, se verifica la misma tendencia que en la región Centro. La mayor estimación y el peor ajuste son para el modelo que de enfoque de cobertura de Chao que considera sólo la heterogeneidad (Mh Chao (LB)), mientras que los demás modelos dan valores muy próximos, cercanos a los 4000 casos.

Tabla 15. Resultado de la estimación por MCR utilizando el ECM para la región Noreste.

| Modelo | Estimación | ES | IC 95% | AIC | BIC | M |
|---------------|------------|-----|-------------|----------|----------|------|
| Nhat-0 | 3928 | 139 | 3678 - 4225 | NC | NC | 2365 |
| Nhat-1 | 4069 | 177 | 3756 - 4452 | NC | NC | 2365 |
| Mt | 3866 | 135 | ND | 58,722 | 81,796 | 2365 |
| Mh Chao (LB) | 7024 | 322 | ND | 2890,967 | 2902,504 | 2365 |
| Mth Chao (LB) | 3867 | 140 | ND | 60,72 | 89,563 | 2365 |

6.2.1.4 REGIÓN NOROESTE

En la región del Noroeste los resultados de la estimaciones son similares a los de la región centro. La estimación resultante de las listas provenientes del SIVILA muestra el efecto de la dependencia positiva, que produce un sesgo de los estimadores de Petersen y Chapman hacia valores bajos. En la tabla 17, los modelos que consideran dependencia muestran valores próximos entre 2725 y 3390. Al igual que en otras regiones, el mayor valor para la estimación lo presenta el modelo heterogéneo de Chao (Mh Chao (LB)), conjuntamente con el peor ajuste.

Tabla 16. Resultado de las estimaciones de a pares de listas para la región Noroeste

| Linkaje | Estimador Petersen | Estimador Chapman | IC 95% | ES |
|------------------|--------------------|-------------------|-------------|-----|
| Par listas 1 y 2 | 3663 | 3646 | 3214 - 4177 | 245 |
| Par listas 1 y 3 | 1395 | 1389 | 1239 - 1589 | 89 |
| Par listas 2 y 3 | 3948 | 3882 | 3059 - 5027 | 497 |

Tabla 17. Resultado de la estimación por MCR utilizando el ECM para la región Noreste.

| Modelo | Estimación | ES | IC 95% | AIC | BIC | M |
|---------------|------------|-----|-------------|---------|---------|------|
| Nhat-0 | 2725 | 139 | 2480 - 3025 | NC | NC | 1397 |
| Nhat-1 | 2905 | 169 | 2608 - 3275 | NC | NC | 1397 |
| Mt | 2983 | 136 | ND | 146,065 | 167,033 | 1397 |
| Mh Chao (LB) | 3390 | 184 | ND | 564,157 | 579,883 | 1397 |
| Mth Chao (LB) | 3152 | 163 | ND | 139,808 | 166,019 | 1397 |

6.2.1.5 REGIÓN PATAGÓNICA

El linkaje para la región Patagónica resultó en una mayor superposición de las lista, lo que produce estimaciones más estables con resultados similares, tanto en considerando las listas de a pares (tabla 18), como entre los modelos que consideran la heterogeneidad (tabla 19).

Tabla 18. Resultado de las estimaciones de a pares de listas para la región Patagónica

| Linkaje | Estimador Petersen | Estimador Chapman | IC 95% | ES |
|------------------|--------------------|-------------------|-----------|----|
| Par listas 1 y 2 | 386 | 384 | 339 - 451 | 28 |
| Par listas 1 y 3 | 295 | 293 | 252 - 358 | 26 |
| Par listas 2 y 3 | 282 | 281 | 254 - 325 | 17 |

Tabla 19. Resultado de la estimación por MCR utilizando el ECM para la región Noreste.

| Modelo | Estimación | ES | IC 95% | AIC | BIC | M |
|---------------|------------|-----|-----------|--------|---------|-----|
| Nhat-0 | 365 | 139 | 335 - 410 | NC | NC | 276 |
| Nhat-1 | 413 | 33 | 378 - 511 | NC | NC | 276 |
| Mt | 357 | 16 | ND | 73,537 | 88,018 | 276 |
| Mh Chao (LB) | 430 | 32 | ND | 96,073 | 106,935 | 276 |
| Mth Chao (LB) | 416 | 30 | ND | 53,192 | 71,294 | 276 |

6.2.2 COMPARACIÓN CON OTRAS ESTIMACIONES

En la tabla 20 se muestran otras estimaciones posibles, tomando como punto de partida el porcentaje de seropositividad en controles de embarazo registrados en el SIVILA y en el SIP, y aplicando ese porcentaje al número de NV del sector oficial, según año. El motivo de

considerar sólo los nacidos vivos del subsector público se relaciona con que el SIP es un sistema de implementado exclusivamente en las maternidades públicas, y el SIVILA aún registra una cobertura muy pobre en establecimientos de los subsistemas privado y de la seguridad social (para el año 2014, el número de controles de embarazo para Chagas notificados al SIVILA por establecimientos de estos dos sectores representaba tan sólo el 1,37% del total de NV en el conjunto de establecimientos de la seguridad social o el sistema privado).

Tabla 20. Estimación del número de niños con riesgo de TV de Chagas a partir de los porcentajes de seropositividad en embarazadas según el SIP y el SIVILA, a nivel nacional, según año. Elaboración personal a partir de los datos de SIVILA-SNVS, Estadísticas vitales del Ministerio de Salud de la Nación (32), Indicadores básicos del ministerio de Salud de la Nación (48–50) y (23).

| Año | NV | NV en el Subsector público | Controles de embarazo SIVILA | % Seroprevalencia (IC 95%) embarazadas según SIVILA | Embarazadas estudiadas SIP | % seroprevalencia (IC 95 %) embarazadas según SIP | NV en riesgo según proporción de embarazadas positivas SIVILA | NV en riesgo según proporción de embarazadas positivas SIP |
|------|---------|----------------------------|------------------------------|---|----------------------------|---|---|--|
| 2010 | 756.176 | 412.859 | 113.231 | 5,39 (5,26 - 5,52) | 86.193 | 2,69 (2,58 - 2,80) | 22.253 | 11.106 |
| 2011 | 758.042 | 412.006 | 174.058 | 4,00 (3,90 - 4,09) | 158.076 | 2,38 (2,30 - 2,46) | 16.480 | 9.806 |
| 2012 | 738.318 | 423.776 | 232.865 | 3,26 (3,19 - 3,33) | 219.567 | 1,92 (1,86 - 1,98) | 13.815 | 8.136 |

En primer lugar, es necesario notar que los porcentajes de seropositividad entre las dos fuentes son significativamente diferentes para los años 2010 a 2012, el porcentaje registrado en SIVILA es mayor para todos los años analizados. Sin embargo esta diferencia, que para el año 2010 es de más del doble, parece mostrar una tendencia a la reducción en los años posteriores. Algunos factores que podrían explicarla esta diferencia son:

- El desigual nivel de desarrollo y nivel adherencia de los dos sistemas en distintas regiones del país. Por ejemplo, un volumen importante de las notificaciones en el SIP provienen de la Capital Federal, región en la que la seroprevalencia de Chagas es menor que en otras zonas del país, por otra parte el SIVILA tiene escasa adherencia en esta jurisdicción.
- Los datos de seroprevalencia del SIVILA provienen de la notificación agrupada, ya que notificación nominal sólo es indicada cuando el control de embarazo en una mujer resulta positivo. La notificación agrupada dificulta el reconocimiento de las embarazadas que realizan más de un control y por lo tanto la notificación puede incluir más de un control de embarazo por cada mujer. De ahí que la cobertura (definida como el número de controles de embarazo sobre el porcentaje de nacidos vivos) en algunas provincias supera el 100%.

De acuerdo a estas estimaciones, el número de NV en riesgo de transmisión congénita de Chagas en el subsistema público muestra importantes variaciones entre 2010 y 2012 y entre ambos sistemas. Para 2012, de acuerdo a los datos de SIVILA este número sería de casi 14.000 casos, mientras que de acuerdo al SIP sería de algo más de 8.000.

La tabla 21 muestra, para 2012, la estimación por regiones de los niños en riesgo a partir de los datos de seroprevalencia en embarazadas en SIVILA. En este caso no se pudo comparar con los valores de seroprevalencia en embarazadas del SIP dado que los datos no se encontraban disponibles con ese nivel de desagregación. Los valores de seroprevalencia por región son disímiles. En el gráfico 1 se comparan estos valores, con el número de casos observados luego de realizar el linkaje (M) y las estimaciones obtenidas por los métodos MCR. Estas últimas han sido extendidas proporcionalmente al periodo de un año (barras punteadas), bajo la suposición de que en ese período de tiempo (3 meses) no hubo cambios en el comportamiento de la población en estudio, para facilitar la comparación.

Tabla 21. Estimación regional del número de niños en riesgo de TV a través de los porcentajes de seropositividad en el embarazo en SIVILA, año 2012. Elaboración personas a partir de los datos de SIVILA-SNVS, Estadísticas vitales del Ministerio de Salud de la Nación (32).

| Región | NV | NV en el Subsector público | Controles de embarazo SIVILA | Cobertura (controles de embarazo NV subsector público) | % Seroprevalencia (IC 95%) embarazadas según SIVILA | NV en riesgo según proporción de embarazadas positivas SIVILA |
|------------|--------|----------------------------|------------------------------|--|---|---|
| Centro | 458558 | 256950 | 80056 | 31,16 | 1,84(1,75-1,94) | 4731 |
| Cuyo | 55126 | 27948 | 28822 | 103,13 | 2,87 (2,68-3,07) | 802 |
| Noroeste | 97191 | 61762 | 48470 | 78,48 | 3,57 (3,41-3,74) | 2207 |
| Noreste | 79195 | 50655 | 46671 | 92,14 | 6,98 (6,75-7,21) | 3535 |
| Patagónica | 46541 | 25055 | 28846 | 115,13 | 1,04 (0,93-1,16) | 260 |

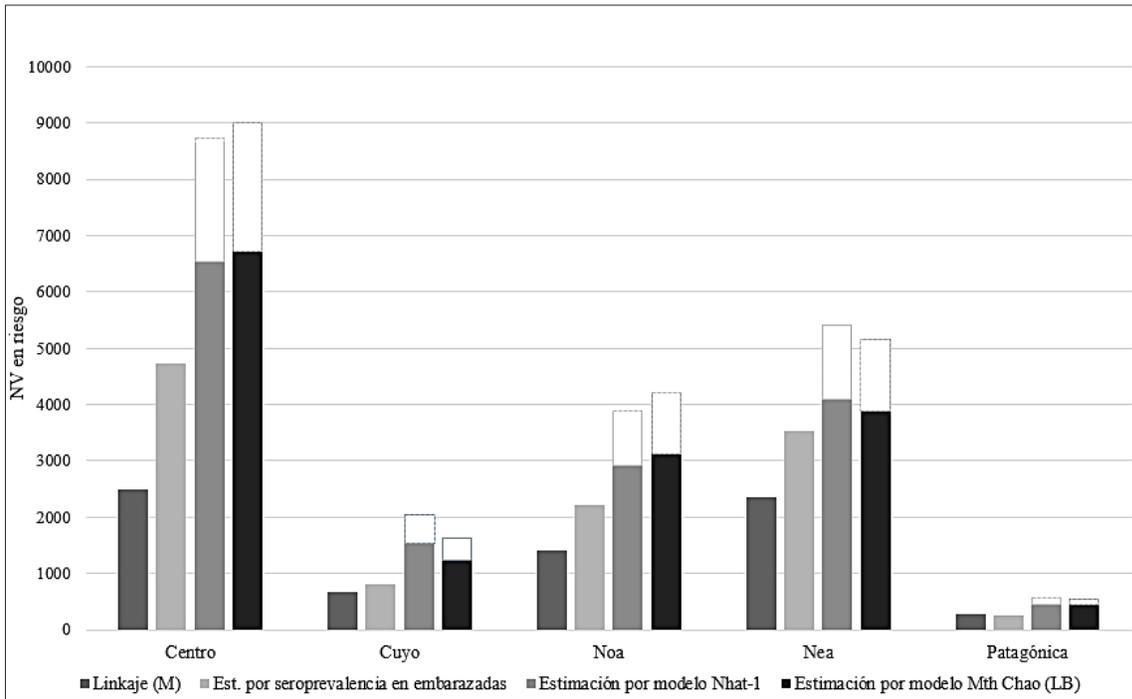


Gráfico 1. Comparación de los NV en riesgo de acuerdo a las estimaciones por diversas fuentes, para el año 2012. Las barras con líneas de puntos representan el número proporcional de casos agregados a la estimación por los MCR para la comparación de periodos de tiempo iguales.

La región del Noreste argentino, integrada por las provincias de Chaco, Formosa, Misiones y Corrientes, presenta el mayor porcentaje de seropositividad en embarazadas, cercano al 7%. La estimación aplicando el porcentaje de seropositividad en embarazadas al número de nacidos vivos en el subsector oficial, indica que aproximadamente 3535 niños se encontrarían en riesgo de padecer Chagas congénito. Las estimaciones obtenidas en este trabajo indican que el número de NV en riesgo es de más de 5000 niños.

En las regiones del Centro, Cuyo y NOA, las estimaciones por MRC considerando al SIP y al SIVILA resultaron en valores cercanos al doble de las estimaciones obtenidas a partir del porcentaje de seroprevalencia en embarazadas.

En la región del centro las coberturas de notificación de seroprevalencia en embarazadas son mucho más bajas que en el resto de las regiones, sobre todo debido a la notificación pobre de la Provincia de Buenos Aires. Mientras que en otras regiones los valores de cobertura son cercanos al 100% para el subsector público, con las salvedades que fueron indicadas arriba, en la región centro es de apenas el 31%.

La Patagonia es la región con menor número de casos y menor tasa de seroprevalencia. Los MCR indican 400 niños en riesgo en 2012, respecto de los 260 estimados través del % de seropositividad en embarazadas y encontrados a través del linkaje.

Considerando el número de casos de embarazadas positivas y de niños con sospecha de Chagas congénito notificados al SIVILA por región (tabla 6) y comparando con los valores estimados por los MCR, se evidencia que en la región Centro 1 de cada 14 madres sería notificada y 1 de cada 9 niños en riesgo sería notificado al SIVILA, en la región Cuyo 1 de cada 3 madres, pero tan sólo 1 de cada 27 niños, en la región Noreste, 1 de cada 3 madres, pero tan solo 1 de cada 15 niños, en la región Noroeste, 1 de cada 4 madres y uno de cada 13 niños, en la región patagónica 1 de cada 3 madres y uno de cada 4 niños.

7 DISCUSIÓN

Los MCR son ampliamente usados en epidemiología. La atracción que estos métodos producen está relacionada con la posibilidad de utilizar listas preexistentes, incompletas y superpuestas de personas con un determinado evento de salud (41). Sin embargo, en la Argentina existen muy pocos trabajos publicados que utilicen esta metodología para investigaciones epidemiológicas. Se han aplicado a estimaciones de leishmaniasis cutánea, artritis reumatoidea y esclerosis múltiple (51–53), pero su uso es limitado en comparación a la amplia aplicación que han tenido en países como Brasil, Canadá, Estados Unidos y los países europeos ((37,39,42,54–65).

7.1 COMPARACIÓN DE LAS ESTIMACIONES OBTENIDAS

Las estimaciones del número de NV en riesgo de transmisión congénita de Chagas a calculados partir del porcentaje de seroprevalencia en embarazadas (tabla 20, sección 6.2.2) para 2012, indican que de acuerdo a los datos de SIVILA este número sería de casi 14.000 casos, mientras que de acuerdo al SIP sería de algo más de 8.000. El problema de las estimaciones que consideran separadamente los sistemas, consiste en que es imposible reconocer si la información que cada uno de ellos se refiere a la misma población. A modo de ejemplo, en el periodo de este estudio, un número muy similar de casos de embarazadas con Chagas había sido notificado en SIVILA y en el SIP, sin embargo tan sólo el 20% de los casos, aproximadamente, se encontraban en común entre ambos sistemas, lo que indica que la información recopilada por ambos es complementaria y no puede suponerse referida a la misma población.

Las estimaciones obtenidas en este estudio a través de los MCR considerando conjuntamente ambas fuentes, indican que el número de NV en riesgo en la Argentina sería de alrededor del doble de lo que pueden inferirse del porcentaje de seroprevalencia en embarazadas (tabla 9, sección 6.2): entre 16417 y 18502 (teniendo en cuenta los modelos que consideran heterogeneidad y con mejor ajuste), para el periodo de nueve meses comprendido entre el

1/01/2012 y el 30/09/2012. Si asumimos que los nacimientos son constante a lo largo de un año, esto representaría para el año completo un número entre 18500 y 24670 niños en riesgo (tabla 20, sección 6.2.2).

Los valores estimados en este trabajo son compatibles con las estimaciones disponibles respecto del número de casos de chagas congénito que efectivamente ocurren anualmente en el país, es decir, aquellos niños de madres positiva que efectivamente adquieren la infección por vía congénita. Una estimación del Programa nacional de Chagas para 2009 indicaba 1300 casos, mientras que si aplicamos tasa de transmisión de entre 4,5% y 4,7% (ver sección 1.2.2), a los valores de niños en riesgo obtenidos en este estudio a nivel nacional, obtendríamos entre 800 y 1160 casos de Chagas congénito.

En el análisis por región se observó que para la mayoría de las regiones, las estimaciones de este estudio indican que los niños nacidos en riesgo son aproximadamente el doble que no estimados a partir del porcentaje de seroprevalencia en embarazadas. La única región con diferencias en este sentido es la región del Noreste, para la cual los MCR arrojaron valores aproximadamente un tercio más grandes de que los estimados por seroprevalencia.

Si bien el subregistro evaluado para el total país indicó que sólo 1 cada 5 embarazadas con Chagas y sólo 1 de cada 15 recién nacidos de madre positiva fueron registrados en el sistema, en análisis por regiones muestra que este subregistro es muy heterogéneo entre regiones, aunque en todas se mantiene la tendencia de mayor subregistro de niños que de embarazadas. La región con mayor subregistro de embarazos sería la región Centro, mientras que Cuyo sería la que presenta más subregistro en los niños nacidos de madre positiva para el periodo analizado.

7.2 LIMITACIONES DE LOS MRC

Las principales limitaciones de la metodología de captura y recaptura en las aplicaciones epidemiológicas se relacionan con la violación de los supuestos para la validez del método (42,47), a saber:

-La población es cerrada

El supuesto de población cerrada se relaciona con la necesidad de que no se modifique, durante el periodo de estudio, el tamaño poblacional N . Se puede asumir que una población⁴ es cerrada si no hay “entradas” ni “salidas” de los individuos en la población (nacimientos, muertes o migraciones).

Este supuesto contribuye además a asegurar el supuesto de equiprobabilidad (independencia) de todos los individuos de ser incluidos en la muestra, ya que una menor permanencia en la población durante el periodo de estudio, afectaría las probabilidades de un individuo de ser “capturado”. En realidad, la mayoría de las poblaciones para las cuales existen listas incompletas y superpuestas y que resultan de interés para los epidemiólogos, son abiertas en mayor o menor medida. Por este motivo, en los estudios epidemiológicos siempre existe algo de variabilidad en las probabilidades de captura de los individuos (41).

-Las muestras son independientes y probabilidad de captura de todos los individuos es la misma

Dados que estos dos fenómenos están íntimamente relacionados y no siempre es posible discriminarlos, los discutiremos en conjunto. Los modelos log-lineal y del ECM proveen estrategias viables para modelar la dependencia (40).

Sin embargo, algunos autores llaman la atención respecto de la ocurrencia de resultados anómalos en algunas ocasiones al utilizar los métodos log-lineales (42) y recomiendan la realización de un análisis exploratorio antes del proceso de modelaje. Ese fue el caso de este estudio: los datos utilizados mostraron luego del linkaje escasa superposición. Por ese motivo, si bien los modelos log-lineal son ventajosos por muchas características, no pudieron ser aplicados en este análisis dados que las estimaciones se volvían muy inestables ante pequeñas variaciones en los datos y los resultados no resultaban plausibles. Otros autores han realizado la misma observación; modelos con buen ajuste, pero sin límite inferior ni superior, mostraron resultados no plausibles, cerca de 100 veces el número de casos observados. Ese hallazgo ilustra una tendencia general: cuando existen celdas con valores nulos o muy bajos (lo que equivale a escasa superposición) y cuanto más complejo es el modelo (lo que muchas veces es necesario para considerar la dependencia), más probablemente es la obtención de resultados extraordinariamente grandes, no compatibles con la realidad (41). En su

⁴ Población representa aquí la población en estudio, por ejemplo, los pacientes con determinada enfermedad.

reemplazo, los MCR basados en el ECM tuvieron un buen desempeño para este conjunto de datos, con resultados más estables y plausibles.

La exclusión de los casos de mujeres embarazadas que habían sido notificadas al SIP pero cuyo embarazo finalizó con un aborto tuvo la finalidad de controlar otra fuente de variabilidad de las probabilidades de captura o inclusión de casos entre las listas. Los embarazos terminados en abortos claramente no habrían apareado con ningún caso de la lista de niños recién nacidos con sospecha de chagas. Lamentablemente, esta información sólo se encontraba disponible para las listas del SIP, de manera que si bien los casos con esta característica pudieron ser removidos de ambas bases de embarazadas, no podemos descartar que haya habido en la base de SIVILA casos de embarazadas no notificadas en el SIP cuya gestación haya finalizado con un aborto.

Como ha sido descrito en otros trabajos, uno de los grandes desafíos para la utilización de esta metodología, es el procedimiento de linkaje. La incompletitud o inexactitud en el registro de las variables de los casos condiciona drásticamente la calidad de las estimaciones (39), dado que afecta la probabilidad de selección o captura (42). El proceso de linkaje permite utilizar criterios uniformes para la identificación y clasificación de pares de casos como pares verdaderos. Existen por ejemplo algunas reglas prácticas en relación al número de campos en común que deben tener dos registros para ser considerados como pares⁵. Estas reglas sin embargo, son siempre orientativas y en última instancia es el criterio del investigador el que establece el límite. Algunos softwares incorporan herramientas para lidiar con este problema. Por, ejemplo, el software link Plus permite la revisión de los registros que son candidatos a pares por dos observadores distintos, de manera de evaluar la concordancia entre las clasificaciones realizadas por uno y otro (36). En otros estudios, a partir del reconocimiento de que las bases de datos contienen errores o información faltante, se establecen diferentes niveles de pareamiento de los registros (pareamiento perfecto, semiperfecto o no perfecto), y se realizan diferentes estimaciones considerando cada una de estos niveles. Del mismo modo, algunos autores discriminan las estimaciones realizadas a partir de todos los registros, o sólo a partir de los registros completos (39). La mayor limitante para la implementación de estas estrategias es el tiempo que demandan, considerando que el linkaje es ya una técnica trabajosa que requiere de mucha atención, rigurosidad y sistematicidad para conseguir

⁵ Por ejemplo, Nombres raros o con tres partes o más, son soberanos, nombres comunes requieren al menos de dos campos más en común.

resultados adecuados. En este análisis la calidad de los datos entre las distintas fuente era muy variable en cuanto a completitud, errores de digitación, existencia de campos parametrizados, etc. Las bases provenientes de SIVILA tienen menor cantidad de campos obligatorios, pero la completitud de los mismos es del 100% porque de otro modo el sistema no permite grabar el caso. Por otra parte, por ser un sistema informatizado, muchas de las variables, por ejemplo, las de ubicación geográfica, están parametrizadas, lo que asegura su confiabilidad. En el caso del SIP, el porcentaje de completitud de los campos más importantes para el linkaje era menor, pero en los casos en que se encontraba presente, la información de nombre y DNI en general tenía pocos errores de digitación y era de mejor calidad.

-Los individuos capturados en las dos ocasiones pueden ser identificados (las “marcas” no se pierden).

Un supuesto implícito de estos métodos es que la probabilidad de captura y recaptura de cualquier individuo en todas las listas debe ser posible, de manera que pueda obtenerse información sobre la superposición entre las listas. Esto implica que la ausencia de un individuo en una lista debe ser producto del azar (es decir, sería un cero aleatorio y no un cero estructural) (47). Debido a eso, es importante excluir de la población en estudio aquellos casos “inalcanzables”; sólo podemos estimar el tamaño de poblaciones que contienen individuos “capturables” (40). En el caso de este estudio, ese es el motivo de la exclusión de la población de estudio de los NV en riesgo de transmisión congénita que provienen del subsector privado o de la seguridad social. Si bien la normativa de notificación indica que esos casos también debieran notificarse al sistema de vigilancia, en la realidad eso aún ocurre pobremente. Por otra parte, esos casos no estarían representados en el SIP, por lo que la posibilidad de macheo sería nula.

Se ha discutido también en relación a la cantidad de las listas o muestras necesarias para producir una estimación confiable. El incremento en el número de las listas, requiere por un lado, mayor tiempo y esfuerzo, y por el otro no necesariamente redundará en una mejora en la calidad de las estimaciones, sobre todo cuando las diferentes listas utilizan distintos métodos de determinación (en epidemiología esto se refiere a fuentes que consideren otras definiciones de caso, otras técnicas o criterios diagnósticos, etc.). En esas circunstancias, Chao y Tsay recomiendan el uso de no más 3 y 4 listas diferentes, a menos que se disponga de listas que involucren criterios similares de captación de los casos (40).

En la experiencia de este trabajo, para la producción de resultados confiables tiene mayor relevancia la consideración del nivel de superposición entre las listas para la elección de un modelo adecuado que produzca estimaciones confiables, que el número de listas utilizadas. Es así que en algunas regiones, como la Patagonia, las estimaciones entre dos listas producen resultados muy similares y tan estables como los modelos con tres listas que consideran la dependencia, ya que las listas tienen mayor superposición.

En las estimaciones entre pares de listas se observó a nivel nacional y para algunas regiones (Centro y Noroeste) un resultado de las estimaciones mucho menor cuando se consideraba el par de listas provenientes del SIVILA (lista 1: embarazadas positivas y lista 3: niños con sospecha de Chagas congénito). Esto es razonable si pensamos, por un lado, que la normativa de notificación establece que todo hijo de madre positiva debe ser notificado al SNVS. Si bien esta normativa no siempre se cumple, lo cual se evidencia en el escaso número de notificaciones de Chagas agudo congénito sospechoso respecto de las notificaciones de Chagas en embarazadas (relación que es aproximadamente de 1 a 3 para el período analizado) los establecimientos que constituyen nodos de vigilancia por laboratorio tienen un conjunto de características (conectividad, usuarios para acceder al sistema, capacitación en el uso del mismo y personal destinado a esta tarea) que hacen probable que notifiquen más de un evento.

Los resultados de este trabajo muestran que los MCR, metodología muy poco usada en nuestro país, pueden ser útiles para estimar la magnitud de problemas de salud de interés, y tener un mejor conocimiento del problema de salud que representan. Es necesario poner atención en las fuentes de datos utilizadas para el relacionamiento probabilístico, en el proceso mismo de linkaje y en los MCR aplicados, para obtener estimaciones confiables. Sin embargo, no existe ninguna rutina de aproximación a los métodos de captura y recaptura que evite la necesidad de prestar especial atención a la naturaleza de la determinación empleadas en cada fuente, la necesidad de entender la estructura de la población estudiada, y más críticamente, de interpretar los resultados desde la perspectiva del eventual uso previsto de las estimaciones (41).

El módulo SIVILA del SNVS tiene una implementación relativamente reciente pero su crecimiento en estos años ha sido de una magnitud tal, que se ha constituido en una de las

principales fuente de información para numerosos eventos de notificación obligatoria, entre ellos las enfermedades de transmisión vertical. La información notificada al SIVILA tiene la ventaja además de ser accesible, de difusión periódica y su uso como sistema de comunicación entre distintos actores del sistema de salud es muy incentivado. Ese es el motivo por el cual los resultados de este trabajo evalúan el desempeño del SIVILA, y no el del SIP, ya que mientras que el primero intenta ser un sistema de registro que posibilite el alerta temprana y el seguimiento de los casos, el segundo tiene una finalidad estadística. De acuerdo a los resultados de este trabajo, existe todavía una enorme brecha entre los casos captados por el sistema de vigilancia para su seguimiento, y los casos que debieran ser seguidos para garantizar su tratamiento. Pero sin duda, este no es el único desafío que involucra el control de la transmisión del Chagas congénito y más generalmente, de las infecciones de TV. Existe aún otra brecha que involucra a los equipos de salud y está relacionada con la utilización de la información, con la posibilidad de realizar efectivamente seguimiento de los casos que sí han sido captados por el sistema para culminar el proceso diagnóstico y garantizar el tratamiento.

8 CONCLUSIÓN:

La implementación del tamizaje universal a todas las embarazadas, no sólo para la Enfermedad de Chagas sino para otras infecciones de transmisión vertical, posibilita contar con información oportuna para identificar a los niños en riesgo de padecer esas infecciones, e implementar las medidas profilácticas o terapéuticas adecuadas. Sin embargo, la información es necesaria, pero no es suficiente para solucionar este problema. Existe un denominador común que atraviesa al sistema de salud en todos sus niveles, y alcanza también a los sistemas de información, y es la fragmentación. Es preciso implementar canales de comunicación y estrategias de articulación entre los actores del sistema de salud participantes: los que intervienen en el control de embarazo, los que intervienen en el parto, los que continúan con el seguimiento del niño, los que tienen las responsabilidades de garantizar un entorno saludable para el niño (en el caso de Chagas, asegurar por ejemplo, que el domicilio del niño esté libre del vector). En ese sentido, el sistema de vigilancia de la salud es una herramienta que podría ser utilizada para la comunicación entre estos actores, generando información que permita tomar las acciones adecuadas en el momento oportuno. Es preciso, entonces, como un primer paso para la resolución del problema de la transmisión

congénita, aumentar la cobertura y la calidad de la información de vigilancia, que de acuerdo a los resultados de este estudio, es todavía deficiente.

En este trabajo se utilizaron dos fuentes distintas de información sobre un mismo problema. Si bien se trata de dos sistemas concebidos con distintos objetivos, existen usuarios comunes de ambos, que padecen este solapamiento en las demandas de información (las cuales suponen tiempo de trabajo y personal asignado). Los resultados del linkaje evidenciaron que la multiplicidad de sistemas de información redundante en información incompleta con poco solapamiento, que brinda una visión parcial del problema, pero lo que es más grave, que redundante en la pérdida de oportunidades de seguimiento para los niños en riesgo.

Es preciso considerar que un niño que es dado de alta con su madre luego del nacimiento, y no finaliza su proceso de diagnóstico para Chagas, no accederá al tratamiento en el momento oportuno y por tanto reduce drásticamente sus posibilidades de curación para una enfermedad que tiene tratamiento disponible, efectivo y accesible. El niño tiene derecho a finalizar el proceso diagnóstico y acceder al tratamiento de la infección y es una responsabilidad del Estado garantizar ese derecho.

Por otra parte, el gran número de casos sospechosos de chagas congénito detectado en este estudio, expone una cuestión más amplia, que es permanencia en la transmisión de la enfermedad en la población general, lo que permite que las mujeres en edad fértil inicien su embarazo sin haber el diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento indicado. Políticas orientadas a la búsqueda y seguimiento de la enfermedad de Chagas en mujeres en edad fértil o en niñas, particularmente en provincias con alta endemicidad, podrían resultar una útil para la reducción de la carga de la enfermedad de Chagas congénito. En este sentido, son necesarios más estudios sobre el impacto de esta enfermedad, incluyendo estudios de costo efectividad respecto del tamizaje de la enfermedad en la población femenina en edad fértil.

Es imprescindible, de todos modos, fortalecer el control de la transmisión vectorial en las zonas endémicas, ya que de otro modo, los niños volverán a infectarse durante el curso de los primeros años de vida.

Desde el 2013 hasta la actualidad el Programa Nacional de Control de Chagas en conjunto con el Área de vigilancia de la Dirección de Epidemiología, realiza talleres provinciales y en las regiones sanitarias de la provincia de Buenos Aires, destinados a fortalecer las capacidades

de diagnóstico, tratamiento y vigilancia del Chagas, pero sobre todo orientadas a fomentar las articulaciones necesarias dentro del equipo de salud para lograr disminuir estas brechas. En ese sentido, la estimación realizada en este trabajo podría servir como una línea de base para evaluar los resultados de esa intervención sobre la vigilancia del riesgo de transmisión de Chagas congénito.

9 BIBLIOGRAFÍA:

1. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia del Ministerio de Salud de la Nación. Infecciones de transmisión vertical “De madre a hijo” - Abordaje Integral - Guías 2011.pdf. Ministerio de Salud de la Nación; 2011.
2. Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(5):577–91.
3. Murcia L, Carrilero B, Saura D, Iborra MA, Segovia M. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2013 Feb;31, Supplement 1:26–34.
4. Tenney TD, Curtis-Robles R, Snowden KF, Hamer SA. Shelter Dogs as Sentinels for *Trypanosoma cruzi* Transmission across Texas. *Emerg Infect Dis*. 2014 Aug;20(8):1323–6.
5. Dirección de Epidemiología y Dirección de Enfermedades transmitidas por vectores M de S de la N. Guía para el equipo de Salud. *Enfermedades infecciosas. Chagas* [Internet]. 2010 [cited 2014 Oct 19]. Available from: <http://xa.yimg.com/kq/groups/20174557/352595864/name/guia-medica-equipos-Chagas%5B1%5D.pdf>
6. Cevallos AM, Hernandez R. Chagas’ Disease: Pregnancy and Congenital Transmission. *BioMed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 8];2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4052072/>
7. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas Disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 27;62(9):767–76.
8. Howard E, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2014 Jan 1;121(1):22–33.
9. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. WHO. 2014 [cited 2014 Sep 16]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>
10. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Estrategia y plan de acción para la prevención, el control y la atención de la Enfermedad de Chagas. 2010.

11. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Estimación Cuantitativa de la Enfermedad de Chagas en las Américas [Internet]. 2006 [cited 2014 Oct 20]. Available from: <http://www.bvsops.org.uy/pdf/chagas19.pdf>
12. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013 Apr;13(4):342–8.
13. Programa Nacional de Chagas M de S de la N. Programa Nacional de Chagas [Internet]. 2014 [cited 2014 Oct 25]. Available from: <http://www.msal.gov.ar/chagas/index.php/institucional/programa-nacional-de-chagas>
14. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(5):603–12.
15. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002 Jul;97(5):603–12.
16. Schmuñis G. Status of and cost of Chagas disease worldwide. *Lancet Infect Dis*. 2013 Apr;13(4):283–4.
17. Organización Panamericana de la Salud. XIV Reunión de la Comisión Intergubernamental del Cono Sur para la eliminación de *Triatoma infestans* y la interrupción de la transmisión de la Tripanosomiasis transfusional. 2005 [cited 2014 Oct 22]; Available from: <http://www.bvsops.org.uy/pdf/chagas14.pdf>
18. Segura EL, Cura EN, Sosa Estani SA, Andrade J, Lansetti JC, De Rissio, AM, et al. Long-term effects_ of a nationwide control program on the seropositivity for *Trypanosoma cruzi* infection in young men from Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63(2):353–62.
19. Programa Nacional de Chagas, Ministerio de Salud de la Nación. Plan nacional para el control de Chagas 2011-2016 [Internet]. 2010 [cited 2015 Feb 21]. Available from: <https://www.dropbox.com/s/jen3dfclsyjn2lr/Plan%20nacional%20para%20el%20control%20de%20Chagas%202011-2016%20corregido.doc?n=49271468>
20. Sosa Estani SA. Transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi* en Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(2):29–32.
21. Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, et al. Congenital Chagas Disease: Recommendations for Diagnosis, Treatment and Control of Newborns,

- Siblings and Pregnant Women. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2011 Oct 25 [cited 2014 Nov 3];5(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3201907/>
22. Cevallos AM, Hernández R. Chagas' Disease: Pregnancy and Congenital Transmission. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1–10.
 23. Codebó MO, Salgado P, Danesi E, Devoto S, Sosa Estani SA. Análisis de la transmisión congénita de la infección por *Trypanosoma cruzi* a través del Sistema Informático Perinatal. Buenos Aires, Argentina; 2014.
 24. Sosa-Estani S, Cura E, Velazquez E, Yampotis C, Segura EL. Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 Oct;42(5):484–7.
 25. Viotti R, Alarcon de Noya B, Araujo-Jorge T, Grijalva MJ, Guhl F, Lopez MC, et al. Towards a Paradigm Shift in the Treatment of Chronic Chagas Disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Feb;58(2):635–9.
 26. Sosa-Estani S, Colantonio L, Segura EL. Therapy of Chagas Disease: Implications for Levels of Prevention. *J Trop Med* [Internet]. 2012 [cited 2014 Nov 3];2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317183/>
 27. Dirección Nacional de Maternidad de Infancia del Ministerio de Salud de la Nación. Guía de prevención y tratamiento de las infecciones congénitas perinatales.pdf. 2010.
 28. Belló M, Becerril-Montekio VM. Sistema de salud de Argentina. *Salud Pública México*. 2011;53:s96–109.
 29. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Sistema Informático Perinatal [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 4]. Available from: http://www.msal.gov.ar/promin/archivos/htm/perin_sip.htm
 30. Ministerio de Salud de la Nación, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Primer informe nacional de relevamiento epidemiológico SIP-Gestión.pdf. Catalogación en la Fuente, Centro de Gestión del Conocimiento de la OPS/OMS Argentina; 2013.
 31. Área de Vigilancia de la Salud, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación. Informe de evaluación de la notificación y de actividad de usuarios Módulo C2 del SNVS. 2014.

32. Programa Nacional de Estadísticas de Salud AD de. Estadísticas vitales, información básica año 2011. Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Políticas de Salud y Regulación Sanitaria, Subsecretaría de Políticas de Salud y Relaciones Institucionales, Dirección de Estadísticas de Salud; 2012.
33. Ministerio de Salud de la Nación. Manual de Normas y Procedimientos de Vigilancia y Control para las Enfermedades de Notificación Obligatoria. Ministerio de Salud de la Nación; 2007.
34. Ministerio de Salud de la Nación. Hacia la meta de eliminación de la transmisión vertical de VIH y sífilis congénita y el diagnóstico oportuno de Chagas congénito en la Argentina .pdf. 2014.
35. Organización Mundial de la Salud, Centro Latinoamericano de Perinatología / Salud de la Mujer y Reproductiva. Iniciativa regional para la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la Sífilis congénita en America Latina y el Caribe. [Internet]. 2009 [cited 2014 Jul 23]. Available from: http://www.svmi.web.ve/wh/revista/V26_N4.pdf#page=43
36. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). CDC - Cancer - NPCR - Registry Plus™ Link Plus [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 4]. Available from: <http://www.cdc.gov/cancer/npcr/tools/registryplus/lp.htm>
37. Schmid B, Nunes da Silva N. Estimation of live birth underreporting with a capture-recapture method, Sergipe, Northeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2011;45(6).
38. Rivest L-P, Baillargeon S. Applications and Extensions of Chao's Moment Estimator for the Size of a Closed Population. *Biometrics*. 2007 Dec;63(4):999–1006.
39. Yazdizadeh B, Mohammad K, Nedjat S, Changizi N, Azemikhah A, Jafari N, et al. Application of Capture-Recapture for Fine-tuning Uncertainties About National Maternal Mortality Estimates. *Int J Prev Med*. 2014 May;5(5):624–31.
40. Chao A, Tsay PK, Lin S-H, Shau W-Y, Chao D-Y. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Stat Med*. 2001;20(20):3123–57.
41. Hook EB, Regal RR. Accuracy of alternative approaches to capture-recapture estimates of disease frequency: internal validity analysis of data from five sources. *Am J Epidemiol*. 2000;152(8).

42. Medina Coeli C, Peixoto Veras R, da Silva Freire Coutinho E. Metodologia do captura-recaptura: uma opção para vigilância das doenças não transmissíveis na população idosa. *Cad Saúde Pública*. 2000;16(4):1071–82.
43. Baillargeon S, Rivest L-P. Rcapture: loglinear models for capture-recapture in R. *J Stat Softw*. 2007;19(5):1–31.
44. Chao A, Lee S-M, Jeng S-L. Estimating population size for capture-recapture data when capture probabilities vary by time and individual animal. *Biometrics*. 1992;48(1):201–16.
45. Chao A, Tsay PK. A sample coverage approach to multiple-system estimation with application to census undercount. *J Am Stat Assoc*. 1998;93:283–93.
46. Lee SM, Chao A. Estimating population size via sample coverage for closed capture-recapture models. *Biometrics*. 1994;50(1):88–97.
47. Tsay PK, Chao A. Population size estimation for capture-recapture models with applications to epidemiological data. *J Appl Stat*. 2001;28(1):25–36.
48. Ministerio de Salud de la Nación Argentina, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. *Indicadores Básicos*. Argentina 2012. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación.; 2012.
49. Ministerio de Salud de la Nación, Organización Panamericana de la Salud, Organización mundial de la Salud. *Indicadores básicos*. Argentina. 2013. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación.; 2013.
50. Ministerio de Salud de la Nación, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. *Indicadores básicos*. Argentina. 2014. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación.; 2014.
51. Yadón ZE, Quigley MA, Davies CR, Rodrigues LC, Segura EL. Assessment of leishmaniasis notification system in Santiago del Estero, Argentina, 1990-1993. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(1):27–30.
52. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina OD, Scheines OR, Arturi A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: a capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(7):317–21.

53. Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI, Cáceres F, Carrá A, Correale J, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina using the capture-recapture method. *Eur J Neurol*. 2009;16:183–7.
54. Carreño AI, Cruz PM, Navarro FM. Aplicación del método captura-recaptura en la evaluación del sistema de vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica en Tenerife (1999-2001). *Rev Esp Salud Pública*. 2003;77(6):701–11.
55. Héraud-Bousquet V, Lot F, Esvan M, Cazein F, Laurent C, Warszawski J, et al. A three-source capture-recapture estimate of the number of new HIV diagnoses in children in France from 2003–2006 with multiple imputation of a variable of heterogeneous catchability. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):251.
56. Boden LI. Capture-recapture estimates of the undercount of workplace injuries and illnesses: Sensitivity analysis: Sensitivity Analysis of the Injury Undercount. *Am J Ind Med*. 2013 Oct;n/a – n/a.
57. Tin ST, Woodward A, Ameratunga S. Completeness and accuracy of crash outcome data in a cohort of cyclists: a validation study. *BMC Public Health*. 2013;13(1):420.
58. Leclerc P, Vandal AC, Fall A, Bruneau J, Roy É, Brissette S, et al. Estimating the size of the population of persons who inject drugs in the island of Montréal, Canada, using a six-source capture–recapture model. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Jul 25]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871614009442>
59. Mellou K, Sideroglou T, Kallimani A, Potamiti-Komi M, Pervanidou D, Lillakou E, et al. Evaluation of underreporting of salmonellosis and shigellosis hospitalised cases in Greece, 2011: results of a capture-recapture study and a hospital registry review. *BMC Public Health*. 2013;13(1):875.
60. Van Hest NAH, Hoebe CJP, Den Boer JW, Vermunt JK, Ijzerman EPF, Boersma WG, et al. Incidence and completeness of notification of Legionnaires’ disease in The Netherlands: covariate capture–recapture analysis acknowledging regional differences. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Jul 25];136(04). Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268807008977

61. Gourlay-Larour M-L, Pradel R, Guillemain M, Guitton J-S, L'Hostis M, Santin-Janin H, et al. Movement Patterns in a Partial Migrant: A Multi-Event Capture-Recapture Approach. Cooper BG, editor. PLoS ONE. 2014 May 6;9(5):e96478.
62. Abegaz T, Berhane Y, Worku A, Assrat A, Assefa A. Road Traffic Deaths and Injuries Are Under-Reported in Ethiopia: A Capture-Recapture Method. Helleringer S, editor. PLoS ONE. 2014 Jul 23;9(7):e103001.
63. Soeiro CM de O, Miranda AE, Saraceni V, Santos MC dos, Talhari S, Ferreira LC de L. Syphilis in pregnancy and congenital syphilis in Amazonas State, Brazil: an evaluation using database linkage. Cad Saúde Pública. 2014 Apr;30(4):715–23.
64. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson A-M, Nystrom L, Arnqvist HJ, Bolinder J, et al. The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. Diabetologia. 2014;57:1375–81.
65. Gill GV, Ismail AA, Beeching NJ. The use of capture-recapture techniques in determining the prevalence of type 2 diabetes. QJM. 2001 Jul 1;94(7):341–6.

10 ANEXO

10.1 PARÁMETROS PARA EL PROCESO DE DEDUPLICACIÓN

Tabla 22. Parámetros utilizados para la deduplicación de la Lista 1.

| | Ciclo 1 | Ciclo 2 |
|-------------------------------------|---|---|
| Campos para bloqueo | Soundex de apellido + Soundex de nombre | Soundex de apellido + Soundex de nombre |
| Variables de Pareamiento | DNI Nombre completo Fecha de Nacimiento | DNI Nombre completo Fecha de Nacimiento |
| Punto de corte para el score | 10 | 5 |
| Tipo de elección de pares | Manual | Manual |

Tabla 23. Parámetros utilizados para la deduplicación de la lista 2

| | Ciclo 1 |
|-------------------------------------|--|
| Campos para bloqueo | Soundex de apellido materno + Soundex de nombre materno |
| Variables de Pareamiento | DNI Nombre completo Fecha de Parto |
| Punto de corte para el score | 5 |
| Tipo de elección de pares | Manual |

Tabla 24. Parámetros utilizados para la deduplicación de la lista 3.

| | Ciclo 1 | Ciclo 2 | Ciclo 3 |
|-------------------------------------|--|---|--|
| Campos para bloqueo | Soundex de apellido del niño + Soundex del primer nombre niño + Sexo RN | Soundex del apellido niño + Soundex del primer nombre niño | Soundex del apellido RN + Soundex 1er Nombre materno + Soundex apellido materno MM + Sexo RN |
| Variables de Pareamiento | DNI Nombre completo Niño Nombre completo de la madre Fecha de Nacimiento | DNI Nombre completo Nombre completo de la madre Provincia residencia Fecha de Nacimiento | DNI Nombre completo Provincia residencia Fecha de Nacimiento |
| Punto de corte para el score | 5 | 5 | 5 |
| Tipo de elección de pares | Parcialmente manual | Parcialmente manual | Parcialmente manual |

10.2 PARÁMETROS PARA EL PROCESO DE LINKAJE

Los parámetros utilizados para cada uno de los procesos de linkaje, en sus sucesivos pasos, se detallan en las tablas siguientes.

Tabla 25. Parámetros utilizados para el linkaje entre las listas 1 y 2.

| | Ciclo 1 | | Ciclo 2 | |
|-------------------------------------|--|---|--|--|
| | Lista 1 | Lista 2 | Lista 1 | Lista 2 |
| Campos para bloqueo | Soundex de apellido de embarazada Soundex primer nombre embarazada | Soundex apellido de la madre Soundex primer nombre de la madre | Soundex de apellido de embarazada Soundex primer nombre embarazada Año de nacimiento | Soundex apellido de la madre Soundex primer nombre de la madre Año de nacimiento |
| VARIABLES DE PAREAMIENTO | Nombre embarazada Fecha Nacimiento embarazada DNI embarazada | Nombre madre Fecha de nacimiento madre DNI madre | Nombre embarazada Provincia residencia DNI embarazada Provincia Residencia | Nombre madre Provincia residencia DNI madre Provincia parto |
| Punto de corte para el score | 2 | | 2 | |
| Tipo de elección de pares | Manual sólo de los pares dudosos | | Manual de la totalidad de los pares. | |

Tabla 24 (continuación)

| | Ciclo 3 | | Ciclo 4 | |
|---------------------------------|---|--|--|--|
| | Lista 1 | Lista 2 | Lista 1 | Lista 2 |
| Campos para bloqueo | Soundex de apellido de embarazada Soundex primer nombre embarazada | Soundex apellido de la madre Soundex primer nombre de la madre | DNI embarazada | DNI madre |
| VARIABLES DE PAREAMIENTO | Nombre embarazada Provincia residencia DNI embarazada | Nombre madre Provincia residencia DNI madre Provincia parto | Nombre embarazada Provincia de toma de la muestra DNI embarazada | Nombre madre Provincia parto DNI madre |

| | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|--|----------------------|--|
| | Provincia Toma de muestra | | | |
| Punto de corte para el score | 2 | | 2 | |
| Tipo de elección de pares | Completamente manual | | Completamente manual | |

Tabla 26. Parámetros utilizados para el linkaje entre las listas 1 y 3.

| | Ciclo 1 | | Ciclo 2 | | Ciclo 3 | |
|-------------------------------------|---|---|---|---|--|--|
| | Lista 1 | Lista 2 | Lista 1 | Lista 2 | Lista 1 | Lista 2 |
| Campos para bloqueo | Soundex de apellido de embarazada | Soundex de apellido del niño | Soundex apellido de embarazada Soundex de primer nombre embarazada | Soundex apellido madre Soundex primer nombre madre | Soundex apellido de la madre | Soundex del apellido del niño |
| Variables de Pareamiento | Nombre embarazadas Provincia residencia DNI embarazadas | Nombre madre Provincia residencia DNI madre | Nombre embarazadas Provincia residencia DNI embarazada | Nombre madre Provincia residencia DNI madre | Nombre embarazada Provincia de toma de la muestra DNI embarazada | Nombre madre Provincia de toma de la muestra DNI madre |
| Punto de corte para el score | 3 | | 3 | | 3 | |
| Tipo de elección de pares | Parcialmente manual | | Parcialmente manual | | Parcialmente manual | |

Tabla 25 (continuación)

| | Ciclo 4 | | Ciclo 5 | |
|-------------------------------------|---|--|---|---|
| | Lista 1 | Lista 2 | Lista 1 | Lista 2 |
| Campos para bloqueo | Localidad de residencia | Localidad de residencia | Soundex apellido de embarazada | Soundex apellido niño |
| Variables de Pareamiento | Provincia de toma de muestra Nombre completo embarazadas Apellido madre | Provincia de toma de muestra Nombre completo madre Apellido Niño | Apellido embarazada Provincia residencia Provincia de toma de muestra | Apellido niño Provincia residencia Provincia de toma de muestra |
| Punto de corte para el score | 3 | | 3 | |

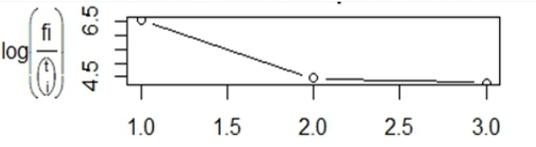
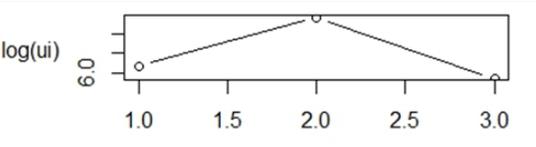
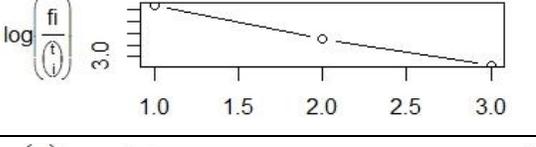
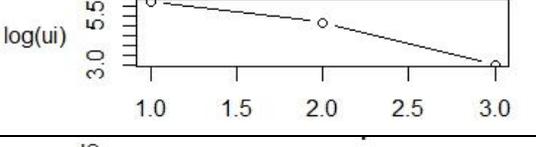
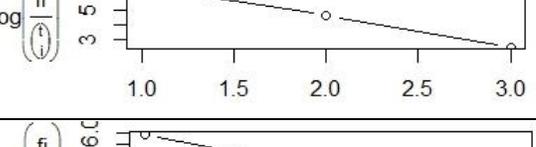
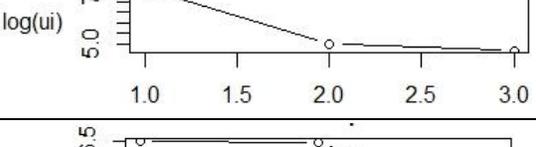
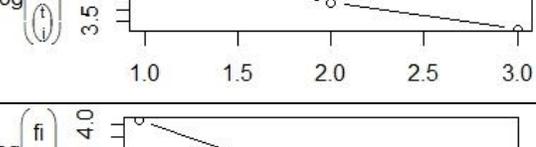
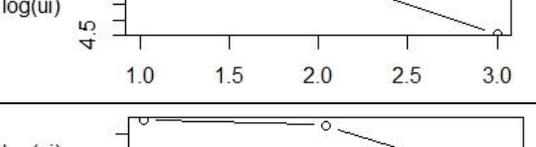
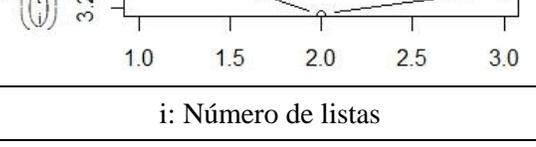
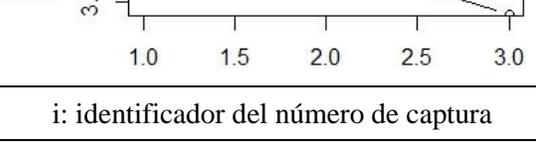
| | | |
|----------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Tipo de elección de pares | Parcialmente manual | Manual de todos los registros. |
|----------------------------------|---------------------|--------------------------------|

Tabla 27. Parámetros utilizados para el linkaje entre las listas 2 y 3.

| | Ciclo 1 | | Ciclo 2 | | Ciclo 3 | |
|-------------------------------------|---|---|---|--|---|---|
| | Lista 1 | Lista 2 | Lista 1 | Lista 2 | Lista 1 | Lista 2 |
| Campos para bloqueo | Soundex de apellido de embarazada Soundex primer nombre embarazada Fecha de parto | Soundex apellido de la madre Soundex primer nombre de la madre Fecha de nacimiento del niño | Soundex de apellido de embarazada Soundex primer nombre embarazada Fecha de parto | Soundex apellido del niño Soundex primer nombre de la madre Fecha de nacimiento del niño | Fecha parto Sexo recién nacido | Fecha Nacimiento Sexo niño |
| VARIABLES DE PAREAMIENTO | Nombre embarazada Fecha Nacimiento embarazada DNI embarazada | Nombre madre Fecha de nacimiento madre DNI madre | Nombre madre DNI madre | Nombre madre DNI madre | Soundex apellido madre Soundex primer nombre madre Provincia de parto | Soundex apellido madre Soundex primer nombre madre Provincia de toma de muestra |
| Punto de corte para el score | 2 | | 2 | | 2 | |
| Tipo de elección de pares | Parcialmente manual | | Parcialmente manual | | Completamente manual | |

10.3 GRAFICOS EXPLORATORIOS DE LA HETEROGENEIDAD POR REGIONES.

En la siguiente tabla se muestran los gráficos exploratorios de la heterogeneidad en los datos por región. En la fila superior se define la variable graficada en el eje y. En la fila inferior, el nombre de la variable en el eje x.

| | fi: número de unidades capturadas i veces | ui: número de unidades capturadas por primera vez en la ocasión i |
|-----------------|--|---|
| Centro |  |  |
| Cuyo |  |  |
| Nea |  |  |
| Noa |  |  |
| Patagomi |  |  |
| | i: Número de listas | i: identificador del número de captura |