

Identificación de clústeres temporales de defectos congénitos en los programas de vigilancia y seguimiento de Bogotá y Cali entre 2011 y 2018

Luisa Fernanda Del Río Ospina

Tutor:

Ignacio Zarante, M.D., M.Sc., PhD.

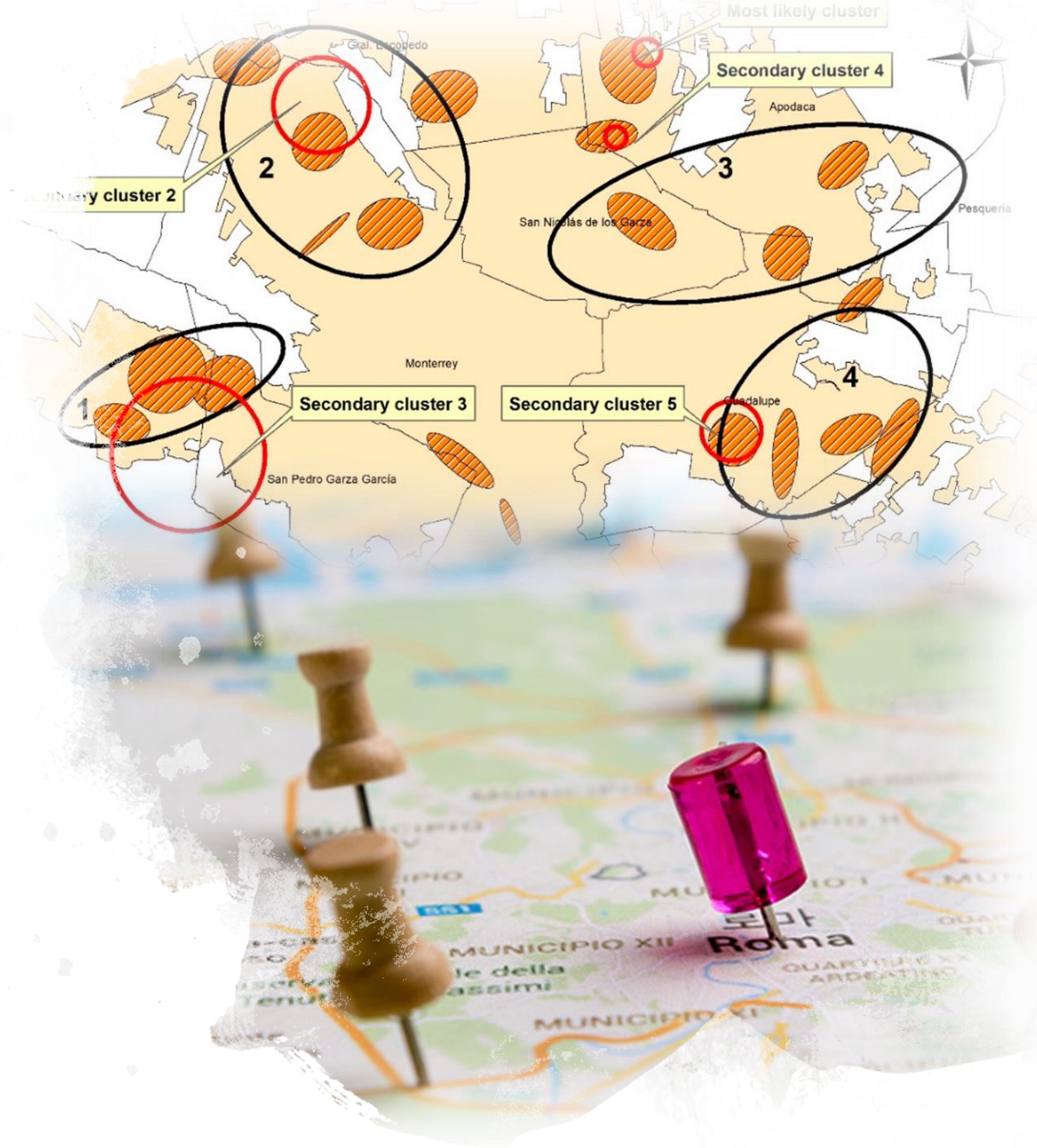
Cotutor:

Paula Hurtado, M.D., Esp.

Genética Médica

Pontificia Universidad Javeriana

Instituto de Genética Humana



Sistemas de vigilancia

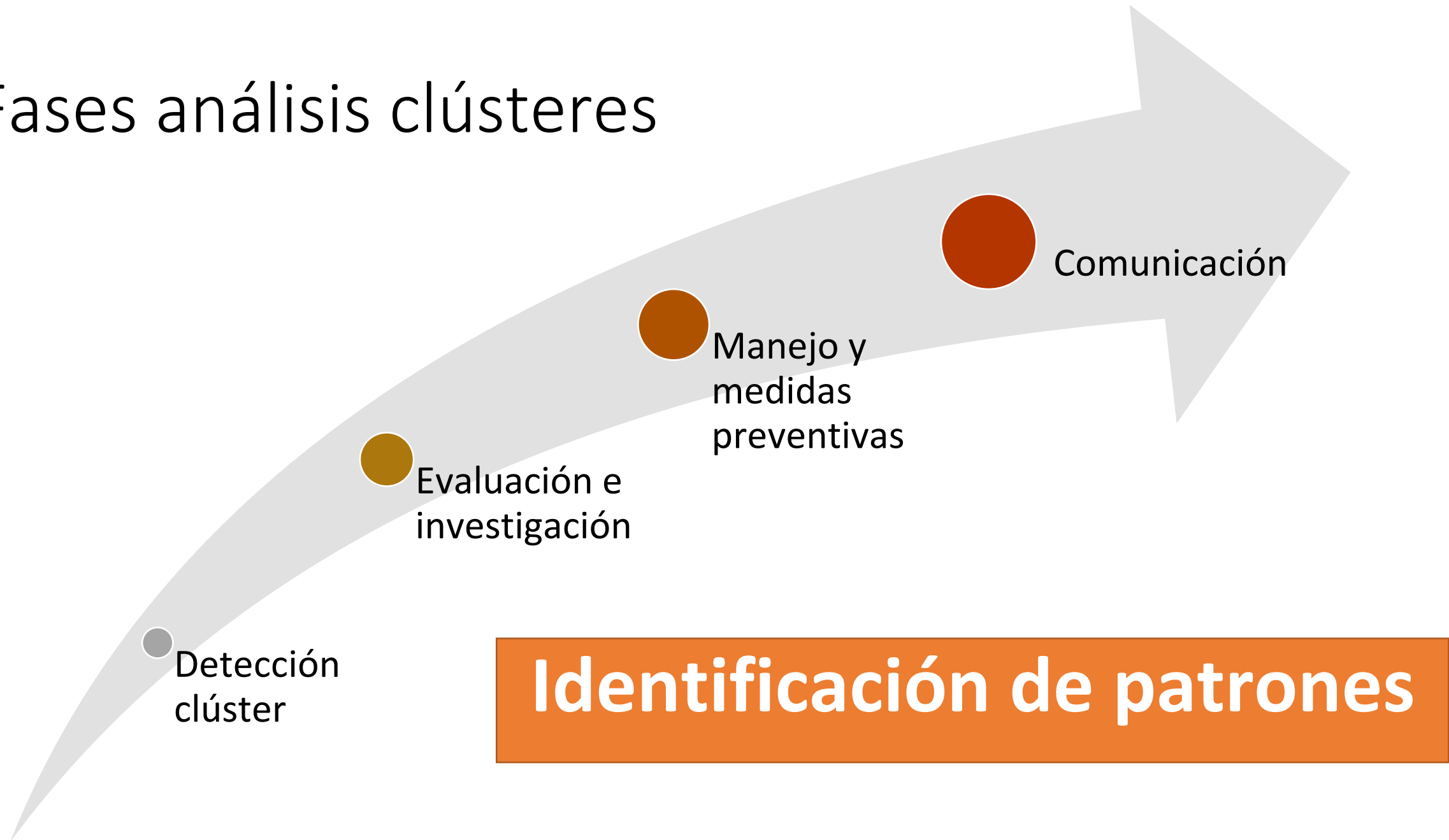
```
graph TD; A[Sistemas de vigilancia] --> B[Análisis de comportamiento y tendencias de eventos sujetos a vigilancia]; B --> C[Agregación inusual real o percibida de eventos en salud en tiempo o espacio]; C --> D[CLÚSTER];
```

Análisis de comportamiento y tendencias de eventos sujetos a vigilancia

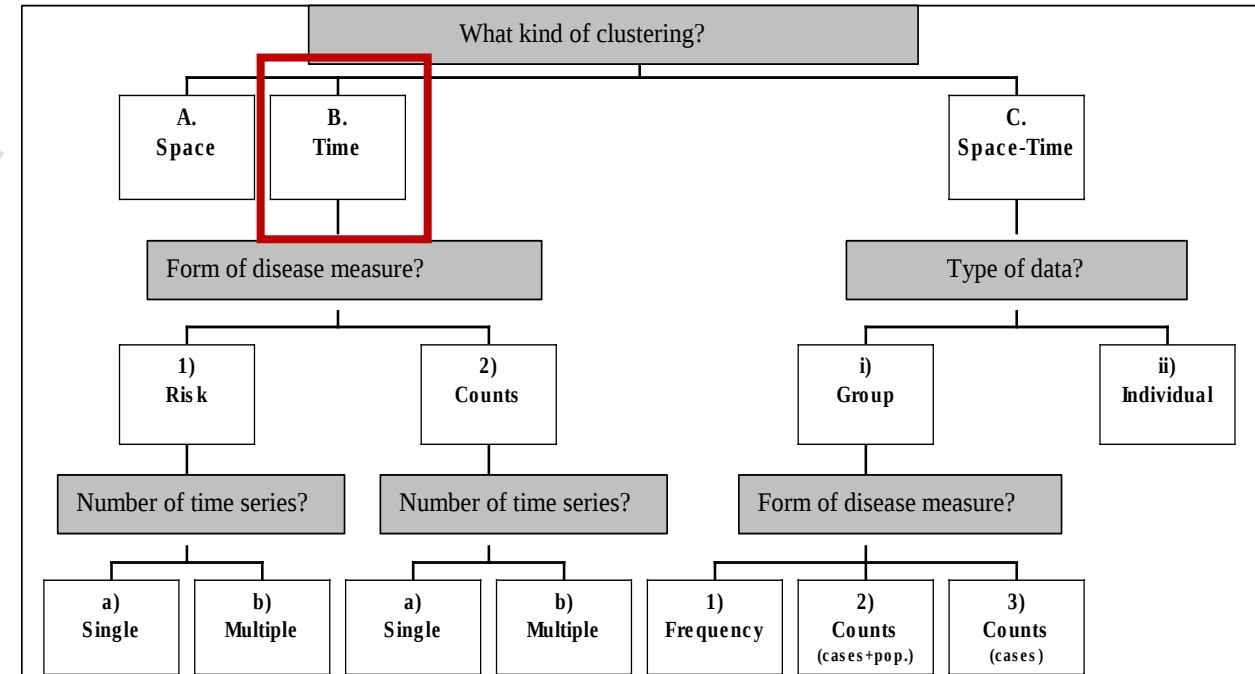
Agregación inusual real o percibida de eventos en salud en tiempo o espacio

CLÚSTER

Fases análisis clústeres



Fases análisis clústeres - Detección



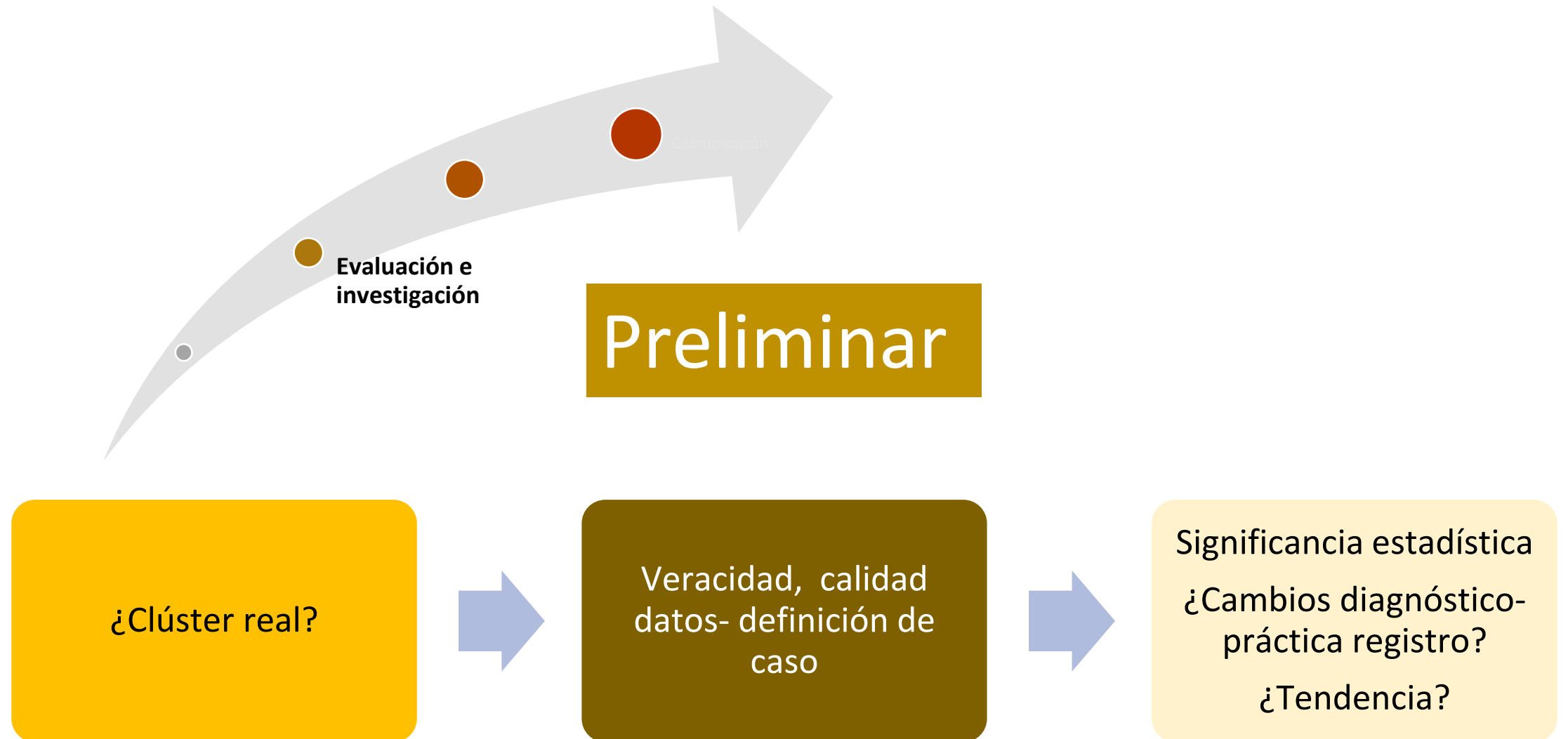
Métodos vinculados a sistemas de vigilancia

Conocer evento-límites

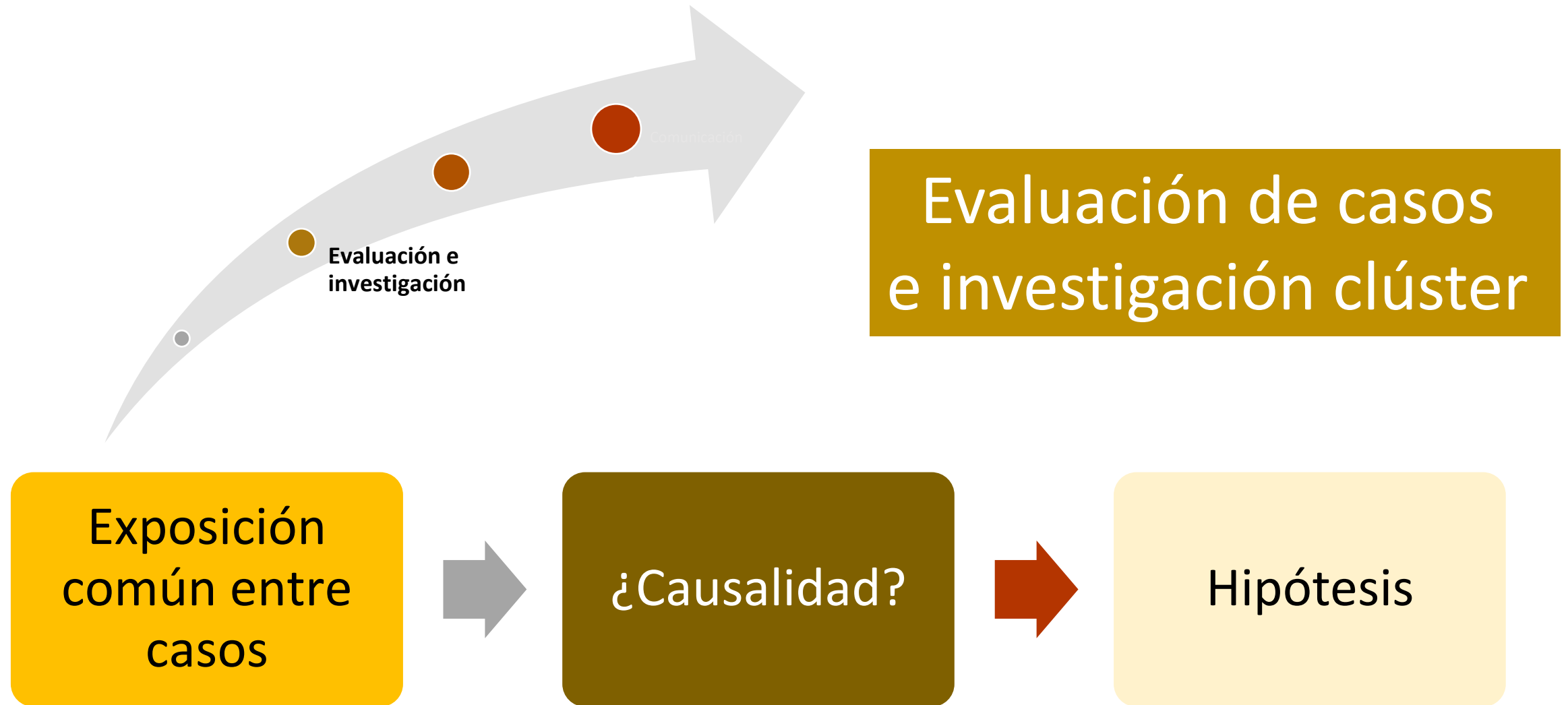
Caracterización población: posibles confusores

Posibles falsos +

Fases análisis clústeres - Evaluación- Investigación



Fases análisis clústeres - Evaluación- Investigación



Justificación

Problema de salud pública

Mayor conocimiento del comportamiento de defectos congénitos

Esencial en programas de vigilancia- responde a necesidades de comunidad

Políticas en salud pública

Estrategias prevención y detección temprana, disminución de morbimortalidad y discapacidad (oportuna y óptima)

Pregunta investigación

¿Hay evidencia de clústeres temporales de defectos congénitos en los programas de vigilancia y seguimiento de las ciudades de Bogotá y Cali entre 2011 y 2018?

Objetivo general

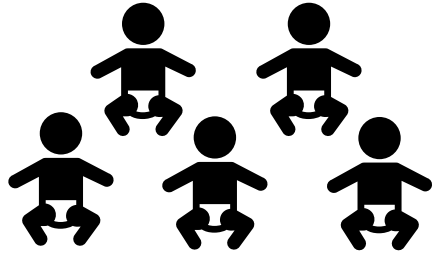
Identificar clústeres temporales de defectos congénitos dentro de los programas de vigilancia y seguimiento de niños con defectos congénitos de Bogotá y Cali (ECLAMC y SIVIGILA), siguiendo la clasificación de EUROCAT, en el periodo comprendido entre 2011 y 2018

Objetivos específicos

1. Caracterizar los clústeres temporales identificados por programa, ciudad y año.
2. Evaluar e investigar de manera preliminar los clústeres detectados.
3. Detectar posibles diferencias entre los análisis de los clústeres identificados entre los dos programas de vigilancia (ECLAMC y SIVIGILA).

Metodología

Estudio observacional descriptivo



Casos de defectos
congénitos

Registros

SIVIGILA Bogotá
(2014-2018)

Metodología ECLAMC Bogotá y Cali
(2011-2018)

Clústeres temporales

- Periodos anuales

OE1. Caracterizar los clústeres temporales identificados por programa, ciudad y año.

Detección clústeres temporales

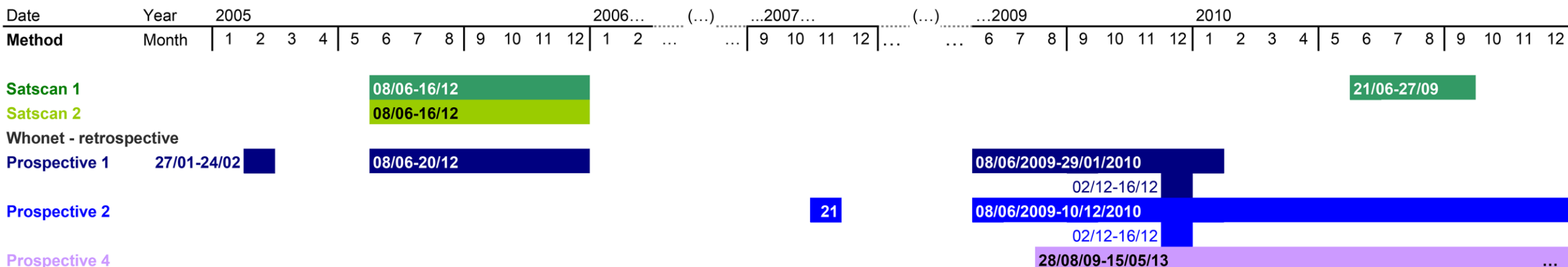


Número de casos estratificados en función del tiempo

Ventana de escaneo a través del tiempo (intervalo)

Casos observados /esperados dentro de la ventana

Ventana con mayor LR → clúster más probable



Likelihood Ratio Test

Modelo Poisson

- H_0 = riesgo igual dentro y fuera de la ventana
- H_a = riesgo > dentro de la ventana

Análisis Monte Carlo: 999 repeticiones
Datos reales vs datos aleatorios
Valor p

$$\left(\frac{c}{E[c]} \right)^c \left(\frac{C-c}{C-E[c]} \right)^{C-c} I()$$

C = número de casos
 c = casos observados en ventana
 $E[c]$ = casos esperados ajustados por covariable bajo la hipótesis nula
 $C-E[c]$ = casos esperados fuera de la ventana
 $I()$ = indicador de función (tasas altas: 1: si $O > E$, 0: si $O < E$)

OE2. Evaluar e investigar de manera preliminar los clústeres detectados.

Definición caso

- *Según programa (tipo)+ Bogotá y Cali + 2011-2018*

Confirmación casos y validación reportes

- Definición de caso específico + codificación correcta + remoción duplicados- clasificación EUROCAT

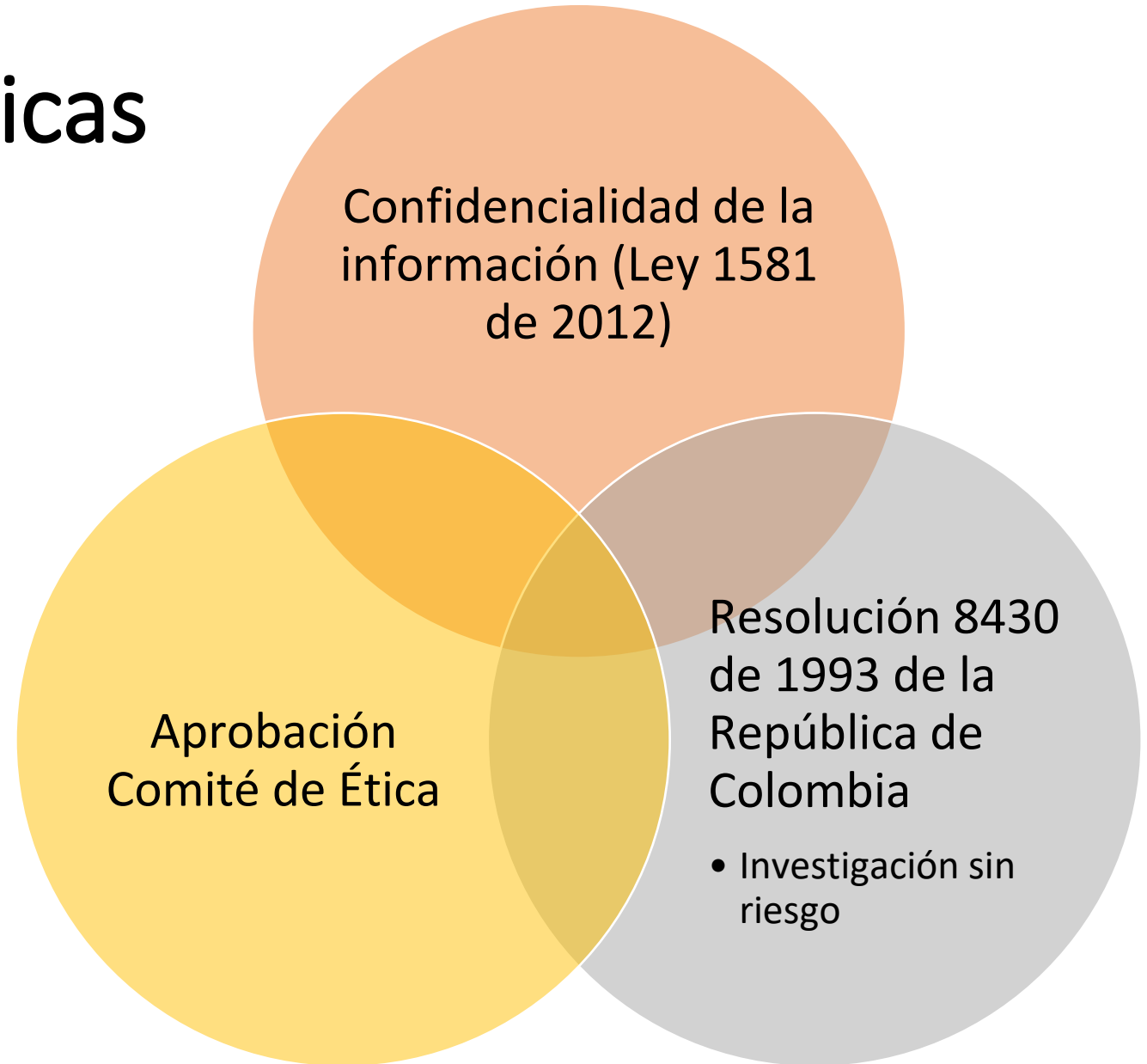
Dimensión diagnóstica

- Heterogeneidad de casos - Múltiples defectos en casos
- Tendencia ocurrencia casos

Exposición

- ¿Exposición común entre casos?

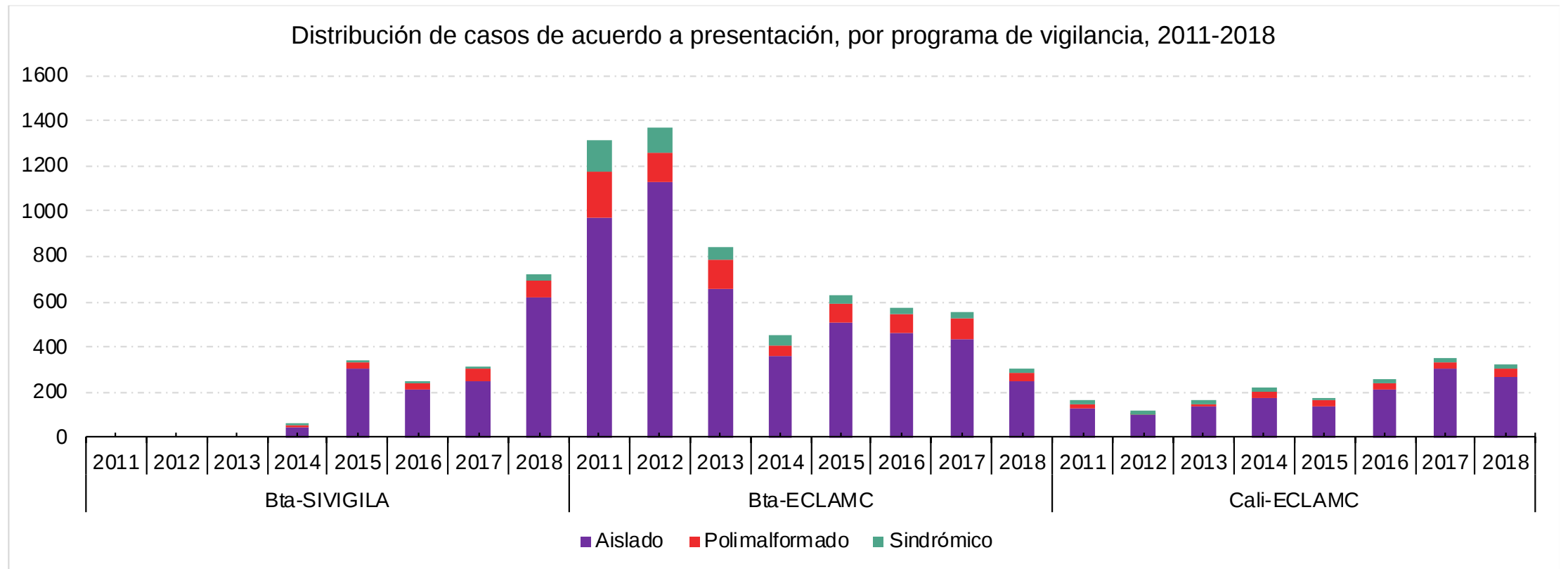
Consideraciones éticas



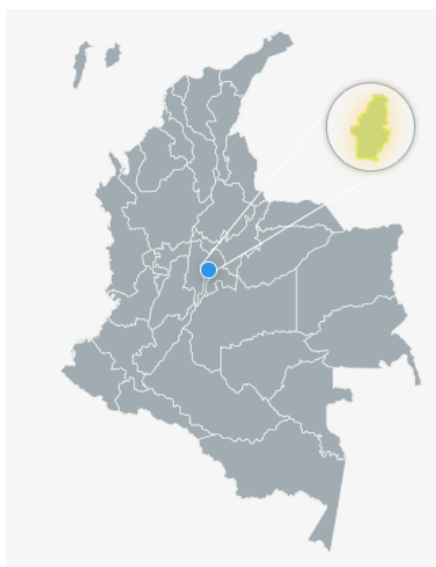
Resultados

	Bta-SIVIGILA		Bta- ECLAMC		Cali-ECLAMC	
Niños con defectos cogénitos (n)	1679		6028		1760	
Número de defectos congénitos (prevalencia por 10.000 RNV)	2088	(37,12)	8346	(411,4)	2297	(335,27)

74-92% casos aislados



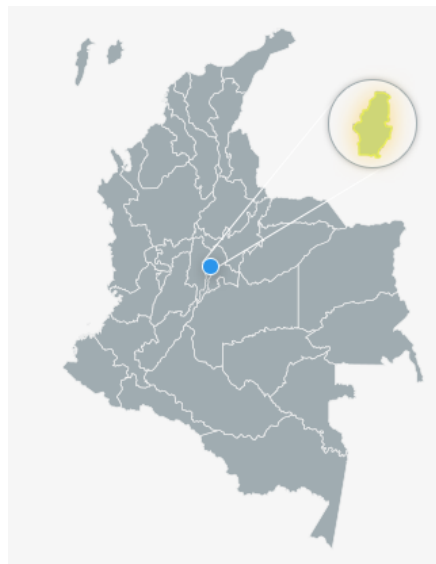
OE1. Caracterizar los clústeres temporales identificados por programa, ciudad y año.
OE2. Evaluar e investigar de manera preliminar los clústeres detectados.



BTA-SIVIGILA

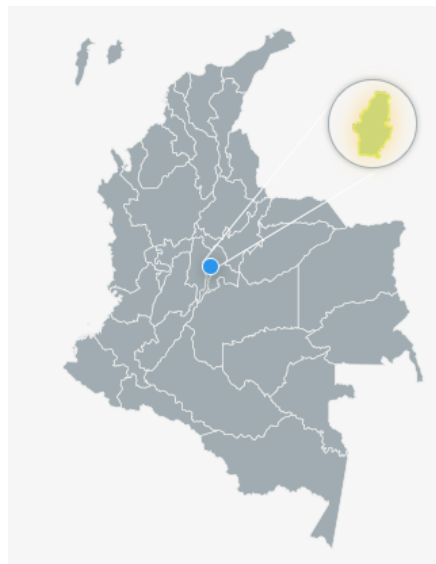
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nacimientos anuales	118137	117678	116219	117877	118077	114013	108969	103565
Casos de defectos congénitos (n)	-	-	-	370	261	366	626	388
Subgrupos de defectos congénitos*	-	-	-	42	68	62	69	77
Res ultados de de t e c c i ó n c l ú s t e r								
Número de clústeres detectados	-	-			60			
Número de clústeres significativos (%)	-	-			30 (50)			
Número de casos por clústers (n)	-	-						
≤5 casos					6			
6-10 casos					8			
11-15 casos					5			
≥16 casos					7			
Duración en días	-	-						
≤90 días					5			
91-180 días					18			
181-270 días					3			
271-365 días					0			
Media (DE)					132,53 (42,96)			
Inv es t i g a c i ó n p r e l i m i n a r c l ú s t e r e s								
Número de clústeres por problemas en datos (%)					4 (13,33)			
Número de clústeres con tendencia de casos (%)					14 (53,84)			

BTA-SIVIGILA



Subgrupo defecto congénito	Año	Casos observados en el clúster (n)	Casos esperados en el clúster (n)	Obs/Es p	Fecha inicio	Fecha fin	Duración clúster (días)	Valor p	Casos válidos en 5 años
Transposición de grandes vasos	2017-2018	4	0,31	12,90	1/12/17	31/03/18	120	0,004	5
Anotia	2017-2018	4	0,38	10,53	1/12/17	31/01/18	61	0,025	12
Displasia renal multiquística	2017	4	0,43	9,30	1/03/17	30/04/17	60	0,025	13
Corazón izquierdo hipoplásico	2017-2018	5	0,56	8,93	1/11/17	28/02/18	119	0,002	9
Atresia esofágica con fístula	2017-2018	6	0,75	8,00	1/12/17	31/03/18	120	0,008	12
Gastrosquis	2018	7	0,88	7,95	1/01/18	31/03/18	89	0,003	19
Microcefalia	2018	10	1,39	7,19	1/01/18	31/03/18	89	0,001	30
Displasia esquelética	2018	5	0,70	7,14	1/01/18	28/02/18	58	0,030	23
Atresia o estenosis de otras partes del intestino delgado	2017-2018	4	0,56	7,14	1/09/17	28/02/18	180	0,047	6
Labio sin paladar hendido	2017-2018	13	2,11	6,16	1/11/17	31/03/18	150	0,001	27
Síndrome Down	2017-2018	34	5,74	5,92	1/12/17	31/03/18	120	0,001	92
Labio con paladar hendido	2017-2018	13	2,24	5,80	1/12/17	31/03/18	120	0,001	36
Polidactilia	2017-2018	39	7,17	5,44	1/12/17	31/03/18	120	0,001	115
Hidronefrosis congénita	2017-2018	16	3,04	5,26	1/11/17	28/02/18	119	0,001	49
Onfalocele	2017-2018	7	1,40	5,00	1/11/17	30/04/18	180	0,015	15
Hidrocefalia	2017-2018	8	1,62	4,94	1/12/17	31/03/18	120	0,010	26
Corazón derecho hipoplásico	2017	7	1,53	4,58	1/02/17	30/06/17	149	0,044	19
Coartación aorta	2017-2018	8	1,79	4,47	1/11/17	31/03/18	150	0,011	23
Craneosinostosis	2017	13	2,94	4,42	1/02/17	31/08/17	211	0,001	26
Talipes equinovaro	2017-2018	21	5,18	4,05	1/12/17	31/03/18	120	0,001	83
Pie deforme	2017-2018	10	2,61	3,83	1/11/17	28/02/18	119	0,028	42
Defecto reducción extremidades	2017-2018	15	4,21	3,56	1/11/17	31/03/18	150	0,003	54
Sindactilia	2017-2018	16	4,84	3,31	1/09/17	31/03/18	211	0,001	44
Paladar hendido	2017-2018	13	4,15	3,13	1/10/17	28/02/18	150	0,020	53
Defecto septo auricular	2017-2018	22	7,70	2,86	1/09/17	31/03/18	211	0,002	70
Defecto septo ventricular	2017-2018	22	8,19	2,69	1/11/17	31/03/18	150	0,002	105

BTA-SIVIGILA



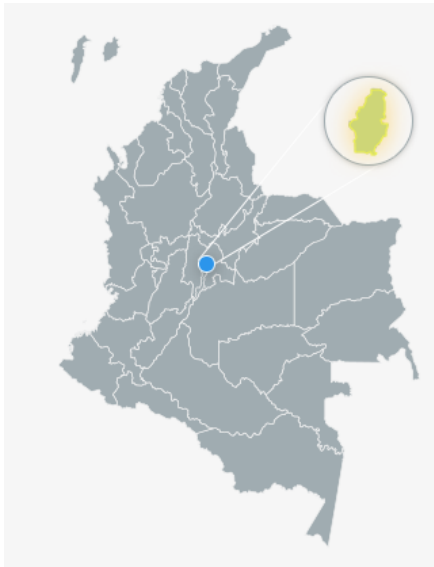
Subgrupo defecto congénito	Año	Casos observados en el clúster (n)	Casos esperados en el clúster (n)	Obs/Es p	Fecha inicio	Fecha fin	Duración clúster (días)	Valor p	Casos válidos en 5 años
Displasia renal multiquística	2017	4	0,43	9,30	1/03/17	30/04/17	60	0,025	13
Atresia esofágica con fístula	2017-2018	6	0,75	8,00	1/12/17	31/03/18	120	0,008	12
Microcefalia	2018	10	1,39	7,19	1/01/18	31/03/18	89	0,001	30
Displasia esquelética	2018	5	0,70	7,14	1/01/18	28/02/18	58	0,030	23
Atresia o estenosis de otras partes del intestino delgado	2017-2018	4	0,56	7,14	1/09/17	28/02/18	180	0,047	6
Polidactilia	2017-2018	39	7,17	5,44	1/12/17	31/03/18	120	0,001	115
Hidrocefalia	2017-2018	8	1,62	4,94	1/12/17	31/03/18	120	0,010	26
Corazón derecho hipoplásico	2017	7	1,53	4,58	1/02/17	30/06/17	149	0,044	19
Talipes equinovaro	2017-2018	21	5,18	4,05	1/12/17	31/03/18	120	0,001	83
Pie deforme	2017-2018	10	2,61	3,83	1/11/17	28/02/18	119	0,028	42
Paladar hendido	2017-2018	13	4,15	3,13	1/10/17	28/02/18	150	0,020	53
Defecto septo auricular	2017-2018	22	7,70	2,86	1/09/17	31/03/18	211	0,002	70

Co-ocurrencia atresia esofágica y polidactilia en 1 paciente

Corazón derecho hipoplásico en sexo masculino

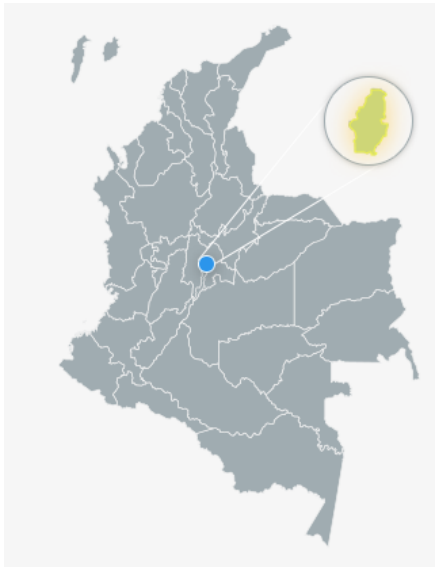
3 defecto auricular sindrómico

Displasia esquelética en sexo femenino, 1 antecedente de padre afectado



BTA-ECLAMC

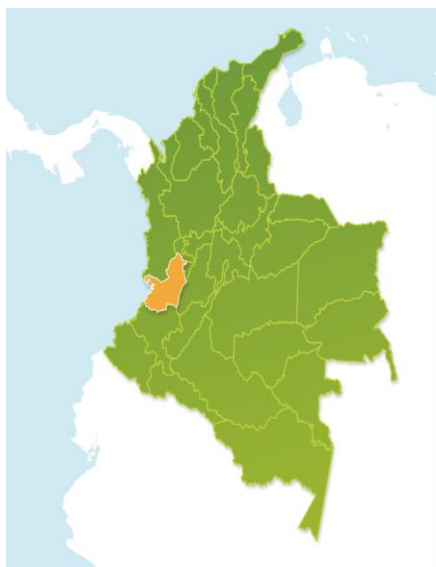
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nacimientos anuales	33514	37371	29842	22370	24870	22408	21358	11133
Casos de defectos congénitos (n)	688	840	460	531	433	503	334	19
Subgrupos de defectos congénitos*	69	71	64	57	60	59	63	58
Resultados de detección de clúster								
Número de clústeres detectados				47				
Número de clústeres significativos (%)				9 (19,14)				
Número de casos por clústeres (n)								
≤5 casos				4				
6-10 casos				1				
11-15 casos				2				
≥16 casos				2				
Duración en días								
≤90 días				4				
91-180 días				3				
181-270 días				1				
271-365 días				1				
Media (DE)				127,77 (114,81)				
Investigación preliminar de clústeres								
Número de clústeres por problemas en datos (%)				0				
Número de clústeres con tendencia de casos (%)				3 (33,33)				



BTA-ECLAMC

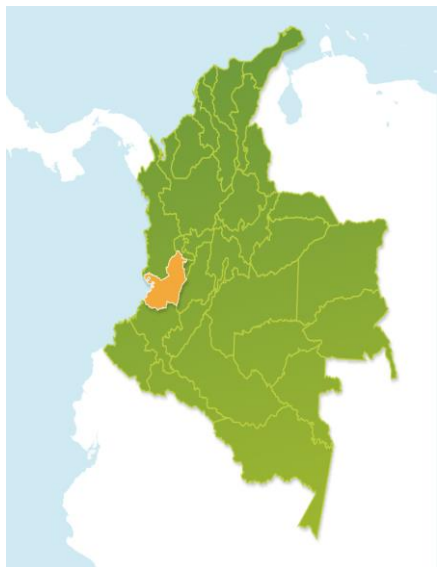
Subgrupo defecto congénito	Año	Casos observados en el clúster (n)	Casos esperados en el clúster (n)	Obs/Esp	Fecha inicio	Fecha fin	Duración clúster (días)	Valor p	Casos válidos en 8 años
Corazón derecho hipoplásico	2017	2	0,04	57,14	1/06/17	30/06/17	29	0,029	4
Atresia esofágica sin fístula	2015	4	0,23	17,39	1/12/15	31/12/15	30	0,006	23
Anomalías válvula mitral	2014	5	0,51	9,80	1/05/14	31/07/14	91	0,010	18
Desordenes congénitos de la piel	2016	5	0,58	8,62	1/09/16	31/12/16	121	0,012	16
Hidrocefalia	2016	6	0,83	7,23	1/06/16	31/07/16	60	0,024	45
Conducto arterioso persistente	2015-2016	12	2,08	5,77	1/12/15	29/02/16	90	0,001	72
Síndrome Down	2011	15	5,29	2,84	1/08/11	31/10/11	91	0,039	124
Luxación de cadera	2011-2012	23	8,46	2,72	1/06/11	29/02/12	273	0,001	66
Talipes equinovaro	2011-2012	67	33,54	2,00	1/08/11	31/07/12	365	0,001	190

4 anomalía mitral con hipoplasia de ventrículo izquierdo, sexo masculino
Corazón derecho hipoplásico, gemelar, holoprosencefalia, sexo masculino



CALI-ECLAMC

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nacimientos anuales	6365	6397	6402	8133	7951	9312	12424	11528
Casos de defectos congénitos (n)	118	133	199	208	218	297	325	37
Subgrupos de defectos congénitos*	37	31	49	42	40	43	43	45
Resultados de detección cluster								
Número de clústeres detectados				35				
Número de clústeres significativos (%)				10 (28,57)				
Número de casos por clústers (n)								
≤5 casos				3				
6-10 casos				4				
11-15 casos				1				
≥16 casos				2				
Duración en días								
≤90 días				1				
91-180 días				1				
181-270 días				5				
271-365 días				3				
Media (DE)				229,9 (80,16)				
Investigación preliminar clústeres								
Número de clústeres por problemas en datos (%)				0				
Número de clústeres con tendencia de casos (%)				2 (20)				



CALI-ECLAMC

Subgrupo defecto congénito	Año	Casos observados en el clúster (n)	Casos esperados en el clúster (n)	Obs/Esp	Fecha inicio	Fecha fin	Duración clúster (días)	Valor p	Casos válidos en 8 años
Defecto septo atrioventricular	2013-2014	4	0,21	19,05	1/12/13	28/02/14	89	0,006	8
Craneosinostosis	2015-2016	4	0,31	12,90	1/09/15	29/02/16	181	0,008	5
Espina bífida	2015	4	0,39	10,26	1/03/15	31/07/15	152	0,031	8
Sindactilia	2012-2013	6	0,68	8,82	1/10/12	31/05/13	242	0,002	11
Microcefalia severa	2015-2016	9	1,55	5,81	1/10/15	30/04/16	212	0,002	21
Pie deforme	2012-2013	8	1,40	5,71	1/10/12	31/07/13	303	0,005	18
Defecto reducción extremidades	2016-2017	7	1,46	4,79	1/12/16	30/06/17	211	0,029	15
Defecto septo ventricular	2015-2016	11	2,66	4,14	1/08/15	31/03/16	243	0,002	32
Hipospadias	2014-2015	16	4,69	3,41	1/09/14	31/08/15	364	0,001	40
Talipes equinovaro	2013	21	6,46	3,25	1/02/13	30/11/13	302	0,001	81

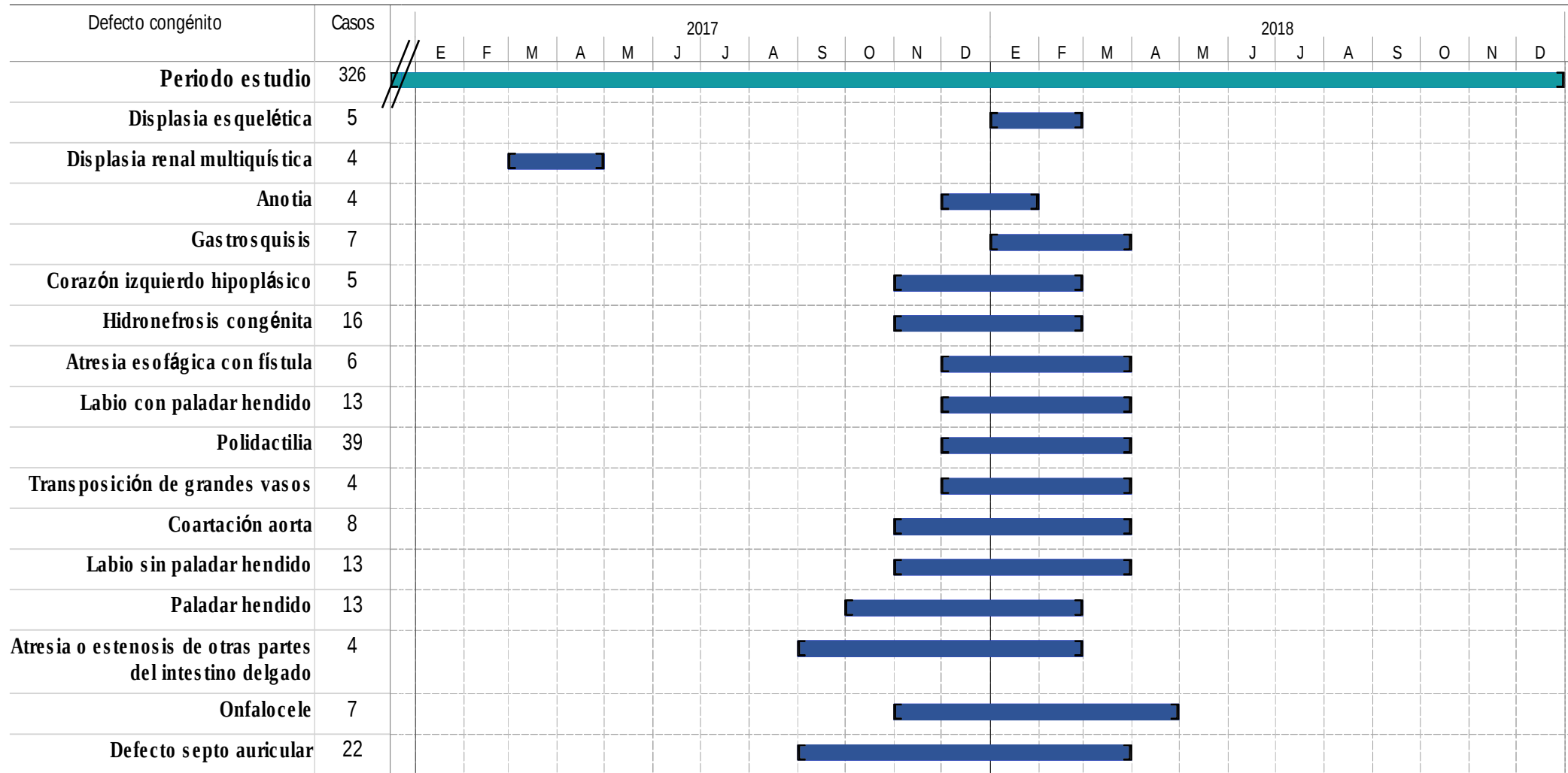
4 craneosinostosis sindrómica, 1 gemelar
 2 defecto atrioventricular sindrómico
 1 hipospadia sindrómica
 2 talipes sindrómico

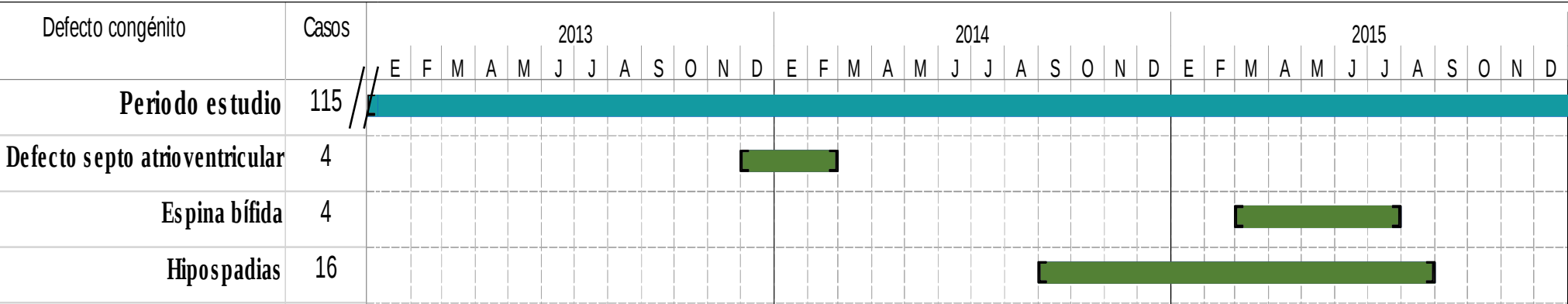
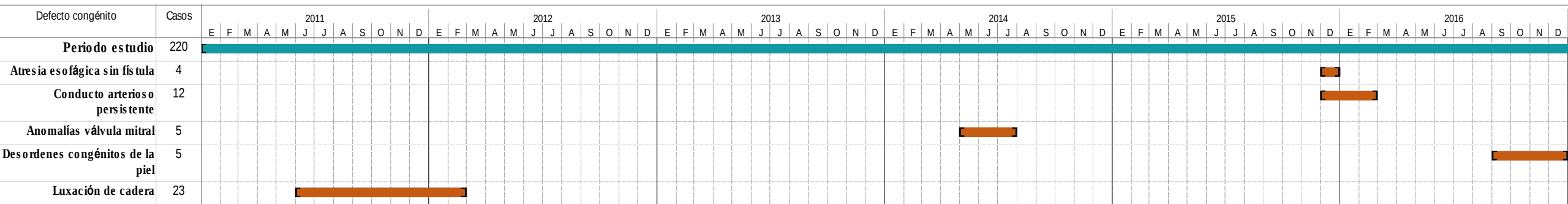
OE3. Detectar posibles diferencias entre los análisis de los clústeres identificados entre los dos programas de vigilancia (ECLAMC y SIVIGILA)

No diferencias significativas
Número de casos observados (p= 0,54)

Diferencias
- Duración clústeres (p=0,0015) - Detección de clústeres específicos (defecto) - Periodo detección - Casos observados

Característica	Bta-SIVIGILA		Bta-ECLAMC		Cali-ECLAMC		p
Edad materna, mediana (RIC)	29	(23,5-35)	26	(22-33)	27	(22-33)	0,030
Peso al nacer, mediana (RIC)	2690	(2250-3160)	2950	(2660-3225)	2955	(2590-3320)	0,000
Edad gestacional, mediana (RIC)	38	(36-39)	38	(37-39)	38	(37-39)	0,001
Sexo, n (%)							
Femenino	158	48,47	70	50,36	43	47,78	0,885
Masculino	167	51,23	68	48,92	47	52,22	

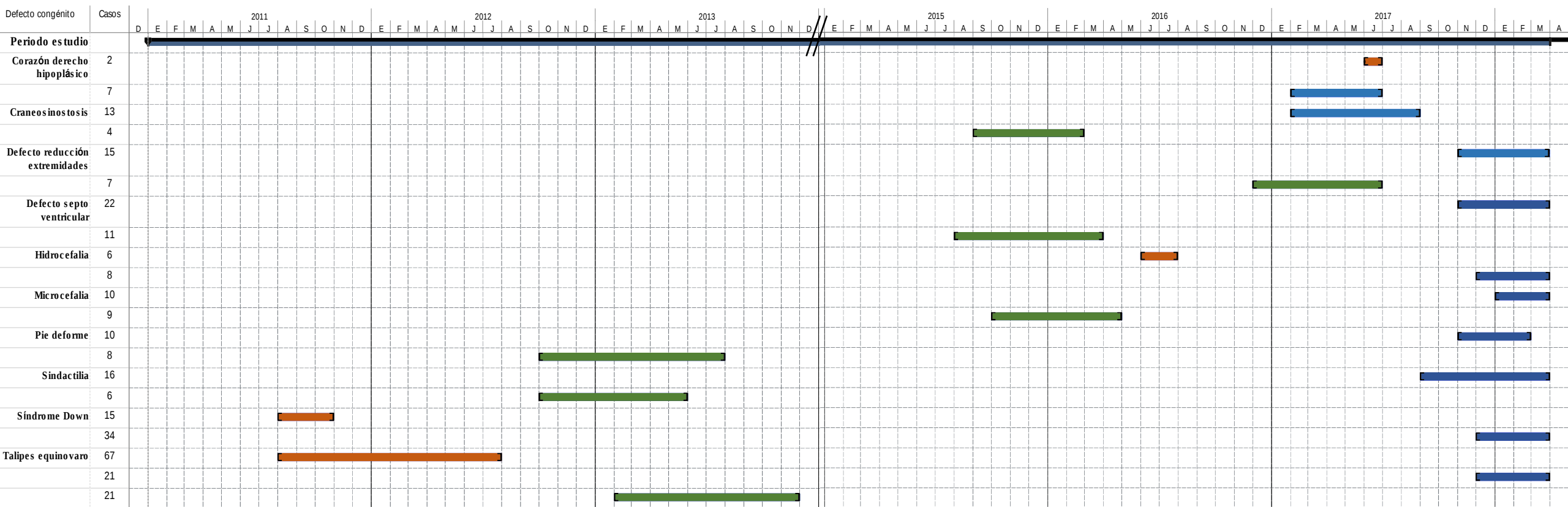




Bta-SIVIGILA

Bta-ECLAMC

Cali-ECLAMC



Bta-SIVIGILA
 Bta-ECLAMC
 Cali-ECLAMC



Discusión

Sistema de vigilancia Colombia

País	Nombre del programa	Año de inicio	Tipo de vigilancia ^b	Dependencia de los establecimientos que reportan	Método de recolección (sistema de codificación)	Nacidos vivos incluidos en el sistema de vigilancia (% de cobertura en relación con el total de nacidos vivos en el país)	Edad límite para reportar una anomalía congénita	Fuente del denominador	Casos que ingresan al sistema
Colombia	Vigilancia de los Defectos Congénitos	2010	Poblacional	NE ^e	Pasivo (CIE-10)	660 999 (100%)	1 año de vida	Estadísticas vitales	Solo anomalías mayores

Describir el comportamiento epidemiológico de los defectos congénitos en el país para contribuir en la orientación de la toma oportuna de decisiones en salud pública

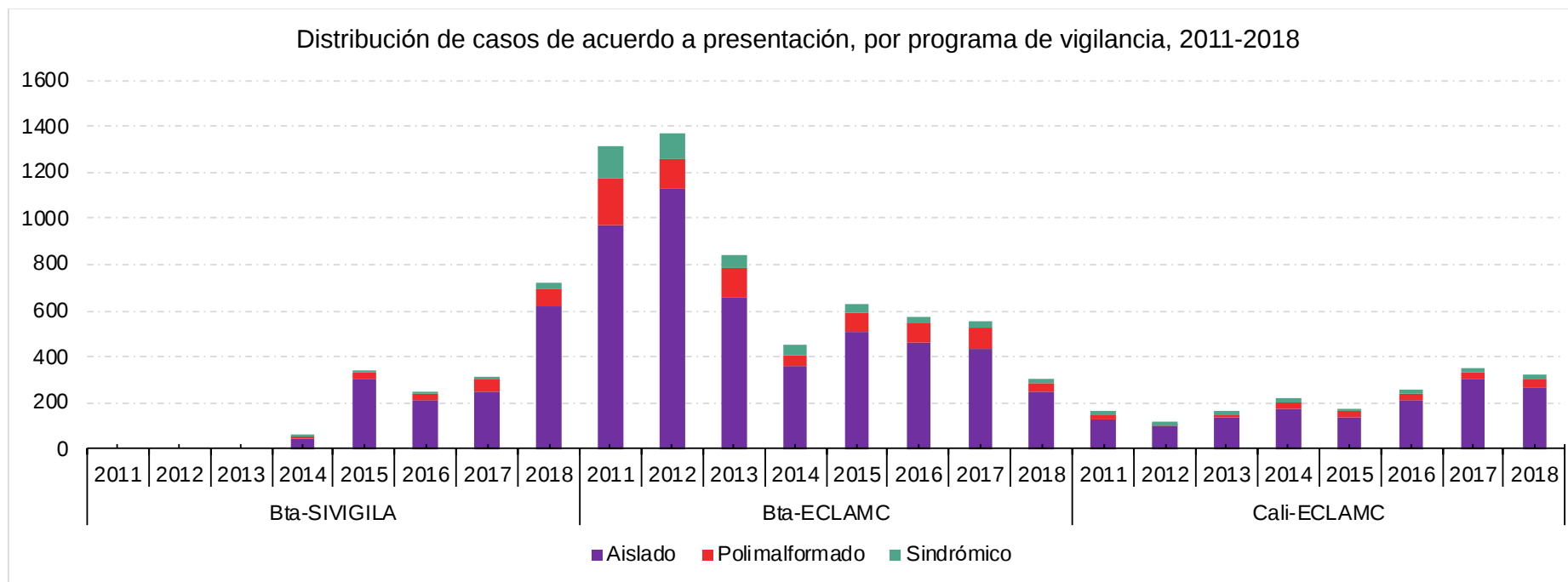
Casos probables y confirmados de defectos congénitos (metabólicos, sensoriales o malformaciones mayores)

Notificación individual semanal

Ficha 215 SIVIGILA

“Todos los productos de la gestación, vivos y muertos, identificados en la etapa prenatal, al nacer o hasta los doce meses de edad con diagnóstico probable o confirmado por clínica o laboratorio de defectos congénitos (funcionales metabólicos, funcionales sensoriales o malformaciones congénitas) (SIVIGILA)”

Durán P, et al. Sistemas de vigilancia de anomalías congénitas en América Latina y el Caribe: presente y futuro. Rev Panam Salud Publica. 2019
INS. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública protocolo de vigilancia en salud pública defectos congénitos. 2018



12 Clústeres SIVIGILA por efecto de aumento de notificación (Sobrelapamiento de periodos)

Detección de clústeres solamente en 2017-2018 (Clústeres por aumento notificación)

Clúster no real

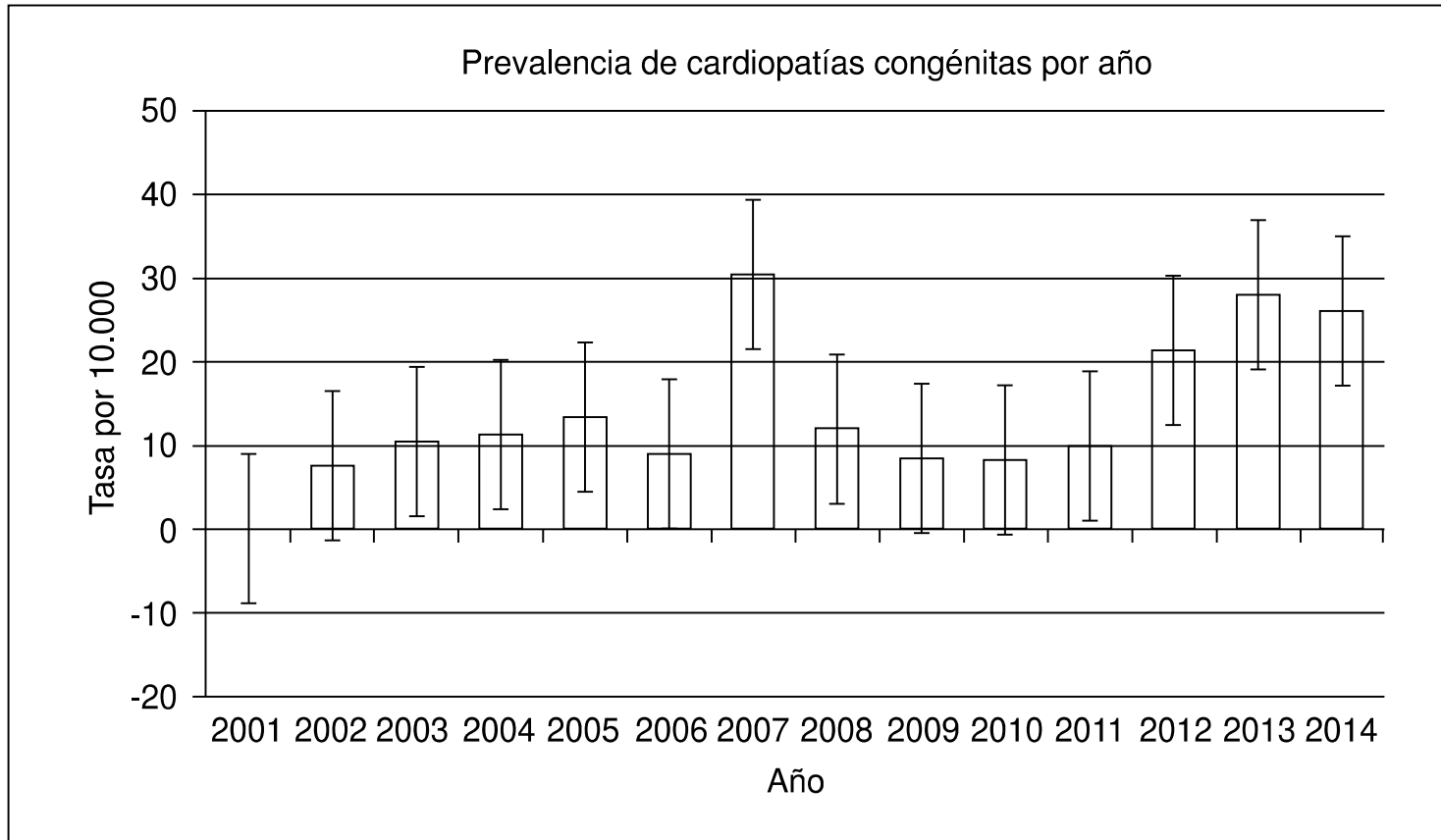
- **Tendencia casos**
- Cambio diagnóstico- evaluación
- **Calidad de datos**
- Variabilidad prevalencia
- **Cambio práctica registro**

Cambio práctica registro

Capacitación masiva personal de salud

Mejoría en el registro de defectos congénitos

Efecto positivo de implementación de estrategias de vigilancia y seguimiento



Metodología ECLAMC - *Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas*



- Diseño caso-control
- Vigilancia activa
- Cali y Bogotá
- **Malformaciones mayores y menores**

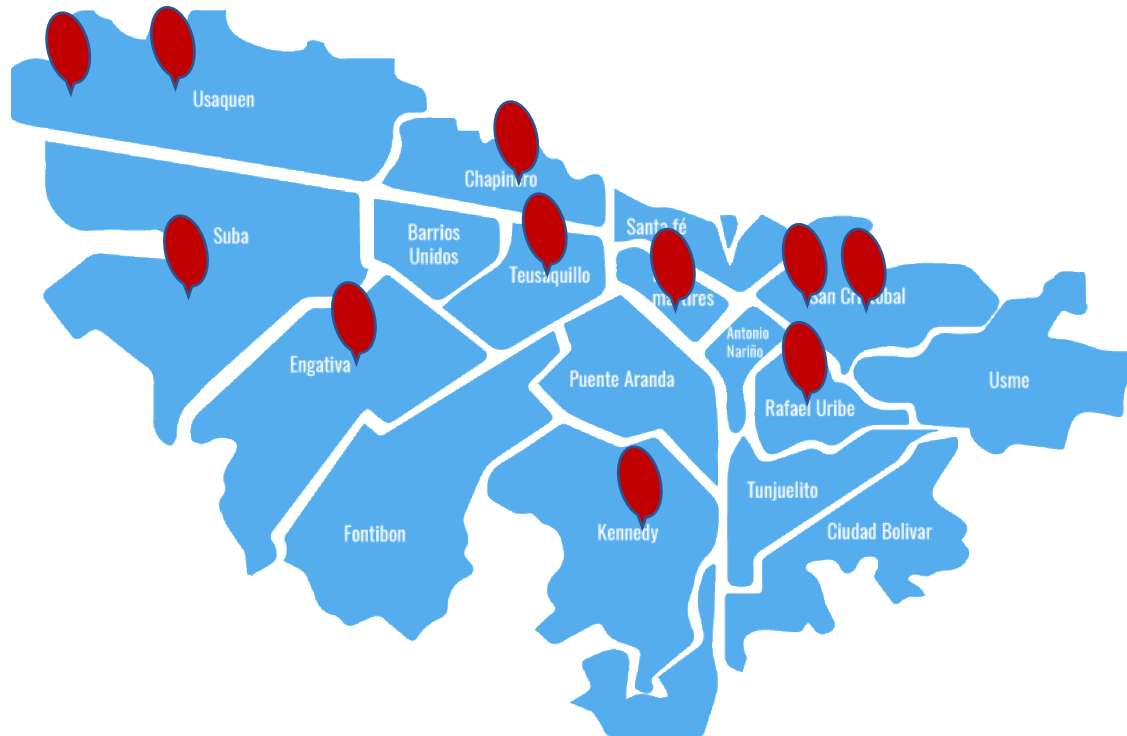
*“Alteración morfológica, clínicamente diagnosticable con un aceptable grado de certeza, a cualquier **edad pre o postnatal**”
(Manual ECLAMC)*

Bta-ECLAMC

2011



2018

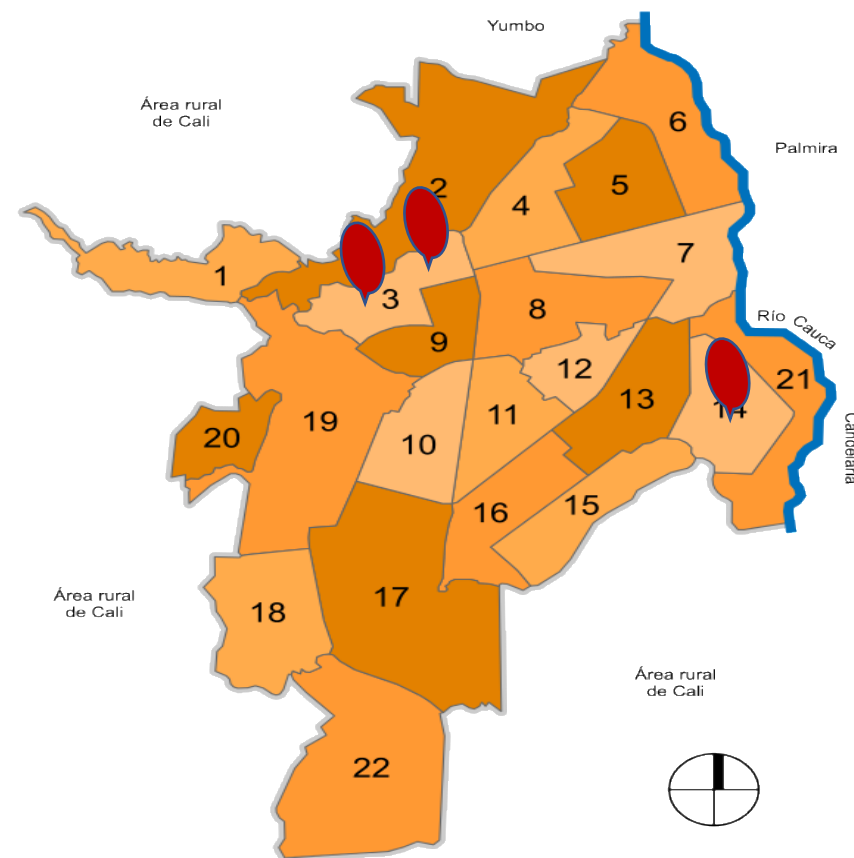
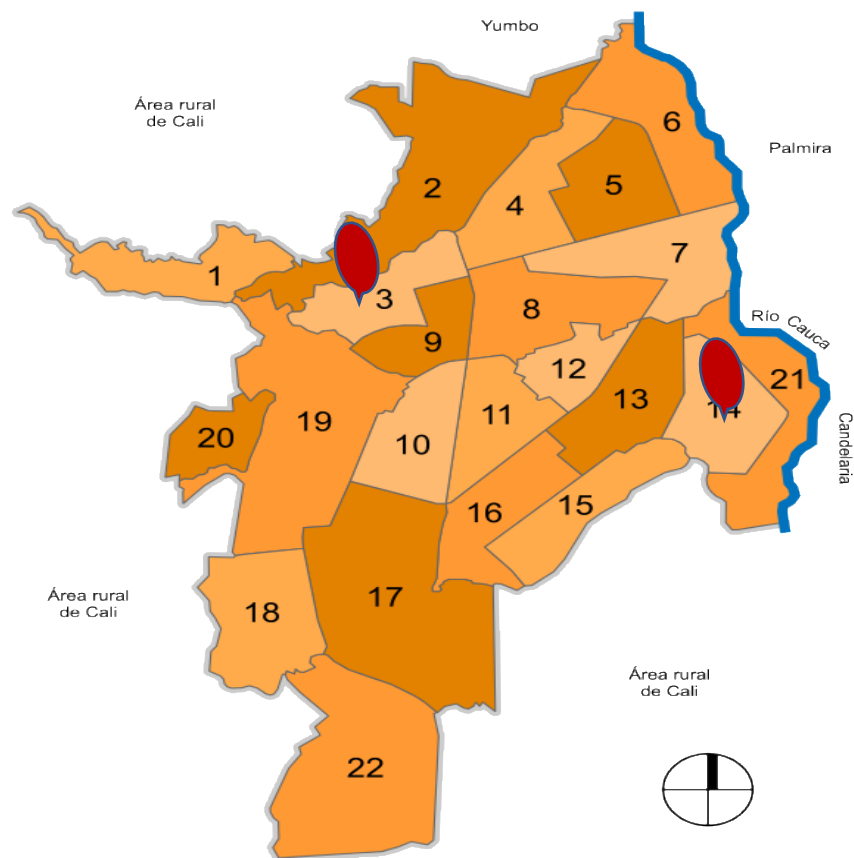


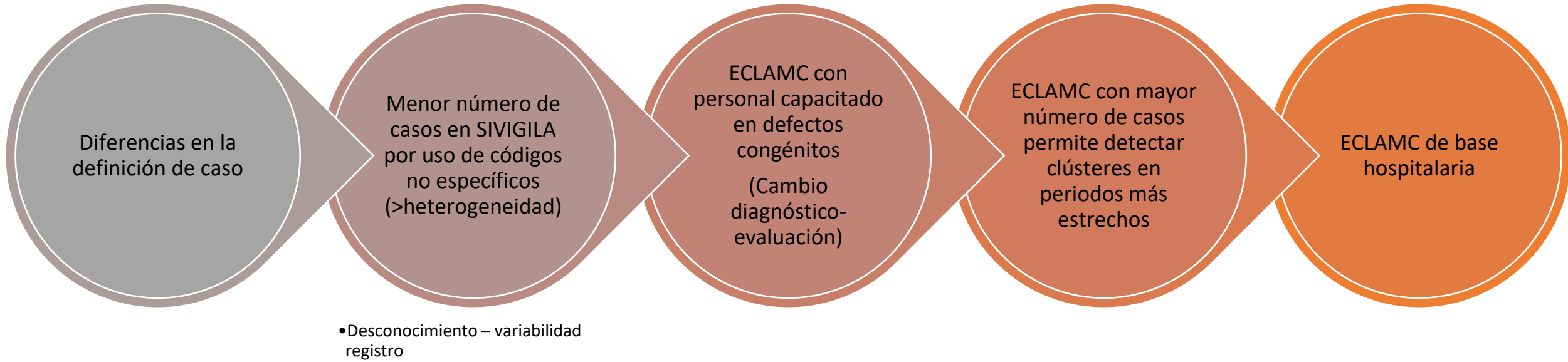
Cali-ECLAMC

2011



2018

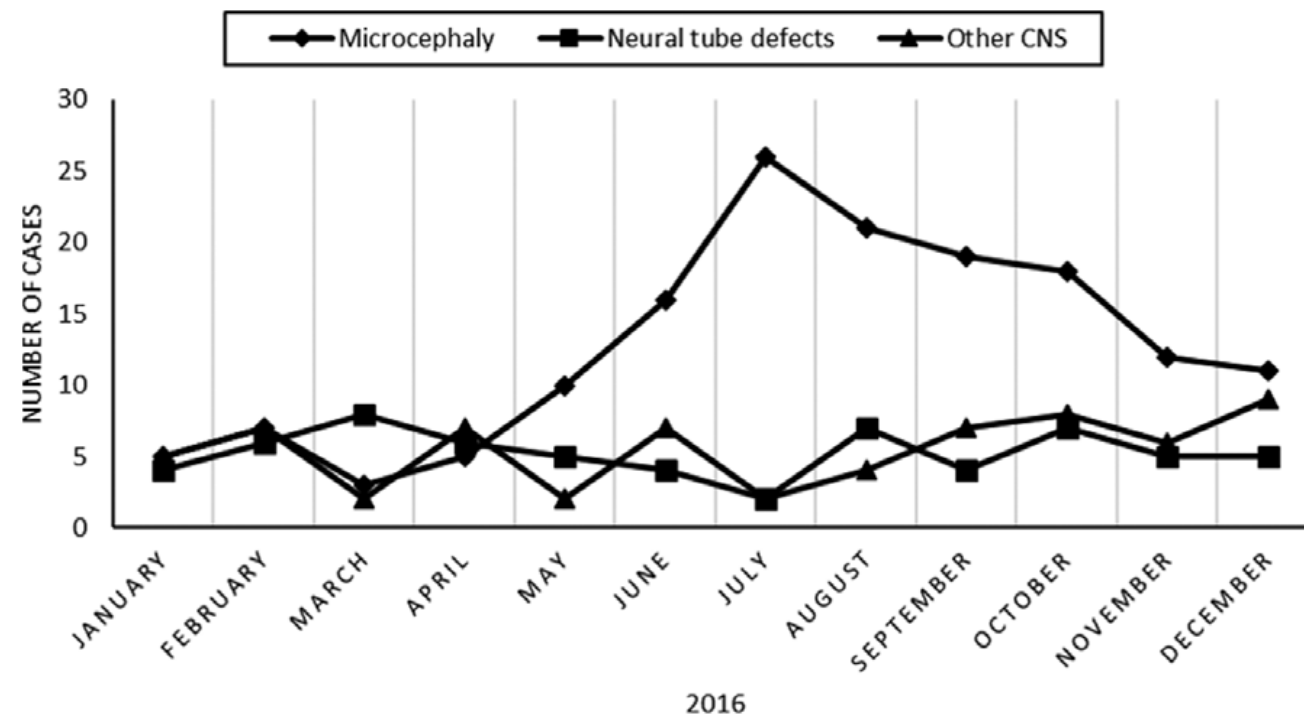




Alerta local: zika y malformaciones del SNC

Octubre 2015

Incremento 4 veces casos microcefalia



Subgrupo defecto congénito	Año	Casos observados en el clúster (n)	Casos esperados en el clúster (n)	Obs /Esp	Fecha inicio	Fecha fin	Duración clúster (días)	Valor p	Casos válidos en 8 años
Defecto septo atrioventricular	2013-2014	4	0,21	19,05	1/12/13	28/02/14	89	0,006	8
Craneosinosis	2015-2016	4	0,31	12,90	1/09/15	29/02/16	181	0,008	5
Espina bífida	2015	4	0,39	10,26	1/03/15	31/07/15	152	0,031	8
Sindactilia	2012-2013	6	0,68	8,82	1/10/12	31/05/13	242	0,002	11
Microcefalia severa	2015-2016	9	1,55	5,81	1/10/15	30/04/16	212	0,002	21
Pie deforme	2012-2013	8	1,40	5,71	1/10/12	31/07/13	303	0,005	18
Defecto reducción extremidades	2016-2017	7	1,46	4,79	1/12/16	30/06/17	211	0,029	15
Defecto septo ventricular	2015-2016	11	2,66	4,14	1/08/15	31/03/16	243	0,002	32
Hipospadias	2014-2015	16	4,69	3,41	1/09/14	31/08/15	364	0,001	40
Talipes equinovaro	2013	21	6,46	3,25	1/02/13	30/11/13	302	0,001	81

Limitaciones

Identificación del clúster más probable

Datos Bta-SIVIGILA desde 2014

Datos Cali-SIVIGILA

Conclusiones

- Detección de clústeres no identificados por sistemas de vigilancia
 - Clústeres por aumento en notificación
 - Clústeres por tendencia de ocurrencia de casos
 - Clústeres sin evidencia de exposición común entre casos
 - Evaluación e investigación completa
- Diferencias entre registros y ciudades
 - Efecto notificación-número de casos sobre clústeres (SIVIGILA)
 - Registro Cali-ECLAMC más estable
 - No co-ocurrencia de clústeres en más de un registro

Perspectivas

Identificación de clústeres espacio-temporales

- Clústeres secundarios

Evaluación e investigación de cada clúster detectado- hipótesis causales

- Alerta previa para microcefalia
- Clústeres con $>$ razón obs/esp y $<$ duración

The background features a light blue-to-green gradient. On the left, there are several overlapping, wavy, light blue shapes that curve upwards and to the right. On the right side, there are similar wavy shapes in a light green color, curving upwards and to the left.

GRACIAS