

## Advertencia

El presente documento es una versión preliminar; la información que contiene está sujeta a modificaciones, pues este documento está siendo revisado por el Comité de Ética de la Organización Mundial de la Salud.

La versión definitiva de este protocolo normalizado, *Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con el síndrome de Guillain-Barré; entre ellos, la infección por el virus del Zika*, se publicará tan pronto haya concluido la revisión ética.

# Protocolo normalizado:

## Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con el síndrome de Guillain-Barré; entre ellos, la infección por el virus del Zika

Contacto:

Maria Van Kerkhove  
Centro para la Salud Mundial  
Institut Pasteur  
[maria.van-kerkhove@pasteur.fr](mailto:maria.van-kerkhove@pasteur.fr)

Nathalie Broutet  
Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas  
Organización Mundial de la Salud  
[broutetn@who.int](mailto:broutetn@who.int)

Ludovic Reveiz  
Gestión del Conocimiento, Bioética e Investigación  
Organización Panamericana de la Salud  
[reveizl@paho.org](mailto:reveizl@paho.org)

## Agradecimientos

Este documento se basa en un protocolo elaborado por el Ministerio de Salud de Brasil y por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, “Investigación de casos y controles del síndrome de Guillain-Barré en los estados de Pernambuco y Bahia de Brasil”, [un protocolo de la OMS elaborado para el coronavirus causante del síndrome respiratorio del Oriente Medio \(MERS-CoV\)](#), “Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con la enfermedad humana causada por el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV)” y [el protocolo de la OMS "Identificación y tratamiento del síndrome de Guillain-Barré en el contexto del virus del Zika"](#) (Directriz provisional, febrero del 2016).

Los colaboradores del Instituto Pasteur, la OMS y los miembros del Consorcio para la Normalización de la Seroepidemiología de la Gripe (CONSISE) adaptaron este protocolo como herramienta genérica para la investigación de la infección por el ZIKV. Han sido muchas las personas que han intervenido en la redacción y la revisión de este protocolo; sus nombres se enumeran en la lista que figura al final del documento.

Este protocolo ha sido traducido por La Organización Panamericana de Salud. Sin embargo, no es la versión definitiva y se actualizará periódicamente por parte de los autores.

Más información sobre CONSISE, en su [sitio web](#).

© 2016 Organización Mundial de la Salud

All rights reserved. Publications of the World Health Organization are available on the [WHO web site](#) or can be purchased from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)).

Requests for permission to reproduce or translate WHO publications –whether for sale or for non-commercial distribution– should be addressed to WHO Press through the [WHO website](#).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers’ products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

## Licencia

El presente documento ha sido creado por miembros del Instituto Pasteur en colaboración con la OMS. Se distribuye con licencia [Creative Commons Attribution Non-commercial ShareAlike](#) versión 4.0. Es posible copiar, adaptar, distribuir y transmitir libremente este protocolo con las condiciones siguientes: a) mención de la fuente original; b) trabajo no usado con fines comerciales; y c) toda forma modificada del presente documento se distribuye libremente con las mismas condiciones.

## RESUMEN DEL PROTOCOLO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Instituto Pasteur, las redes de Fiocruz, CONSISE e ISARIC y muchos otros grupos internacionales de investigación han generado protocolos y cuestionarios normalizados de investigación clínica y epidemiológica destinados a abordar cuestiones clave de salud pública en relación con el virus del Zika (ZIKV).

El brote actual de ZIKV afecta a un vasto territorio geográfico, que se extiende por toda América y el Caribe y algunas zonas de África. El uso de protocolos normalizados de investigación permitirá comparar los resultados de los distintos estudios en todas las regiones y países, y podría llegar a mejorar la calidad de los estudios de observación al identificar y reducir al mínimo los sesgos. Además, los datos recopilados con estos protocolos normalizados se usarán para afinar y actualizar las recomendaciones para prevenir la propagación del ZIKV, la vigilancia y la definición de casos de microcefalia, para ayudar a conocer mejor la propagación, la gravedad, el espectro y las repercusiones del ZIKV en la comunidad, y para orientar las medidas de salud pública, en especial las dirigidas a las embarazadas y las parejas que planean un embarazo.

Cada uno de estos protocolos normalizados, incluido el descrito a continuación, se ha diseñado para aumentar al máximo la probabilidad de recopilar sistemáticamente muestras biológicas y datos epidemiológicos, clínicos y de exposición, y compartirlos rápidamente en un formato fácilmente agregable, tabulable y analizable en múltiples entornos diferentes a nivel mundial. Animamos a todos los centros de investigación a contribuir a este esfuerzo con independencia de su disponibilidad de recursos o volumen de pacientes, aunque teniendo en cuenta que la propiedad de los datos primarios sigue correspondiendo a cada país o centro concreto.

El protocolo descrito a continuación es un estudio de casos y controles, diseñado para examinar las diferencias en los tipos de exposición entre los pacientes y los controles. Este protocolo de estudio normalizado describe los métodos que deben guiar la recogida de datos para evaluar las exposiciones intrauterinas y los factores de riesgo del síndrome de Guillain-Barré (SGB) en los pacientes diagnosticados de SGB y en los controles sin signos de SGB y para cuantificar la fuerza de estas asociaciones con la infección por el ZIKV. Los datos recopilados con este protocolo normalizado serán útiles para describir las características demográficas o las exposiciones asociadas con la aparición del SGB y para orientar la respuesta de salud pública.

Otros protocolos normalizados son los siguientes:

- Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con la microcefalia, entre ellos la infección por el virus del Zika.
- Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de mujeres y recién nacidos expuestos al ZIKV durante el embarazo.
- Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de recién nacidos y lactantes nacidos de madres expuestas al ZIKV durante el embarazo.
- Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de pacientes infectados por el virus del Zika para medir la persistencia viral en los líquidos corporales.
- Estudio transversal de seroprevalencia de la infección por el ZIKV en la población general.
- Protocolo de caracterización clínica de la infección por el ZIKV en el contexto de otros arbovirus cocirculantes.

Los comentarios para el usuario van resaltados en color morado en todo el documento, pues es posible que cada usuario deba modificar ligeramente los métodos apuntados en función del contexto local en el cual vaya a llevarse a cabo este estudio.

## ÍNDICE

Resumen del protocolo .....	4
Índice .....	5
1.0 Introducción .....	7
2.0 Procedimientos del estudio.....	8
3.0 Criterios de valoración y análisis estadísticos.....	17
4.0 Presentación de los resultados.....	20
5.0 Estudios complementarios.....	20
6.0 Agradecimientos .....	21
7.0 Bibliografía seleccionada .....	21
Apéndices.....	24
Apéndice A: Anexo al protocolo del estudio de casos y controles sobre el SGB de interés para los investigadores que deseen ampliar el espectro clínico estudiado a otras complicaciones neurológicas debidas a la infección por el ZIKV .....	25
Apéndice B: Descripción de la investigación y plantilla para el formulario de consentimiento fundamentado.....	27
Apéndice C: Cuestionario normalizado/Versión preliminar en examen.....	32
Appendix D: Lista de cebadores publicados para detectar y cuantificar el virus del Zika por RT-PCR en tiempo real (Cao-Lormeau, Blake et al. 2016).....	57

## 1.0 INTRODUCCIÓN

Hay cada vez más datos probatorios que indican que la infección por el virus del Zika (ZIKV) puede causar un síndrome de Guillain-Barré (SGB) —una enfermedad autoinmunitaria que causa un síndrome neurológico sumamente diverso, caracterizado por una debilidad rápidamente progresiva y simétrica de las extremidades, junto con hiporreflexia o arreflexia (Araujo, Ferreira et al. 2016, Cao-Lormeau, Blake et al. 2016, Malkki 2016). Normalmente, alrededor del 25% de los pacientes con SGB presentan una insuficiencia respiratoria que requiere ventilación artificial y luego una atención médica intensiva (van den Berg, Walgaard et al. 2014). Se ha descrito que otros agentes patógenos, entre ellos virus como el del dengue, el del chikunguña, el citomegalovirus (CMV) o el virus de Epstein Barr y bacterias como *Campylobacter jejuni* o *Micoplasma pneumoniae*, aumentan el riesgo de SGB (Ravi, Taly et al. 1994, Jacobs, Rothbarth et al. 1998, Solomon, Dung et al. 2000, Hadden, Karch et al. 2001, Lebrun, Chadda et al. 2009, Islam, Jacobs et al. 2010, Leis y Stokic 2012).

Recientemente se ha notificado una coincidencia temporal entre un brote del ZIKV y un aumento de la incidencia de casos de SGB en la Polinesia Francesa y en el Brasil. Cao-Lormeau y colaboradores (2016) aportaron los primeros datos probatorios de que la infección por el ZIKV puede causar SGB, independientemente de que finalmente haya o no una coinfección con otro *flavivirus* como el virus del dengue. Teniendo en cuenta que las afecciones neurológicas asociadas con el SGB generalmente requieren un ingreso en cuidados intensivos, los preparativos de salud pública son cruciales. Al mismo tiempo, existe una urgente necesidad de nuevos estudios epidemiológicos para confirmar si el SGB está relacionado con la infección por el ZIKV y para determinar los factores de riesgo de SGB.

En el siguiente protocolo de investigación normalizado se describen los métodos para comparar a los pacientes con SGB con los pacientes sin SGB. Este estudio abordará las siguientes cuestiones de salud pública:

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo del síndrome de Guillain-Barré?
2. ¿Qué son los factores de riesgo del espectro más amplio de daños neurológicos asociados con la infección por el ZIKV?

Comentario: Antes de presentar el protocolo a un Comité de Ética o Junta de Revisión Institucional local o nacional, debe actualizarse la introducción con los datos de investigación más recientes y una descripción complementaria de las características epidemiológicas del brote en el país en que vaya a realizarse el estudio.

## 1.1 OBJETIVOS

Los datos recopilados en este estudio normalizado se usarán para afinar y actualizar las recomendaciones de vigilancia y las definiciones de casos del síndrome de Guillain-Barré (SGB). Esto ayudará a conocer mejor las características demográficas o las exposiciones asociadas con la aparición del SGB y a orientar la respuesta de salud pública.

Comentario: Hasta la fecha, el SGB es la complicación neurológica más frecuente que se ha relacionado con la infección por el ZIKV. En consecuencia, este protocolo investiga los factores de riesgo específicos para el SGB. Hay otros síntomas neurológicos para los que se ha descrito una posible relación con la infección por el ZIKV, como la parálisis facial bilateral, la mielitis aguda, la encefalitis o manifestaciones de SGB atípicas (Carteaux, Maquart et al. 2016, Mecharles, Herrmann et al. 2016, Roze, Najioullah et al. 2016). Si el contexto epidemiológico requiriera la investigación de complicaciones neurológicas más amplias, puede consultarse la información metodológica para ello en un apéndice a este protocolo (véase el apéndice A).

Los **objetivos principales** de este estudio son:

- Identificar y cuantificar los factores de riesgo de SGB.
- Cuantificar la fuerza de la asociación entre el SGB y la infección por el ZIKV.

Los estudios de casos y controles, como el descrito aquí, brindan la oportunidad de evaluar varios **objetivos secundarios** entre los que se encuentran, aunque sin limitarse a ello, los siguientes:

- Calcular el riesgo relativo de SGB asociado con la infección por el ZIKV u otros agentes patógenos.
- Calcular el riesgo atribuible de SGB asociado con la infección por el ZIKV u otros agentes patógenos.
- Describir las características clínicas, analíticas y de imagenología y los resultados de los pacientes con un SGB asociado con la infección por el ZIKV u otros agentes patógenos.

## 2.0 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

### ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio usa un diseño de casos y controles que examina las diferencias existentes en los tipos de exposiciones intrauterinas entre los pacientes diagnosticados de un SGB y los controles sin signos de SGB. Se obtendrán muestras de suero, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR) en el momento de aparición del SGB y se realizarán análisis de detección del ZIKV y otros agentes patógenos que se sabe que causan SGB y que están en circulación al mismo tiempo en el área de interés (dengue, chikunguña, Nilo Occidental, etc.).

Comentario: Algunos de los agentes patógenos que se sabe que causan SGB son ubicuos, mientras que otros tienen una distribución geográfica desigual. La lista de los agentes patógenos a analizar deberá determinarse, pues, de manera individualizada en cada estudio.

El estudio puede ser prospectivo (es decir, solamente se incluyen los casos incidentales) o retrospectivo (es decir, los casos se incluyen de forma retrospectiva con el empleo de una lista de los casos de SGB identificados en el área de interés), según cuál sea el contexto geográfico y epidemiológico.

### SELECCIÓN E INCORPORACIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

#### 2.2.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se seleccionará a los participantes en el estudio en áreas en las cuales se haya informado de la existencia de circulación del ZIKV (es decir, las poblaciones expuestas). En el caso de que se utilice un diseño de estudio prospectivo, los casos se reclutarán en el momento del diagnóstico en los hospitales ubicados en el área o áreas de interés definidas para el estudio o en su proximidad inmediata. Las poblaciones expuestas al ZIKV se definen aquí como poblaciones que residen en las áreas infestadas por el vector (es decir, los mosquitos *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*) y donde se han documentado casos confirmados de infección por el ZIKV.

Los posibles participantes recibirán información sobre el estudio en el momento del diagnóstico del SGB y se les pedirá su consentimiento para participar en el estudio.

#### 2.2.2 DEFINICIÓN DE CASOS Y CONTROLES

- **Caso:** Un paciente que resida en el área de estudio de interés y presente un SGB que cumpla los niveles 1-3 de certidumbre diagnóstica definidos en los criterios de la Brighton Collaboration para el SGB (Sejvar, Kohl et al. 2011).
- **Control:** Para cada caso, se seleccionarán entre dos y cuatro controles de la misma edad, sexo, y área de residencia.

Comentario: La duración mínima de la residencia del participante en el área de estudio de interés debe determinarse de forma individualizada en cada estudio, ya que algunos países o regiones están sometidos a migraciones o movimientos de poblaciones más importantes que otros y este es un factor que es preciso tener en cuenta. No obstante, se recomienda una duración mínima de seis semanas de residencia en el área de interés.

La decisión de que los controles deban de ser del mismo sexo debe tomarse también en un análisis individualizado de cada estudio, según su contexto epidemiológico. La exigencia de que sean del mismo sexo impediría realizar análisis estadísticos para determinar si el sexo es un factor de riesgo de SGB en el contexto de la infección por el ZIKV.

El contexto de estudio ayudará a determinar la naturaleza del grupo de comparación: controles de ámbito hospitalario o controles de la comunidad, o una combinación de ambos cuando ello sea factible.

---

### 2.2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de inclusión:** Cualquier persona de edad igual o superior a 18 años [sírvese modificarlo para adaptarlo a la edad exigida localmente para el consentimiento], que dé su consentimiento fundamentado ya sea personalmente o a través de un representante; cualquier niño de edad inferior a la exigida para dar el consentimiento cuyo progenitor o tutor dé el consentimiento fundamentado por escrito; cualquier menor cuya edad sea inferior a la exigida para dar el consentimiento y pueda dar su asentimiento en presencia de un testigo adulto.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes incapaces de dar un consentimiento fundamentado personalmente o a través de un representante apropiado; pacientes con inmunosupresión grave; embarazadas (véase el comentario que sigue); pacientes que no residan permanentemente en el área del estudio (es decir, < 6 meses de residencia en el área del estudio), así como los que tengan cualquier contraindicación para una punción venosa.

Comentario: La exclusión del estudio de las embarazadas debe analizarse de manera individualizada en cada estudio. Es probable que muchos comités de ética de investigación consideren que las mujeres embarazadas constituyen un grupo vulnerable, y por lo tanto no autoricen su inclusión en el estudio.

---

### 2.2.4 CONSENTIMIENTO FUNDAMENTADO

Durante la primera entrevista con el participante o su progenitor o tutor/representante, un miembro capacitado del equipo de investigación explicará la finalidad del estudio y obtendrá el consentimiento del participante. Cada participante en el estudio debe ser informado de que su participación es voluntaria y de que será libre de retirarse de él en cualquier momento, sin necesidad de justificarlo y sin que ello tenga ninguna consecuencia.

Si el participante está conforme, deberá rellenar el formulario de consentimiento con su nombre y apellido en letra legible, fecha y firma tanto del participante como del miembro del equipo de investigación por duplicado, antes de que pueda llevarse a cabo ningún procedimiento como parte del estudio actual. El miembro del equipo de investigación es responsable de obtener el consentimiento del participante por escrito.

La versión original del documento de consentimiento de cada paciente quedará en posesión del equipo de investigación, que estará obligado a conservarla en un lugar seguro hasta que hayan transcurrido 15 años del final del estudio. Además, de firmar el consentimiento fundamentado, se hará una copia para entregarla al participante.

Se recabará el consentimiento fundamentado por escrito de todos los pacientes aptos para el estudio o de su tutor legal/representante.

En el apéndice B se ofrece un ejemplo de información para los participantes y una plantilla del formulario de consentimiento fundamentado.

---

### 2.2.5 COMPENSACIÓN E INCENTIVOS PARA PARTICIPAR

El incentivo principal para la participación de los participantes en el estudio será el acceso a unos exámenes médicos y una asistencia ampliada de los casos. Los controles tendrán acceso a los exámenes médicos y la asistencia ordinaria de ser necesario. También se proporcionará a todos los participantes en el estudio información adicional sobre los medios de protección contra los vectores de ZIKV, sobre otros posibles modos de transmisión del ZIKV y sobre el riesgo de microcefalia, por parte de profesionales de la salud y la asistencia social capacitados.

La posibilidad de ofrecer una compensación económica (por ejemplo, gastos que implique el acudir a las visitas médicas) dependerá del contexto del estudio, y las políticas locales deben determinarse de forma específica para cada estudio concreto.

Comentario: El abordaje clínico de los pacientes no forma parte de este protocolo de investigación; queda a discreción del médico responsable y debe llevarse a cabo de conformidad con las normas asistenciales habituales en el centro correspondiente.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitará la debida autorización ética de acuerdo con las autoridades locales, regionales y nacionales. El patrocinador y los investigadores se comprometerán a realizar este estudio en conformidad con la [Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial \(AMM\)](#) (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos), adoptada por la 64.<sup>a</sup> Asamblea General de la AMM, Fortaleza (Brasil), octubre del 2013.

Comentario: Los siete protocolos normalizados están en fase de revisión por parte del [Comité de Ética](#) de la OMS.

### 2.3.1 BENEFICIOS Y RIESGOS PARA LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Todas las muestras biológicas se recogerán en conformidad con los procedimientos médicos habituales y siguiendo las normas corrientes de actuación. Todos los riesgos asociados a la recogida de muestras biológicas se explicarán en conformidad con la práctica habitual para el correspondiente establecimiento de asistencia sanitaria.

La obtención de una pequeña cantidad de líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre y orina entraña un riesgo mínimo para los participantes en el estudio. El análisis del LCR puede estar indicado como parte del estudio de diagnóstico diferencial del SGB y es necesario para investigar la posible presencia de una infección del sistema nervioso central. La punción lumbar para la obtención de LCR es una técnica que comporta un posible riesgo de complicaciones entre las que se encuentran las cefaleas de carácter menor, la hemorragia, infecciones raras del sistema nervioso central y de forma aún más excepcional la herniación transtentorial. Sin embargo, este riesgo es bajo cuando la técnica la lleva a cabo un profesional capacitado en un entorno hospitalario. En algunos casos, para las finalidades específicas de este estudio, podrá ser necesario obtener un volumen de LCR o de suero mayor que el que normalmente se obtiene como parte de la asistencia habitual de los pacientes.

El beneficio principal de este estudio es indirecto, por cuanto los datos que en él se obtengan serán útiles para mejorar las medidas de salud pública destinadas a las poblaciones expuestas al ZIKV así como a las que tienen un mayor riesgo de SGB e informar las estrategias de vacunación contra el ZIKV si en los próximos años se dispone de una vacuna. Los participantes serán informados de los resultados de los exámenes que se les practiquen (por ejemplo, hay signos de infección previa por el ZIKV).

Comentario: Tanto en el protocolo en sí como en su correspondiente formulario de consentimiento fundamentado deben explicarse las pruebas analíticas que se realizarán en las distintas muestras obtenidas, cómo se usarán los resultados de dichas pruebas y cómo se comunicarán a los participantes. Todo ello dependerá probablemente de los requisitos exigidos por el comité de ética local.

### RECOPIACIÓN Y GESTIÓN DE DATOS

Tras haber obtenido el consentimiento fundamentado de los participantes aptos para el estudio, se realizará una entrevista de los casos y los controles con el empleo de un cuestionario normalizado. A todos los casos y controles se les harán preguntas acerca de las actividades, los signos y síntomas previos de enfermedad y las exposiciones en los dos meses previos al inicio de la enfermedad neurológica en los casos y en el mismo período en los controles igualados en cuanto a la edad. Se usará un calendario para orientar a los casos y los controles respecto al período de interés. A los casos se les harán también preguntas específicas sobre la aparición del SGB, junto con una evaluación clínica. Esto se repetirá en varios momentos específicos a lo largo del curso de la enfermedad.

Comentario: El cuestionario estandarizado, específico para este protocolo, ha sido elaborado por el Institut Pasteur, ISARIC, CONSISE, la OMS y los asociados, basándose en una adaptación de:

- Documento de informe clínico para la investigación del SGB en relación con las infecciones por arbovirus (proporcionado por James Sejvar, CDC de los Estados Unidos).
- Documento de informe clínico y directrices clínicas para la caracterización de un SGB (proporcionado por Benoît Rozé, Centro Hospitalario de Martinica).
- Documento de informe clínico para la investigación del SGB en relación con infecciones por arbovirus (proporcionado por José Guerrero-Cantera, Instituto Mexicano del Seguro Social).
- Documento de informe clínico de un protocolo de estudio de casos y controles llevado a cabo en la Polinesia Francesa (Institut Louis Mallardé e Institut Pasteur).
- 'Detección del virus del Zika en la orina de los pacientes con SGB en Martinica, enero 2016', Rozé 2016 de et al., Eurosurveillance.

El cuestionario se presenta en el apéndice C y contiene las variables de datos básicos que deben recabarse de los participantes para abordar los objetivos de este estudio. El cuestionario se ha diseñado para ser aplicado por el personal del estudio adecuadamente capacitado, sin necesidad de que disponga de titulación médica avanzada o especializada.

Comentario: Se ha elaborado otro protocolo normalizado, denominado Protocolo de Caracterización Clínica, destinado a recoger información clínica necesaria para describir características importantes de la evolución natural de la infección por el virus del Zika, como el período de incubación, el período de infecciosidad, las definiciones de los casos, la evolución clínica y los factores de riesgo de enfermedad grave e infección congénita.

Las bases de datos protegidas por contraseña incluirán la información identificable de los pacientes, como el nombre y el domicilio, y a cada paciente se le asignará aleatoriamente una clave de identificación (ID) en el estudio, con garantía de anonimato. La ubicación y la responsabilidad respecto a la base de datos dependerán de la normativa nacional, y por tanto se determinará de forma individualizada en cada estudio concreto. Se elaborará una copia de la base de datos, protegida por contraseña y sin datos identificables (nombre y domicilio), y se enviará al gerente o gerentes de datos designados para el correspondiente análisis estadístico de los datos.

Los resultados de las pruebas analíticas se transmitirán al centro encargado de centralizar y analizar los datos, a su vez responsable de hacer llegar luego los resultados analíticos a los participantes en el estudio. Los resultados de las pruebas analíticas deben comunicarse a los participantes o a su prestador de atención primaria.

La identidad de los participantes estará protegida en todo momento, y solamente se harán públicos datos resumidos de los resultados agrupados. Los formularios originales de recopilación de datos se conservarán bajo llave según lo dispuesto por las leyes nacionales durante un período prolongado tras el final del estudio. Se elaborará asimismo un registro de identificación que deberá conservarse en un lugar seguro y bajo llave dentro del país en el que se lleve a cabo el estudio.

## RECOGIDA DE MUESTRAS Y PRUEBAS ANALÍTICAS

### 2.5.1 RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DE MUESTRAS

En el cuadro 1 se enumeran las principales muestras que deben obtenerse de los casos y los controles.

El suero y la orina de los casos y los controles se recogerán con el empleo de las técnicas ordinarias de uso habitual en el momento de la entrevista y el análisis del LCR se realizará únicamente en los casos.

Los controles emparejados con los casos tienen una probabilidad baja de disponer de alguna muestra obtenida de forma previa; sin embargo, en el caso de que haya muestras obtenidas durante la atención médica prestada para cualquier enfermedad padecida en los dos meses anteriores a la aparición de los síntomas del SGB en el caso con el que hayan sido emparejados, dichas muestras sobrantes deberán usarse y deberán ser analizadas con fines diagnósticos para identificar posibles signos de una infección por los agentes patógenos ya mencionados.

La primera obtención de muestras deberá hacerse en el momento de aparición del SGB con objeto de abordar la fase aguda del síndrome. Si fuera posible, deberá obtenerse una muestra de suero antes de la administración de cualquier forma de tratamiento (inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis).

Toda la recogida de muestras biológicas seguirá las [directrices de la OMS](#) en relación con el tratamiento tras las pruebas del ZIKV.

Tras la obtención del consentimiento, toda muestra sobrante será conservada tras haber completado los análisis de infecciones en [nombre del establecimiento que realiza los análisis] con un número de identificación para posibles análisis adicionales de marcadores biológicos asociados al SGB u otros agentes infecciosos patógenos según esté indicado clínicamente. Si un participante no da su consentimiento para la conservación de las muestras, todas las muestras de ese participante serán destruidas una vez completados los análisis de los agentes patógenos de la enfermedad infecciosa.

**Comentario:** La lista completa de análisis de las muestras biológicas será determinada por cada uno de los países/investigadores que realizan la investigación.

Cuadro 1: Lista de muestras biológicas a obtener de los participantes en el estudio

	Muestra	Volumen *	Recipiente	Momento de obtención	Comentarios
Caso	Sangre	7,5 mL	Tubo seco (suero)	Al inicio de los síntomas de SGB; y si ello no es factible, lo antes posible**.	El volumen debe ajustarse según el peso y la edad en los niños.  Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de sangre entera.

	Orina	1 mL	Tubo para muestras estéril	Al inicio de los síntomas de SGB; y si ello no es factible, lo antes posible.	Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de orina.
	LCR	1,5 mL	Tubo para muestras estéril	Al inicio de los síntomas de SGB; y si ello no es factible, lo antes posible.	El volumen debe ajustarse según el peso y la edad en los niños.  Volumen mínimo necesario: 0,5 ml de LCR.
Control	Sangre	7,5 mL	Tubo seco (suero)	En el momento de la incorporación.	El volumen debe ajustarse según el peso y la edad en los niños.  Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de sangre entera.
	Orina	1 mL	Tubo para muestras estéril	En el momento de la incorporación.	Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de orina.

*\* Volumen a obtener sugerido; puede ser mayor si clínicamente resulta aceptable. \*\* A poder ser antes de la administración de cualquier clase de tratamiento inmunológico por vía intravenosa.*

**Recogida de muestras:** Todos los tubos de muestras se rotularán con un número codificado de identificación que también se registrará en el cuestionario de la entrevista. Se registrará el momento de la recogida, la ubicación y el nombre de la persona que obtiene la muestra.

**Almacenamiento y conservación de las muestras:** Los tubos de la muestra se almacenarán temporalmente en hielo que llevarán los equipos del estudio hasta que puedan transportarse al laboratorio:

- Refrigerados (a entre 2 y 8 °C) si está previsto su procesamiento (o envío a un laboratorio de referencia) en un plazo de 48 horas.
- Congelados (a entre -10 y -20 °C) si está previsto su procesamiento en un plazo de 3 a 7 días.
- Congelados (a -70 °C) si está previsto su procesamiento después de transcurrida una semana. La muestra puede conservarse durante un período de tiempo prolongado.

Si fuera necesario el transporte aéreo, las muestras se despacharán —en la medida de lo posible— en envasado triple con hielo seco en un plazo de 48 horas; o, como mínimo, se mantendrá la cadena de frío con geles de refrigeración.

**Transporte de las muestras:** El transporte de muestras dentro de las fronteras nacionales debe respetar los reglamentos nacionales pertinentes, y el transporte internacional debe respetar los [reglamentos internacionales](#) pertinentes. Las muestras originales deberán ir envasadas, rotuladas y marcadas (si se usa hielo seco) y documentadas como sustancias de la categoría B.

Comentario: Debe separarse de cada muestra como mínimo dos alícuotas y al menos una de ellas debe conservarse para futuros análisis. En consecuencia, las muestras pueden permanecer en el país y tan solo pueden enviarse muestras alícuotas a un laboratorio de referencia, en caso necesario. Todo ello dependerá de los requisitos exigidos por el comité de ética local.

---

## 2.5.2 PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

Los análisis de laboratorio se llevarán a cabo en el país del centro de investigación que obtuvo las muestras biológicas o en colaboración con un laboratorio externo colaborador, según sea necesario. Deben separarse de cada muestra por lo menos dos alícuotas, y al menos una de ellas se conservará para análisis futuros. En el cuadro 2 se enumeran las principales pruebas descritas para la detección y el diagnóstico diferencial de la infección por el ZIKV.

Se analizará la presencia en el suero de anticuerpos contra presuntos agentes patógenos infecciosos, como el virus del dengue, el virus del Zika y bacterias del género *Leptospira*. Los análisis de muestras de orina y LCR se llevarán a cabo con el empleo de medios de diagnóstico moleculares para la detección del ácido nucleico del virus del Zika y de otros agentes patógenos.

Comentario: La lista de pruebas analíticas y agentes patógenos ofrecida a continuación puede estar sujeta a modificaciones según las capacidades del laboratorio local y los microbios patógenos circulantes; por consiguiente, debe revisarse específicamente para cada estudio concreto.

Comentario: El virus de la fiebre amarilla puede incluirse en la lista de agentes patógenos investigables en las zonas en las que esté circulando actualmente.

Cuadro 2: Lista de análisis biológicos que se efectuarán en las muestras recogidas

	Muestra	Tipo de análisis	Agente patógeno a identificar	Comentarios
Caso	Suero	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real/PCR.</li> <li>• Serología (IgM/IgG).</li> <li>• Análisis bioquímico y hematológico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT-PCR y serología: virus del Zika y otros arbovirus circulantes locales.</li> <li>• Serología sola: Anticuerpos anti-gangliósidos, enterovirus, virus del herpes simple, virus varicela-zóster, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, virus linfotrópico humano de los linfocitos T, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis A, virus de Epstein-Barr, virus influenza, sarampión, rubéola, <i>Treponema pallidum</i> *, <i>Campylobacter pylori</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Leptospira</i> sp.</li> </ul>	<p>En el caso de un resultado positivo para el virus del Zika en la serología, se usará la misma muestra para la prueba de neutralización por reducción de placas (TNRP).</p> <p>Véase la lista de análisis bioquímicos y hematológicos en el cuestionario (apéndice C).</p>
	Orina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real.</li> </ul>	Virus del Zika y otros arbovirus circulantes locales.	

	LCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real/PCR.</li> <li>• Serología (IgM/IgG).</li> <li>• Análisis bioquímico y citológico.</li> <li>• Citobacteriología.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT-PCR y serología: virus del Zika y otros arbovirus circulantes locales.</li> <li>• PCR/RT-PCR sola: enterovirus, virus del herpes simple, virus varicela-zóster, citomegalovirus.</li> </ul>	En el caso de un resultado positivo para el virus del Zika en la serología, se usará la misma muestra para la prueba de neutralización por reducción de placas.
Control	Suero	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real/PCR.</li> <li>• Serología (IgM/IgG).</li> <li>• Análisis bioquímico y hematológico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT-PCR y serología: virus del Zika y otros arbovirus circulantes locales.</li> <li>• Serología sola: Anticuerpos anti-gangliósidos, enterovirus, virus del herpes simple, virus varicela-zóster, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, virus linfotrópico humano de los linfocitos T, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis A, virus de Epstein-Barr, virus influenza, sarampión, rubéola, <i>Treponema pallidum</i> *, <i>Campylobacter pylori</i>, <i>Micoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Leptospira</i> sp.</li> </ul>	<p>En el caso de un resultado positivo para el virus del Zika en la serología, se usará la misma muestra para la prueba de neutralización por reducción de placas (TNRP).</p> <p>Véase la lista de análisis bioquímicos y hematológicos en el cuestionario (apéndice C).</p>
	Orina	Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real.	Virus del Zika y otros arbovirus circulantes locales.	

\* Para el diagnóstico de la sífilis, puede usarse el análisis de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) o el de TPHA (*Treponema Pallidum* Hemagglutinations Assay) en vez de la serología.

**Métodos biológicos:** Los análisis bioquímicos y hematológicos a realizar tanto en los casos como en los controles corresponden a la labor de laboratorio habitual de la atención médica ordinaria, que incluye el recuento sanguíneo completo, el ionograma, las enzimas hepáticas y renales, la proteína reactiva C, etc. (puede consultarse una lista completa en el cuestionario del apéndice C).

**Métodos moleculares:** El método preferido para detectar y cuantificar la presencia de partículas virales de ZIKV en los líquidos corporales es la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa) en tiempo real. Diversos equipos de investigación y laboratorios de diagnóstico han diseñado múltiples cebadores específicos para el ZIKV (véanse ejemplos en el apéndice D). Existen también equipos comerciales, pero solo para uso exclusivo en investigación (Musso & Gubler, 2016). Todavía no se ha logrado la normalización óptima entre laboratorios. Dado que la elección de los cebadores depende de la diversidad genética de las cepas de ZIKV actualmente circulantes, es posible que deba adaptarse este aspecto para cada estudio concreto.

**Métodos serológicos:** Pueden ser necesarias múltiples determinaciones serológicas para confirmar la seropositividad. Aun cuando la reactividad cruzada de los anticuerpos con otros virus genéticamente relacionados es mínima durante la primoinfección, el suero de las personas con antecedentes de infección por otros flavivirus (especialmente los virus del dengue, de la fiebre amarilla y del Nilo Occidental) puede causar reactividad cruzada. La técnica de neutralización por reducción de placas (TNRP) ofrece mayor especificidad para la detección de anticuerpos neutralizantes (IgG), pero se han documentado también con ella reacciones cruzadas. De hecho, en algunos pacientes con antecedentes de infección por otros flavivirus se ha descrito un aumento al cuádruple de los valores de anticuerpos neutralizantes con la infección por el ZIKV. Por lo tanto, el tamizaje primario debe efectuarse mediante técnicas de ELISA, inmunoanálisis o pruebas de inmunofluorescencia, y la confirmación debe incluir una técnica de neutralización del virus.

Comentario: Estas recomendaciones están sujetas a actualización conforme vayan apareciendo nuevas pruebas diagnósticas fiables disponibles para uso clínico.

---

### 2.5.3 EXÁMENES FÍSICOS Y NEUROLÓGICOS

Se realizarán diferentes exámenes físicos, neurológicos y biológicos para confirmar el diagnóstico y caracterizar el espectro clínico del SGB en los casos incluidos:

- Exploración física completa incluida la evaluación de los reflejos neurológicos.
- Determinación de la puntuación de Hughes, la puntuación de dificultad respiratoria del MRC y la puntuación del SGB según los criterios de Brighton.
- Análisis electrofisiológico, cuando sea posible.
- RM de la columna vertebral y/u otras técnicas de imaginología cuando sea posible.

### 3.1 CONSIDERACIONES SOBRE EL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral para determinar la asociación entre la infección por el ZIKV y la aparición del SGB dependerá de lo siguiente: la prevalencia de la infección por el ZIKV entre los casos y la fuerza prevista de la asociación entre la infección por el ZIKV y el SGB. Ambos factores son muy sensibles a la variación debida a la ubicación geográfica del estudio, o bien no se han determinado aún debido a la falta de estudios de casos y controles publicados.

Comentario: Los cálculos del tamaño muestral deben realizarse mediante pruebas estadísticas bilaterales, con un poder estadístico del 90% y un nivel de significación de 5%. El cuadro 4 muestra diferentes situaciones para el cálculo del tamaño de la muestra en los grupos de casos y controles, según la proporción de exposición a la infección por el ZIKV en los casos y según el número de controles que se vayan a seleccionar para cada caso. El cálculo se realizó usando el programa informático Stata 13, con una razón de posibilidades igual o superior a 2.

Cuadro 4: *Diferentes tamaños muestrales calculados con el empleo de diferentes situaciones de exposición de los casos de microcefalia a la infección por el ZIKV*

Proporción de infección por el ZIKV entre los casos	Número de controles por caso	Número de casos	Número de controles
70%	2	152	304
	3	135	405
	4	126	504
50%	2	140	280
	3	125	375
	4	117	468
30%	2	213	426
	3	190	570
	4	178	712

### 3.2 VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO

Se evaluarán los siguientes parámetros como variables de valoración del estudio correspondientes a los objetivos principales y secundarios:

- Presentación de la epidemiología descriptiva: características demográficas de los casos y los controles (número de casos y de controles; mediana de la edad, sexo, área de la residencia).
- Descripción del espectro clínico del SGB en los casos incluidos:
  - Resultados: alta para traslado a domicilio sin secuelas, alta para traslado a domicilio con secuelas, alta para traslado a establecimiento de rehabilitación, alta para traslado a establecimiento de atención a largo plazo, muerte.
  - Duración de la hospitalización, duración de cada fase del SGB, intervalo de tiempo entre los síntomas infecciosos y la aparición de los síntomas neurológicos, intervalo de tiempo entre la aparición del SGB y el nadir.
  - Frecuencia y duración de los ingresos en la UCI, frecuencia y duración del uso de ventilación mecánica, frecuencia de la disfunción neurovegetativa.
  - Puntuación de discapacidad de Hughes del SGB.
  - Frecuencia de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, frecuencia de uso de plasmaféresis.
  - Parámetros analíticos del LCR en los casos (conteo de eritrocitos, proteínas y glucosa).
  - Resultados electrofisiológicos incluidos los subtipos del SGB (AMAN, AIDP, AMSAN, síndrome de Fisher).
  - Presencia/frecuencia de anticuerpos anti-gangliósidos.
- Determinación de los factores de riesgo de SGB mediante el cálculo de las probabilidades de diferentes exposiciones en los casos de SGB y los controles, seguida de una regresión logística. Esto incluirá la determinación de la frecuencia de la infección por el ZIKV en los casos y los controles. La infección por el ZIKV se determinará por la presencia de un resultado positivo de anticuerpos anti-ZIKV o la detección de ácido nucleico de ZIKV con el empleo de RT-PCR de conformidad con lo definido por las normas del laboratorio.
- Cálculo de la incidencia total de SGB y, si fuera posible, cálculo del riesgo atribuible de SGB en los casos de ZIKV con confirmación analítica.
- Determinación de la frecuencia de la infección por otros agentes patógenos distintos del ZIKV en los casos y los controles.

### 3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se usarán los análisis estadísticos que procedan para evaluar las diferencias estadísticas y presentar los intervalos de confianza de 95% en los casos y en los controles, tal como se describe en el cuadro 5.

El análisis de los datos se centrará en los posibles factores de riesgo ambientales, conductuales, médicos o de otro tipo para presentar un SGB, así como en los datos probatorios analíticos de la infección por los agentes patógenos ya mencionados.

Cuadro 5: *Análisis estadístico recomendado para cada objetivo de estudio*

Objetivo	Resultados	Análisis estadístico
Describir las características de imagenología y de análisis clínicos de los pacientes con un SGB asociado con la infección por el virus del Zika u otros agentes patógenos.	<p>Características demográficas de los casos y los controles (número de casos y controles; mediana de edad, sexo, área de la residencia).</p> <p>Espectro clínico del SGB en los casos incluidos: resultado de la enfermedad, duración de la hospitalización, duración de cada fase del SGB, intervalo de tiempo entre los síntomas infecciosos y la aparición de los síntomas neurológicos, intervalo de tiempo entre la aparición del SGB y el nadir, frecuencia y duración del ingreso en la UCI, frecuencia y duración del uso de ventilación mecánica, frecuencia de la disfunción neurovegetativa, puntuación de discapacidad de Hughes del SGB, frecuencia de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, frecuencia de uso de la plasmaféresis, resultados analíticos del LCR en los casos (conteo de eritrocitos, proteínas y glucosa), resultados electrofisiológicos incluidos los subtipos del SGB (AMAN, AIDP, AMSAN, síndrome de Fisher), presencia/frecuencia de anticuerpos anti-gangliósidos, etc.</p>	Presentar la epidemiología descriptiva de cada variable (media/mediana, desviación estándar, etc.).
Identificar y cuantificar los factores de riesgo del síndrome de Guillain-Barré.	Se recogerá la información demográfica de los participantes, las características médicas y las exposiciones a diferentes posibles factores de riesgo usando un cuestionario (cuaderno de recogida de datos) y los resultados analíticos.	Los factores de riesgo de SGB se determinarán mediante el cálculo de las probabilidades de diferentes exposiciones en los casos de SGB y los controles, seguido de una regresión logística.
Calcular el riesgo relativo de SGB asociado con la infección por el ZIKV o	La infección por el ZIKV se determinará mediante el resultado positivo de un análisis de detección de anticuerpos anti-ZIKV o del ácido nucleico del	El aumento de riesgo de SGB en caso de infección por el ZIKV que se asocia al ZIKV se calculará mediante la razón de

<p>por otros agentes patógenos y cuantificar la fuerza de la asociación entre SGB e infección por el ZIKV.</p>	<p>ZIKV con el empleo de RT-PCR de conformidad con lo definido por las normas del laboratorio.</p> <p>También se evaluará la infección por otros agentes patógenos usando serología o PCR.</p>	<p>posibilidades (OR) de la asociación entre la infección de la madre por el ZIKV y el SGB.</p>
<p>Calcular la incidencia del SGB asociado con la infección por el ZIKV u otros agentes patógenos.</p>	<p>Número del total de casos de SGB en el curso del estudio.</p>	<p>La incidencia del SGB se calculará dividiendo el número total de casos de SGB incluidos durante el estudio por la población general de la cual proceden los casos y la duración del estudio.</p>
<p>Calcular el riesgo atribuible de SGB asociado con una infección por el ZIKV o por otros agentes patógenos.</p>	<p>La infección por el ZIKV se determinará mediante el resultado positivo de un análisis de detección de anticuerpos anti-ZIKV o del ácido nucleico del ZIKV con el empleo de RT-PCR de conformidad con lo definido por las normas del laboratorio.</p> <p>También se evaluará la infección por otros agentes patógenos usando serología o PCR.</p>	<p>La fracción de SGB que es atribuible a la infección por el ZIKV se calculará de la siguiente manera: <math>\frac{OR-1}{OR} * Pe</math>, en donde <math>Pe</math> es la proporción de casos con infección por el ZIKV.</p>

#### 4.0 PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los informes de resultados de este estudio deben elaborarse siguiendo la lista de verificación para estudios de casos y controles de la [Iniciativa STROBE](#), e incluir información suficiente para luego poder agrupar los datos con los de otros estudios semejantes.

Entre la información importante que debe aportarse en el informe cabe mencionar: (1) el número de casos y controles incluidos y (2) el número de infecciones por ZIKV confirmadas o el número de casos con signos serológicos de infección por ZIKV.

Es importante asimismo documentar plenamente el diseño del estudio, incluida la definición de caso y de control, el método de determinación de la infección por el ZIKV en la madre y el feto/recién nacido, los métodos de análisis de laboratorio usados y las variables de valoración.

Lo ideal es que la información se recopile en un formato normalizado y que los datos (anónimos) se compartan entre los distintos grupos que llevan a cabo protocolos semejantes.

#### 5.0 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Hemos redactado una propuesta de protocolo que aborda cuestiones específicas en relación con la posible asociación entre la infección por el ZIKV y el SGB. Sin embargo, podrían investigarse otros aspectos adicionales de la etiología del SGB, según el contexto del estudio. Por consiguiente, podrían

contemplarse estudios complementarios de manera asociada a este protocolo, entre ellos los estudios genéticos o de toxicología.

Existen los siguientes protocolos normalizados de investigación sobre el ZIKV:

- Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con la microcefalia; entre ellos, la infección por el virus del Zika.
- Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de mujeres y recién nacidos expuestos al ZIKV durante el embarazo.
- Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de recién nacidos y lactantes nacidos de madres expuestas al virus del Zika durante el embarazo.
- Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de pacientes infectados por el virus del Zika para medir la persistencia viral en los líquidos corporales.
- Estudio transversal de seroprevalencia de la infección por el virus del Zika en la población general.
- Protocolo de caracterización clínica de la infección por el virus del Zika en el contexto de otros arbovirus cocirculantes.

## 6.0 AGRADECIMIENTOS

Han sido muchas las personas implicadas en la creación y revisión de este protocolo: Maria D Van Kerkhove (Institut Pasteur), Rebecca Grant (Institut Pasteur), Anna Funk (Institut Pasteur), Sibylle Bernard Stoecklin (Institut Pasteur), Ludovic Reveiz (Organización Panamericana de la Salud), Vanessa Elias (Organización Panamericana de la Salud), Nathalie Broutet (Organización Mundial de la Salud), Joao Paulo Souza (Organización Mundial de la Salud), Gail Carson (Consortio Internacional de Infecciones Emergentes e Infecciones Respiratorias Agudas y Graves), Glen Nuckolls (Instituto Nacional de los Trastornos Neurológicos y los Accidentes Cerebrovasculares, NIH) y Masy Wong (Instituto Nacional de los Trastornos Neurológicos y los Accidentes Cerebrovasculares, NIH).

En junio del 2016, se celebró en ciudad de México una reunión, organizada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud. Durante esta reunión, se examinó y comentó este protocolo. Quisiéramos agradecer a los siguientes participantes sus contribuciones y el conocimiento experto aportado durante esta reunión:

James Sejvar (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Brasil), Thais dos Santos (Organización Panamericana de la Salud), Benoit Rozé (Centro Hospitalario Universitario de Martinica), José Guerrero Cantera (Instituto Mexicano del Seguro Social, México).

Comentario: Debe revisarse esta lista y añadir otras personas (con su filiación) según corresponda.

## 7.0 BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

Araujo, L. M., M. L. Ferreira y O. J. Nascimento (2016). "Guillain-Barre syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil." *Arq Neuropsiquiatr* **74**(3): 253-255.

Balm, M. N., C. K. Lee, H. K. Lee, L. Chiu, E. S. Koay y J. W. Tang (2012). "A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus." *J Med Virol* **84**(9): 1501-1505.

Cao-Lormeau, V. M., A. Blake, S. Mons, S. Lastere, C. Roche, J. Vanhomwegen, T. Dub, L. Baudouin, A. Teissier, P. Larre, A. L. Vial, C. Decam, V. Choumet, S. K. Halstead, H. J. Willison, L. Musset, J. C. Manuguerra, P. Despres, E. Fournier, H. P. Mallet, D. Musso, A. Fontanet, J. Neil y F. Ghawche (2016). "Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study." *Lancet* **387**(10027): 1531-1539.

Carteaux, G., M. Maquart, A. Bedet, D. Contou, P. Brugieres, S. Fourati, L. Cleret de Langavant, T. de Broucker, C. Brun-Buisson, I. Leperc-Goffart y A. Mekontso Dessap (2016). "Zika Virus Associated with Meningoencephalitis." *N Engl J Med* **374**(16): 1595-1596.

Faye, O., O. Faye, D. Diallo, M. Diallo, M. Weidmann y A. A. Sall (2013). "Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes." *Virology* **10**: 311.

Faye, O., O. Faye, A. Dupressoir, M. Weidmann, M. Ndiaye y A. Alpha Sall (2008). "One-step RT-PCR for detection of Zika virus." *J Clin Virol* **43**(1): 96-101.

Garcez, P. P., E. C. Loiola, R. Madeiro da Costa, L. M. Higa, P. Trindade, R. Delvecchio, J. M. Nascimento, R. Brindeiro, A. Tanuri y S. K. Rehen (2016). "Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids." *Science* **352**(6287): 816-818.

Hadden, R. D., H. Karch, H. P. Hartung, J. Zielasek, B. Weissbrich, J. Schubert, A. Weishaupt, D. R. Cornblath, A. V. Swan, R. A. Hughes, K. V. Toyka y G. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial (2001). "Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barre syndrome." *Neurology* **56**(6): 758-765.

Islam, Z., B. C. Jacobs, A. van Belkum, Q. D. Mohammad, M. B. Islam, P. Herbrink, S. Diorditsa, S. P. Luby, K. A. Talukder y H. P. Endtz (2010). "Axonal variant of Guillain-Barre syndrome associated with Campylobacter infection in Bangladesh." *Neurology* **74**(7): 581-587.

Jacobs, B. C., P. H. Rothbarth, F. G. van der Meche, P. Herbrink, P. I. Schmitz, M. A. de Klerk y P. A. van Doorn (1998). "The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study." *Neurology* **51**(4): 1110-1115.

Lanciotti, R. S., O. L. Kosoy, J. J. Laven, J. O. Velez, A. J. Lambert, A. J. Johnson, S. M. Stanfield y M. R. Duffy (2008). "Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007." *Emerg Infect Dis* **14**(8): 1232-1239.

Lazear, H. M., J. Govero, A. M. Smith, D. J. Platt, E. Fernandez, J. J. Miner y M. S. Diamond (2016). "A Mouse Model of Zika Virus Pathogenesis." *Cell Host Microbe* **19**(5): 720-730.

Lebrun, G., K. Chadda, A. H. Reboux, O. Martinet y B. A. Gauzere (2009). "Guillain-Barre syndrome after chikungunya infection." *Emerg Infect Dis* **15**(3): 495-496.

Leis, A. A. y D. S. Stokic (2012). "Neuromuscular manifestations of west nile virus infection." *Front Neurol* **3**: 37.

Malkki, H. (2016). "CNS infections: Zika virus infection could trigger Guillain-Barre syndrome." Nat Rev Neurol **12**(4): 187.

Mecharles, S., C. Herrmann, P. Poullain, T. H. Tran, N. Deschamps, G. Mathon, A. Landais, S. Breurec y A. Lannuzel (2016). "Acute myelitis due to Zika virus infection." Lancet **387**(10026): 1481.

Musso, D. y D. J. Gubler (2016). "Zika Virus." Clin Microbiol Rev **29**(3): 487-524.

Ravi, V., A. B. Taly, S. K. Shankar, P. K. Shenoy, A. Desai, D. Nagaraja, M. Gourie-Devi y A. Chandramuki (1994). "Association of Japanese encephalitis virus infection with Guillain-Barre syndrome in endemic areas of south India." Acta Neurol Scand **90**(1): 67-72.

Roze, B., F. Najjioullah, A. Signate, K. Apetse, Y. Brouste, S. Gourgoudou, L. Fagour, S. Abel, P. Hochedez, R. Cesaire, A. Cabie y M. Neuro-Zika Working Group of (2016). "Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016." Euro Surveill **21**(16).

Sejvar, J. J., K. S. Kohl, J. Gidudu, A. Amato, N. Bakshi, R. Baxter, D. R. Burwen, D. R. Cornblath, J. Cleerhout, K. M. Edwards, U. Heininger, R. Hughes, N. Khuri-Bulos, R. Korinthenberg, B. J. Law, U. Munro, H. C. Maltezos, P. Nell, J. Oleske, R. Sparks, P. Velentgas, P. Vermeer, M. Wiznitzer y G. B. S. W. G. Brighton Collaboration (2011). "Guillain-Barre syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data." Vaccine **29**(3): 599-612.

Solomon, T., N. M. Dung, D. W. Vaughn, R. Kneen, L. T. Thao, B. Raengsakulrach, H. T. Loan, N. P. Day, J. Farrar, K. S. Myint, M. J. Warrell, W. S. James, A. Nisalak y N. J. White (2000). "Neurological manifestations of dengue infection." Lancet **355**(9209): 1053-1059.

Stenton, C. (2008). "The MRC breathlessness scale." Occupational Medicine **58**(3): 226-227.

van den Berg, B., C. Walgaard, J. Drenthen, C. Fokke, B. C. Jacobs y P. A. van Doorn (2014). "Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis." Nat Rev Neurol **10**(8): 469-482.

van Koningsveld, R., E. W. Steyerberg, R. A. Hughes, A. V. Swan, P. A. van Doorn y B. C. Jacobs (2007). "A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barre syndrome." Lancet Neurol **6**(7): 589-594.

## APÉNDICES

Apéndice A: Anexo al protocolo del estudio de casos y controles sobre el SGB de interés para los investigadores que deseen ampliar el espectro clínico estudiado a otras complicaciones neurológicas debidas a la infección por el ZIKV

Apéndice B: Descripción de la investigación y plantilla para el formulario de consentimiento fundamentado

Apéndice C: Cuestionario normalizado/Versión preliminar en examen

Apéndice D: Lista de cebadores publicados para detectar y cuantificar el virus del Zika por RT-PCR en tiempo real (Cao-Lormeau, Blake et al. 2016)

## APÉNDICE A: ANEXO AL PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES SOBRE EL SGB DE INTERÉS PARA LOS INVESTIGADORES QUE DESEEN AMPLIAR EL ESPECTRO CLÍNICO ESTUDIADO A OTRAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEBIDAS A LA INFECCIÓN POR EL ZIKV

Hasta la fecha, el SGB es la complicación neurológica más frecuente que se ha relacionado con la infección por el ZIKV. Sin embargo, se ha indicado que otras complicaciones neurológicas podrían estar relacionadas con la infección por el ZIKV, como la parálisis facial bilateral, la mielitis aguda, la encefalitis o las manifestaciones de un SGB atípico (Carteaux, Maquart et al. 2016, Mecharles, Herrmann et al. 2016, Roze, Najioullah et al. 2016). Además, los estudios realizados en modelos animales han aportado recientemente datos probatorios de un neurotropismo del ZIKV (Garcez, Loiola et al. 2016, Lazear, Govero et al. 2016). El espectro clínico de las afecciones neurológicas causadas por el ZIKV no está todavía bien descrito y existe una urgente necesidad de estudios epidemiológicos exhaustivos que aporten conocimientos adicionales sobre este fenómeno.

Si los grupos de investigación están interesados en ampliar el alcance de las complicaciones neurológicas relacionadas con el ZIKV a evaluar en este estudio, serán necesarios unos pocos cambios metodológicos en el protocolo principal:

- Los objetivos tendrían que incluir la descripción y cuantificación de cada complicación neurológica abordada por el estudio, así como la medición de su asociación con el ZIKV.
- La definición de los casos debería adaptarse para incluir otros tipos de complicaciones neurológicas aparte del SGB. La dificultad principal estaría en la decisión de incluir a todos los pacientes con síntomas neurológicos, lo cual puede implicar un estudio demasiado grande, o tan solo a los que tienen un 'síndrome similar al SGB', lo cual puede ser demasiado restrictivo.
- Las variables de valoración deberían adaptarse según los objetivos.
- El cuestionario tendría que incluir específicamente los daños neurológicos para los que ya se ha descrito una posible relación con la infección por el ZIKV (y que se enumeran a continuación) pero tendría que contemplar también un espacio abierto en el apartado de 'Examen clínico' destinado a permitir a los médicos clínicos describir el espectro completo de las complicaciones neurológicas:
  - Mielitis
  - Encefalitis
  - Meningitis
  - Encefalomiелitis aguda diseminada (EAD)
  - Parálisis/debilidad facial
  - Deterioro/pérdida auditiva
  - Neuritis óptica

A falta de una descripción más amplia de las complicaciones neurológicas asociadas al ZIKV, la decisión de ampliar el alcance clínico del estudio debe adoptarse de manera individualizada en cada estudio, según el contexto local epidemiológico. Este apéndice puede ser actualizado a medida que se notifiquen y se publiquen nuevas observaciones neurológicas.

## APÉNDICE B: PROPUESTA DE DOCUMENTO PARA LA DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y EL CONSENTIMIENTO FUNDAMENTADO

Este formulario de consentimiento fundamentado se elaboró mediante la adaptación de un protocolo de estudio elaborado por el Centro de Investigación Clínica de Antillas-Guyana Inserm 1424: 'Estudios de observación sobre las consecuencias de la infección por el virus del Zika durante el embarazo en el período epidémico de 2016 en los Departamentos de Ultramar franceses'.

Comentario: El lenguaje utilizado en este documento es más técnico que el de otros formularios de consentimiento fundamentado. Por consiguiente, es posible que el texto tenga que ser adaptado en función del contexto local y de los requisitos establecidos por el Comité de Ética o Junta de Revisión Institucional.

### INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Estimado Sr./Sra.:

Le invitamos a participar en el estudio de investigación titulado:

**Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con el síndrome de Guillain-Barré, entre ellos la infección por el virus del Zika**

Promotor internacional: [ \_\_\_\_\_ ]

Investigador local: [ \_\_\_\_\_ ]

Colaboradores internacionales: [ \_\_\_\_\_ ]

### INFORMACIÓN

Este documento tiene por objeto proporcionarle la información escrita necesaria para tomar una decisión con respecto a su participación en el estudio. Le pedimos que lea este documento detenidamente. No dude en plantearle al profesional de la salud que le atiende cualquier pregunta sobre la que desee tener más información. Puede tomarse el tiempo necesario para reflexionar y considerar su posible participación en esta investigación y comentarlo con su médico y su familia y amigos cercanos. Al final de este documento, si usted acepta participar en el estudio, el profesional de la salud que le atiende le pedirá que rellene, firme y feche el documento de consentimiento en los espacios indicados para ello.

## PROCESO DE CONSENTIMIENTO

Su participación en este estudio es voluntaria: usted es libre de aceptar o rechazar la participación en esta investigación médica. Si usted decide participar, tenga presente que puede retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que ello comporte ninguna consecuencia, mala consideración ni prejuicio. La retirada del consentimiento no modificará en nada la atención que usted reciba. Le pedimos sencillamente que informe al profesional de la salud que está a cargo de su atención. No se le pedirá que justifique o explique su decisión.

## FUNDAMENTO GENERAL Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

En [región del estudio] se ha venido produciendo una epidemia del virus del Zika desde [período general de introducción del ZIKV en la región del estudio]. El virus del Zika es transmitido generalmente a las personas por los mosquitos. La mayoría de las personas que son infectadas por el virus del Zika no enferman. Aproximadamente una de cada cinco personas presenta síntomas. Los síntomas más frecuentes de la infección por el virus del Zika consisten en erupciones, fiebre, dolor de las articulaciones y ojos enrojecidos. Otros síntomas pueden incluir cefaleas o dolores musculares.

Se le pide que participe en un estudio que está intentando determinar si existe la posibilidad de que el virus del Zika cause un síndrome neurológico llamado síndrome de Guillain-Barré (una parálisis de las extremidades y de la cara que puede requerir una hospitalización en la unidad de cuidados intensivos). En algunos pacientes con síndrome de Guillain-Barré de la Polinesia Francesa y de Brasil se ha observado la presencia de una infección por el virus del Zika. Se cree que estos pacientes se infectaron como consecuencia de la picadura de un mosquito portador del virus del Zika.

Los objetivos de esta investigación son:

- Identificar y cuantificar los factores de riesgo del síndrome de Guillain-Barré.
- Cuantificar la fuerza de la asociación entre el síndrome de Guillain-Barré y la infección por el ZIKV.
- Calcular el riesgo de presentar un síndrome de Guillain-Barré en las personas infectadas por el ZIKV u otros agentes patógenos, en comparación con las que no han sido infectadas por el agente o agentes patógenos mencionados.
- Describir las características clínicas, analíticas y de imagenología y los resultados en los pacientes con un síndrome de Guillain-Barré asociado a una infección por el ZIKV u otros agentes patógenos.

Comentario: Describir en una o dos frases las características específicas de localización del estudio, número de participantes, etc.; las demás ubicaciones del estudio en las que se está llevando a cabo esta investigación y el tamaño de estudio (por ejemplo, número de participantes).

## **PROCESO DE LA INVESTIGACIÓN**

Si usted está de acuerdo en participar en este estudio, se le pedirá que responda a algunas preguntas acerca de su salud y su vida cotidiana, como el tipo de medidas de protección que usa contra los mosquitos. Le pediremos que autorice el acceso a sus expedientes médicos previos y actuales. También se le extraerán muestras de sangre mediante una punción con aguja en el brazo y se recogerán muestras de orina. Pretendemos obtener aproximadamente 7,5 mL de sangre y de 1 a 3 mL de orina (menos de dos cucharaditas). Existe un riesgo de que sufra cierta molestia cuando se le extraiga la muestra de sangre. También puede aparecer un pequeño hematoma. Algunas personas pueden marearse cuando se les extrae una muestra de sangre.

En el caso de que usted haya presentado un síndrome de Guillain-Barré, quisiéramos obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo mediante una punción lumbar. El volumen obtenido será de menos de una cucharadita. La extracción de líquido cefalorraquídeo puede causar algún dolor y otras complicaciones, como la infección del sistema nervioso central o una lesión neurológica; sin embargo, este riesgo es mínimo si la obtención de la muestra la realiza un médico capacitado en condiciones estériles, que es tal como se hará si usted participa en el estudio.

En las muestras obtenidas se realizarán análisis para la detección del virus del Zika y otros agentes patógenos que se sabe que causan el síndrome de Guillain-Barré, como el virus influenza, el citomegalovirus, etc.

## **RIESGOS Y BENEFICIOS DE SU PARTICIPACIÓN**

Esta investigación no comporta ningún riesgo previsible para usted; no se le aplicará ningún procedimiento que no haya sido diseñado para este estudio. Además, todos los procedimientos que se apliquen se atenderán a la norma actual de la asistencia existente en su ubicación para la asistencia médica del síndrome de Guillain-Barré. El principal beneficio de este estudio es la atención médica ampliada y la intensificación del seguimiento (es decir, más allá del ordinario). Esto permitirá la detección y la intervención oportuna ante cualquier anomalía que pueda aparecer.

## **RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN**

Los principales resultados de esta investigación serán puestos en conocimiento de las autoridades nacionales e internacionales, como la Organización Mundial de la Salud. Los resultados de esta investigación pueden ser presentados en congresos y publicaciones científicas. Sin embargo, sus datos personales no serán identificables de ningún modo, puesto que todos los datos serán confidenciales gracias al empleo de un sistema específico de codificación que eliminará su nombre y apellidos, así como cualquier otra información que permita su identificación.

Comentario: Si los resultados del estudio se pondrán a disposición de los participantes en línea o si hay una información específica sobre la forma en la que las participantes pueden tener acceso a los resultados, esto deberá añadirse en este apartado.

## **PRUEBAS GENÉTICAS**

Comentario: En el caso de que sea preciso investigar el papel que desempeña la genética en cuanto a determinar la gravedad de la infección por el virus del Zika, deberá agregarse un párrafo en el que se explique la finalidad de las pruebas genéticas, qué muestras serán analizadas y de qué forma se utilizarán estas pruebas genéticas.

## **CONFIDENCIALIDAD Y TRATAMIENTO DE DATOS COMPUTADORIZADOS**

Deberá haber un tratamiento por computadora de sus datos para que podamos analizarlos. Dicho análisis nos permitirá en última instancia responder a los objetivos de investigación. Con este fin, sus datos médicos y los datos en relación con su modo de vida y orígenes étnicos se transmitirán a su médico o a las personas que trabajan para el grupo de investigación en [país del estudio] o en otros países.

Si, durante el curso del estudio, usted desea dejar de participar, el equipo de investigación usará los datos que se hayan recogido hasta ese momento. Usted puede rechazar la utilización de sus datos, en cuyo caso, todos los datos recogidos serán destruidos.

## **INFORMACIÓN SOBRE SUS MUESTRAS DURANTE Y DESPUÉS DE ESTE ESTUDIO**

Si sus muestras no se han usado por completo al término del estudio, podrán ser conservadas y utilizadas para otros estudios de investigación en los que se esté examinando el virus del Zika y posiblemente para estudios de otras infecciones víricas que son transmitidas por mosquitos. Al igual que en este estudio, su identidad seguiría siendo confidencial. Las muestras restantes se conservarán en [nombre del laboratorio nacional/designado] y podrían ser entregadas, sin costo, a otros equipos que realicen investigación privada o pública, nacional o internacional.

En cualquier momento, y sin que ello tenga consecuencia alguna en su participación en el presente estudio ni en su atención médica, usted puede retirar su consentimiento para el uso de sus muestras para estos otros objetivos de investigación. Esto puede hacerse comunicándolo sencillamente al profesional de la salud que está supervisando su participación en este estudio.

Si, durante el curso de este estudio, usted desea dejar de participar, cualquier muestra obtenida de usted antes de la revocación del consentimiento podrá ser conservada y utilizada para el estudio. Usted puede rechazar el uso de sus muestras, en cuyo caso, todas las muestras recogidas serán destruidas.

## CONSENTIMIENTO FUNDAMENTADO DE LOS PARTICIPANTES

Yo, abajo firmante, \_\_\_\_\_ confirmo que he leído y comprendido toda la información que se me ha presentado, en relación con mi participación en este estudio que se titula:

### **Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con el síndrome de Guillain-Barré, entre ellos la infección por el virus del Zika**

\_\_\_\_\_ me ha descrito este estudio y me ha leído el documento de 'Información para el participante'; y he recibido respuestas a todas las preguntas que planteé.

- He leído o recibido verbalmente toda la información necesaria para comprender el tema y el proceso de incorporación al estudio.
- Pude hacer preguntas y recibí respuestas claras y adecuadas.
- Confirmando mi participación en este estudio, lo cual incluye responder a un cuestionario y permitir la toma de las muestras biológicas.
- Entiendo que estas muestras pueden tener que ser enviadas a otros lugares o al extranjero.
- Entiendo que no se prevé ningún riesgo derivado de mi participación en este estudio.
- Me han notificado que no hay ningún incentivo económico previsto en este estudio.
- Acepto la conservación de mis muestras para los posibles estudios futuros sobre agentes patógenos circulantes o sobre la exposición a sustancias tóxicas en la región.
- Estoy dispuesto a que se contacte conmigo en una fecha posterior, en cuyo momento se me podrán solicitar muestras adicionales o se me podrán hacer nuevas preguntas. En ese momento, podré rehusar o aceptar la participación.
- Comprendo que puedo retirar, en cualquier momento, mi consentimiento para participar en este estudio, por cualquier razón y sin tener que justificarlo, y sin que ello comporte ninguna consecuencia ni perjuicio. Sencillamente, debo informar al profesional de la salud que esté a cargo de este estudio.

Comentario: Pueden agregarse otras afirmaciones adicionales a la lista de verificación del consentimiento fundamentado, como las siguientes:

- He tenido tiempo suficiente para reflexionar sobre las implicaciones que tiene mi participación en este estudio de investigación médica.
- Estoy de acuerdo en permitir que los investigadores del estudio tengan acceso a mis expedientes médicos pasados y actuales.

- Entiendo que mis muestras pueden tener que ser objeto de pruebas genéticas, en el caso de que deba investigarse el papel que desempeña la genética en determinar la gravedad de la infección por el virus del Zika.

### CONSENTIMIENTO RELATIVO A LA UTILIZACIÓN DE DATOS PERSONALES

Acepto que mis datos personales serán registrados y computadorizados por un gerente de datos para este estudio.

Acepto que mis registros médicos puedan ser examinados por las personas apropiadas involucradas en este estudio de investigación, todas las cuales mantendrán la confidencialidad de mi identidad.

### CONSENTIMIENTO RELATIVO AL USO DE MIS MUESTRAS BIOLÓGICAS

Acepto el uso y la conservación de mis muestras biológicas según lo descrito en este protocolo de investigación.

Se me ha informado de que mis muestras biológicas pueden ser conservadas incluso después de finalizado el período de estudio, con objeto de realizar otras investigaciones adicionales sobre la infección por el virus del Zika o sobre otras infecciones transmitidas por mosquitos. Estas investigaciones podrán ser llevadas a cabo por otros equipos de investigación, privados o públicos, nacionales o internacionales. Esta autorización dejará de ser válida si retiro mi consentimiento durante el estudio.

### FIRMAS

<b>Participante en el estudio</b> Acepto libre y voluntariamente participar en el estudio que se me ha descrito.	
APELLIDO, Nombre de pila:	Fecha: Firma:
<b>Investigador</b> He leído con exactitud o he presenciado la lectura exacta del documento de asentimiento al posible participante y este ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que ha asentido libremente.	
APELLIDO, Nombre de pila: Número de contacto:	Fecha: Firma:

<b>Participante en el estudio (menor de edad)</b> Acepto libre y voluntariamente participar en el estudio que se me ha descrito.	
APELLIDO, Nombre de pila:	Fecha: Firma:
<b>Testigo adulto</b> He presenciado la lectura exacta del documento de asentimiento al niño, y este ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que ha dado el consentimiento libremente.	
APELLIDO, Nombre de pila:	Fecha: Firma:
<b>Investigador</b> He leído con exactitud o he presenciado la lectura exacta del documento de asentimiento al posible participante y este ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que ha asentido libremente.	
APELLIDO, Nombre de pila: Número de contacto:	Fecha: Firma:

<b>Padre/tutor legal del participante en el caso de niños</b> Acepto libre y voluntariamente que mi niño participe en el estudio que se me ha descrito.	
APELLIDO, Nombre de pila (niño):	
APELLIDO, Nombre de pila (padre/tutor legal):	Fecha: Firma:
<b>Investigador</b> He leído con exactitud o he presenciado la lectura exacta del documento de asentimiento al posible participante y este ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que ha asentido libremente.	

APELLIDO, Nombre de pila: Número de contacto:	Fecha: Firma:
--	------------------

## APÉNDICE C: CUESTIONARIO NORMALIZADO/ VERSIÓN PRELIMINAR EN EXAMEN

### Elaboración de la propuesta de cuestionario

Este cuestionario ha sido diseñado por el Institut Pasteur, ISARIC, CONSISE, la OMS y los asociados, mediante una adaptación de:

- Documento de informe clínico para la investigación del SGB en relación con las infecciones por arbovirus (proporcionado por James Sejvar, CDC de los Estados Unidos).
- Documento de informe clínico y directrices clínicas para la caracterización de un SGB (proporcionado por Benoît Rozé, Centro Hospitalario de Martinica).
- Documento de informe clínico para la investigación del SGB en relación con infecciones por arbovirus (proporcionado por José Guerrero-Cantera, Instituto Mexicano del Seguro Social).
- Documento de informe clínico de un protocolo de estudio de casos y controles llevado a cabo en la Polinesia Francesa (Institut Louis Mallardé e Institut Pasteur).
- 'Detección del virus del Zika en la orina de los pacientes con SGB en Martinica, enero 2016,' Rozé 2016 de et al., Eurosurveillance.

### Finalidad del cuestionario e instrucciones normalizadas para su uso

Este cuestionario se ha diseñado para recoger la cantidad mínima de datos necesarios de los participantes en el estudio para abordar los objetivos del estudio. Pueden agregarse otras preguntas al cuestionario, a criterio del grupo de investigación, en función de la capacidad económica y técnica del grupo de estudio y según las características del brote. El cuestionario se ha diseñado para ser aplicado por el personal del estudio adecuadamente capacitado, sin necesidad de que disponga de titulación médica avanzada o especializada.

### Instrucciones para responder al cuestionario

Al rellenar los apartados del cuestionario, asegúrese de lo siguiente:

- Se ha proporcionado al participante o al tutor/representante/persona consultada la información acerca del estudio y se ha rellenado y firmado el documento de consentimiento fundamentado.
- Se han asignado los códigos de identificación (ID) de estudio al participante según lo establecido en el protocolo del estudio y en las directrices.
- Debe mantenerse en todo momento la confidencialidad de toda la información, y no se registrará en los cuestionarios ninguna información que permita la identificación.
- La identificación hospitalaria de los participantes, así como el código de identificación del estudio y la información de contacto se registran en una lista de contacto aparte para permitir un seguimiento posterior por parte de un número limitado de personas autorizadas/clave del estudio. Los formularios de contacto deben mantenerse separados de los cuestionarios en todo momento y deben conservarse en lugar seguro.

### Directrices generales

- El cuestionario está diseñado para recopilar los datos obtenidos a través del examen de los pacientes, la entrevista con un progenitor/tutor/representante (en el caso de los menores de edad) y el examen de la historia clínica del hospital.
- Los códigos de identificación de los pacientes deben indicarse en todas las páginas del cuestionario.
- Debe rellenarse cada línea de cada apartado, salvo donde las instrucciones indiquen que debe obviarse un determinado apartado según cuál sea la respuesta dada.
- Es importante indicar si no se conoce la respuesta a una pregunta concreta. Sírvase marcar la casilla 'Desconocido' si este es el caso.

- Algunos apartados tienen espacios destinados a que pueda escribir una información adicional. Para permitir una entrada de datos estandarizada, evite escribir información adicional fuera de estos espacios.
- Ponga (X) para elegir la respuesta correspondiente. Para hacer correcciones tache con (---) los datos que desee eliminar y escriba los datos correctos encima. Sírvase poner sus iniciales y la fecha en todas las correcciones.
- Mantenga juntas todas las hojas de cada participante en el estudio, por ejemplo con una grapa o en una carpeta exclusiva del paciente.
- Contacte con nosotros si podemos serle de alguna ayuda para responder a las preguntas del cuaderno de recogida de datos, si tiene comentarios que hacer y para hacernos saber que está utilizando los formularios.
- Recomendamos escribir con letra clara, en tinta negra o azul, y utilizando LETRAS MAYÚSCULAS.
- No use abreviaturas; escribir todas las letras.
- Rellene el encabezamiento de cada página.
- Use el lenguaje médico ordinario.
- Escriba un solo carácter en cada casilla (|\_|)
- Valores numéricos:
  - Alinee los valores numéricos a la derecha.
  - No agregue comas, ya aparecerán en el campo correspondiente si fuera apropiado.
  - No deje ningún espacio en blanco, ponga un cero en caso necesario.

Incorrecto:    |\_2\_|\_1\_|\_|                      Correcto:            |\_0\_|\_2\_|\_1\_|

- Si la respuesta debe introducirse en casillas cerradas, marque la casilla de la siguiente manera:  
Por ejemplo:            Sí                       No
- Fechas: introduzca las fechas con el formato Día-Mes-Año (DD/MM/AAAA).
- En el caso de que el dato no esté disponible o no se conozca, deje las casillas o los espacios en blanco e indique uno de los códigos siguientes, según corresponda:
  - NP: No procede.
  - NR: No realizado.
  - NC: No se conoce. Cualquier error cometido debe tacharse con una sola línea (el valor incorrecto original debe continuar siendo legible), y luego debe corregirse al lado de la página, indicando la fecha y las iniciales de la persona que corrige el valor, con un bolígrafo negro. No use ningún 'líquido corrector blanco' ni otros instrumentos de corrección.

Respecto a los Investigadores Principales de este estudio, sírvase contactar con nosotros si podemos serle de alguna ayuda para responder a cualquier pregunta del cuestionario, si tiene comentarios que hacer y para hacernos saber que está utilizando los formularios. Puede ponerse en contacto con la doctora María Van Kerkhove (maria.van-kerkhove@pasteur.fr).

**Exención de responsabilidades:** Este cuestionario se ha propuesto para ser utilizado como documento normalizado para la recogida de datos clínicos en los estudios en los que se investiga el virus del Zika. La responsabilidad de la utilización de estos cuestionarios corresponde a los investigadores del estudio. Los autores del cuestionario no aceptan responsabilidad alguna por el uso del cuestionario en un formato modificado ni por la utilización del cuestionario en finalidades distintas de la propuesta.

Fecha de la entrevista (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_

### IDENTIFICACIÓN: PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO

Código del estudio	Código del centro	Código del paciente	Iniciales (apellido/nombre de pila)
		_ _ _ _	_ _

### CARÁCTER DE CASO/CONTROL

CASO	Sí	No
Paciente que reside en el área de estudio de interés y presenta un SGB que cumple los niveles de certidumbre diagnóstica 1-3 según las definiciones de casos de los criterios de la Brighton Collaboration para el SGB.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONTROL		
Paciente sin signos de SGB.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### COMPROBACIÓN DE LA ADMISIBILIDAD

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Sí	No
Adulto de edad igual o superior a 18 años, que ha dado su consentimiento personalmente o a través de un representante en el caso de que su estado sea demasiado grave para poder dar el consentimiento personalmente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente de menos de 18 años de edad, para el que se ha obtenido un permiso por escrito de un progenitor o tutor para participar en el estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN		
Paciente incapaz de dar el consentimiento fundamentado en persona o a través de un representante apropiado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente con inmunodeficiencia grave.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente que no reside permanentemente en el área del estudio (es decir, <b>Agregar: número mínimo de meses de residencia en el área del estudio</b> ).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Embarazada</b> (Comentario: Este aspecto debe decidirse de manera individualizada en cada estudio en función	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

de que las embarazadas constituyan una población vulnerable en el país del estudio).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contraindicación para la punción venosa.		

Si se han confirmado los criterios de selección, el paciente puede ser incluido en el estudio.

<b>Fecha de la inclusión</b> (DD/MM/AAAA):	___/___/_____
<b>Nombre del centro/hospital:</b>	
<b>Ciudad/pueblo:</b>	
<b>Estado:</b>	
<b>País:</b>	

Fecha de la entrevista (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_

1) INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA DEL PARTICIPANTE

<b>Sexo:</b>	<input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer
<b>Fecha de nacimiento:</b>	____/____/____
<b>Edad de aparición de los primeros síntomas neurológicos:</b>	_____ años
<b>Área de residencia:</b>  (O bien, introduzca las coordenadas de sistema global de determinación de posición [GPS]):	_____ ----- S, ----- E
<b>Idioma materno</b>	(Agregar aquí las casillas correspondientes)
<b>Categoría profesional-social</b>  Comentario: Agregar las categorías de ocupación/profesión que sean apropiadas para el país en el que se lleva a cabo el estudio.	<input type="checkbox"/> Estudiante <input type="checkbox"/> Agricultor <input type="checkbox"/> Artesano, comerciante, dueño de negocio <input type="checkbox"/> Profesional sumamente capacitado (directivo) <input type="checkbox"/> Empleado <input type="checkbox"/> Trabajador no cualificado/trabajador de fábrica <input type="checkbox"/> Sin profesión <input type="checkbox"/> Jubilado <input type="checkbox"/> No desea responder <input type="checkbox"/> Otra (especifique): _____
<b>Origen étnico</b>	(Agregar las casillas que correspondan según las directrices nacionales).
<b>Grupo sanguíneo:</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Grupo sanguíneo Rh:</b>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido

## 2) ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Las siguientes preguntas tienen como objetivo obtener información sobre cualquier trastorno médicos pasado o actual.

<p><b>El participante ha tenido anteriormente el SGB:</b></p> <p>- En caso afirmativo, especifique la fecha:</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>___/___/_____</p>
<p><b>Antecedentes familiares de SGB:</b></p> <p>- En caso afirmativo, especifique en qué familiares h la fecha:</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>___/___/_____</p>
<p><b>Antecedentes de otra enfermedad neurológica:</b></p> <p>- En caso afirmativo, especifique el trastorno y la fecha:</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>___/___/_____</p>
<p><b>Antecedentes de enfermedades cardiovasculares:</b></p> <p>- En caso afirmativo, especifique el trastorno y la duración:</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Hipertensión:</b></p> <p>- En caso afirmativo, especifique la duración:</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Colesterol alto:</b></p> <p>- En caso afirmativo, especifique tipo y duración:</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Antecedentes de accidente cerebrovascular:</b></p> <p>- En caso afirmativo, especifique la fecha:</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>___/___/_____</p>
<p><b>Diabetes:</b></p> <p>- En caso afirmativo, especifique el tipo y la duración:</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Obesidad:</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Asma:</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>

<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Nefropatía:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Hepatopatía:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Enfermedades reumatológicas:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Infección por el VIH:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Cáncer:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, especifique tipo:</li> <li>- En caso afirmativo, especifique la naturaleza del tratamiento: ____/____/____ - ____/____/____</li> <li>- En caso afirmativo, especifique la duración del tratamiento:</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Otros antecedentes patológicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, especifique el trastorno y la duración:</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Antecedentes quirúrgicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, especifique:</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Transfusión de sangre:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, especifique la fecha: ____/____/____</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Vacunación contra la fiebre amarilla:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, especifique la fecha: ____/____/____</li> <li>- En caso afirmativo, indique:  <input type="checkbox"/> Información verificada en la tarjeta de vacunación  <input type="checkbox"/> Información proporcionada verbalmente </li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Vacunación en las seis últimas semanas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, indique:  <input type="checkbox"/> Información verificada en la tarjeta de vacunación  <input type="checkbox"/> Información proporcionada verbalmente </li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

<p>- En caso afirmativo, especifique el tipo y la fecha:</p>		<p>____/____/____</p> <p>____/____/____</p>		
<p><b>Tratamiento(s) específico(s) o concomitantes (s) durante las seis últimas semanas:</b></p> <p>- En caso afirmativo especifique:</p>		<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>		
Medicación		Indicación	Fecha de comienzo	Fecha de finalización
Denominación común internacional	Dosis diaria			
	<p>____ (unidad ____)</p> <p><input type="checkbox"/> A demanda</p>		____/____/____	____/____/____
	<p>____ (unidad ____)</p> <p><input type="checkbox"/> A demanda</p>		____/____/____	____/____/____
	<p>____ (unidad ____)</p> <p><input type="checkbox"/> A demanda</p>		____/____/____	____/____/____
	<p>____ (unidad ____)</p> <p><input type="checkbox"/> A demanda</p>		____/____/____	____/____/____
	<p>____ (unidad ____)</p> <p><input type="checkbox"/> A demanda</p>		____/____/____	____/____/____
	<p>____ (unidad ____)</p> <p><input type="checkbox"/> A demanda</p>		____/____/____	____/____/____

	_____ (unidad _____) <input type="checkbox"/> A demanda		____/____/____	____/____/____
--	---	--	----------------	----------------

<p><b>¿Durante las seis últimas semanas, ha estado enfermo?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, especifique la fecha de la aparición de los síntomas:</li> <li>- En caso afirmativo, indique los síntomas: (marque todas las casillas que proceda)</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>____/____/____</p> <p><input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Escalofríos <input type="checkbox"/> Náuseas o vómitos</p> <p><input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Dolor muscular <input type="checkbox"/> Dolor articular</p> <p><input type="checkbox"/> Erupción <input type="checkbox"/> Enrojecimiento ocular anormal</p> <p><input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Dolor detrás de los ojos</p> <p><input type="checkbox"/> Rigidez de nuca <input type="checkbox"/> Confusión <input type="checkbox"/> Dolor abdominal</p> <p><input type="checkbox"/> Tos <input type="checkbox"/> Rinorrea <input type="checkbox"/> Dolor de garganta</p> <p><input type="checkbox"/> Dolor en pantorrilla <input type="checkbox"/> Picor</p> <p><input type="checkbox"/> Otros: especifique _____</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, ¿solicitó atención de salud para estos síntomas?</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, fecha de la consulta:</li> <li>- Nombre del médico:</li> <li>- Muestra obtenida para el análisis:</li> <li>- Alícuota de la muestra que queda:</li> </ul>	<p>____/____/____</p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>

Comentario: Respecto a los análisis biológicos, virológicos y bacteriológicos, sírvase rellenar los apartados 6 y 7.

### 3) EXPOSICIONES

<p><b>Viajes dentro de su país de origen en las seis semanas previas a la aparición del síntoma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, indique los lugares, junto con las fechas (DD/MM/AAAA—DD/MM/AAAA):</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<p><b>Viajes fuera de su país de origen en las seis semanas previas a la aparición del síntoma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, indique los lugares, junto con las fechas (DD/MM/AAAA—DD/MM/AAAA):</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<p><b>Tipo de residencia antes de la aparición del síntoma:</b></p>	<input type="checkbox"/> Departamento <input type="checkbox"/> Casa  <input type="checkbox"/> Otros, especifique: _____
<p><b>Lugar de la residencia antes de la aparición del síntoma:</b></p>	<input type="checkbox"/> Ciudad/Urbano <input type="checkbox"/> Campo/Rural <input type="checkbox"/> Otro, especifique: _____
<p><b>Aire acondicionado en la residencia antes de la aparición del síntoma:</b> (Marque todas las casillas que proceda).</p>	<input type="checkbox"/> Aire acondicionado local (al menos 1 habitación) <input type="checkbox"/> Ventiladores <input type="checkbox"/> Ninguno

Protección contra los mosquitos antes de la aparición del síntoma	
<p>¿Lleva pantalones largos/mangas largas?</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> A menudo <input type="checkbox"/> Siempre
<p>¿Usa un mosquitero mientras duerme durante el día o de noche?</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> A menudo <input type="checkbox"/> Siempre
<p>¿Usa aceites esenciales para librar su hogar de</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> A menudo <input type="checkbox"/> Siempre

mosquitos?	Siempre
¿Usa pantallas para ventanas o puertas para mantener los mosquitos fuera de su hogar?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> A menudo <input type="checkbox"/> Siempre
¿Usa pulverizadores de repelentes de mosquitos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> A menudo <input type="checkbox"/> Siempre
¿Usa insecticidas para eliminar las larvas de mosquitos de su hogar?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> A menudo <input type="checkbox"/> Siempre
¿Usa otros métodos para librar el hogar de mosquitos?  - De ser así, indique aquí qué métodos usted ha usado:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> A menudo <input type="checkbox"/> Siempre

<b>¿Hay alguien que usted conozca que haya tenido una infección por el virus del Zika durante el período de su embarazo?</b>		<b>¿Acudió esta persona a un consultorio de atención de salud?</b>	<b>(DD/MM/AAAA)</b>
<b>Esposo/compañero</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____
<b>Niños</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____
<b>Vecinos</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____
<b>Amigos/parientes cercanos</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____
<b>Otro (especifique): _____</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____
<b>¿En las seis últimas semanas, ha tenido alguien en su hogar algún tipo de enfermedad?</b>		<b>¿Acudió esta persona a un consultorio de atención de salud?</b>	<b>(DD/MM/AAAA)</b>
<b>Cónyuge/compañero</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____
<b>Niños</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____
<b>Otro (especifique): _____</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____
En caso afirmativo, indique los síntomas:	<input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Escalofríos <input type="checkbox"/> Náuseas o vómitos <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Dolor muscular <input type="checkbox"/> Dolor articular		

<p>(marque todas las casillas que proceda)</p>	<input type="checkbox"/> Erupción <input type="checkbox"/> Enrojecimiento ocular anormal <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Dolor detrás de los ojos <input type="checkbox"/> Rigidez de nuca <input type="checkbox"/> Confusión <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Tos <input type="checkbox"/> Rinorrea <input type="checkbox"/> Dolor de garganta <input type="checkbox"/> Dolor en pantorrilla <input type="checkbox"/> Picor <input type="checkbox"/> Otros: especifique _____
--	--

<p><b>¿En las seis últimas semanas, qué mascotas, animales domésticos u otros animales han vivido en su casa o en su propiedad?</b> (Marque todas las casillas que proceda).</p>	<input type="checkbox"/> Perro (s) <input type="checkbox"/> Gato (s) <input type="checkbox"/> Roedor(es) doméstico(s) <input type="checkbox"/> Ave(s) doméstica(s) <input type="checkbox"/> Lagarto(s)/tortuga(s) doméstico(s) <input type="checkbox"/> Cabra(s) <input type="checkbox"/> Oveja(s) <input type="checkbox"/> Vacas <input type="checkbox"/> Aves de corral <input type="checkbox"/> Cerdos <input type="checkbox"/> Otros: Especifique _____
<p><b>¿En el año pasado, comió alguno de los siguientes alimentos crudos o mal cocidos?</b> (Marque todas las casillas que proceda).</p>	<input type="checkbox"/> Ternera <input type="checkbox"/> Cordero <input type="checkbox"/> Pollo <input type="checkbox"/> Pescado <input type="checkbox"/> Moluscos y crustáceos
<p><b>¿En las seis últimas semanas, ha consumido el agua de bebida del grifo?</b>  - En caso afirmativo, ¿se hirvió o se trató el agua?</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> A menudo <input type="checkbox"/> Siempre <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<p><b>¿En las seis últimas semanas, ha consumido el agua de bebida de un pozo o de un río/arroyo/estanque?</b>  - En caso afirmativo, ¿se hirvió o se trató el agua?</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> A menudo <input type="checkbox"/> Siempre <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<p><b>¿En las seis últimas semanas, ha nadado o vadeado un río, arroyo o estanque de agua dulce?</b></p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> Cada día <input type="checkbox"/> Cada semana <input type="checkbox"/> Cada mes <input type="checkbox"/> Excepcionalmente
<p><b>¿Cuánto tiempo pasa cada día al aire libre?</b></p>	<input type="checkbox"/> <1 hora <input type="checkbox"/> 1-4 horas <input type="checkbox"/> 5-8 horas <input type="checkbox"/> >8 horas

- En caso afirmativo, número de vasos al día	____/día
<b>¿Consume bebidas alcohólicas?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>En caso afirmativo, ¿con qué frecuencia?</b>	<input type="checkbox"/> Todos los días <input type="checkbox"/> Inferior a diaria, pero como mínimo semanal <input type="checkbox"/> Inferior a semanal, pero como mínimo mensual <input type="checkbox"/> Excepcionalmente

#### 4) EXAMEN CLÍNICO

<b>Peso corporal:</b>	_____ (kg)
<b>Temperatura corporal:</b>	_____ (°C)
<b>Frecuencia respiratoria:</b>	_____ (kg)
<b>Frecuencia cardíaca:</b>	_____ (lpm)
<b>Presión arterial:</b> sistólica/diastólica.	_____ (mmHg)
<b>Pulso:</b>	_____ (lpm)
<b>Oximetría de pulso:</b>	_____ (%)
<b>Características clínicas indicativas de una enfermedad infecciosa:</b> - En caso afirmativo, indique los síntomas: (Marque todas las casillas que proceda).	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido  <input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Escalofríos <input type="checkbox"/> Náuseas o vómitos <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Dolor muscular <input type="checkbox"/> Dolor articular <input type="checkbox"/> Exantema <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Dolor retroocular <input type="checkbox"/> Rigidez de nuca <input type="checkbox"/> Confusión <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Tos <input type="checkbox"/> Rinorrea <input type="checkbox"/> Dolor de garganta <input type="checkbox"/> Dolor en pantorrilla <input type="checkbox"/> Prurito <input type="checkbox"/> Hemorragia <input type="checkbox"/> Hiperemia conjuntival <input type="checkbox"/> Petequias <input type="checkbox"/> Hinchazón de extremidad <input type="checkbox"/> Otros: especifique _____
<b>Recogida de muestras para la prueba:</b> - En caso afirmativo, indique: (Marque todas las casillas que proceda).	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: especifique _____

Comentario: Por lo que respecta a los análisis biológicos y microbiológicos, sírvase rellenar los apartados 6 y 7.

5) DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE (SOLAMENTE EN LOS CASOS)

<p><b>¿Ha sido visitado el paciente por un neurólogo?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, indique el nombre del neurólogo:</li> <li>- En caso afirmativo, fecha de la consulta (DD/MM/AAAA):</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>____/____/____</p>
<p><b>Fecha de la aparición de los síntomas neurológicos:</b> (DD/MM/AAAA)</p>	<p>____/____/____</p>
<p><b>Síntomas iniciales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (Marque todas las casillas que proceda).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Debilidad de la pierna</li> <li><input type="checkbox"/> Debilidad del brazo</li> <li><input type="checkbox"/> Debilidad de la cara</li> <li><input type="checkbox"/> Parálisis facial</li> <li><input type="checkbox"/> Entumecimiento/parestesias en las piernas</li> <li><input type="checkbox"/> Entumecimiento/parestesias en los brazos</li> <li><input type="checkbox"/> Entumecimiento/parestesias en la cara</li> <li><input type="checkbox"/> Diplopia/Oftalmoplejia</li> <li><input type="checkbox"/> Desequilibrio de la marcha (sin debilidad)</li> <li><input type="checkbox"/> Torpeza manual (sin debilidad)</li> <li><input type="checkbox"/> Disfagia</li> <li><input type="checkbox"/> Disartria</li> <li><input type="checkbox"/> Incapacidad de caminar</li> <li><input type="checkbox"/> Arreflexia/hiporreflexia</li> <li><input type="checkbox"/> Disnea/dificultad respiratoria</li> <li><input type="checkbox"/> Otro: especifique _____</li> </ul>
<p><b>Fecha del ingreso en el hospital:</b> (DD/MM/AAAA)</p>	<p>____/____/____</p>
<p><b>Síntomas al ingreso en hospital:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (Marque todas las casillas que proceda).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Debilidad de la pierna</li> <li><input type="checkbox"/> Debilidad del brazo</li> <li><input type="checkbox"/> Debilidad de la cara</li> <li><input type="checkbox"/> Parálisis facial</li> <li><input type="checkbox"/> Entumecimiento/parestesias en las piernas</li> <li><input type="checkbox"/> Entumecimiento/parestesias en los brazos</li> <li><input type="checkbox"/> Entumecimiento/parestesias en la cara</li> <li><input type="checkbox"/> Diplopia/Oftalmoplejia</li> <li><input type="checkbox"/> Desequilibrio de la marcha (sin debilidad)</li> <li><input type="checkbox"/> Torpeza manual (sin debilidad)</li> </ul>

	<input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Disartria <input type="checkbox"/> Incapacidad de caminar <input type="checkbox"/> Arreflexia/hiporreflexia <input type="checkbox"/> Disnea/dificultad respiratoria <input type="checkbox"/> Otro: especifique _____
<p><b>Puntuación de discapacidad de Hughes al ingreso:</b></p> <p>Comentario: Puntuación de discapacidad de Hughes</p> <p>0 = estado de salud;          1= síntomas menores y capaz de correr;          2= capaz de caminar 10 metros o más sin ayuda pero incapaz de correr;          3= capaz de caminar 10 metros a través de un espacio abierto con ayuda;          4= postrado en cama o en silla de ruedas;          5= necesita ventilación asistida al menos durante parte del día, y          6= muerto          (van Koningsveld, Steyerberg et al. 2007).</p>	<p>_____ (0 a 6)</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Escala de dificultad respiratoria del MRC:</b></p> <p>Comentario: Escala de dificultad respiratoria del MRC</p> <p>0 = ninguna dificultad respiratoria;          1= sin dificultad respiratoria excepto con el ejercicio extenuante;          2= dificultad respiratoria cuando se apura caminando o subiendo una ligera cuesta;          3= camina con mayor lentitud que la mayoría de las personas, se detiene al cabo de aproximadamente un kilómetro y medio, o se detiene después de caminar 15 minutos a su ritmo;          4= se detiene para respirar después de recorrer unos 100 metros o de caminar unos pocos minutos en llano, y          5= demasiada dificultad respiratoria para poder salir de casa, o dificultad respiratoria al desvestirse (Stenton 2008).</p>	<p>_____ (0 a 5)</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>

<p><b>Fecha de la gravedad máxima de la enfermedad:</b></p> <p>(DD/MM/AAAA)</p>	<p>___/___/___</p>
<p><b>Síntomas en el momento de gravedad máxima de la enfermedad:</b></p> <p>- (Marque todas las casillas que proceda).</p>	<p><input type="checkbox"/> Debilidad de la pierna</p> <p><input type="checkbox"/> Debilidad del brazo</p> <p><input type="checkbox"/> Debilidad de la cara</p> <p><input type="checkbox"/> Parálisis facial</p> <p><input type="checkbox"/> Entumecimiento/parestesias en las piernas</p> <p><input type="checkbox"/> Entumecimiento/parestesias en los brazos</p> <p><input type="checkbox"/> Entumecimiento/parestesias en la cara</p> <p><input type="checkbox"/> Diplopia/Oftalmoplejia</p> <p><input type="checkbox"/> Desequilibrio de la marcha (sin debilidad)</p> <p><input type="checkbox"/> Torpeza manual (sin debilidad)</p> <p><input type="checkbox"/> Disfagia</p> <p><input type="checkbox"/> Disartria</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacidad de caminar</p> <p><input type="checkbox"/> Arreflexia/hiporreflexia</p> <p><input type="checkbox"/> Disnea/dificultad respiratoria</p> <p><input type="checkbox"/> Otro: especifique _____</p>
<p><b>Puntuación de discapacidad de Hughes en el momento de gravedad máxima de la enfermedad:</b></p> <p>Comentario: Puntuación de discapacidad de Hughes</p> <p>0 = estado de salud;</p> <p>1= síntomas menores y capaz de correr;</p> <p>2= capaz de caminar 10 metros o más sin ayuda pero incapaz de correr;</p> <p>3= capaz de caminar 10 metros a través de un espacio abierto con ayuda;</p> <p>4= postrado en cama o en silla de ruedas;</p> <p>5= necesita ventilación asistida al menos durante parte del día, y</p> <p>6= muerto</p> <p>(van Koningsveld, Steyerberg et al. 2007).</p>	<p>_____ (0 a 6)</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Escala de dificultad respiratoria del MRC en el momento de gravedad máxima de la enfermedad:</b></p>	<p>_____ (0 a 5)</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>

<p>Comentario: Escala de dificultad respiratoria del MRC</p> <p>0 = ninguna dificultad respiratoria;</p> <p>1= sin dificultad respiratoria excepto con el ejercicio extenuante;</p> <p>2= dificultad respiratoria cuando se apura caminando o subiendo una ligera cuesta;</p> <p>3= camina con mayor lentitud que la mayoría de las personas, se detiene al cabo de aproximadamente un kilómetro y medio, o se detiene después de caminar 15 minutos a su ritmo;</p> <p>4= se detiene para respirar después de recorrer unos 100 metros o de caminar unos pocos minutos en llano, y</p> <p>5= demasiada dificultad respiratoria para poder salir de casa, o dificultad respiratoria al desvestirse (Stenton 2008).</p>	
<p><b>Tiempo transcurrido desde el inicio hasta el síntoma neurológico más grave:</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Minutos <input type="checkbox"/> Horas <input type="checkbox"/> Días <input type="checkbox"/> Semanas</p>
<p><b>En el momento del síntoma neurológico más grave, el paciente:</b></p> <p>- (Marque todas las casillas que proceda).</p>	<p><input type="checkbox"/> No podía caminar sin ayuda (por ejemplo, bastón, andador)</p> <p><input type="checkbox"/> No podía caminar en absoluto</p> <p><input type="checkbox"/> Fue ingresado en el hospital</p> <p><input type="checkbox"/> Fue ingresado en la UCI/UCC</p> <p><input type="checkbox"/> Fue intubado</p>

**ELECTROFISIOLOGÍA MUSCULAR Y NERVIOSA**

<p><b>Estudio de la conducción nerviosa:</b></p> <p>- En caso afirmativo, indique la fecha (DD/MM/AAAA):</p> <p>- En caso afirmativo, ¿son los resultados compatibles con la definición del SGB?</p> <p>- En caso afirmativo, indique el tipo de SGB:</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>___/___/___</p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> AMAN</p> <p><input type="checkbox"/> AIDP</p> <p><input type="checkbox"/> AMSAN</p> <p><input type="checkbox"/> Síndrome de Fisher</p> <p><input type="checkbox"/> No interpretable</p>
---	---

<p><b>¿Se ha repetido el estudio de la conducción nerviosa?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, indique la fecha (DD/MM/AAAA):</li> <li>- En caso afirmativo, ¿son los resultados compatibles con la definición del SGB?</li> <li>- En caso afirmativo, indique el tipo de SGB:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>___/___/___</p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> AMAN  <input type="checkbox"/> AIDP  <input type="checkbox"/> AMSAN  <input type="checkbox"/> Síndrome de Fisher  <input type="checkbox"/> No interpretable</p>
<p><b>Otra(s) prueba(s) de electrofisiología muscular y nerviosa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, indique la prueba:</li> <li>- En caso afirmativo, indique la fecha (DD/MM/AAAA):</li> <li>- En caso afirmativo, indique el resultado:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>___/___/___</p>

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:**

<p><b>RM de la médula espinal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, indique la fecha (DD/MM/AAAA):</li> <li>- En caso afirmativo, indique el resultado:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>___/___/___</p>
<p><b>Punción lumbar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, indique la fecha de la obtención del LCR:</li> <li>- En caso afirmativo, indique el resultado:</li> </ul> <p>Proteínas  Eritrocitos  Leucocitos  Glucosa</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>___/___/___</p> <p>___ (g/L)  ___ (células por mm<sup>3</sup>)  ___ (células por mm<sup>3</sup>)  ___ (unidad ___)</p>

Comentario: Por lo que respecta a los análisis biológicos y microbiológicos, sírvase rellenar los apartados 6 y 7.

**TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA EL SGB:**

<p><b>¿Se ha administrado un tratamiento específico para el SGB?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Globulinas intravenosas:</li> <li>- En caso afirmativo, indique la fecha del tratamiento:</li> <li>- En caso afirmativo, indique la</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>___/___/___</p> <p>___ (unidad ___)</p>
--	---

<p>posología:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasmaféresis:</li> <li>- En caso afirmativo, indique la fecha del tratamiento:</li> <li>- En caso afirmativo, indique el volumen:</li> <li>- Otro tratamiento, especifique_____:</li> <li>- En caso afirmativo, indique la fecha del tratamiento:</li> <li>- En caso afirmativo, indique la posología:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>____/____/____</p> <p>____ (unidad ____)</p> <p>____/____/____</p> <p>____ (unidad ____)</p>
---	--

**CUIDADOS INTENSIVOS:**

<p><b>¿Ha sido ingresado el paciente en cuidados intensivos?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, indique la(s) razón(es):</li> <li>Dificultad de deglución:</li> <li>Necesidad de asistencia respiratoria:</li> <li>Otra, especifique:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>Duración de la permanencia en cuidados intensivos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fecha del ingreso (DD/MM/AAAA):</li> <li>- Fecha del alta (DD/MM/AAAA):</li> <li>(Déjelo en blanco si el paciente continúa estando en la UCI).</li> </ul>	<p>____/____/____</p> <p>____/____/____</p>
<p><b>Duración de la ventilación mecánica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fecha de la intubación (DD/MM/AAAA):</li> <li>- Fecha de la extubación (DD/MM/AAAA):</li> <li>(Déjelo en blanco si el paciente continúa estando en ventilación mecánica).</li> </ul>	<p>____/____/____</p> <p>____/____/____</p>

<p><b>Puntuación de discapacidad de Hughes en el momento de la última evaluación:</b></p> <p>Comentario: Puntuación de discapacidad de Hughes</p> <p>0 = estado de salud;</p> <p>1= síntomas menores y capaz de correr;</p> <p>2= capaz de caminar 10 metros o más sin ayuda pero incapaz de correr;</p> <p>3= capaz de caminar 10 metros a través de un espacio abierto con ayuda;</p> <p>4= postrado en cama o en silla de ruedas;</p> <p>5= necesita ventilación asistida al menos</p>	<p>____ (0 a 6)</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>
---	---

durante parte del día, y 6= muerto (van Koningsveld, Steyerberg et al. 2007).	
<b>Nivel de Brighton del SGB en el momento de última evaluación:</b>	_____ (1 a 5)  <input type="checkbox"/> Desconocido

Comentario: Identificación de los niveles de Brighton del SGB según los CDC de los Estados Unidos:

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5 (No un caso)
Ausencia de un diagnóstico alternativo respecto a la debilidad				
Aparición aguda de debilidad bilateral y flácida relativamente simétrica de las extremidades				
Reducción o abolición de los reflejos tendinosos profundos en las extremidades afectadas				
Patrón de enfermedad monofásico con un nadir de debilidad al cabo de entre 12 horas y 28 días, seguido de una estabilización clínica				
Disociación albuminocitológica (elevación de nivel de proteínas en el LCR por encima del valor normal del laboratorio y conteo total de leucocitos en el LCR < 50 células/mm <sup>3</sup> )				
LCR con un conteo total de leucocitos < 50 células/mm <sup>3</sup> (con o sin elevación de las proteínas en el LCR por encima del valor normal del laboratorio) o si no se ha obtenido LCR o no se dispone de los resultados, y las pruebas de electrodiagnóstico son compatibles con un SGB				
Resultados electrofisiológicos compatibles con un SGB				

<b>Duración de la hospitalización:</b> - Fecha del ingreso (DD/MM/AAAA): - Fecha del alta (DD/MM/AAAA): (Déjelo en blanco si el paciente continúa)	_____/_____/_____ _____/_____/_____
---	--

estando en el hospital).	
--------------------------	--

## 6) ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

<b>Cuándo se obtuvieron muestras:</b>	<input type="checkbox"/> En el momento de aparición de la enfermedad infecciosa. <input type="checkbox"/> En el momento del inicio de los síntomas neurológicos. <input type="checkbox"/> Otro, especifique: _____.
---------------------------------------	---

(Sírvese rellenar un nuevo formulario cada vez si han repetido los análisis).

Agente patógeno	Tipo de muestra	Fecha de obtención	Tipo de análisis	Resultado
<b>Virus del Zika</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: _____ copias/ml
<b>Virus del dengue</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: _____ copias/ml
<b>Virus del chikunguña</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: _____ copias/ml
<b>Citomegalovirus</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: _____ copias/ml
<b>Virus de Epstein-Barr</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: _____ copias/ml
<b>Virus de herpes simple</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: _____

	_____		_____	____ copias/ml
<b>Virus de la hepatitis A</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ____ copias/ml
<b>Virus de la hepatitis B</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ____ copias/ml
<b>Virus de la hepatitis C</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ____ copias/ml
<b>Virus de la hepatitis E</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ____ copias/ml
<b>Virus de la inmunodeficiencia humana</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ____ copias/ml
<b>Virus linfotrópico humano de los linfocitos T</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ____ copias/ml
<b>Virus de la influenza</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ____ copias/ml
<b>Virus varicela/zóster</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ____ copias/ml
<b>Enterovirus</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero		<input type="checkbox"/> RT-PCR	<input type="checkbox"/> Positivo

	<input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	___/___/___	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ___ copias/ml
<b>Virus del sarampión</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	___/___/___	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ___ copias/ml
<b>Virus de la rubéola</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	___/___/___	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ___ copias/ml
<b>Mycoplasma pneumoniae</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	___/___/___	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ___ copias/ml
<b>Chlamydia pneumoniae</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	___/___/___	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ___ copias/ml
<b>Campylobacter jejuni</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	___/___/___	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ___ copias/ml
<b>Treponema pallidum</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	___/___/___	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ___ copias/ml
<b>Leptospira sp.</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____	___/___/___	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: ___ copias/ml
<b>Otro (especifique):</b>	<input type="checkbox"/> Sangre/suero <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> LCR	___/___/___	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ND

_____	<input type="checkbox"/> Otro: _____		<input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Resultado de RT-PCR: _____ copias/ml
-------	---	--	---	--

*NC: No conocido; ND: No determinado.*

## 7) ANÁLISIS BIOLÓGICO E INMUNOLÓGICO

<b>Cuándo se obtuvieron muestras:</b>	<input type="checkbox"/> En el momento de aparición de la enfermedad infecciosa. <input type="checkbox"/> En el momento del inicio de los síntomas neurológicos. <input type="checkbox"/> Otro, especifique: _____.
---------------------------------------	---

(Sírvese rellenar un nuevo formulario cada vez si han repetido los análisis).

Prueba	Fecha (DD/MM/AAAA)	Valor	Unidad
<b>Hemoglobina</b>	___/___/___		
<b>Hematocrito</b>	___/___		
<b>Leucocitos totales</b>	___/___/___		
- Neutrófilos (número absoluto)	___/___		
- Linfocitos	___/___/___		
- Monocitos	___/___		
- Eosinófilos	___/___/___		
- Basófilos	___/___		
<b>Plaquetas</b>	___/___/___		
<b>TP (segundos)</b>	___/___/___		
<b>Bilirrubina total</b>	___/___/___		
<b>Bilirrubina conjugada</b>	___/___/___		
<b>Proteína C reactiva</b>	___/___/___		
<b>Glucosa</b>	___/___/___		
<b>AST</b>	___/___/___		UI
<b>ALT</b>	___/___/___		UI
<b>Creatinina-cinasa</b>	___/___/___		
<b>Tiamina</b>	___/___/___		
<b>Hormona estimulante tiroidea</b>	___/___/___		
<b>Sodio</b>	___/___/___		
<b>Potasio</b>	___/___/___		
<b>Fosfato</b>	___/___/___		

<b>Magnesio</b>	/ / /		
<b>Vitamina B1</b>	/ / /		
<b>Anticuerpos anti-gangliósidos en suero</b>			
- Cualquiera	/ / /	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
- GM1	/ / /	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
- GA1	/ / /	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
- GM2	/ / /	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
- GD1a	/ / /	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
- GD1b	/ / /	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
- GQ1b	/ / /	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
- GT1a	/ / /	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
- GalNac-GD1a	___/___/___	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
<b>Otro (especifique):</b>	/ / /		
<b>Otro (especifique):</b>	/ / /		

### 8) TRATAMIENTO(S) ADMINISTRADO(S)

Lista de todos los medicamentos administrados al participante durante las seis últimas semanas					
Tipo de medicamento	Nombre genérico del medicamento	Dosis y frecuencia	Comienzo del tratamiento	Duración (días)	Vía de administración
<b>Antibióticos:</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			___/___/___		<input type="checkbox"/> Intravenosa <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Rectal <input type="checkbox"/> Otras:

			___/___/___		<input type="checkbox"/> Intravenosa <input type="checkbox"/> O ral <input type="checkbox"/> R ectal <input type="checkbox"/> O tras: _____
<b>Antivíricos:</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			___/___/___		<input type="checkbox"/> Intravenosa <input type="checkbox"/> O ral <input type="checkbox"/> R ectal <input type="checkbox"/> O tras: _____
			___/___/___		<input type="checkbox"/> Intravenosa <input type="checkbox"/> O ral <input type="checkbox"/> R ectal <input type="checkbox"/> O tras: _____
<b>Corticosteroides:</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			___/___/___		<input type="checkbox"/> Intravenosa <input type="checkbox"/> O ral <input type="checkbox"/> R ectal <input type="checkbox"/> O tras: _____
<b>Anticonvulsivos:</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			___/___/___		<input type="checkbox"/> Intravenosa <input type="checkbox"/> O ral <input type="checkbox"/> R ectal <input type="checkbox"/> O tras: _____
<b>Diuréticos:</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			___/___/___		<input type="checkbox"/> Intravenosa <input type="checkbox"/> O ral <input type="checkbox"/> R ectal <input type="checkbox"/> O tras: _____
<b>Inmunoglobulinas:</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			___/___/___		<input type="checkbox"/> Intravenosa <input type="checkbox"/> O ral <input type="checkbox"/> R ectal <input type="checkbox"/> O tras: _____

<b>Otro (especifique):</b>  _____			____/____/____		<input type="checkbox"/> Intravenosa <input type="checkbox"/> O ral <input type="checkbox"/> R ectal <input type="checkbox"/> O tras: _____
---	--	--	----------------	--	---

**ENTREVISTA COMPLETADA POR**

<b>Nombre y función:</b>			
<b>Firma:</b>		<b>Fecha (DD/MM/AAAA)</b>	_/_/____

**APÉNDICE D: LISTA DE CEBADORES PUBLICADOS PARA DETECTAR Y CUANTIFICAR EL VIRUS DEL ZIKA POR REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA CON RETROTRANSCRIPTASA EN TIEMPO REAL (CAO-LORMEAU, BLAKE ET AL. 2016)**

<b>Diana ZIKV</b>	<b>Nombre del cebador/sonda</b>	<b>Secuencia del cebador</b>	<b>Posición del cebador</b>	<b>Referencia</b>
M/E	ZIKV835	TTGGTCATGATACTGCTGATTGC	835-857	(Lanciotti, Kosoy et al. 2008)
	ZIKV911c	CCTTCCACAAAGTCCCTATTGC	911-890	
	ZIKV860F FAM	CGGCATACAGCATCAGGTGCATAGGAG	860-886	
pE	ZIKV1086	CCGCTGCCCAACACAAG	1086-1102	(Lanciotti, Kosoy et al. 2008)
	ZIKV1162c	CCACTAACGTTCTTTTGACAGACAT	1162-1139	
	ZIKV1107FAM	AGCCTACCTTGACAAGCAGTCAGACTCAA	1107-1137	
E	ZIKVENVF	GCTGGDGCRCACACHGGRAC	1538-1558	(Faye, Faye et al. 2008)
	ZIKVENVR	RTCYACYGCCATYTGGRCTG	1902-1883	
NS5	ZIKVF9027a	CCTTGGATTCTTGAACGAGGA	9121-9141	(Balm, Lee et al. 2012)
	ZIKVR9197ca	AGAGCTTCATTCTCCAGATCAA	9312-9290	
NS5	Cebador directo	AARTACACATACCARAACAAAGTGGT	9271-9297	(Faye, Faye et al. 2013)
	Cebador inverso	TCCRCTCCYCTYGGTCTTG	9352-9373	
	Sonda FAM	CTYAGACCAGCTGAAR	9304-9320	