

## 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 la microcefalia, entre ellos la infección por el virus del Zika, durante el embarazo*, se publicará tan pronto haya concluido la revisión ética.

# Protocolo normalizado:

## Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con la microcefalia, entre ellos la infección por el virus del Zika, durante el embarazo

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 Bahía 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.

Puede consultarse una información adicional sobre CONSISE, en su [sitio web](#).

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.

© 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 de microcefalia que se habían dado en los recién nacidos o los fetos con microcefalia y en los recién nacidos o los fetos sin microcefalia, 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 de la microcefalia 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 el síndrome de Guillain-Barré; entre ellos, la infección por el ZIKV.

- 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 .....	19
5.0 Estudios complementarios.....	20
6.0 Agradecimientos .....	21
7.0 Bibliografía seleccionada .....	21
Apéndices .....	22
Apéndice A: Descripción de la investigación y plantilla para el formulario de consentimiento fundamentado .....	23
Apéndice B: Cuestionario normalizado/Versión preliminar en examen.....	29
Apéndice C: Algoritmo de toma de muestras biológicas .....	56
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).....	60

## 1.0 INTRODUCCIÓN

En los meses siguientes a la declaración, por parte de la OMS, de una emergencia de salud pública de importancia internacional el 1 de febrero del 2016, han ido publicándose cada vez más datos que apuntan a una asociación entre la exposición al virus del Zika (ZIKV) en las embarazadas y la microcefalia y otros defectos congénitos en el feto (Besnard, Eyrolle-Guignot et al. 2016, Brasil, Pereira et al. 2016, Broutet, Krauer et al. 2016, Cauchemez, Besnard et al. 2016, Driggers, Ho et al. 2016, Kleber de Oliveira, Cortez-Escalante et al. 2016, Mlakar, Korva et al. 2016, Musso y Gubler 2016, Schuler-Faccini, Ribeiro et al. 2016). Recientemente se ha demostrado la presencia de ARN del ZIKV tanto en muestras encefálicas de recién nacidos con microcefalia como en el líquido amniótico de las madres expuestas al ZIKV durante el embarazo (Calvet, Aguiar et al. 2016, Oliveira Melo, Malinger et al. 2016).

A pesar de la gran correlación espaciotemporal existente entre el brote del ZIKV en América y el aumento inusual de la incidencia de casos de microcefalia, no se ha demostrado aún la posible asociación causal entre la infección por el ZIKV durante el embarazo y trastornos congénitos como la microcefalia en el recién nacido o el feto.

El siguiente protocolo de investigación normalizado describe los métodos para identificar los factores de riesgo de la microcefalia, y los posibles factores de riesgo del espectro más amplio de trastornos congénitos (denominado actualmente síndrome congénito de Zika) causado presumiblemente por la infección por el ZIKV. Este estudio abordará las siguientes cuestiones de salud pública:

1. ¿Cuál es el riesgo de microcefalia asociado a la infección por el ZIKV?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo de microcefalia?

Comentario: Se están acumulando datos probatorios que indican que la infección por el ZIKV en las madres causa otras anomalías además de la microcefalia, pero puesto que aún no se dispone de una definición clara del síndrome congénito de Zika, el presente protocolo normalizado se centra en la microcefalia.

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 se usarán para afinar y actualizar las recomendaciones de vigilancia y las definiciones de los casos de microcefalia; para ayudar a conocer mejor la propagación, la gravedad, el espectro de la enfermedad y la repercusión del ZIKV sobre la comunidad; y para orientar las medidas de salud pública, en especial las dirigidas a las embarazadas y las parejas que planean un embarazo.

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

- Calcular el riesgo de padecer microcefalia asociado con la infección por el ZIKV.

- Identificar y cuantificar los factores de riesgo de microcefalia.

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

- Identificar los modificadores del efecto y las interacciones.
- Calcular el riesgo de microcefalia en función de la edad gestacional en el momento de la infección.
- Calcular el riesgo atribuible de microcefalia asociado con la infección por el ZIKV.
- Describir y cuantificar las características clínicas, analíticas y de imaginología y los resultados clínicos en los lactantes con una microcefalia asociada con la infección por el ZIKV.

## 2.0 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

### 2.1 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 recién nacidos o los fetos con microcefalia diagnosticada por la edad gestacional y los recién nacidos o los fetos sin microcefalia.

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

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

#### POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se seleccionará a las 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 establecimientos de atención de salud ubicados en el área o áreas de interés definidas para el estudio o en su proximidad inmediata.

Se pedirá a la madre de cada lactante/feto incluido en el estudio (o al representante legal apropiado en el caso de que la madre tenga menos de 18 años de edad) su consentimiento fundamentado voluntario para participar en el estudio.

#### DEFINICIONES DE CASOS Y CONTROLES

- **Caso:** feto o recién nacido (vivo o muerto) con un perímetro craneal inferior a -2 DE (desviación estándar) según los [valores normales INTERGROWTH](#) para la edad gestacional y el sexo. En el caso de los recién nacidos vivos, el perímetro craneal se medirá después de transcurridas 24 horas tras el nacimiento.
- **Control:** el feto o recién nacido (vivo o muerto) sin microcefalia, emparejado según la fecha de la concepción ( $\pm 10$  días), el nacimiento en la misma sala de maternidad/hospital y el área de residencia de la madre. Para cada caso, se incorporarán entre dos y cuatro controles.

Comentario: Cualquier cambio en las definiciones de los casos y los controles respecto a lo antes indicado deberá describirse claramente en el protocolo. Debe señalarse que, en tal situación, es poco probable que los resultados del protocolo de investigación sean comparables con los de otros estudios de casos y controles y no podrán analizarse de forma conjunta. Por consiguiente, no se recomienda cambiar las definiciones de los casos o los controles.

---

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de inclusión:** Cualquier recién nacido o feto diagnosticado de microcefalia por un profesional médico entre 24 y 48 horas después del nacimiento y para el cual la madre haya dado su consentimiento fundamentado voluntario. En el caso de los recién nacidos de madres que sean menores de edad o que no estén capacitadas de dar un consentimiento fundamentado voluntario, se pedirá a su representante legal o tutor que dé el consentimiento fundamentado voluntario por escrito.
- **Criterios de exclusión:** Cualquier recién nacido o feto cuya madre (o su representante legal o tutor) no pueda dar el consentimiento fundamentado por escrito. Cualquier persona (madre o niño) en la que haya una contraindicación para la punción venosa.

---

## CONSENTIMIENTO FUNDAMENTADO

Durante la primera entrevista con la madre de un recién nacido apto para el estudio o con un progenitor/tutor, un miembro capacitado del equipo de investigación explicará la finalidad, la naturaleza y las limitaciones del estudio y obtendrá el consentimiento por escrito del participante (o de un progenitor/tutor). 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. En el momento de firmar el consentimiento fundamentado, se hará una copia para entregarla al participante.

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.

Se recabará el consentimiento fundamentado por escrito de las madres de todos los recién nacidos aptos para el estudio o de sus progenitores o tutor legal.

En el apéndice A se ofrece un ejemplo de información para los participantes y una plantilla del formulario de consentimiento fundamentado para la madre y su recién nacido.

---

## COMPENSACIÓN E INCENTIVOS PARA PARTICIPAR

El incentivo principal para la participación del conjunto de madre/recién nacido aptos para el estudio será el acceso a unos exámenes médicos y una asistencia ampliados de los casos. Los controles tendrán acceso a los exámenes médicos y la asistencia ordinaria, de ser necesario. También se proporcionará a todas las madres o tutores información adicional sobre los medios de

protección contra los vectores de ZIKV, sobre otros posibles modos de transmisión del ZIKV y sobre la microcefalia, por parte de profesionales de la salud y la asistencia social capacitados.

La posibilidad de ofrecer una compensación económica (por ejemplo, para compensar los gastos que implique el acudir a una entrevista) 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.

### 2.3 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.

### 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 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 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. Para los casos de diagnóstico intrauterino de la microcefalia, la obtención de líquido amniótico se realizará exclusivamente en las situaciones en las que exista una indicación clínica clara según lo determinado por el médico responsable de la asistencia.

El beneficio principal de este estudio es indirecto, por cuanto los datos que en él se obtengan serán útiles para mejorar y orientar los esfuerzos destinados a prevenir la propagación del ZIKV, mejorar

las medidas de salud pública destinadas a las embarazadas 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) así como de los resultados de los exámenes del niño (por ejemplo, si hay signos de infección intrauterina 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.

Para los recién nacidos, y potencialmente para sus madres, constituirá un beneficio saber si han estado infectados por el ZIKV. En el caso de los estudios prospectivos, es probable que los casos obtengan un beneficio con los exámenes médicos adicionales (ecografías, imaginología cerebral y exámenes neurológicos, si se dispone de ello). Se proporcionará a las madres de los casos una información médica amplia acerca de la microcefalia tan pronto se haya diagnosticado este trastorno.

## 2.4 RECOPIACIÓN Y GESTIÓN DE DATOS

Tras haber obtenido el consentimiento fundamentado de los casos iniciales considerados aptos, se pasará un cuestionario normalizado a todos los participantes en el estudio. Esto incluirá la información demográfica, la fecha de aparición de los síntomas en la madre y una serie de preguntas detalladas acerca de los comportamientos, las prácticas y las exposiciones durante el embarazo, así como sobre los trastornos médicos subyacentes.

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 (por ejemplo, en forma de una publicación en una revista con revisión externa). 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.

Comentario: El cuestionario normalizado, 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 del protocolo del estudio 'Evaluación de la asociación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia' (Ministerio de Salud de Brasil y CDC de los Estados Unidos).
- Documento de informe clínico del protocolo del estudio de una cohorte de embarazadas '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' (CIC Antillas Guyana, INSERM e Institut Pasteur).
- Documento de informe clínico para la caracterización clínica de los recién nacidos en el contexto del Zika (OPS/OMS).

El cuestionario se presenta en el apéndice B 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.

## 2.5 RECOGIDA DE MUESTRAS Y PRUEBAS ANALÍTICAS

### RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DE MUESTRAS

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

En el cuadro 1 se enumeran las diferentes muestras biológicas que deben obtenerse del recién nacido/feto y de la madre, en el momento del parto, en los primeros días siguientes o en el momento en el que se produzca un aborto médico/muerte fetal. En el apéndice C se presenta una lista más detallada de las muestras que deben obtenerse; esta lista puede estar sujeta a futuras actualizaciones.

Comentario: La lista de las muestras a obtener que se presenta aquí puede estar sujeta a las adaptaciones necesarias al contexto local. Debe evitarse una obtención excesiva de muestras de los recién nacidos y, en el caso de que las posibilidades de obtención de todos los tipos de muestras mencionados aquí sean limitadas, deberá darse prioridad a la obtención de muestras de sangre del cordón.

Comentario: La obtención de muestras de orina de un recién nacido puede resultar muy difícil; en el caso de que no se disponga de muestras de sangre del cordón ni de muestras de orina, podría utilizarse la saliva para los análisis de agentes patógenos.

Comentario: La obtención de muestras de líquido amniótico puede hacerse con el frote con hisopos en todo el cuerpo del recién nacido en el momento del parto y puede usarse para los análisis de detección de los agentes patógenos (PCR o RT-PCR), como las muestras de orina y de saliva.

Comentario: Puede consultarse una información adicional sobre los volúmenes mínimo y máximo de las muestras biológicas a obtener de los recién nacidos y de los adultos [aquí](#) y [aquí](#).

En el caso de un aborto espontáneo, un mortinato o un aborto médico, debe realizarse una exploración física *post mortem*, y deben obtenerse muestras de tejidos fetales y placentarios que se conservarán a -80 °C para un análisis adicional.

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

		Muestra	Volumen *	Recipiente	Momento de obtención	Comentarios
Madre	Caso	Sangre	7,5 mL	Tubo seco (suero)	En los 2 días siguientes al nacimiento	Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de sangre entera.
		Líquido amniótico	0,5 mL	Tubo para muestras estéril	En el momento de la amniocentesis	Embarazadas con fetos con una microcefalia identificada mediante diagnóstico intrauterino a las que se practica una amniocentesis por indicación médica.  En los recién nacidos, las muestras del líquido amniótico pueden obtenerse mediante el frote con hisopos del niño al nacer.
	Control	Sangre	7,5 mL	Tubo seco (suero)	En los 2 días siguientes al nacimiento	Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de sangre entera.
Recién nacido/feto	Caso	Sangre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre periférica: 3 mL</li> <li>Sangre del cordón: 10 mL</li> </ul>	Tubo seco (suero)	Al nacer (sangre del cordón) o en los 2 días siguientes al nacimiento	Cuando sea factible, la toma de la muestra de sangre del cordón debe priorizarse por encima de la sangre periférica.  Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de sangre entera.
		LCR	1 mL	Tubo para muestras estéril	En los 2 días siguientes al nacimiento	Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de LCR.
		Orina	1 mL	Tubo para muestras estéril	Al nacer	Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de orina.
		Tejido fetal/placenta **	N/D	Tubo para muestras estéril	En momento del parto de mortinato/aborto médico	Deben obtenerse muestras de tejido fetal y de placenta que se conservarán a -80 °C para futuros análisis.
	Control	Sangre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre periférica:</li> </ul>	Tubo seco	Al nacer (sangre del cordón) o en los 2	Cuando sea factible, la toma de la muestra de sangre del

			3 mL • Sangre del cordón: 10 mL	(suero)	días siguientes al nacimiento	cordón debe priorizarse respecto a la de sangre periférica.  Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de sangre entera.
--	--	--	------------------------------------	---------	-------------------------------	---

*\* Volumen a obtener sugerido; puede ser mayor si clínicamente resulta aceptable. \*\* En el caso de un mortinato, aborto espontáneo o extracción fetal por un aborto médico o espontáneo.*

**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.

## 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 y el virus del Zika. Los análisis de muestras de orina, LCR, saliva y líquido amniótico 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 **
Madre	Caso	Suero	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real.</li> <li>Serología (IgM/IgG).</li> <li>Análisis bioquímico y hematológico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>RT-PCR y serología:</b> Virus del Zika*.</li> <li><b>Serología sola:</b> virus del chikunguña, virus del dengue, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus de la inmunodeficiencia adquirida, virus linfotrópico humano de los linfocitos T, rubéola, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Toxoplasma</i> sp.</li> </ul>
		Líquido amniótico	Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real.	ZIKV, CMV
	Control	Suero	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real.</li> <li>Serología (IgM/IgG).</li> <li>Análisis bioquímico y hematológico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>RT-PCR y serología:</b> Virus del Zika*.</li> <li><b>Serología sola:</b> virus del chikunguña, virus del dengue, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus de la inmunodeficiencia adquirida, virus linfotrópico humano de los linfocitos T, rubéola, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Toxoplasma</i> sp.</li> </ul>

<b>Recién nacido/feto</b>	<b>Caso</b>	Suero	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real.</li> <li>• Serología (IgM/IgG).</li> <li>• Análisis bioquímico y hematológico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RT-PCR y serología:</b> Virus del Zika*.</li> <li>• <b>Serología sola:</b> virus del chikunguña, virus del dengue, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus de la inmunodeficiencia adquirida, virus linfotrópico humano de los linfocitos T, rubéola, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Toxoplasma</i> sp.</li> </ul>
		LCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real.</li> <li>• Serología (IgM solamente).</li> <li>• Análisis bioquímico y citológico (proteínas, glucosa, células).</li> <li>• Citobacteriología.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RT-PCR y serología:</b> Virus del Zika*.</li> <li>• <b>Serología sola:</b> virus del chikunguña, virus del dengue, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus de la inmunodeficiencia adquirida, virus linfotrópico humano de los linfocitos T, rubéola, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Toxoplasma</i> sp.</li> </ul>
		Orina	Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real .	Virus del Zika, citomegalovirus.
	<b>Control</b>	Suero	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real.</li> <li>• Serología (IgM/IgG).</li> <li>• Análisis bioquímico y hematológico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RT-PCR y serología:</b> Virus del Zika*.</li> <li>• <b>Serología sola:</b> virus del chikunguña, virus del dengue, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus de la inmunodeficiencia adquirida, virus linfotrópico humano de los linfocitos T, rubéola, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Toxoplasma</i> sp.</li> </ul>
		Orina	Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real.	Virus del Zika, citomegalovirus.

\* En el caso de un resultado positivo para el ZIKV en la serología, use la misma muestra para la confirmación con una prueba de neutralización por reducción de placas.

\*\* La lista de los agentes patógenos dependerán del país donde la investigación se lleva a cabo y corresponde a los investigadores la elaboración de la lista completa de esos agentes patógenos.

**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 B).

**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.

---

## EXÁMENES FÍSICOS Y NEUROLÓGICOS

En las visitas de seguimiento se realizarán diferentes exámenes físicos, neurológicos y biológicos para confirmar el diagnóstico de la microcefalia y caracterizar el espectro clínico observado en los casos incluidos en el estudio:

- Exploración física completa, incluida la evaluación de los signos vitales, los reflejos neurológicos, la espasticidad y el tono muscular.
- Evaluación de la función auditiva y visual con el empleo de dos pruebas recomendadas por la OMS: Emisiones Otoacústicas (OAE) o Respuesta Auditiva del Tronco Encefálico (ABR).
- Mediciones neonatales incluido el perímetro craneal a las 24 horas del nacimiento.
- Evaluación de la presencia de crisis convulsivas y epilepsia.
- Ecografía transcraneal y ecocardiografía, cuando sea posible.
- Resonancia magnética o tomografía computarizada, cuando sea posible.



### 3.0 CRITERIOS DE VALORACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

#### 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 de la microcefalia 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 la microcefalia. 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 de las características clínicas en los casos incluidos:
  - Microcefalia
  - Perímetro craneal
  - Desproporciones y anomalías faciales craneales
  - Morbilidad/mortalidad
  - Peso y altura al nacer
  - Signos vitales
  - Reflejos neurológicos
  - Espasticidad y tono muscular
  - Discapacidad auditiva
  - Problemas de visión
  - Epilepsia y crisis convulsivas
  - Parálisis cerebral
  - Contracturas
  - Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU)
  - Hospitalización
  - Resultados de los análisis de laboratorio y de la imaginología del sistema nervioso central (SNC)
- Evaluación de los factores de riesgo de la microcefalia mediante el cálculo de las probabilidades de diferentes exposiciones en los recién nacidos con microcefalia y en los controles, seguido de una regresión logística. Esto incluirá la determinación de la frecuencia de la infección por el ZIKV en los casos y en los controles. La infección por el ZIKV se determinará mediante un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos anti-ZIKV o en el de detección del ácido nucleico del ZIKV con el empleo de RT-PCR de conformidad con lo definido por las normas del laboratorio.
- Cálculo del riesgo atribuible de microcefalia en los casos de ZIKV con confirmación analítica.
- Cálculo de la prevalencia global de la infección por el ZIKV en las mujeres en edad fértil de las zonas urbanas infestadas por *Aedes*.
- Determinación de la frecuencia de la infección por otros agentes patógenos distintos del ZIKV en los casos y en los controles.

### 3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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.

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

Objetivo	Variable de valoración	Análisis estadístico
<p>1. Describir y cuantificar las características clínicas, analíticas y de imagenología y los resultados obtenidos en los recién nacidos con microcefalia asociada a la infección por el virus del Zika.</p>	<p>Características demográficas de los casos y los controles así como de sus madres (número de casos y controles; mediana de la edad, sexo, área de la residencia).</p> <p>Espectro clínico de la microcefalia en los casos incluidos: microcefalia, desproporciones faciales craneales, morbilidad/mortalidad, peso al nacer, signos vitales, reflejos neurológicos, espasticidad y tono muscular, discapacidad auditiva/visual, epilepsia y crisis convulsivas, parálisis cerebral, contracturas, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), hospitalización, resultados de análisis y características de imagenología del sistema nervioso central de laboratorio (SNC), etc.</p>	<p>Presentar la epidemiología descriptiva de cada variable (media/mediana, desviación estándar, etc.).</p>
<p>2. Identificar y cuantificar los factores de riesgo de microcefalia.</p> <p>Identificar los factores modificadores del efecto y las interacciones.</p>	<p>Se recogerá información sobre los parámetros demográficos de los participantes, las características médicas y las exposiciones a diferentes posibles factores de riesgo con el empleo de un cuestionario (cuaderno de recogida de datos) y los análisis de laboratorio.</p>	<p>Los factores de riesgo de microcefalia se determinarán mediante el cálculo de las probabilidades de diferentes exposiciones en los casos de microcefalia y los controles, seguido de una regresión logística.</p>
<p>3. Calcular el riesgo de microcefalia asociada con la infección por el ZIKV.</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>El aumento de riesgo de microcefalia en caso de infección por el ZIKV que se asocia al ZIKV se calculará mediante la razón de posibilidades (OR) de la asociación entre la infección de la madre por el ZIKV y la microcefalia.</p>
<p>4. Calcular el riesgo de microcefalia según la edad gestacional a la que se produce la infección.</p>	<p>Número del total de casos de microcefalia en el curso del estudio.</p> <p>Período en el que se presume que puede haber ocurrido la infección por el ZIKV (si se han obtenido diferentes muestras de suero de la madre al comienzo del embarazo, en cada trimestre y al nacer).</p>	<p>El aumento de riesgo de microcefalia en caso de infección por el ZIKV que se asocia al ZIKV se calculará mediante la razón de posibilidades (OR) de la asociación entre la infección de la madre por el ZIKV en cada trimestre por separado y el resultado de microcefalia.</p>

<p>5. Calcular el riesgo atribuible de microcefalia asociado a la infección por el ZIKV.</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>La fracción de microcefalia 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 pares de madre/niño incorporados como casos y como controles 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 la microcefalia. Sin embargo, podrían investigarse otros aspectos adicionales de la etiología de la microcefalia, 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.

Además, cada vez hay más indicios de que la infección por el ZIKV en embarazadas puede asociarse a otros trastornos congénitos en el recién nacido o el feto, aparte de la microcefalia, como son la disfunción del tronco encefálico y otras lesiones cerebrales graves, lo cual ha llevado a la comunidad científica a considerar la posible existencia de un denominado “síndrome congénito del Zika” (Besnard, Eyrolle-Guignot et al. 2016, Brasil, Pereira et al. 2016, Broutet, Krauer et al. 2016, Cauchemez, Besnard et al. 2016, Driggers, Ho et al. 2016, Kleber de Oliveira, Cortez-Escalante et al. 2016, Mlakar, Korva et al. 2016, Musso and Gubler 2016, Schuler-Faccini, Ribeiro et al. 2016). En futuros estudios, especialmente estudios de cohortes de recién nacidos de madres que han estado expuestas a la infección por el ZIKV durante el embarazo, deberá establecerse una definición clínica confiable de este síndrome congénito del Zika.

Entretanto, otros grupos pueden estar interesados en la ampliación de los criterios de inclusión de los casos, con objeto de ampliar el espectro clínico de los trastornos congénitos estudiados. En tales casos, los investigadores podrían optar por considerar una adaptación de varios de los elementos metodológicos del presente protocolo (en especial la definición de los casos, los criterios de inclusión, los objetivos y variables de valoración del estudio, la medición de los resultados y el cuestionario), o por abordar estas cuestiones clave de salud pública mediante un estudio complementario.

Existen los siguientes protocolos normalizados de investigación sobre el ZIKV:

- Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con el síndrome de Guillain-Barré; entre ellos, la infección por el ZIKV.
- 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 ZIKV en la población general.
- Protocolo de caracterización clínica de la infección por el ZIKV 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:

Tarun Dua (Organización Mundial de la Salud), Pablo Duran (Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud), Democrito de Barros Miranda Filho (Pernambuco, Brasil), Nahida Chaktoura (Institutos Nacionales de Salud/Instituto Nacional de la Salud Infantil y el Desarrollo Humano), Devika Dixit (Organización Mundial de la Salud), Thomas Janisch (Hospital Universitario de Heidelberg), Gregory Lindenberg (Suriname), Cynthia Moore (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos), Christina Nelson (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos), Constanza Vallenás (Organización Mundial de la Salud), Zaida E. Yadon (Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud).

Los algoritmos de muestreo biológico, incluidos en el apéndice C, fueron desarrollados por Gail Carson (Consortio Internacional de Infecciones Emergentes e Infecciones Respiratorias Agudas y Graves), Raúl Pardíñaz-Solís (Consortio Internacional de Infecciones Emergentes e Infecciones Respiratorias Agudas y Graves), Jake Dunning (Imperial College de Londres), Marion Koopmans (Erasmus MC, Centro Médico Universitario, Países Bajos), Van-Mai Lormeau-Cao (Institut Louis Malardé, Polinesia Francesa), Bethan McDonald (Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust), Catrin Moore (Universidad de Oxford), Ken Mutton (Salud Pública de Inglaterra), Nikki Shindo (Organización Mundial de la Salud), Jessica Vanhomwegen (Institut Pasteur, Francia).

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

## 7.0 BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

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.

Besnard, M., D. Eyrolle-Guignot, P. Guillemette-Artur, S. Lastere, F. Bost-Bezeaud, L. Marcelis, V. Abadie, C. Garel, M. L. Moutard, J. M. Jouannic, F. Rozenberg, I. Leparc-Goffart y H. P. Mallet (2016). "Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia." Euro Surveill **21**(13).

Brasil, P., J. P. Pereira, Jr., C. Raja Gabaglia, L. Damasceno, M. Wakimoto, R. M. Ribeiro Nogueira, P. Carvalho de Sequeira, A. Machado Siqueira, L. M. Abreu de Carvalho, D. Cotrim da Cunha, G. A. Calvet, E. S. Neves, M. E. Moreira, A. E. Rodrigues Baiao, P. R. Nassar de Carvalho, C. Janzen, S. G. Valderramos, J. D. Cherry, A. M. Bispo de Filippis y K. Nielsen-Saines (2016). "Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report." N Engl J Med.

Broutet, N., F. Krauer, M. Riesen, A. Khalakdina, M. Almiron, S. Aldighieri, M. Espinal, N. Low y C. Dye (2016). "Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders." N Engl J Med **374**(16): 1506-1509.

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.

Cauchemez, S., M. Besnard, P. Bompard, T. Dub, P. Guillemette-Artur, D. Eyrolle-Guignot, H. Salje, M. D. Van Kerkhove, V. Abadie, C. Garel, A. Fontanet y H. P. Mallet (2016). "Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study." Lancet.

Driggers, R. W., C. Y. Ho, E. M. Korhonen, S. Kuivanen, A. J. Jaaskelainen, T. Smura, A. Rosenberg, D. A. Hill, R. L. DeBiasi, G. Vezina, J. Timofeev, F. J. Rodriguez, L. Levanov, J. Razak, P. Iyengar, A. Hennenfent, R. Kennedy, R. Lanciotti, A. du Plessis y O. Vapalahti (2016). "Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities." N Engl J Med.

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." Virol J **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.

Kleber de Oliveira, W., J. Cortez-Escalante, W. T. De Oliveira, G. M. do Carmo, C. M. Henriques, G. E. Coelho y G. V. Araujo de Franca (2016). "Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015." MMWR Morb Mortal Wkly Rep **65**(9): 242-247.

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.

MERG. (2016). "Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil." Emerg Infect Dis. **22**(6).

Mlakar, J., M. Korva, N. Tul, M. Popovic, M. Poljsak-Prijatelj, J. Mraz, M. Kolenc, K. Resman Rus, T. Vesnaver Vipotnik, V. Fabjan Vodusek, A. Vizjak, J. Pizem, M. Petrovec y T. Avsic Zupanc (2016). "Zika Virus Associated with Microcephaly." N Engl J Med **374**(10): 951-958.

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

Schuler-Faccini, L., E. M. Ribeiro, I. M. Feitosa, D. D. Horovitz, D. P. Cavalcanti, A. Pessoa, M. J. Doriqui, J. I. Neri, J. M. Neto, H. Y. Wanderley, M. Cernach, A. S. El-Husny, M. V. Pone, C. L. Serao, M. T. Sanseverino y F. Brazilian Medical Genetics Society-Zika Embryopathy Task (2016). "Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015." MMWR Morb Mortal Wkly Rep **65**(3): 59-62.

## APÉNDICES

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

Apéndice B: Cuestionario normalizado/Versión preliminar en examen

Apéndice C: Algoritmos de toma de muestras biológicas

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: 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 la microcefalia, entre ellos la infección por el virus del Zika, durante el embarazo**

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]. Se le pide que participe en un estudio que intenta determinar el papel que desempeña la infección por el virus del Zika durante el embarazo en la aparición de anomalías congénitas como la microcefalia del feto. 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.

Desde la llegada del virus del Zika al Brasil en el 2015, parece que la infección durante el embarazo puede conducir también a una microcefalia (un tamaño pequeño de la cabeza del feto) u otras anomalías congénitas en el recién nacido. Todavía no se ha establecido claramente el papel que desempeña el virus del Zika en la aparición de estas anomalías embrionarias y fetales. Sin embargo, se recomiendan ciertas medidas si se sospecha una infección por el virus del Zika durante el embarazo. El médico que está siguiendo su embarazo le ha explicado estas medidas.

Los objetivos de esta investigación son:

- Calcular el riesgo de padecer microcefalia asociado a la infección por el ZIKV en función de la edad gestacional en el momento en el que se produce la infección.
- Identificar y cuantificar los factores de riesgo de microcefalia.
- Identificar los factores modificadores de efecto y las interacciones.
- Calcular el riesgo atribuible de microcefalia asociado con la infección por el ZIKV.
- Describir y cuantificar las características clínicas, analíticas y de imagenología y los resultados en los recién nacidos con microcefalia asociada a la infección por el ZIKV.

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. Unos pocos días después del nacimiento del niño, personal médico adecuadamente capacitado le extraerá a usted una muestra de aproximadamente 7,5 mL de sangre (menos de 2 cucharaditas). También se obtendrá una muestra de sangre del bebé (un máximo de 3 de mL/aproximadamente ½ cucharadita) así como una muestra de orina y una muestra de líquido cefalorraquídeo (como máximo 1 mL/aproximadamente 1/5 de cucharadita), esto último tan solo en el caso de que tenga microcefalia. En las muestras obtenidas de usted y de su bebé se analizará la presencia del virus del Zika y de otros agentes patógenos que se sabe que causan anomalías

congénitas si la infección se produce durante el embarazo (por ejemplo, rubéola, toxoplasmosis y citomegalovirus).

Existe un riesgo de que usted o su bebé puedan tener alguna molestia cuando se les extraiga la muestra de sangre. También puede aparecer un pequeño hematoma. Algunas personas pueden marearse cuando se les extrae una muestra de sangre. A menudo los bebés sufren molestias cuando se les extrae la muestra de sangre. La obtención de líquido cefalorraquídeo puede causar algún dolor y otras complicaciones, como infección del sistema nervioso central o lesiones neurológicas; 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.

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

Esta investigación no comporta ningún riesgo previsible para usted ni para el bebé que todavía no ha nacido; no se le aplicará a usted 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 el seguimiento de los lactantes nacidos de madres que han estado expuestas al virus del Zika durante el embarazo. El principal beneficio de este estudio es la atención médica ampliada y la intensificación del seguimiento (es decir, más allá del ordinario) de su bebé (que puede haber estado expuesto al virus del Zika). 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 las 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 LA MADRE O EL TUTOR**

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 la microcefalia, entre ellos la infección por el virus del Zika, durante el embarazo**

- \_\_\_\_\_ 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 mías y de mi niño.
- 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 prejuicio. 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 PARA 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 PARA EL USO DE 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:

**Investigador**

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:

Fecha:

Número de contacto:

Firma:

Comentario: La última página de este documento debe tener las firmas del investigador y de la persona a la que se ha hecho la solicitud y debe ser fechada a mano por la persona que ha dado su consentimiento en los espacios indicados.

De esta información y documento de consentimiento deben hacerse dos copias originales: una copia se le entregará al participante y otra será conservada durante el tiempo legalmente establecido para los documentos de investigación por el profesional de la salud a cargo de la investigación, en las ubicaciones de la investigación en cada centro regional del estudio.

## APÉNDICE B: 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 del protocolo del estudio 'Evaluación de la asociación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia' (Ministerio de Salud de Brasil y CDC de los Estados Unidos).
- Documento de informe clínico del protocolo del estudio de una cohorte de embarazadas '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' (CIC Antillas Guyana, INSERM e Institut Pasteur).
- Documento de informe clínico para la caracterización clínica de los recién nacidos en el contexto del Zika (OPS/OMS).

### 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 a la madre 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 tanto a la madre/embarazada como al recién nacido según lo establecido en el protocolo del estudio y en las directrices. (Comentario: Estas directrices deben incluirse en el protocolo).
- 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 pacientes 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 de los exámenes de los pacientes, la entrevista con un progenitor/tutor/representante (en el caso de los recién nacidos) y el examen de la historia clínica del hospital.
- Los códigos de identificación de los pacientes deben indicarse en todas las páginas del cuestionario (del recién nacido y de la madre).
- Debe rellenarse cada línea de cada apartado, salvo donde las instrucciones indiquen que debe obviarse un determinado apartado según cuál sea la respuesta dada.
- Cuando la elección debe hacerse en casillas cuadradas () se trata de preguntas de respuesta única (elegir solamente una respuesta). En el caso de los círculos (O) se trata de preguntas con respuestas múltiples (elegir tantas respuestas válidas como proceda).
- Es importante indicar si no se conoce la respuesta a una pregunta concreta. Sírvase marcar la casilla 'Desconocido' si este es el caso. No deje la pregunta en blanco.
- 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: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

### IDENTIFICACIÓN: PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO

Código del estudio	Código del centro	Código del recién nacido	Iniciales del recién nacido (apellido/nombre de pila)	Código de la madre	Iniciales de la madre (apellido/nombre de pila)
__	__	_ _ _ _ _	_ _ _	_ _ _ _ _	_ _ _

### CARÁCTER DE CASO/CONTROL

CASO	Sí	No
Aborto de feto con signos de microcefalia como resultado de un examen ecográfico regular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recién nacido vivo diagnosticado de microcefalia 24 horas después del parto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONTROL	Sí	No
Aborto de feto sin signos de microcefalia como resultado de un examen ecográfico regular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recién nacido vivo sin signos de microcefalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### COMPROBACIÓN DE LA ADMISIBILIDAD

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Sí	No
Cualquier recién nacido/feto cuya madre o representante legal o tutor dé el consentimiento fundamentado por escrito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Sí	No
El recién nacido/la madre (o su representante legal o tutor) no puede dar un consentimiento fundamentado por escrito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contraindicación para la punción venosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

<b>Fecha de la inclusión:</b>	___/___/_____
<b>Nombre del centro/hospital:</b>	
<b>Ciudad/pueblo:</b>	
<b>Estado:</b>	
<b>País:</b>	

Fecha de la entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

## PARTE I — RECIÉN NACIDO

### 1) DATOS DEMOGRÁFICOS DEL SUJETO

<b>Sexo:</b>	<input type="checkbox"/> Niño <input type="checkbox"/> Niña <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA):</b>	____/____/20 ____
<b>Hora de nacimiento (HH:MM 24 h):</b>	____: ____
<b>Edad de gestación al nacer:</b>	____ semanas ____ días
<b>Fundamento de la estimación de la edad de gestación al nacer:</b>	<input type="checkbox"/> Última menstruación <input type="checkbox"/> Ecografía <input type="checkbox"/> Reproducción asistida <input type="checkbox"/> Otro (especifique): _____
<b>Orden de nacimiento</b>	<input type="checkbox"/> Parto simple <input type="checkbox"/> Gemelo I <input type="checkbox"/> Gemelo II <input type="checkbox"/> Trillizo I <input type="checkbox"/> Trillizo II <input type="checkbox"/> Trillizo III <input type="checkbox"/> Otro: _____
<b>Origen étnico</b>	(Agregar las casillas que correspondan según las directrices nacionales)

### 2) MEDICIONES FÍSICAS AL NACER

<b>Puntuaciones Apgar:</b>	1 min: _____	5 min: _____	10 min: _____
<b>Peso al nacer:</b> (<12 horas después del parto)	_____ (gramos)		<input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Longitud de coronilla a talón:</b>	_____ (cm)		<input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Perímetro craneal:</b> (Occipitofrontal 24 h después del parto)	_____ (cm)		<input type="checkbox"/> Desconocido

(Lo ideal es el promedio de 3 mediciones)		
---	--	--

### 3) EXPLORACIÓN FÍSICA AL NACER

#### SIGNOS VITALES DE RECIÉN NACIDO

<b>Temperatura máxima:</b>	____. ____ ° C o bien ____ Fahrenheit <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Timpánica <input type="checkbox"/> Rectal <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Otra (especifique):
<b>Frecuencia respiratoria:</b>	respiraciones/minuto
<b>Frecuencia cardíaca:</b>	latidos/minuto
<b>Tiempo del relleno capilar (central):</b>	segundos
<b>Presión arterial sistólica:</b>	mmHg
<b>Presión arterial diastólica:</b>	mmHg
<b>Saturación de O<sub>2</sub> en sangre periférica (SpO<sub>2</sub>):</b>	%

<b>Sistema cardiovascular:</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Desconocido	Si hay una anomalía, especifique: <input type="checkbox"/> Soplo <input type="checkbox"/> Otra:
<b>Aparato respiratorio:</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Desconocido	Si hay una anomalía, descríbala:
<b>Aparato digestivo:</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Desconocido	<input type="checkbox"/> Ictericia <input type="checkbox"/> Dolor a la palpación abdominal <input type="checkbox"/> Hepatomegalia <input type="checkbox"/> Esplenomegalia <input type="checkbox"/> Hernia <input type="checkbox"/> Onfaloceles <input type="checkbox"/> Gastrosquisis <input type="checkbox"/> Otra (especifique): _____

<b>Crisis convulsiva (s)</b> - En caso afirmativo, descríbala:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Generalizada <input type="checkbox"/> Focal
---	--

<p><b>Parálisis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, descríbala:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p><input type="checkbox"/> Generalizada <input type="checkbox"/> Ascendente</p>
<p><b>Hipotonía (flacidez):</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Rigidez o espasticidad o aumento del tono muscular en las extremidades:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, descríbalos:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Artralgias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, descríbala:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Otros signos neurológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, descríbalos:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>Otros movimientos anormales</b> <i>por ejemplo, movimientos de retorcimiento</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, descríbalos:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>

<p><b>Edema</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, describa las partes afectadas:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p><b>Exantemas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, describa el tipo de exantemas</li> <li>- En caso afirmativo, describa la distribución corporal de los exantemas</li> <li>- En caso afirmativo, indique la fecha de aparición del exantema (DD/MM/AAAA):</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>__ __ / __ __ / 20 __ __</p>

<p><b>Otras anomalías de la piel o el tejido subcutáneo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, descríbalas:</li> <li>- En caso afirmativo, indique la fecha de aparición (DD/MM/AAAA):</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>          <p>__ __ / __ __ / 20 __ __</p>
---	--

<b>Tipo de llanto:</b>	<input type="checkbox"/> Llanto normal fuerte <input type="checkbox"/> Llanto débil, de tono alto o continuo <input type="checkbox"/> Ausencia de llanto <input type="checkbox"/> Otro:
<b>Reflejo cervical tónico:</b>	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> No evaluado
<b>Reflejo de Moro:</b>	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> No evaluado
<b>Reflejo de búsqueda</b>	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> No evaluado
<b>Reflejo de succión</b>	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> No evaluado
<b>Reflejo de prensión</b>	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> No evaluado
<b>Reflejo de Babinski:</b>	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> No evaluado

**ANOMALÍAS NEONATALES PRESENTES AL NACER**

	Anomalía				
	Sí	No	Tipo	Localización	Descripción
<b>Cabeza</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<b>Cuello</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<b>Tronco</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<b>Tórax/abdomen</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

<b>Extremidad superior</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<b>Extremidad inferior</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

#### 4) PRUEBAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS

##### IMAGINOLOGÍA

En caso de anomalía, descríbala y adjunte imágenes o un informe, de ser posible.

Técnicas de neuroimagen	Resultados	En caso de anomalía, resuma los resultados clave del informe:			Se adjuntan imágenes	Se adjunta informe
		Tipo de imagen	Localización	Tamaño		
<b>Ecografía craneal</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No realizado				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Tomografía computarizada</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No realizado				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>RM</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No realizado				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otra (especifique el tipo de exploración):</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No realizado				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

##### EXÁMENES AUDITIVOS Y VISUALES

Prueba	Resultado	En caso de anomalía, descríbala:
<b>Oftalmoscopia</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No evaluado	
<b>Reflejo rojo</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No evaluado	
<b>Catarata</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No evaluado	
<b>Coriorretinitis</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No evaluado	
<b>Examen de la audición,</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No evaluado	

<b>especifique la prueba usada:</b>		
-------------------------------------	--	--

## 5) ANÁLISIS BIOLÓGICO Y MICROBIOLÓGICO

### ANÁLISIS BIOLÓGICO

<b>Cuándo se obtuvieron las muestras:</b>	<input type="checkbox"/> Al nacer <input type="checkbox"/> Después del nacimiento (especifique la fecha o día de vida): _____ <input type="checkbox"/> Otro, especifique: _____
---	---

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

Análisis	Fecha (DD/MM/AAAA)	Valor	Unidades
Hemoglobina	___/___/___		
Hematocrito	___/___/___		
Conteo de leucocitos	___/___/___		
- Neutrófilos (número absoluto)	___/___/___		
- Linfocitos	___/___/___		
- Monocitos	___/___/___		
- Eosinófilos	___/___/___		
- Basófilos	___/___/___		
Plaquetas	___/___/___		
TP (NIR)	___/___/___		
Bilirrubina total	___/___/___		
Bilirrubina conjugada	___/___/___		
Proteína C reactiva	___/___/___		
Glucosa	___/___/___		
AST	___/___/___		UI
ALT	___/___/___		UI
Creatinina-cinasa	___/___/___		
Tiamina	___/___/___		
Hormona estimulante tiroidea	___/___/___		
Sodio	___/___/___		
Potasio	___/___/___		
Fosfato	___/___/___		

<b>Magnesio</b>	___/___/___		
<b>Vitamina B1</b>	___/___/___		
<b>Tamizaje metabólico del recién nacido</b>	___/___/___	Normal: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
<b>Plomo</b>	___/___/___		
<b>Mercurio</b>	___/___/___		
<b>Arsénico</b>	___/___/___		
<b>Otros (especifique):</b>	___/___/___		

### ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

<b>Cuándo se obtuvieron las muestras:</b>	<input type="checkbox"/> Durante el embarazo <input type="checkbox"/> En el momento de parto <input type="checkbox"/> Otro, especifique: _____
---	--

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

<b>Agente patógeno</b>	<b>Tipo de muestra</b>	<b>Fecha de obtención</b>	<b>Tipo de análisis</b>	<b>Resultado</b>
<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 la coriomeningitis linfocitaria</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 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 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 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>Virus de 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><i>Toxoplasma</i> 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><i>Treponema pallidum</i></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 diarrea vírica bovina</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
<b>Otro, especifique:</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

## 6) RESULTADO AL ALTA

<b>Fecha de alta (DD/MM/AAAA):</b>	____/____/____
<b>Estado del recién nacido al alta:</b>	<input type="checkbox"/> Alta para traslado a domicilio sin anomalías <input type="checkbox"/> Alta para traslado a domicilio con anomalías <input type="checkbox"/> Remitido a UCI en el mismo centro <input type="checkbox"/> Remitido a otro centro <input type="checkbox"/> Muerte antes del parto <input type="checkbox"/> Muerte intraparto <input type="checkbox"/> Muerte después del parto
<b>En caso de fallecimiento, especifique la fecha de la muerte:</b>	____/____/____
<b>Se realizó autopsia:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Se adjunta el informe:</b>	Fecha de la autopsia (DD/MM/AAAA): ____/____/____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>¿Se analizó la placenta?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Peso de la placenta:</b>	_____ <input type="checkbox"/> gramos <input type="checkbox"/> Otras unidades (especifique): _____ <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Calcificaciones placentarias:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Otras anomalías placentarias:</b> (descríbalas)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

## PARTE I RELLENADA POR

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

Fecha de la entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

## PARTE II — MADRE

### 1) INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA DE LA MADRE

<b>Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA):</b>	____/____/____
<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"/> Agricultora <input type="checkbox"/> Artesana, comerciante, dueña de negocio <input type="checkbox"/> Profesional sumamente capacitada (directiva) <input type="checkbox"/> Empleada <input type="checkbox"/> Trabajadora no cualificada/trabajadora de fábrica <input type="checkbox"/> Sin profesión <input type="checkbox"/> Jubilada <input type="checkbox"/> No desea responder <input type="checkbox"/> Otra (especifique): _____
<b>Origen étnico</b>	(Agregar las casillas que correspondan según las directrices nacionales)

### 2) EXPLORACIÓN FÍSICA

<b>Peso corporal antes del embarazo:</b>	_____ (kg)
<b>Peso corporal actual:</b>	_____ (kg)
<b>Altura:</b>	_____ (cm)
<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 la enfermedad infecciosa:</b> - En caso afirmativo, indicar 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>Otros síntomas clínicos:</b> - En caso afirmativo, especifíquelos:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
<b>Grupo sanguíneo:</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Grupo Rh:</b>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido

### 3) INFORMACIÓN SOBRE EL CURSO DEL EMBARAZO

<b>Fecha del comienzo del embarazo (DD/MM/AAAA):</b> (estimada mediante ecografía)	___/___/___
<b>Fecha calculada para el parto (DD/MM/AAAA):</b>	___/___/___
<b>Reproducción asistida:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>¿Alguna complicación durante el embarazo?</b> - En caso afirmativo, indíquela: (marque todas las casillas que proceda)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Amenaza de aborto espontáneo <input type="checkbox"/> Amenaza de parto prematuro <input type="checkbox"/> Hipertensión inducida por el embarazo <input type="checkbox"/> Diabetes inducida por el embarazo <input type="checkbox"/> Hemorragia en segundo o tercer trimestre <input type="checkbox"/> Preeclampsia/Eclampsia <input type="checkbox"/> Síndrome HELLP <input type="checkbox"/> Retraso del crecimiento intrauterino <input type="checkbox"/> Otra, especifique: _____

<p><b>Características clínicas indicativas de la enfermedad infecciosa durante el embarazo:</b></p> <p>- En caso afirmativo, indicar los síntomas: (marque todas las casillas que proceda)</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</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"/> Exantema <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Dolor retroocular</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"/> Prurito <input type="checkbox"/> Hemorragia</p> <p><input type="checkbox"/> Hiperemia conjuntival <input type="checkbox"/> Petequias</p> <p><input type="checkbox"/> Hinchazón de extremidad</p> <p><input type="checkbox"/> Otros: especifique _____</p>
<p><b>Fecha de la aparición de los síntomas (DD/MM/AAAA):</b></p>	<p>___/___/___</p>
<p><b>Obtención de muestras para análisis durante el embarazo:</b></p> <p>- En caso afirmativo, indique la fecha de la obtención (DD/MM/AAAA):</p> <p>- En caso afirmativo, indique la naturaleza de la muestra:</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>___/___/___</p> <p><input type="checkbox"/> Sangre/suero</p> <p><input type="checkbox"/> Orina</p> <p><input type="checkbox"/> LCR</p> <p><input type="checkbox"/> Otra, especificar: _____</p>
<p><b>Ecografía fetal durante el embarazo:</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>

En caso afirmativo, sírvase rellenar el cuadro siguiente:

<p><b>Fecha de la ecografía:</b> (DD/MM/AAAA)</p>	<p>___/___/___</p>	<p>___/___/___</p>	<p>___/___/___</p>	<p>___/___/___</p>	<p>___/___/___</p>
<p><b>Término:</b> (en WA)</p>					
<p><b>Diámetro intraparietal:</b> (mm) (%)</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>
<p><b>Perímetro craneal:</b> (mm) (%)</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>
<p><b>Cerebelo— imagen transversal:</b> (mm) (%)</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>
<p><b>Cuerpo caloso — imagen sagital:</b> (mm) (%)</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>
<p><b>Ventrículo lateral:</b> (mm) (%)</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>	<p>_____ _____</p>
<p><b>Altura de vermis cerebeloso:</b> (mm)</p>	<p>_____</p>	<p>_____</p>	<p>_____</p>	<p>_____</p>	<p>_____</p>

(%)	_____	_____	_____	_____	_____
<b>Grosor de la placenta:</b> (mm)					
<b>Índice de líquido amniótico:</b> (mm)					
<b>Medida de cisterna magna:</b> (mm)					
<b>Calcificaciones (ubicación):</b> En caso afirmativo, especifique la ubicación:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
<b>Acumulación de líquidos:</b> En caso afirmativo, especifique la ubicación:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
<b>Hiperecogenicidad intestinal:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
<b>Hiperecogenicidad periventricular:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
<b>Malformación:</b> En caso afirmativo, especifíquela:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				

<b>¿Hay consanguinidad en los padres?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
---	--

#### 4) RESULTADO DE EMBARAZO:

<b>Fecha del final del embarazo:</b>	___/___/_____
<b>En caso de parto, rellene los campos siguientes:</b>	
<b>Inicio del parto:</b> (marque una sola casilla)	<input type="checkbox"/> Espontáneo <input type="checkbox"/> Inducido <input type="checkbox"/> Sin parto <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Rotura de aguas prematura:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Modalidad del parto:</b>	<input type="checkbox"/> Vaginal espontáneo <input type="checkbox"/> Vaginal asistido (por ejemplo, fórceps, vacío) <input type="checkbox"/> Cesárea de urgencia <input type="checkbox"/> Cesárea programada <input type="checkbox"/> De nalgas asistido o extracción de nalgas
<b>Si el parto ha sido inducido o por cesárea, especifique la razón:</b>	
<b>Analgesia:</b>	<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> General

	<input type="checkbox"/> Epidural <input type="checkbox"/> Raquídea
<b>Presentación fetal:</b>	<input type="checkbox"/> Cefálica <input type="checkbox"/> De nalgas <input type="checkbox"/> Otra (especifique):
<b>Color del líquido amniótico:</b>	<input type="checkbox"/> Claro <input type="checkbox"/> Sanguinolento <input type="checkbox"/> Manchado de meconio <input type="checkbox"/> Otro (especifique): <input type="checkbox"/> Desconocido

## 5) ANTECEDENTES FAMILIARES Y OBSTÉTRICOS

### 5.1 ANTECEDENTES FAMILIARES

<b>Anomalías genéticas familiares conocidas:</b> - En caso afirmativo, especifique:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>¿Anomalías sindrómicas identificadas por un médico?</b> - En caso afirmativo, especifique:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

### 5.2 ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

<b>Sin tener en cuenta el embarazo actual, indique el número de:</b> - Embarazos anteriores - Abortos anteriores - Nacidos vivos - Muertos en la primera semana de vida - Muertos después de la primera semana de vida - Vivos	
--	--

## 6) ANÁLISIS BIOLÓGICOS Y MICROBIOLÓGICOS

## 6.1 ANÁLISIS BIOLÓGICOS

<b>Cuándo se obtuvieron las muestras:</b>	<input type="checkbox"/> Al nacer <input type="checkbox"/> En el momento del parto <input type="checkbox"/> Otro, especifique: _____
---	--

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

Análisis	Fecha (DD/MM/AAAA):	Valor	Unidades
<b>Hemoglobina</b>	___/___/___		
<b>Hematocrito</b>	___/___/___		
<b>Conteo de leucocitos</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>	___/___/___		<b>UI</b>

<b>ALT</b>	___/___/___		<b>UI</b>
<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>Plomo</b>	___/___/___		
<b>Mercurio</b>	___/___/___		
<b>Arsénico</b>	___/___/___		
<b>Otro (especifique):</b>	___/___/___		
<b>Otro (especifique):</b>	___/___/___		

## 6.2 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS

<b>Cuándo se obtuvieron las muestras:</b>	<input type="checkbox"/> Al nacer <input type="checkbox"/> En el momento del parto <input type="checkbox"/> Otro, especifique: _____
---	--

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

<b>Análisis</b>		<b>Fecha de análisis (DD/MM/AAAA)</b>	<b>Resultado</b>
<b>RT-PCR del ZIKA:</b>			

- <b>Sangre</b> - <b>Orina</b> - <b>Placenta</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___ ___/___/___ ___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Serología del ZIKA</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	IgM: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido
			IgG: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Serología del dengue</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	IgM: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido
			IgG: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Virus del chikunguña</b>			IgM: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Toxoplasmosis</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Rubéola</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Citomegalovirus</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Virus de la coriomeningitis linfocitaria</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Sífilis</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Herpes simple</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Virus de la inmunodeficiencia humana</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Virus linfotrópico humano de los linfocitos T</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___//___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Virus de varicela/Zona</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b><i>Treponema pallidum</i></b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Virus de la diarrea vírica bovina</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<b>Otro (especifique)</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_ _ / _ _ / _ _  ___/___/___	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo

**PARTE II RELLENADA POR**

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

Fecha de la entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

### PARTE III — EXPOSICIONES DURANTE EL EMBARAZO

<p><b>Viajes dentro de su país de origen durante el embarazo:</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 durante el embarazo:</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 durante el embarazo:</b></p>	<input type="checkbox"/> Departamento <input type="checkbox"/> Casa <input type="checkbox"/> Otros, especifique: _____
<p><b>Lugar de la residencia durante el embarazo:</b></p>	<input type="checkbox"/> Ciudad/Urbano <input type="checkbox"/> Campo/Rural <input type="checkbox"/> Otro, especifique: _____
<p><b>Aire acondicionado en la residencia durante el embarazo:</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

<p><b>Protección contra mosquitos durante el embarazo:</b></p>	
<p>¿Lleva pantalones largos/mangas largas durante el embarazo?</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 mosquitos?</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 pantallas para ventanas o puertas para mantener los mosquitos fuera de su hogar?</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

	Siempre
¿Usa pulverizadores de repelentes de mosquitos durante su embarazo?	<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 durante su embarazo? - 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	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____
<b>¿En las seis últimas semanas, ha tenido alguien en su hogar cualquier 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	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____
En caso afirmativo, indique los síntomas: (marque todas las casillas que proceda)	<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"/> 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>Vacunación durante el embarazo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo, indique:</li>   <li>- En caso afirmativo, especifique tipo y fecha:</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p><input type="checkbox"/> Información verificada en la tarjeta de vacunación</p> <p><input type="checkbox"/> Información proporcionada verbalmente</p> <p>____/____/____</p> <p>____/____/____</p>
---	--

<p><b>Tratamiento(s) específico(s) o concomitantes (s) durante las seis últimas semanas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso afirmativo especifique:</li> </ul>	<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			
	____ (unidad ____) <input type="checkbox"/> A demanda		____/____/____	____/____/____
	____ (unidad ____) <input type="checkbox"/> A demanda		____/____/____	____/____/____
	____ (unidad ____) <input type="checkbox"/> A demanda		____/____/____	____/____/____
	____ (unidad ____) <input type="checkbox"/> A demanda		____/____/____	____/____/____
	____ (unidad ____) <input type="checkbox"/> A demanda		____/____/____	____/____/____

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

Las siguientes preguntas pretenden obtener información delicada sobre el modo de vida de la madre durante el embarazo

<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
<b>¿Fuma tabaco actualmente?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>¿Ha fumado tabaco diariamente en el pasado?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>¿Ha fumado tabaco en el pasado con una frecuencia diaria, inferior a la diaria o nunca?</b>	<input type="checkbox"/> Diariamente <input type="checkbox"/> Frecuencia inferior a la diaria pero como mínimo semanal <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>¿Toma drogas de uso recreativo?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>En caso afirmativo, ¿de qué tipo?</b>	<input type="checkbox"/> Crack <input type="checkbox"/> Cannabis <input type="checkbox"/> Cocaína <input type="checkbox"/> Otras: _____
<b>En caso afirmativo, ¿con qué frecuencia?</b>	<input type="checkbox"/> Todos los días <input type="checkbox"/> Inferior diaria, pero como mínimo semanal <input type="checkbox"/> Inferior a semanal, pero como mínimo mensual <input type="checkbox"/> Excepcionalmente

### PARTE III RELLENADA POR

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

## DATOS DE LA ENTREVISTA VALIDADOS POR

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

## APÉNDICE C: ALGORITMOS DE TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS (PROYECTOS DE DOCUMENTOS DE ISARIC/OPS/OMS)

**DRAFT**

Version 5  
6MAY/2016

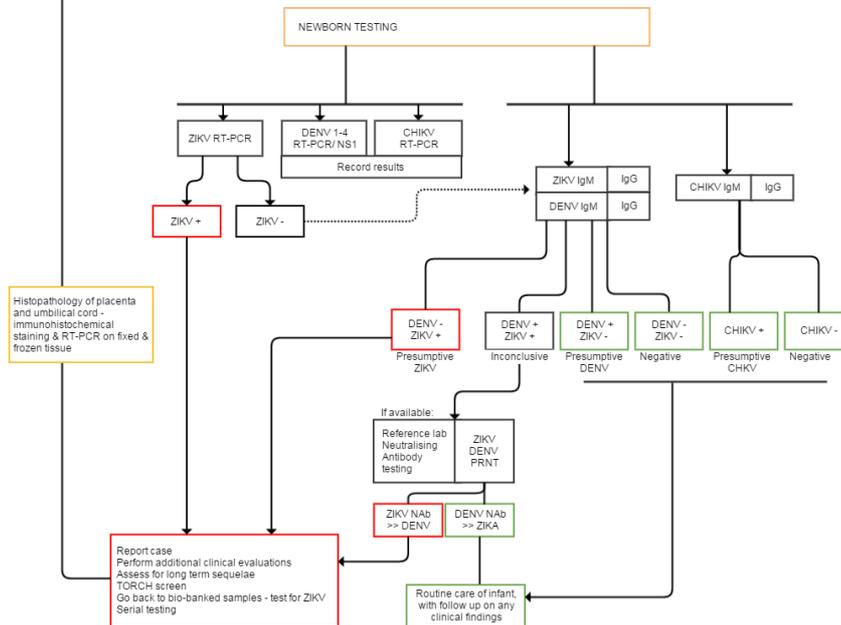
### Sampling Protocol Newborns without microcephaly or other congenital central nervous system malformations related to Zika

Sampling algorithm for research purposes

Tier Sampling approach
Tier 1: minimum sample set - single sample set taken at recruitment
Tier 2: comprehensive sampling set for research study
Tier 3-4: samples to be taken dependent on resources. Tier 4 may be most resource intensive

Tier	Sample	Tests	Initial test	Follow up	Storage***	Minimum volume
1	Serum/Plasma*	PCR	Within 2 days of birth	Serial PCR if positive**	-80°C	0.5ml
1	Serum/Plasma*	IgM ELISA	Within 2 days of birth	Serial ELISA if positive	2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
2	Serum/Plasma*	IgG ELISA	Within 2 days of birth To detect maternal antibodies	Serial ELISA if positive	2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
3	Serum/Plasma*	PRNT	Within 2 days of birth		-80°C	use IgM sample
1	Cord blood*	PCR	At birth		-80°C	4.5ml
1	Cord blood*	IgM ELISA	At birth		2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	4.5ml
3	Cord blood*	PRNT	At birth		-80°C	use IgM sample
1	Saliva	PCR	At birth	Serial PCR if positive**	-80°C	Swab; 2mL lysis buffer / Point of care test <sup>^</sup>
1	Urine	PCR	At birth	Serial PCR if positive**	-80°C	1ml
	CSF	PCR	If sampled for other reasons		-80°C	0.5ml
	CSF	IgM ELISA	If sampled for other reasons		2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
	CSF	PRNT	If sampled for other reasons		-80°C	use IgM sample
1	Placenta	PCR	At birth		-80°C	1cm3
1	Placenta	Histopathology	At birth		-80°C	1cm3
3	Umbilical cord	PCR	At birth		-80°C	1cm3
4	Umbilical cord	Histopathology	At birth		-80°C	1cm3
2	Partner's semen	PCR	Biobank	Test if woman positive	-80°C	0.5ml

\* Either serum testing directly from baby or testing from cord blood  
 \*\* Serial PCR if positive - for viral dynamics studies; resource dependent  
 \*\*\* Freeze at -80°C where possible, -20°C otherwise.  
<sup>^</sup> If point of care test available. Serology & PCR test if possible.



**Serology**  
 Extensive cross-reactivity would be expected in samples from DENV/ZIKV circulation areas. A positive IgM or IgG assay with either antigen should be confirmed by using PRNT against both ZIKV and DENV as well as any other flavivirus (e.g. SLEV, WNV etc.) that might be found in that geographic area (including travel areas)

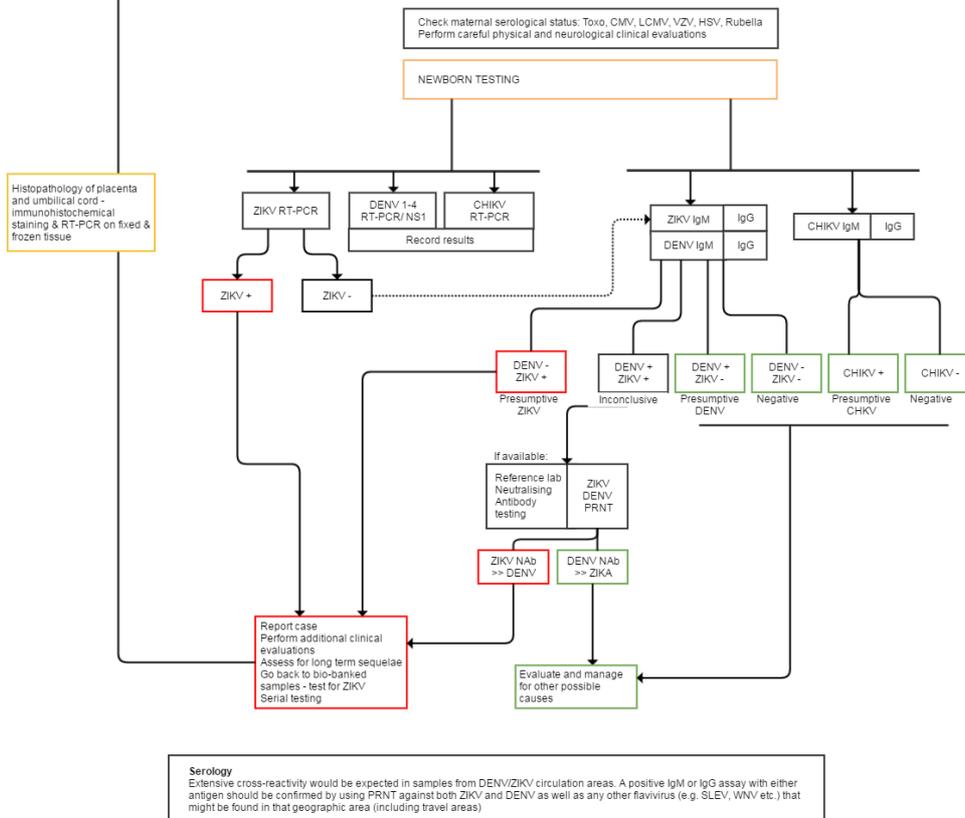
**DRAFT**  
Version 5  
6/MAY/2016

**Sampling Protocol for Newborns with microcephaly and other congenital central nervous system malformations related to Zika**  
Sampling algorithm for research purposes

**Tier Sampling approach**  
Tier 1: minimum sample set - single sample set taken at recruitment  
Tier 2: comprehensive sampling set for research study  
Tier 3-4: samples to be taken dependent on resources. Tier 4 may be most resource intensive

Tier	Sample	Tests	Initial test	Follow up	Storage***	Minimum volume
1	Serum/Plasma*	PCR	Within 2 days of birth	Serial PCR if positive**	-80°C	0.5ml
1	Serum/Plasma*	IgM ELISA	Within 2 days of birth	Serial ELISA if positive	2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
2	Serum/Plasma*	IgG ELISA	Within 2 days of birth To detect maternal antibodies	Serial ELISA if positive	2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
3	Serum/Plasma*	PRNT	Within 2 days of birth		-80°C	use IgM sample
1	Cord blood*	PCR	At birth		-80°C	4.5ml
1	Cord blood*	IgM ELISA	At birth		2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	4.5ml
3	Cord blood*	PRNT	At birth		-80°C	use IgM sample
1	Saliva	PCR	At birth	Serial PCR if positive**	-80°C	Swab; 2mL lysis buffer / Point of care test <sup>†</sup>
1	Urine	PCR	At birth	Serial PCR if positive**	-80°C	1ml
	CSF	PCR	If sampled for other reasons		-80°C	0.5ml
	CSF	IgM ELISA	If sampled for other reasons		2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
	CSF	PRNT	If sampled for other reasons		-80°C	use IgM sample
1	Placenta	PCR	At birth		-80°C	1cm <sup>3</sup>
1	Placenta	Histopathology	At birth		-80°C	1cm <sup>3</sup>
3	Umbilical cord	PCR	At birth		-80°C	1cm <sup>3</sup>
4	Umbilical cord	Histopathology	At birth		-80°C	1cm <sup>3</sup>
2	Partner's semen	PCR	Biobank	Test if woman positive	-80°C	0.5ml

\*Either serum testing directly from baby or testing from cord blood  
\*\*Serial PCR if positive - for viral dynamics studies; resource dependent  
\*\*\* Freeze at -80°C where possible, -20°C otherwise.  
<sup>†</sup> If point of care test available. Serology & PCR test if possible.



**DRAFT**

Version 5  
6/MAY/2016

**Pregnant woman living in outbreak area with No symptoms consistent with ZIKV infection**

Sampling algorithm for research purposes

**Tier Sampling approach**

Tier 1: minimum sample set - single sample set taken at recruitment

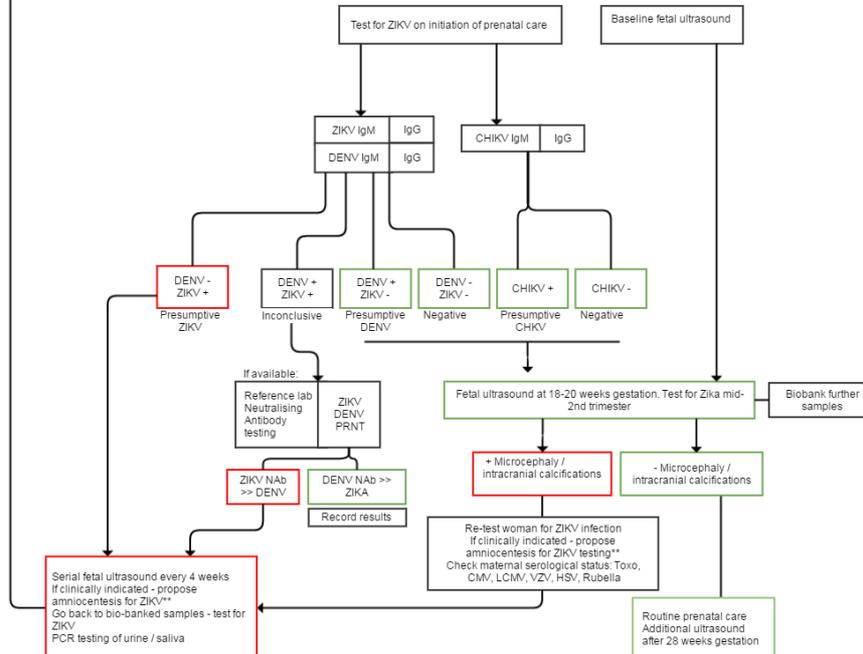
Tier 2: comprehensive sampling set for research study

Tier 3-4: samples to be taken dependent on resources. Tier 4 may be most resource intensive

Tier	Sample	Tests	Initial test	Follow up	Storage*	Minimum volume
1	Serum/Plasma	IgM ELISA	Sample at enrollment	Each trimester and at delivery	2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
2	Serum/Plasma	IgG ELISA	Biobank sample(s)	Biobank sample(s)	-80°C	0.5ml
3	Serum/Plasma	PRNT	Biobank sample(s)	Biobank sample(s)	-80°C	use IgM sample
1	Urine	PCR	Biobank sample(s)	Biobank sample(s)	-80°C	1ml
1	Saliva	PCR	Biobank sample(s)	Biobank sample(s)	-80°C	Swab; 2mL lysis buffer / Point of care test <sup>†</sup>
2	Oral fluid	IgM ELISA	Biobank sample(s)	Biobank sample(s)	-80°C	0.5ml
2	Oral fluid	IgG ELISA	Biobank sample(s)	Biobank sample(s)	-80°C	0.5ml
2	Partner's semen	PCR	Biobank sample(s)	Test if woman positive	-80°C	0.5ml
3	Amniotic fluid	PCR	If collected for clinical purposes		-80°C	0.5ml

\* Freeze at -80°C where possible, -20°C otherwise.

† If point of care test available. Serology & PCR test if possible.



\*\*Amniocentesis should be done after 6 weeks from exposure and not before 21 weeks gestation

**Serology**  
Extensive cross-reactivity would be expected in samples from DENV/ZIKV circulation areas. A positive IgM or IgG assay with either antigen should be confirmed by using PRNT against both Zikv and DENV as well as any other flavivirus (e.g. SLEV, WNV etc.) that might be found in that geographic area (including travel areas)

**DRAFT**  
Version 5  
6MAY/2016

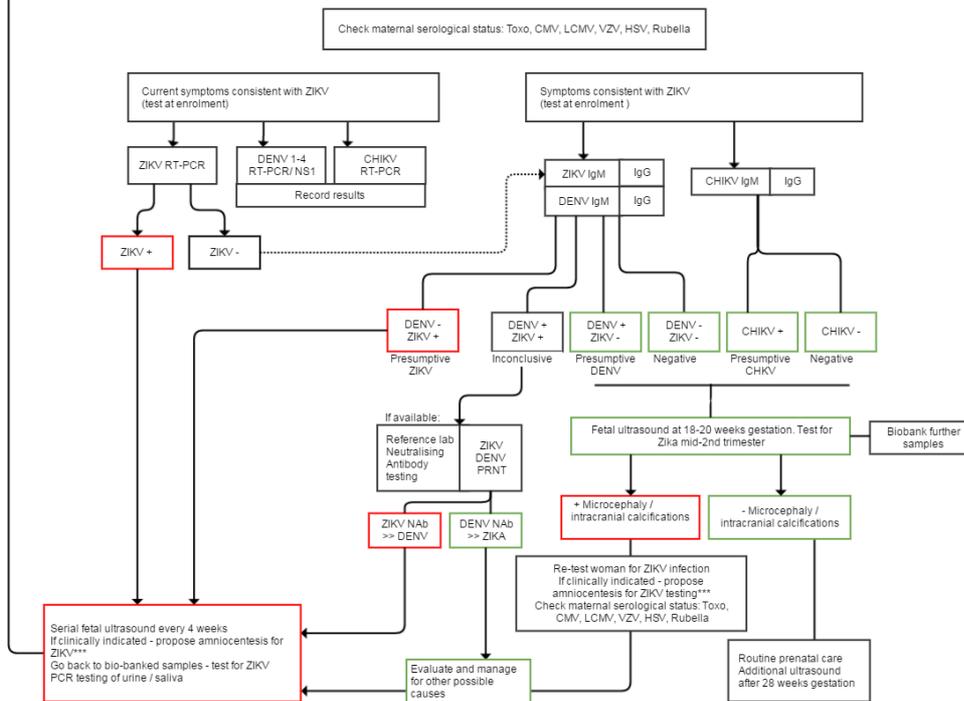
**Pregnant woman living in outbreak area with symptoms consistent with ZIKV infection**

Sampling algorithm for research purposes

Tier Sampling approach	
Tier 1: minimum sample set - single sample set taken at recruitment	
Tier 2: comprehensive sampling set for research study	
Tier 3-4: samples to be taken dependent on resources. Tier 4 may be most resource intensive	

Tier	Sample	Tests	Initial test	Follow up	Storage**	Minimum volume
1	Serum/Plasma	PCR	At enrolment	Serial PCR if positive* Test at convalescent visit	-20°C $\leq$ 7 days; -80°C if > 7 days	0.5ml
1	Serum/Plasma	IgM ELISA	At enrolment Paired samples - ideally sample $\geq$ 5 days post onset	2-3 weeks post initial sample Test at convalescent visit	2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
2	Serum/Plasma	IgG ELISA	> 1 week post onset	Serial ELISA if positive* Test at convalescent visit	2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
3	Serum/Plasma	PRNT	$\leq$ 7 days post onset		-20°C $\leq$ 7 days; -80°C if > 7 days	use IgM sample
1	Urine	PCR	Within 30 days post onset	Daily follow-up during acute illness, then at convalescent visit	-20°C $\leq$ 7 days; -80°C if > 7 days	1ml
1	Saliva	PCR	Within 30 days post onset	Serial PCR if positive*	-20°C $\leq$ 7 days; -80°C if > 7 days	Swab; 2ml lysis buffer / Point of care test <sup>b</sup>
2	Oral fluid	IgM ELISA	At enrolment	Serial ELISA if positive	2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
2	Oral fluid	IgG ELISA	> 1 week post onset	Serial ELISA if positive	2-8°C if <48h; -20°C if 48h-7days; -80°C if >7days	0.5ml
2	Partner's semen	PCR	Biobank	Test if woman positive	-20°C $\leq$ 7 days; -80°C if > 7 days	0.5ml
1	Amniotic fluid	PCR	If collected for clinical purposes		-80°C	0.5ml

\*Serial PCR if positive - for viral dynamics studies; resource dependent  
\*\* freeze at -80°C where possible, -20°C otherwise.  
^ If point of care test available. Serology & PCR test if possible.



\*\*\*Amniocentesis should be done after 6 weeks from exposure and not before 21 weeks gestation

**Serology**  
Extensive cross-reactivity would be expected in samples from DENV/ZIKV circulation areas. A positive IgM assay with either antigen should be confirmed by using PRNT against both ZIKV and DENV as well as any other flavivirus (e.g. SLEV, WNV etc.) that might be found in that geographic area (including travel areas)

**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>
<b>M/E</b>	ZIKV835	TTGGTCATGATACTGCTGATTGC	835-857	(Lanciotti, Kosoy et al. 2008)
	ZIKV911c	CCTCCACAAAGTCCCTATTGC	911-890	
	ZIKV860F FAM	CGGCATACAGCATCAGGTGCATAGGAG	860-886	
<b>pE</b>	ZIKV1086	CCGCTGCCCAACACAAG	1086-1102	(Lanciotti, Kosoy et al. 2008)
	ZIKV1162c	CCACTAACGTTCTTTTGCAGACAT	1162-1139	
	ZIKV1107FAM	AGCCTACCTTGACAAGCAGTCAGACTCAA	1107-1137	
<b>E</b>	ZIKVENVF	GCTGGDGCRGACACHGGRAC	1538-1558	(Faye, Faye et al. 2008)
	ZIKVENVR	RTCYACYGCCATYTGGRTG	1902-1883	
<b>NS5</b>	ZIKVF9027a	CCTTGGATTCTTGAACGAGGA	9121-9141	(Balm, Lee et al. 2012)
	ZIKVR9197ca	AGAGCTTCATTCTCCAGATCAA	9312-9290	
<b>NS5</b>	Cebador directo	AARTACACATACCARAACAAAGTGGT	9271-9297	(Faye, Faye et al. 2013)
	Cebador inverso	TCCRCTCCCYCTYTGGTCTTG	9352-9373	
	Sonda FAM	CTYAGACCAGCTGAAR	9304-9320	