

## **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 longitudinal prospectivo en una cohorte de recién nacidos y lactantes nacidos de madres expuestas al virus del Zika durante el embarazo*, se publicará tan pronto haya concluido la revisión ética.

# Protocolo normalizado:

## Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de recién nacidos y lactantes nacidos de madres expuestas al 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

El presente esquema de protocolo se basa en los protocolos de estudios de cohortes elaborados por el Grupo de Investigación en la Epidemia de Microcefalia (MERG), el Centro de Investigaciones Clínicas (CIC) Antillas-Guyana Inserm 1424 (es decir, estudios de cohortes del Caribe) y el Consorcio Internacional de Investigación sobre la Evaluación, el Control y la Vigilancia del Riesgo del Dengue (IDAMS).

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

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

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

© Organización Mundial de la Salud, 2016

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 WHO 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 WHO 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 longitudinal prospectivo de cohorte, diseñado para recopilar datos con el fin de determinar el riesgo de distintos cuadros clínicos relacionados con un virus patógeno en una población determinada. En este protocolo normalizado de investigación se describen los métodos para seguir una cohorte de lactantes nacidos de mujeres infectadas y no infectadas por el ZIKV con objeto de identificar, describir y cuantificar el espectro de manifestaciones congénitas, incluida la microcefalia, en los lactantes incluidos en esta cohorte. Los datos recopilados en este estudio se usarán para afinar y actualizar las recomendaciones de vigilancia y las definiciones de casos de microcefalia, para ayudar a conocer mejor la propagación, la gravedad y el espectro de la enfermedad, y para adaptar las medidas de salud pública, en especial las dirigidas a las embarazadas y las parejas que planean un embarazo.

Otros protocolos actualmente en fase de desarrollo son:

- Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con la microcefalia; entre ellos, la infección por el virus del Zika.
- Estudio de casos y controles para evaluar posibles factores de riesgo relacionados con el síndrome de Guillain-Barré; entre ellos, la infección por el virus del Zika.
- Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de mujeres y recién nacidos expuestos al virus del Zika durante el embarazo.

- Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de pacientes infectados por el virus del Zika para medir la persistencia viral en los líquidos corporales.
- Estudio transversal de seroprevalencia de la infección por el virus del Zika en la población general.
- Protocolo de caracterización clínica de la infección por el virus del Zika en el contexto de otros arbovirus cocirculantes.

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 .....	3
Índice .....	4
1.0 Introducción.....	5
2.0 Procedimientos del estudio .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.0 Criterios de valoración y análisis estadísticos.....	17
4.0 Presentación de los resultados.....	20
5.0 Estudios complementarios .....	20
6.0 Agradecimientos.....	20
7.0 Bibliografía seleccionada .....	20
Apéndices .....	23
Apéndice A: Descripción de la investigación y plantilla para el formulario de consentimiento fundamentado.....	24
Apéndice B: Cuestionario normalizado/Versión preliminar en examen.....	31
Apéndice C: Algoritmos de toma de muestras biológicas.....	38
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) .....	42

## 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 posible asociación entre la exposición al 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 and 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, Malingier et al. 2016). Como ya se ha observado para otras infecciones (es decir, las infecciones del grupo TORCHS formado por toxoplasmosis, otras (por ejemplo, varicela, etc.), rubéola, citomegalovirus, herpes, VIH, sífilis) susceptibles de transmisión maternofilial y que causan defectos congénitos como la microcefalia, pueden transmitirse de madre a hijo y que causan defectos congénitos como la microcefalia, existe una variedad de otros efectos posibles —además de la microcefalia— como consecuencia de la exposición al ZIKV durante el embarazo (Jones, Lopez et al. 2003, Naing, Scott et al. 2016, Yazigi, De Pecoulas et al. 2016). Se han descrito también otras complicaciones en recién nacidos, como la disfunción del tronco encefálico y lesiones cerebrales graves con la exposición intrauterina al ZIKV (Besnard, Eyrolle-Guignot et al. 2016, Brasil, Pereira et al. 2016, Broutet, Krauer et al. 2016, Driggers, Ho et al. 2016, Musso and Gubler 2016).

Sin embargo, el espectro de desenlaces desfavorables del embarazo y de defectos congénitos asociados al virus no se ha descrito ni cuantificado aún de forma clara. Además, se desconoce si hay otras anomalías que puedan presentarse durante los primeros meses o años de vida. A juzgar por lo que se conoce de otros virus maternos, que se sabe que afectan al feto en el útero (por ejemplo, citomegalovirus [CMV], toxoplasmosis, rubéola), es posible que se produzcan diversos grados de anomalías cognitivas, del desarrollo y sensoriales en lactantes que puedan parecer sanos al nacer (Jones, Lopez et al. 2003, Naing, Scott et al. 2016, Townsend, Forsgren et al. 2013, Yazigi, De Pecoulas et al. 2016).

El presente protocolo para un estudio prospectivo de cohorte corresponde a un seguimiento de un mínimo de dos años en lactantes nacidos de madres expuestas al ZIKV durante el embarazo, con objeto de abordar las siguientes cuestiones de salud pública:

1. ¿Cuáles son las características, el grado de deterioro neurológico, la evolución, las complicaciones y la mortalidad en los recién nacidos de madres expuestas al ZIKV durante el embarazo?
2. ¿Cuáles son las consecuencias para la salud a más largo plazo en los lactantes, con o sin microcefalia, nacidos de madres expuestas al ZIKV durante el embarazo?

Comentario: Aunque este protocolo de una cohorte de recién nacidos es un protocolo independiente, se recomienda encarecidamente que su ejecución vaya precedida por un estudio de cohorte de embarazadas



expuestas al ZIKV. Si este protocolo se aplica después del estudio de cohorte de las mujeres embarazadas, los hijos de las mujeres incluidas en ese estudio de cohorte podrían constituir la cohorte para el protocolo descrito a continuación.

Comentario: Las limitaciones técnicas, económicas o de capacidades existentes en el país pueden hacer que no sea factible incluir a la totalidad de los recién nacidos de mujeres expuestas al ZIKV durante el embarazo. En este caso, puede llevarse a cabo un estudio de cohorte de recién nacidos que presenten anomalías fetales o de otro tipo. Sin embargo, este diseño del estudio puede introducir un sesgo de selección y ya no estará midiendo el riesgo de consecuencias adversas fetales de la infección del Zika durante el embarazo según lo descrito en este protocolo. Ello hará que el estudio modificado no pueda ser incluido en ningún análisis global/combinado.

Comentario: Igualmente, las limitaciones técnicas, económicas o de capacidades pueden hacer también que no sea posible alcanzar el tamaño muestral necesario calculado. Sin embargo, este diseño del estudio está hecho de manera que puedan combinarse estudios más pequeños, cada uno de los cuales haya seguido la metodología que se describe a continuación, para alcanzar un tamaño global de la muestra que proporcione una potencia estadística suficiente.

Comentario: Es importante señalar que este protocolo se ha diseñado para describir las variables de datos básicos que deben recogerse para responder a las preguntas de salud pública y los objetivos principales. La ejecución de este estudio puede incluir otros objetivos adicionales, un seguimiento más prolongado u otros componentes, en función de la capacidad económica y técnica del grupo de estudio que ejecute este protocolo, así como del contexto del brote epidémico.

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 casos del ZIKV y trastornos afines, para ayudar a conocer mejor la propagación, la gravedad y el espectro de la infección por el ZIKV y para adaptar 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:

- Identificar, describir y cuantificar el espectro de manifestaciones congénitas, incluida la microcefalia, en los recién nacidos vivos de mujeres infectadas y no infectadas por el ZIKV.
- Comparar la incidencia posnatal de anomalías del desarrollo y resultados adversos en los recién nacidos vivos de mujeres infectadas por el ZIKV y los de mujeres no infectadas por el ZIKV.
- Evaluar el pronóstico de los recién nacidos con microcefalia y otras anomalías congénitas asociadas a la infección de la madres por el ZIKV.

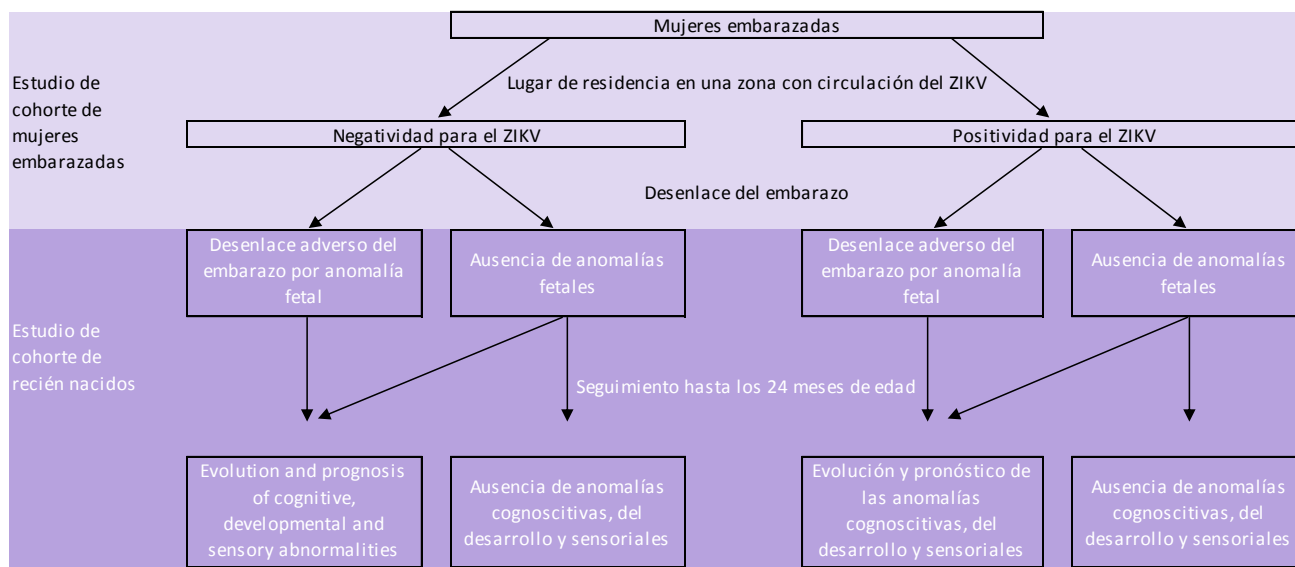
- Calcular el riesgo de presentar anomalías o resultados adversos que tienen los fetos/recién nacidos de mujeres infectadas por el ZIKV en comparación con el que presentan los de mujeres no infectadas por el ZIKV.

Comentario: Los estudios de cohortes, como el descrito aquí, brindan la oportunidad de evaluar **objetivos secundarios**. Dichos objetivos pueden ser agregados al protocolo, de conformidad con lo definido por el grupo de investigación y en función de las características del brote y del contexto local.

## 2.0 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

**Resumen:** Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de seguimiento de recién nacidos de madres expuestas al ZIKV, de una duración mínima de 2 años después del nacimiento. Lo ideal es que el estudio de cohorte realice un seguimiento del desarrollo de los niños hasta la edad de 5 años, si los recursos disponibles lo permiten.

En la figura que sigue se presenta el diseño del estudio de cohorte, en relación con el protocolo de mujeres embarazadas:



**Figura 1:** Diseño del estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de recién nacidos y lactantes nacidos de madres expuestas al virus del Zika durante el embarazo

A poder ser, los recién nacidos reclutados serán los nacidos de madres incluidas anteriormente en un estudio de cohorte de mujeres embarazadas. Sin embargo, también pueden incluirse recién nacidos de madres no incluidas en un estudio de cohorte de mujeres embarazadas (tanto los aparentemente sanos como los que presentan anomalías fetales).

## 2.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO

### 2.1.1 PERÍODO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio incluirá a lactantes nacidos durante un brote de ZIKV en la región de estudio y durante un período de hasta 9 meses después del brote. A poder ser, el estudio se ejecutará en áreas con un brote emergente. Sin embargo, ello no debe impedir que este estudio se lleve a cabo en áreas en las que la enfermedad está bien establecida.

## 2.1.2 ÁREA DEL ESTUDIO

El diseño del estudio debe definir claramente la zona de captación de la población del estudio, los antecedentes de viajes de las madres y, si fuera posible, cualquier intervención de control de los vectores o de la infección aplicada en el área de captación.

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

### 2.2.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

**Selección de los participantes:** En el caso de que se haya llevado a cabo también un estudio de cohorte de mujeres embarazadas en la región del estudio, se recomienda encarecidamente y se prefiere (tanto desde el punto de vista logístico, como por motivos científicos) el seguimiento de los recién nacidos de las madres incluidas en ese estudio.

La incorporación de *mujeres embarazadas* es factible sobre todo en dos lugares:

- Consultorios prenatales o durante las visitas prenatales en los establecimientos de salud, o a través de los profesionales de la salud de la comunidad que atienden a las mujeres antes del parto. En ese momento, podría sensibilizarse a las mujeres respecto al estudio y se las podría incluir en él.
- En los consultorios o los hospitales cuando las embarazadas llegan para el parto o consultan por signos clínicos del ZIKV.

Como alternativa, el reclutamiento de los *recién nacidos* puede ser factible en especial en:

- Establecimientos de salud, consultorios u hospitales durante la primera semana después del parto, a poder ser antes de que la madre sea dada de alta de un establecimiento de atención de salud, en el caso de que haya sido hospitalizada.

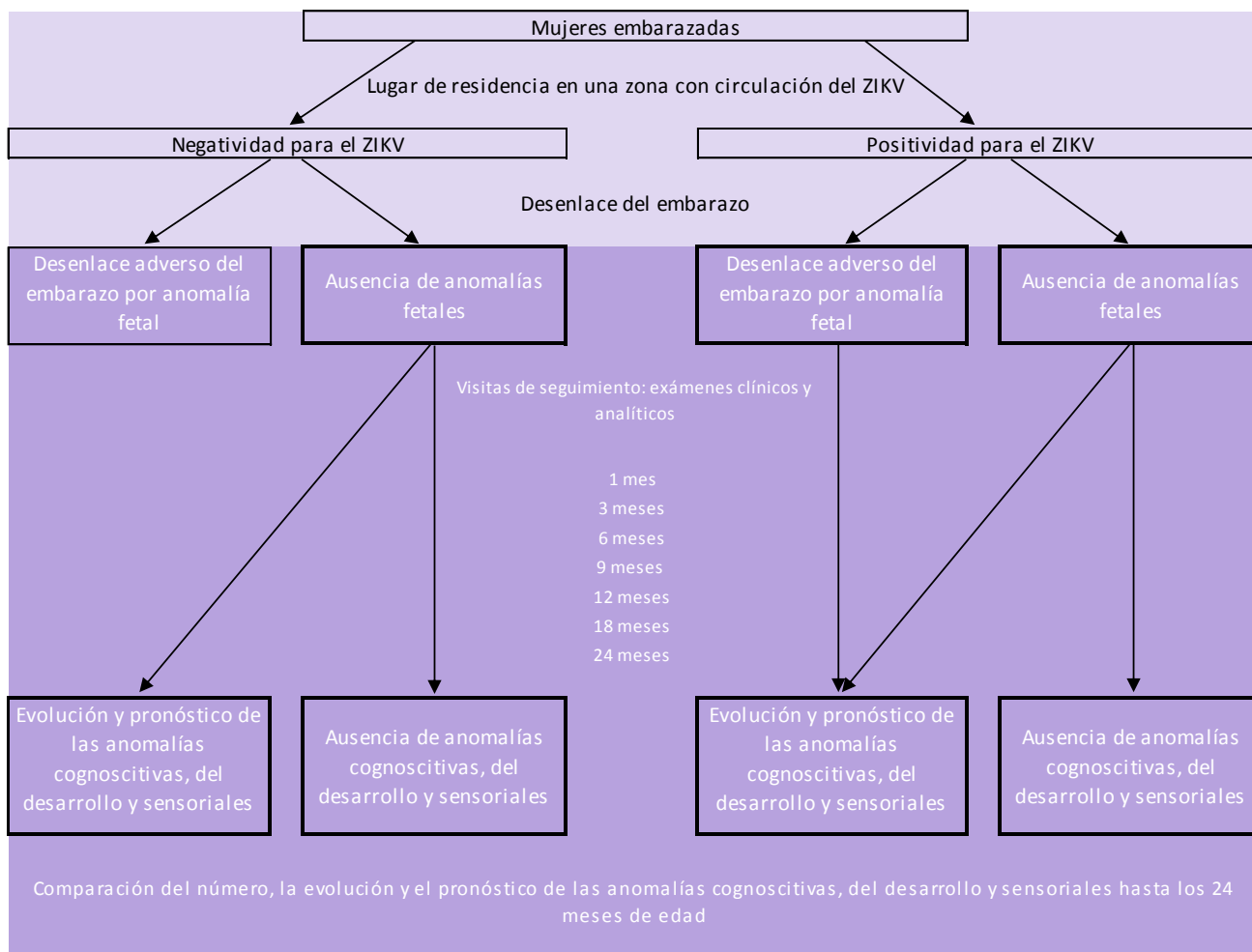
Comentario: El lugar en el que tenga lugar la incorporación de los recién nacidos dependerá del entorno local en el cual se lleve a cabo este estudio. Es importante definir claramente el área del estudio y, en el caso de que se utilice un reclutamiento en los establecimientos de atención de salud, detallar la zona de captación de los establecimientos de atención de salud.

### 2.2.2 CRONOGRAMA DE SEGUIMIENTO DE LOS PARTICIPANTES:

**Incorporación al estudio y visita inicial:** El reclutamiento de los pares de madre/recién nacido tendrá lugar antes del parto o cuanto antes después del nacimiento (en el plazo de 1 semana tras el parto). En la visita de incorporación se recopilarán los datos iniciales. Se extraerá una muestra de sangre de la madre y, a poder ser, una muestra con hisopo del líquido amniótico en el momento del parto. En el examen clínico inicial se incluirán las mediciones neonatales, una exploración física, la evaluación de los reflejos, el tono muscular y los signos de crisis convulsivas.

**Seguimiento:** Después de la incorporación al estudio, se llevarán a cabo visitas de seguimiento al cabo de 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. En lo posible, el cronograma del seguimiento se superpondrá con el de la asistencia habitual en la región del estudio, con objeto de reducir al mínimo la carga que suponga la participación en el estudio para las personas incluidas. En cada visita, los exámenes del desarrollo general y neurológico incluirán evaluaciones de la epilepsia, la audición, la visión, la deglución y la espasticidad/movimiento en el lactante, siguiendo lo establecido por las directrices de la OMS.

Comentario: En la figura que sigue se presenta el diseño del estudio de cohorte, detallando los momentos de obtención de los datos de los recién nacidos incluidos en el estudio. Se trata de un ejemplo, pero muestra los momentos en los que se recomienda la obtención de datos en este protocolo.



**Figura 2:** Diseño del estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de recién nacidos y lactantes nacidos de madres expuestas al virus del Zika durante el embarazo, indicando los momentos de obtención de los datos

### 2.2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de inclusión:** Todos los recién nacidos del área del estudio, con o sin anomalías congénitas, que tienen menos de 1 semana en el momento de la incorporación y nacidos de madres con una infección por el ZIKV confirmada durante el embarazo; todos los recién nacidos del área del estudio, de menos de 1 semana y nacidos de madres sin infección por el ZIKV durante el embarazo.
- **Criterios de exclusión:** Cualquier recién nacido para quien el madre o el tutor no pueda dar el consentimiento fundamentado, o que presente cualquier contraindicación para una punción venosa.

### 2.2.4 CONSENTIMIENTO FUNDAMENTADO

Durante la primera entrevista con la madre o el tutor, un miembro capacitado del equipo de investigación explicará la finalidad del estudio y obtendrá el consentimiento/asentimiento de la madre o el tutor para la inclusión del recién nacido en el estudio. Cada participante en el estudio debe ser informado de que la participación es voluntaria y que será libre de retirar al lactante del estudio, sin necesidad de justificación alguna, en cualquier momento y sin que ello tenga consecuencias ni afecte a la atención sanitaria prestada al recién nacido o lactante. Se obtendrá el consentimiento/asentimiento fundamentado para todos los recién nacidos que participen en el estudio. En todas las mujeres embarazadas que sean menores de edad se obtendrá el asentimiento fundamentado de uno de sus progenitores o del tutor legal.

En el consentimiento fundamentado se recabará autorización expresa de la obtención de muestras para los fines previstos del estudio, la posibilidad de que las muestras puedan ser enviadas fuera del país de origen para la realización de otras pruebas o análisis adicionales y la de que las muestras puedan ser usadas para finalidades de investigación futuras. También indicará que cualquier sospecha de infección o infección confirmada por el ZIKV en el lactante podrá ser notificada a las autoridades nacionales según los requisitos de RSI.

Si la madre o el tutor están conformes con la incorporación del recién nacido al estudio, deberán rellenar el formulario de consentimiento con su nombre y apellido en letra legible, fecha y firma tanto de la madre o el tutor 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 asentimiento por escrito del recién nacido participante.

Una vez firmado el formulario de consentimiento fundamentado, se hará una copia para entregarla al participante. La versión original del formulario de consentimiento de cada participante 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.

En el apéndice A se ofrece un ejemplo de información para los participantes y una plantilla del formulario de consentimiento fundamentado para las embarazadas y los recién nacidos.

## 2.2.5 INCENTIVOS PARA PARTICIPAR Y COMPENSACIÓN

El principal beneficio de este estudio es la atención médica ampliada y la intensificación del seguimiento (es decir, en mayor medida de lo ordinario) de los lactantes con exposición al ZIKV, lo cual permitirá una detección e intervención oportunas para cualquier anomalía que pueda aparecer. También se proporcionará a todas las madres o los tutores, una información adicional sobre los medios de protección contra los vectores del ZIKV, sobre otros posibles modos de transmisión del ZIKV y sobre la microcefalia por parte de profesionales de salud y de la asistencia social capacitados.

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

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

## 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.

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

El principal beneficio de este estudio es la atención médica prolongada y la intensificación del seguimiento (es decir, en mayor medida de lo ordinario) de las mujeres con una posible exposición al ZIKV, lo cual permitirá la detección oportuna de cualquier anomalía o riesgo, así como la toma de las decisiones apropiadas. Indirectamente, los datos recopilados en este estudio ayudarán a mejorar y orientar los esfuerzos destinados a prevenir la propagación del ZIKV, mejorar las medidas de salud pública dirigidas a las embarazadas e informar las estrategias de vacunación frente al ZIKV en el caso de que se disponga de una vacuna en los próximos años. Todas las madres o tutores serán informados de los resultados obtenidos en cualquier prueba específica que se realice a su lactante.

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.

Todos los participantes serán informados de los resultados de sus respectivas pruebas (por ejemplo, sobre si hay signos de infección por ZIKV o alguna otra infección pertinente). Todos los resultados analíticos son propiedad de cada participante y deben proporcionarse a cada participante con la mayor prontitud posible. La prevención de la infección por el ZIKV y el tratamiento posterior a las pruebas del ZIKV seguirán las directrices nacionales de la OMS, que pueden ir actualizándose.

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.

La prevención de la infección por el ZIKV y el tratamiento posterior a las pruebas del ZIKV seguirán las directrices nacionales de la OMS, que pueden ir actualizándose.

***Orientación provisional de la Organización Mundial de la Salud: Atención en el embarazo en el contexto del brote de virus de Zika (13 de mayo del 2016):***

En caso de sospecha de una malformación en el feto, la mujer—y su pareja, si la mujer lo desea—debe recibir una orientación y atención individualizadas. Según cuál sea la gravedad y la certidumbre de las anomalías cerebrales fetales y el pronóstico que tengan, esto podría ir desde la atención prenatal especializada y el seguimiento ecográfico secuencial para vigilar toda posible progresión de las anomalías hasta un comentario sobre los posibles pasos siguientes en el manejo del embarazo. Es importante garantizar que una embarazada afectada reciba una información exacta y basada en datos probatorios sobre el pronóstico de las anomalías identificadas. A la mujer—y a su pareja si la mujer lo desea—se le debe ofrecer un asesoramiento no determinante, ofrecérsele para que ella, en consulta con el profesional de la salud que la atiende, pueda elegir una alternativa plenamente fundamentada acerca de los pasos siguientes en el manejo de su embarazo.

Las mujeres que lleven a término su embarazo deben recibir atención y apoyo apropiados para controlar la ansiedad, el estrés y el entorno del parto. Los planes para la atención y el manejo del bebé poco después del nacimiento deben comentarse con los padres durante el embarazo, de ser posible en interconsulta con un pediatra o neuropediatra.



Las mujeres que deseen interrumpir el embarazo deben recibir información exacta acerca de las opciones legalmente permitidas, incluida la reducción de daños donde la atención deseada no resulte de fácil acceso.

Todas las mujeres, con independencia de cuál sea su elección personal con respecto al destino del embarazo, deben ser tratadas con respeto y dignidad.

## 2.4 RECOPIACIÓN Y GESTIÓN DE DATOS

Tras haber obtenido el consentimiento fundamentado de la madre o el tutor de un recién nacido considerado apto, se pasará un cuestionario normalizado a todos los participantes en el estudio. La información a obtener respecto a cada **recién nacido** al inicio del estudio incluye lo siguiente:

- Evaluación clínica, incluidos los datos de análisis de laboratorio, imaginología, ecografía craneal y ecocardiografía, signos neurológicos, oftalmología, tamizaje auditivo y reflejos
- Análisis de laboratorio, incluidos los de sangre, sangre del cordón, función hepática, confirmación de cualquier exposición al ZIKV y otras infecciones pertinentes como las de arbovirus (por ejemplo, Dengue) e infecciones del grupo TORCHS (toxoplasmosis, otras [por ejemplo, varicela, etc.], rubéola, citomegalovirus, herpes, VIH, sífilis)

Al inicio del estudio, se recogerá también la siguiente información relativa a la **madre**:

- Información sobre el embarazo y el parto, incluida una información ecográfica detallada.
- Factores de riesgo conocidos y posibles (características demográficas, modo de vida, factores ecológicos, etc.) para los defectos congénitos.
- Análisis de laboratorio, y en concreto la confirmación de cualquier exposición al ZIKV y otras infecciones pertinentes como las de arbovirus (por ejemplo, Dengue) e infecciones del grupo TORCHS.

En cada una de las visitas de seguimiento, se recogerá la siguiente información relativa al **lactante**:

- Evaluación clínica que incluye los reflejos asociados al desarrollo neurológico, imaginología, oftalmología, oftalmología, tamizaje auditivo y reflejos.
- Análisis de laboratorio.

Comentario: En el apéndice B puede consultarse un cuestionario normalizado, específico para este protocolo, que ha sido elaborado por el Institut Pasteur, ISARIC, CONSISE, la OMS y los asociados, mediante una adaptación de:

- Cuadernos de recogida de datos del ISARIC (Consorcio Internacional de Infecciones Emergentes e Infecciones Respiratorias Agudas y Graves).

- Centro de Investigación Clínica 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'.
- Consorcio Internacional de Investigación sobre la Evaluación, el Control y la Vigilancia del Riesgo del Dengue (IDAMS).

El cuestionario contiene las variables y datos básicos que deben recogerse en los participantes para abordar los objetivos de este estudio. Cabe la posibilidad de añadir más preguntas a discreción del grupo de investigación. El cuestionario está diseñado para que pueda aplicarlo personal capacitado, sin necesidad de títulos médicos avanzados o especializados.

---

#### 2.4.1 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.

---

#### 2.4.2 GESTIÓN DE DATOS

Todos los datos recopilados se conservarán en bases de datos y toda la información identificable de los participantes, como su nombre y domicilio, tendrá asignada una clave de identificación asignada de forma aleatoria y con garantía de anonimato. La ubicación y los requisitos de seguridad de la base de datos dependerán de la normativa nacional, y por tanto se determinará de forma individualizada en cada estudio concreto. Se elaborará una copia de la base de datos, protegida por contraseña y sin datos identificables (nombre y domicilio), y se enviará al gerente o gerentes de datos designados para el correspondiente análisis estadístico de los datos.

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

Los resultados de las pruebas analíticas deben comunicarse a los participantes o a su prestador de atención primaria.

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

## 2.5 RECOGIDA DE MUESTRAS Y PRUEBAS ANALÍTICAS

### 2.5.1 RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DE MUESTRAS

Las principales muestras a obtener en el momento de la incorporación se recogen en el Cuadro 1.

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

En **cada madre**: se obtendrá una muestra de sangre de 7,5 mL durante la visita de incorporación al estudio, en tubos de suero individuales, aplicando los procedimientos normales, y se rotulará con un número codificado de identificación que también se registrará en el cuestionario de la entrevista.

En **cada recién nacido**: se obtendrán diversas muestras biológicas según el algoritmo para recién nacidos de ISARIC/OMS/asociados que se presenta en el apéndice D. Ello incluye también un examen ecográfico de los recién nacidos al nacer.

Cuadro 1: *Lista de muestras biológicas que deben obtenerse de los participantes en el estudio*

	Muestra	Volumen	Recipiente	Momento de obtención	Comentarios
<b>Madre</b>	Sangre	7,5 mL	Tubo seco (suero)	En los 2 días siguientes al nacimiento	Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de sangre entera.
<b>Recién nacido</b>	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	<p>Cuando sea factible, la toma de la muestra de sangre del cordón debe priorizarse respecto a la de sangre periférica.</p> <p>Volumen mínimo necesario: 0,5 mL de sangre entera.</p>

	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.
	Líquido amniótico	Muestra con hisopo de la cabeza o de saliva		Al nacer	

**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.

## 2.5.2 PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

Los análisis de laboratorio se llevarán a cabo en el país del centro de investigación que obtuvo las muestras biológicas o en colaboración con un laboratorio externo colaborador, según sea necesario. Deben separarse de cada muestra por lo menos dos alícuotas, y al menos una de ellas se conservará para análisis futuros. En

el cuadro 2 se enumeran las principales pruebas descritas para la detección y el diagnóstico diferencial de la infección por el ZIKV. Se presentan algoritmos detallados de los análisis de laboratorio en los recién nacidos y en las madres en el apéndice C.

Se analizará la presencia en el suero de anticuerpos contra presuntos agentes patógenos infecciosos, como el virus del dengue, el ZIKV y las bacterias de especies de *Leptospira*. 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
<b>Madre</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>
	Líquido amniótico	Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa en tiempo real	ZIKV, CMV
<b>Recién nacido</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

\* 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.

**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 hemograma completo, el ionograma, las enzimas hepáticas y renales, la proteína reactiva C, etc.

**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.



### 3.0 CRITERIOS DE VALORACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

#### 3.1 CONSIDERACIONES SOBRE EL TAMAÑO MUESTRAL

Los cálculos del tamaño muestral requerido para este estudio se basan en los supuestos relativos al riesgo absoluto y los relativos a la tasa de seroconversión —como sustituto de la exposición al ZIKV— durante el embarazo. Cualquier cálculo del tamaño muestral debe usar pruebas estadísticas bilaterales, con una potencia estadística del 90% y un nivel de significación del 5%.

Cuadro 4: Ejemplo de los cálculos del tamaño muestral en función de la infección por el ZIKV en las madres

Proporción de madres con infección por el ZIKV	Supuestos	Tamaño de la muestra
70%	<ol style="list-style-type: none"> <li>La incidencia de anomalías es mayor en el grupo expuesto (es decir, mujeres con ZIKV+) que en el grupo no expuesto (mujeres con ZIKV-) con una razón de posibilidades de al menos 3.</li> <li>La prevalencia de anomalías congénitas y del desarrollo en el grupo no expuesto es de al menos 1%.</li> <li>La tasa de pérdidas para el seguimiento es del 10% o inferior.</li> </ol>	2803 embarazadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>841 con ZIKV-</li> <li>1962 con ZIKV+</li> </ul>
50%		2284 embarazadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>1142 con ZIKV-</li> <li>1142 con ZIKV+</li> </ul>
30%		2581 embarazadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>1807 con ZIKV-</li> <li>774 con ZIKV+</li> </ul>

#### 3.2 VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO

Las siguientes variables de valoración principales corresponden a los objetivos principales del estudio que se han descrito antes. Cualquier variable de valoración secundaria deberá ser definida por el grupo de investigación, según lo determinado por los objetivos secundarios seleccionados.

##### 3.2.1 DEFINICIONES DE CASOS

Definiciones de los casos en la orientación provisional de la OMS para las enfermedades producidas por el ZIKV (OMS 12 de febrero del 2016).

##### Caso presunto:

Una persona que consulta por un exantema o por fiebre y al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- artralgia; o
- artritis; o
- conjuntivitis (no purulenta/hiperémica).

##### Caso probable:

Un caso presunto junto con presencia de anticuerpos IgM contra el ZIKV [1] y con una relación epidemiológica [2]

[1] Sin signos de infección por otros flavivirus.



[2] El contacto con un caso confirmado, o los antecedentes de residencia o viaje a un área con transmisión local del ZIKV en las dos semanas previas a la aparición de los síntomas.

#### Caso confirmado:

- Una persona con una confirmación de laboratorio de una infección por el ZIKV reciente:
- presencia del ARN del ZIKV o de antígeno en el suero u otras muestras (por ejemplo, saliva, tejidos, orina, sangre entera); o
- anticuerpo IgM contra el ZIKV positivo y TNRP90 para el ZIKV con un título  $\geq 20$  y una razón de títulos de TNRP90 para el ZIKV  $\geq 4$  en comparación con otros flavivirus; si se han descartado otros flavivirus.

Observación: Pueden usarse otras clasificaciones adicionales pero deben haberse definido claramente.

### 3.3 VARIABLES DE VALORACIÓN PRINCIPALES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las pruebas estadísticas se usarán, según corresponda, para evaluar las diferencias estadísticas y para describir los intervalos de confianza del 95% para el análisis de las diferencias estadísticas existentes en la incidencia de cada posible resultado del embarazo, así como la incidencia y la variedad de defectos congénitos que se observen en los lactantes nacidos de madres con infección por el ZIKV y los de madres sin infección por el ZIKV.

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

Objetivo	Resultados	Análisis estadístico
Identificar, describir y cuantificar el espectro de manifestaciones congénitas, incluida la microcefalia, en los recién nacidos vivos de madres con y sin infección por el ZIKV.	Características demográficas de los recién nacidos con manifestaciones congénitas, así como de sus madres (número de expuestas y no expuestas; mediana de edad, sexo, área de la residencia).  Espectro clínico: microcefalia, desproporciones faciales craneales, disfagia, morbilidad/mortalidad por calcificaciones, peso al nacer, signos vitales, reflejos neurológicos, espasticidad y tono muscular, discapacidad auditiva/visual, epilepsia y crisis convulsivas, parálisis cerebral, contracturas, hospitalización y características de imaginología del sistema nervioso central (SNC), etc.	Presentar la epidemiología descriptiva de cada característica demográfica y de cada manifestación (media/mediana, desviación estándar, etc.).
Comparar la incidencia posnatal de las anomalías del desarrollo y los resultados en los recién nacidos de mujeres con infección por el ZIKV y los de mujeres sin infección por el ZIKV.	Número total de anomalías del desarrollo y otros resultados aparecidos en el curso del estudio en lactantes nacidos de madres con infección y si infección por el ZIKV.	Razón de posibilidades de la aparición de anomalías del desarrollo y otros resultados en los lactantes nacidos de mujeres con ZIKV+ frente a los de mujeres con ZIKV-.

Evaluar el pronóstico de los lactantes nacidos con microcefalia y otras anomalías congénitas asociadas con la infección de la madre por el ZIKV.	Descripción de la trayectoria del desarrollo en los lactantes nacidos con microcefalia y otras anomalías congénitas en el grupo expuesto al ZIKV.	Presentar la epidemiología descriptiva de cada resultado (media/mediana, desviación estándar, etc.).
Calcular el riesgo de padecer anomalías u otros resultados en los fetos o recién nacidos de las mujeres infectadas por el ZIKV en comparación con el de los nacidos de mujeres no infectadas por el ZIKV.	Número total de casos de microcefalia y otras anomalías congénitas asociadas con el ZIKV a lo largo de todo el curso del estudio, incluidos los aparecidos al nacer o antes del nacimiento.	Razón de posibilidades del total de anomalías y otros resultados en los lactantes de mujeres con ZIKV+ frente a los de mujeres con ZIKV-.

Comentario: Por lo que respecta a la primera variable de valoración, se presenta a continuación un cuadro ilustrativo que sirve de guía para la notificación estandarizada de los resultados.

Anomalía en el lactante	Toda la cohorte	Positividad para el ZIKV (madre— confirmación de laboratorio)	Negatividad para el ZIKV
Microcefalia			
Desproporción facial			
Deficiencias de capacidad auditiva o visual			
Disfagia			
Calcificaciones: imaginología del SNC			
Peso bajo al nacer			
Epilepsia y crisis convulsivas			
Espasticidad y tono muscular			
Reflejos neurológicos			
Parálisis cerebral			
Hospitalización			

Comentario: Las anomalías pueden ser actualizadas como resultado de la publicación de nuevos estudios de casos y controles. En futuros estudios de cohorte podrá desearse investigar también la calidad de vida, la interacción con el lactante, las repercusiones sociales en las madres, etc.

## 4.0 PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los informes de resultados de este estudio deben elaborarse siguiendo la lista de verificación para estudios de cohortes 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 lactantes incorporados 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, incluidos los métodos de incorporación de participantes, el planteamiento para determinar la infección por el ZIKV, los métodos 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

El presente protocolo aborda cuestiones específicas en relación con la posible asociación entre la infección por el ZIKV y diversas anomalías congénitas en el feto. Cabe la posibilidad, no obstante, de investigar otros aspectos de la infección por el ZIKV durante el embarazo según el contexto del estudio. Por consiguiente, puede plantearse la posibilidad de llevar a cabo otros estudios complementarios en combinación con este protocolo.

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

## 6.0 AGRADECIMIENTOS

Han sido muchas las personas implicadas en la creación y revisión de este protocolo: María 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 Vallenas (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*.

CDC, U. (2016). "CDC Concludes Zika Causes Microcephaly and Other Birth Defects." Acceso el miércoles 13 de abril del 2016, en <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0413-zika-microcephaly.html>.

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." *Virology* **10**: 311.

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

Jones, J., A. Lopez y M. Wilson (2003). "Congenital toxoplasmosis." *Am Fam Physician* **67**(10): 2131-2138.

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.

Naing, Z. W., G. M. Scott, A. Shand, S. T. Hamilton, W. J. van Zuylen, J. Basha, B. Hall, M. E. Craig y W. D. Rawlinson (2016). "Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention." Aust N Z J Obstet Gynaecol **56**(1): 9-18.

Rasmussen, S. A., D. J. Jamieson, M. A. Honein y L. R. Petersen (2016). "Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality." N Engl J Med.

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.

Townsend, C. L., M. Forsgren, K. Ahlfors, S. A. Ivarsson, P. A. Tookey y C. S. Peckham (2013). "Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom." Clin Infect Dis **56**(9): 1232-1239.

Yazigi, A., A. E. De Pecoulas, C. Vauloup-Fellous, L. Grangeot-Keros, J. M. Ayoubi y O. Picone (2016). "Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature." J Matern Fetal Neonatal Med: 1-5.

## 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: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO FUNDAMENTADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

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 una cohorte de recién nacidos de madres con y sin infección por el virus del Zika para evaluar el riesgo de resultados adversos del 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. Tómese el tiempo necesario para reflexionar y considerar su posible participación en esta investigación y coméntelo 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 completamente 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 perjuicio. 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.

El seguimiento de su bebé hasta la edad de 2 años nos brinda la oportunidad de ampliar nuestro conocimiento de los efectos de la infección por el virus del Zika durante el embarazo y sus consecuencias para el lactante. Es por ello que deseamos recopilar información sobre su embarazo y sobre su hijo.

Los objetivos de esta investigación son:

- Identificar, describir y cuantificar el espectro de manifestaciones congénitas, incluida la microcefalia, en los recién nacidos vivos de mujeres infectadas y mujeres no infectadas por el ZIKV.
- Comparar la incidencia posnatal de anomalías del desarrollo y otros resultados en recién nacidos vivos de mujeres infectadas y mujeres no infectadas por el ZIKV.
- Evaluar el pronóstico de los niños nacidos con microcefalia y otras anomalías congénitas asociadas con la infección de la madre por el ZIKV.
- Calcular el riesgo de que se produzcan anomalías u otros resultados en los fetos o los recién nacidos de mujeres infectadas por el ZIKV en comparación con el existente en los recién nacidos de mujeres no infectadas por 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

El bebé será objeto de un seguimiento en 7 ocasiones: justo después del nacimiento (en los primeros días de vida) y a los 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses de edad. En todas estas ocasiones, el examen del niño y la recogida de información se realizarán según las normas médicas existentes para el seguimiento de lactantes nacidos de madres expuestas al virus del Zika durante el embarazo. No se le aplicará a usted ni al bebé ninguna intervención ni procedimiento invasivo que no estén diseñados para el objetivo de este estudio.

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). 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 o de líquido cefalorraquídeo, pero la obtención de LCR solamente se realizará si ello forma parte de la asistencia normal recomendada por su médico.

Durante las visitas de seguimiento, evaluaremos las capacidades que vaya alcanzando el niño (por ejemplo, movimiento, lenguaje) así como su desarrollo neurológico y sensorial. También se realizará un tamizaje de la capacidad auditiva y visual del niño en las visitas de seguimiento, según las recomendaciones existentes para los lactantes que pueden haber estado expuestos al virus del Zika durante el embarazo. En las visitas de seguimiento se realizarán otros exámenes, como los de imaginología o análisis de laboratorio, únicamente si hay una indicación médica para ello o si corresponden a la norma habitual de asistencia en el lugar en el que se realice el estudio.

Su participación y la de su bebé en esta investigación transcurrirán desde el momento de la inclusión hasta que el niño tenga 2 años de edad.

## **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 una cohorte de recién nacidos de madres con y sin infección por el virus del Zika para evaluar el riesgo de resultados adversos del embarazo**

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

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

- He tenido tiempo suficiente para reflexionar sobre las implicaciones que tiene mi participación en este estudio de investigación médica.
- Estoy de acuerdo en permitir que los investigadores del estudio tengan acceso a mis expedientes médicos pasados y actuales.
- Entiendo que mis muestras pueden tener que ser objeto de pruebas genéticas, en el caso de que deba investigarse el papel que desempeña la genética en determinar la gravedad de la infección por el virus del Zika.

## CONSENTIMIENTO 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</b> (menor de edad)	
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. Confirmo que ha dado el consentimiento libremente.	
APELLIDO, Nombre de pila:	Fecha: Firma:
<b>Investigador</b>	
He leído con exactitud o he presenciado la lectura exacta del documento de asentimiento al posible participante y este ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que ha asentido libremente.	
APELLIDO, Nombre de pila: Número de contacto:	Fecha: 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:

- ISARIC (Consortio Internacional de Infecciones Emergentes e Infecciones Respiratorias Agudas y Graves).
- Centro de Investigación Clínica 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'.
- Consorcio Internacional de Investigación sobre la Evaluación, el Control y la Vigilancia del Riesgo del Dengue (IDAMS).

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

Este cuestionario se ha diseñado para recoger la cantidad mínima de datos necesarios para abordar los objetivos principales del estudio de cohorte normalizado de mujeres embarazadas. Pueden agregarse otras preguntas al cuestionario, 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 () 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: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nombre del 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)
_	_	_ _ _ _	_ _	_ _ _ _	_ _

## COMPROBACIÓN DE LA ADMISIBILIDAD

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Sí	No
Recién nacido de madre con confirmación de ZIKV+	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recién nacido de madre con sospecha de ZIKV+	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recién nacido de madre con ZIKV-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Sí	No
Madre/tutor que no puede o no quiere dar el consentimiento fundamentado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niño con una 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.

Fecha de la inclusión:	____/____/____
Número de días después del nacimiento:	
Nombre del centro/hospital:	
Ciudad/pueblo de residencia de la madre o del hospital:	
Estado:	
País:	

**Este cuaderno de recogida de datos consta de dos partes:**

**Parte 1:** A rellenar en el momento de la inclusión del recién nacido en el estudio (en el plazo de 1 semana tras el nacimiento) y consta de preguntas relacionadas con:

1a. El parto y la información relativa a la madre.

1b. Información relativa al estado inicial del recién nacido (datos demográficos, exámenes clínicos y análisis de laboratorio).

**Parte 2:** Formularios específicos a rellenar durante cada visita de seguimiento entre 1 semana y 2 años después del nacimiento del niño.

Comentario: El protocolo normalizado incluye los formularios de seguimiento hasta los 2 años, pero puede adaptarse para el seguimiento más allá de los 2 años de edad.

## PARTE 1A: INFORMACIÓN SOBRE EL EMBARAZO Y DATOS INICIALES DE LA MADRE

A rellenar en el plazo de 1 semana tras el nacimiento, a poder ser el mismo día del nacimiento.

Comentario: La parte 1A solamente debe rellenarse en las madres que no hayan participado en un estudio longitudinal prospectivo de una cohorte de mujeres y recién nacidos expuestos al virus del Zika en el transcurso del embarazo. Se recomienda que la aplicación de este protocolo vaya precedida de la de un estudio de cohorte de mujeres embarazadas expuestas al ZIKV.

### 1.0 PARTO

<b>Fecha del parto (DD/MM/AAAA):</b>	____/____/____
<b>En caso de embarazo múltiple, orden de nacimiento del recién nacido:</b>	
<b>Edad de gestación en el momento del nacimiento:</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 Prematura de membranas:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Lugar del parto:</b>	<input type="checkbox"/> Hogar <input type="checkbox"/> Establecimiento de salud <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 <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>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

<b>Peso de la placenta:</b>	_____ (Unidades utilizadas = ____)
<b>Anomalías placentarias:</b> - En caso afirmativo, especifique:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Complicaciones intraparto:</b> - En caso afirmativo, especifique:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Complicaciones posparto:</b> - En caso afirmativo, especifique:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

## 2.0 DATOS DEMOGRÁFICOS MATERNOS

<b>Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA)</b>	___/___/_____
<b>Área de residencia durante el embarazo</b>	
<b>Idioma materno</b>	(Agregar las casillas aquí)
<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).
<b>Ingresos familiares:</b>	(Agregar las casillas que correspondan para los intervalos de valores apropiados para el país en el que se está realizando el estudio).
<b>Situación socioeconómica:</b> Comentario: Las siguientes preguntas se usan generalmente en encuestas demográficas y de salud (EDS). Tipo de revestimiento para el suelo: Tipo de techado: Material de la pared: Abastecimiento de agua:	 _____ _____ _____ _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

Instalaciones sanitarias:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Electricidad:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Radio:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Televisión:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Refrigerador:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Vigilancia:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Tipo de vehículo:	_____
Al menos cinco muebles:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
–Mesa	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
–Silla	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
–Sofá	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
–Cama	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
–Armario	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
–Alacena	_____
Personas por dormitorio:	_____
Propiedad y tamaño de la tierra de cultivo:	_____
Propiedad de animales domésticos por tipo y número:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Servicio doméstico:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Teléfono (fijo y celular):	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Combustible para cocinar:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Cuenta bancaria:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
Ventanas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
–Con postigos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
–Con cristales	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
–Con pantallas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
–Con cortinas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

### 3.0 INFORMACIÓN SOBRE EL MODO DE VIDA DURANTE EL EMBARAZO

Las siguientes preguntas tienen como objetivo obtener información sobre el modo de vida mientras la mujer participante está o ha estado embarazada.

Comentario: Esta información es delicada y el grupo de estudio puede optar por recabarla al final del apartado de la parte I.

<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 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

<b>Viajes dentro de su país de origen durante el embarazo:</b> - En caso afirmativo, indique los lugares, junto con las fechas (DD/MM/AAAA—DD/MM/AAAA):	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Viajes fuera de su país de origen durante el embarazo:</b> - En caso afirmativo, indique los lugares, junto con las fechas (DD/MM/AAAA—DD/MM/AAAA):	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

#### 4.0 INFORMACIÓN SOBRE LA EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO

<b>Tipo de residencia durante el embarazo:</b>	<input type="checkbox"/> Departamento <input type="checkbox"/> Casa <input type="checkbox"/> Otros, especifique: _____
<b>Lugar de la residencia durante el embarazo:</b>	<input type="checkbox"/> Ciudad/Urbano <input type="checkbox"/> Campo/Rural <input type="checkbox"/> Otro, especifique: _____

<b>Aire acondicionado en la residencia durante el embarazo:</b> (Marque todas las casillas que proceda).	<input type="checkbox"/> Aire acondicionado local (al menos 1 habitación) <input type="checkbox"/> Ventiladores <input type="checkbox"/> Ninguno
---	--

<b>Protección contra mosquitos</b>	
¿Lleva/ha llevado pantalones largos/mangas largas durante el 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
Durante el embarazo, ¿ha usado un mosquitero mientras dormía durante el día o de noche?	<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/ha usado aceites esenciales para librar su hogar de mosquitos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso afirmativo: <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> A menudo <input type="checkbox"/> Siempre
¿Usa/ha usado 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/ha usado 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/ha usado 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

¿Hay alguien que usted conozca que haya tenido una infección por el virus del Zika durante el período de su embarazo?	¿Acudió esta persona a un consultorio de atención de salud?	(DD/MM/AAAA)
<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>Otros (especifique): _____</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No



## 5.0 ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DE LA MADRE

<b>¿Le han diagnosticado en alguna ocasión lo siguiente?</b>				
<b>Hipertensión:</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
<b>Diabetes:</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
<b>Anemia de células falciformes:</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
<b>Transfusión de sangre:</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
- En caso afirmativo, indique la fecha:		___/___/_____		
<b>Otro antecedente patológico:</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
- En caso afirmativo, especifique:				
<b>Antecedentes quirúrgicos:</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
- En caso afirmativo, especifique:				
<b>Antecedentes obstétricos:</b>	Número de gestaciones ___	Paridad ___	Número de vivos ___	Número de abortos ___
<b>Anomalías genéticas familiares conocidas</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
- En caso afirmativo, especifique:				
<b>Recién nacidos con anomalías congénitas</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
- En caso afirmativo, especifique:				
<b>Perímetro craneal de la embarazada:</b>		_____ cm <input type="checkbox"/> Desconocido		

## 6.0 ANÁLISIS DE LABORATORIO DE LA MADRE

		<b>Fecha del análisis: (DD/MM/AAAA)</b>
<b>Virus del Zika</b>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
- Si es positivo, especifique el análisis:	_____	
<b>Virus del dengue</b>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
- Si es positivo, especifique el análisis:	_____	

<b>Virus de la fiebre amarilla</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
<b>Virus del Nilo Occidental</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
<b>Virus del chikunguña</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
<b>Toxoplasmosis</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
<b>Rubéola</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
<b>Citomegalovirus</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
<b>Virus del herpes simple</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
<b>Sífilis</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
<b>VIH</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
<b>Virus de la diarrea vírica bovina</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	
<b>Otros (especifique): _____</b> - Si es positivo, especifique el análisis: _____	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> No analizado	

## PARTE 1B: DATOS INICIALES DEL RECIÉN NACIDO

A rellenar en el plazo de 1 semana tras el nacimiento.

### 1.0 EVALUACIÓN CLÍNICA DEL RECIÉN NACIDO

#### 1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS DEL RECIÉN NACIDO

<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): _____

#### 1.2 MEDICIONES FÍSICAS DE RECIÉN NACIDO

<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) (Lo ideal es el promedio de 3 mediciones)	_____ (cm)	<input type="checkbox"/> Desconocido

#### 1.3 SIGNOS VITALES DE RECIÉN NACIDO EN EL DÍA 0 (≤ 24 HORAS DESPUÉS DEL PARTO)

<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
<b>Parálisis</b> - En caso afirmativo, descríbala:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Generalizada <input type="checkbox"/> Ascendente
<b>Hipotonía (flacidez):</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

<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, descríbalas:</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 por ejemplo, movimientos de retorcimiento</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>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> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido</p>

<p>- En caso afirmativo, indique la fecha de aparición (DD/MM/AAAA):</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

#### 1.4 ANOMALÍAS NEONATALES PRESENTES EN EL EXAMEN DEL DÍA 0 (≤ 24 HORAS DESPUÉS DEL PARTO)

<p><b>Fontanela anterior</b></p> <p>- En caso afirmativo, abombada, hundida o grande:</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<p><b>Fontanela posterior</b></p> <p>- En caso afirmativo, abombada, hundida o grande:</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<p><b>Dismorfia facial</b></p> <p>- En caso afirmativo, descríbala:</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

<b>Labio leporino/fisura palatina</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Anomalías oculares</b>  - En caso afirmativo, descríbalas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido  _____
<b>Anomalías de las orejas</b>	<input type="checkbox"/> Anotia/microtia <input type="checkbox"/> Otra (descríbala): _____ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Hematoma cefálico</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Hemorragia subaponeurótica epicraneal</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Craneosinostosis</b> - Si la hay, especifique/describa:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Exceso de piel craneal</b> - Si la hay, especifique/describa:	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente  _____
<b>Occipucio prominente</b>	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
<b>Características del síndrome de Down</b> - Si las hay, especifíquelas/descríbalas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Anomalías congénitas del tubo neural, por ejemplo, espina bífida, meningocele</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Hemangiomas</b>	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Facial <input type="checkbox"/> Resto de cuerpo
<b>Anomalías congénitas cardíacas</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

- En caso afirmativo, especifíquelas:	_____
<b>Gastrosquisis</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Onfalocele</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Hernia umbilical</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Anomalías de las manos</b>	<input type="checkbox"/> Clinodactilia <input type="checkbox"/> Falta de dedos <input type="checkbox"/> Otra (especifique): _____ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Anomalías de los pies</b>	<input type="checkbox"/> Dedos del pie separados <input type="checkbox"/> Pie zambo <input type="checkbox"/> Otra (especifique): _____ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Anomalías de las extremidades superiores o inferiores</b> - En caso afirmativo, especifique/describa la(s) extremidad(es) afectada(s):	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Otras anomalías relevantes</b> - En caso afirmativo, descríbalas todas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

## EXÁMENES AUDITIVOS Y VISUALES

(En caso de anomalía, descríbala y adjunte imágenes o un informe) del recién nacido.

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, especifique la prueba usada:</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No evaluado	
--	---	--

## 2.0 IMAGINOLOGÍA DEL RECIÉN NACIDO

(En caso de anomalía, descríbala y adjunte imágenes o un informe) del recién nacido.

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

## 3.0 ANÁLISIS DE LABORATORIO DEL RECIÉN NACIDO

### 3.1 HEMATOLOGÍA Y PRUEBAS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA DEL RECIÉN NACIDO

Fecha de obtención de la muestra (DD/MM/AAAA): \_\_/\_\_/20 \_\_

Análisis	Valor	Especifique las unidades
<b>Proteína C reactiva</b>		mg/L otra: _____
<b>Velocidad de sedimentación globular</b>		mm otra: _____

<b>Procalcitonina</b>		ng/mL	otra: _____
<b>Hemoglobina</b>		g/L      g/dL	otra: _____
<b>Hematocrito</b>		%	otra: _____
<b>Conteo de leucocitos</b>		$\times 10^9/L$ $\times 10^3/\mu L$	otra: _____
<b>Neutrófilos</b>		$10^3/mm^3$ %	otra: _____
<b>Linfocitos</b>		$10^3/mm^3$ %	otra: _____
<b>Monocitos</b>		$10^3/mm^3$ %	otra: _____
<b>Eosinófilos</b>		$10^3/mm^3$ %	otra: _____
<b>Basófilos</b>		$10^3/mm^3$ %	otra: _____
<b>VCM</b>		$\mu m^3$	otra: _____
<b>Número de hematíes</b>		$\times 10^9/L$ o $\times 10^3/\mu L$	otra: _____
<b>Plaquetas</b>		$\times 10^9/L$ o $\times 10^3/\mu L$	otra: _____
<b>TTPA</b>		segundos	
<b>TP (segundos)</b>		segundos	
<b>Nitrógeno de urea</b>		mmol/L    mg/dL	otra: _____
<b>Albúmina</b>		g/L	otra: _____
<b>Sodio</b>		mEq/L	otra: _____
<b>Potasio</b>		mEq/L	otra: _____
<b>Calcio</b>		mmol/L	otra: _____
<b>Fosfato</b>		mg/dL	otra: _____
<b>Magnesio</b>		mmol/L	otra: _____
<b>Proteínas totales</b>		g/dL	otra: _____
<b>Creatinina</b>		$\mu mol/L$ mg/dL	otra: _____
<b>Glucosa</b>		mmol/L    mg/dL	otra: _____
<b>Amilasa</b>		U/L	otra: _____
<b>Bilirrubina</b>		$\mu mol/L$ mg/dL	otra: _____
<b>AST/SGOT</b>		U/L	otra: _____
<b>ALT/SGPT</b>		U/L	otra: _____
<b>ALP</b>		U/L	otra: _____
<b>GGT</b>		U/L	otra: _____
<b>Creatina-cinasa</b>		U/L	otra: _____
<b>Otros parámetros bioquímicos (específíquelos):</b>		Unidad: _____	
<b>Otros parámetros bioquímicos (específíquelos):</b>		Unidad: _____	
<b>Resultados de frotis de sangre</b> - En caso afirmativo, describa los resultados:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Desconocido		

### 3.2 MUESTRA DE LCR

(Si se dispone de ella como parte de la asistencia clínica) del recién nacido.

Fecha de la punción lumbar (DD/MM/AAAA): \_\_\_/\_\_\_/20 \_\_\_  No realizada

<b>Aspecto del LCR</b>	<input type="checkbox"/> Claro e incoloro <input type="checkbox"/> Turbio <input type="checkbox"/> Manchado de sangre <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Tinción de Gram</b>	<input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> No realizada

Análisis	Valor	Unidades	Otras unidades
Glucosa en el LCR		mmol/L	
Glucosa plasmática en el momento de la punción lumbar*		mmol/L	
Conteo de leucocitos en el LCR		por mm <sup>3</sup>	
Porcentaje de linfocitos en el conteo de leucocitos		%	
Porcentaje de neutrófilos en el conteo de leucocitos		%	
Número de hematíes en el LCR		por mm <sup>3</sup>	
Proteína en el LCR		mg/dL	

\* Debe determinarse en un plazo de 4 horas respecto a la punción lumbar. Si no se ha solicitado al laboratorio un análisis de la glucosa plasmática, se registra la glucemia en sangre capilar.

### 3.3 PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN EL RECIÉN NACIDO

Análisis		Fecha del análisis (DD/MM/AAAA)	Resultado
<b>RT-PCR del Zika:</b> - Sangre - Orina - Placenta	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<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>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>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 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 1 RELLENADA POR

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

### PARTE 2A: VISITA DE SEGUIMIENTO DEL LACTANTE: 1 MES

Número de identificación del lactante: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

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

Peso: \_\_\_\_\_ g

Altura: \_\_\_\_\_ cm

Perímetro craneal: \_\_\_\_\_ cm

Tamizaje		Fecha (DD/MM/AAAA)	Resultado
<b>Fenilcetonuria:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	___/___/___	
<b>Hipotiroidismo:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	___/___/___	
<b>Hiperplasia suprarrenal congénita:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	___/___/___	

Neurodesarrollo:

<b>Apnea</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Crisis convulsivas</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Filmación</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>EEG (adjunte los resultados)</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Otras anomalías</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido

<b>Signos del desarrollo sensitivo</b>	
En caso de anomalía, especifíquela:	

### EXÁMENES AUDITIVOS Y VISUALES

<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>	<b>En caso de anomalía, descríbala:</b>
<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, especifique la prueba usada:</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No evaluado	

### PARTE 2B: IMAGINOLOGÍA (1 MES)

#### IMAGINOLOGÍA

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

<b>Técnicas de neuroimagen</b>	<b>Resultados</b>	<b>En caso de anomalía, resuma los resultados clave del informe:</b>			<b>Se adjuntan imágenes</b>	<b>Se adjunta informe</b>
		<b>Tipo de imagen</b>	<b>Localización</b>	<b>Tamaño</b>		
<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"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

	<input type="checkbox"/> No realizado					
<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

**PARTE 2 RELLENADA POR**

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



### PARTE 3A: VISITA DE SEGUIMIENTO DEL LACTANTE: 3 MESES

Número de identificación del lactante: \_\_\_\_\_

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

Peso: \_\_\_\_\_ g

Altura: \_\_\_\_\_ cm

Perímetro craneal: \_\_\_\_\_ cm

Tamizaje		Fecha (DD/MM/AAAA)	Resultado
<b>Fenilcetonuria:</b>  (si no se ha determinado en la visita realizada al cabo de 1 mes)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	____/____/____	
<b>Hipotiroidismo:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	____/____/____	
<b>Hiperplasia suprarrenal congénita:</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	____/____/____	

Capacidades adquiridas:	
Sujeta objetos cuando se le dan	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Puede mantenerse sentado y sostener la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Estado tumbado boca abajo, levanta la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anomalías</b> - En caso afirmativo, especifíquelas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No  _____

<b>Neurodesarrollo:</b>	
<b>Apnea</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Crisis convulsivas</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Filmación</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>EEG (adjunte los resultados)</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anomalías</b> En caso afirmativo, especifíquelas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No  _____

<b>Signos del desarrollo sensorial:</b>	
<b>Si hay anomalías, especifíquelas:</b>	

### 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, especifique la prueba usada:</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No evaluado	

### PARTE 3B: IMAGINOLOGÍA (3 MESES)

#### IMAGINOLOGÍA

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

Técnicas de neuroimagen	Resultados	En caso de anomalía, resume 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				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No



	realizado					
<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

**PARTE 3 RELLENADA POR**

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

## PARTE 4A: VISITA DE SEGUIMIENTO DEL LACTANTE: 6 MESES

Número de identificación del lactante: \_\_\_\_\_

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

Peso: \_\_\_\_\_ g

Altura: \_\_\_\_\_ cm

Perímetro craneal: \_\_\_\_\_ cm

Tamizaje		Fecha (DD/MM/AAAA)	Resultado
Fenilcetonuria:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	____/____/____	
Hipotiroidismo:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	____/____/____	
Hiperplasia suprarrenal congénita:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	____/____/____	

Capacidades adquiridas:	
Sujeta objetos cuando se le dan	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Sujeta objetos por sí mismo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Puede mantenerse sentado y sostener la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Estado tumbado boca abajo, levanta la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Muestra un dedo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Se sienta con ayuda	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Se sienta sin ayuda	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Gatea sobre el vientre	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Gatea a cuatro patas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Reacciona al oír su nombre	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Farfulla	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Otras anomalías - En caso afirmativo, especifíquelas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____

<b>Neurodesarrollo:</b>	
<b>Dificultad para tragar</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Traga "por la vía equivocada"</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome piramidal espástico de los miembros superiores</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome piramidal espástico de los miembros inferiores</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Daños de los pares craneales</b> - En caso afirmativo, descríbalos:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____
<b>Movimientos mal coordinados</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Temblores de mioclonía</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Epilepsia</b> - En caso afirmativo, fecha del comienzo de la epilepsia: - En caso afirmativo, tipo de crisis convulsivas:  - En caso afirmativo, tratamiento antiepiléptico:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____ <input type="checkbox"/> Generalizada <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Neonatal <input type="checkbox"/> Síndrome de West <input type="checkbox"/> Lennox <input type="checkbox"/> Febril  <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Filmación</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>EEG (adjunte los resultados)</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anomalías</b> En caso afirmativo, especifique:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____

<b>Signos del desarrollo sensorial:</b>	
<b>Si hay anomalías, especifíquelas:</b>	

## PARTE 4B: EXÁMENES CLÍNICOS E IMAGINOLOGÍA (6 MESES)

## EXÁMENES AUDITIVOS Y VISUALES

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

## IMAGINOLOGÍA

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

Técnicas de neuroimagen	Resultados	En caso de anomalía, resume los resultados clave del informe:			Se adjuntan imágenes	Se adjunta informe
		Tipo de imagen	Localización	Tamaño		
Ecografía craneal	<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
Tomografía computarizada	<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
RM	<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
Otra (especifique el tipo de exploración):	<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

## PARTE 4 RELLENADA POR

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

## PARTE 5A: VISITA DE SEGUIMIENTO DEL LACTANTE: 12 MESES

Número de identificación del lactante: \_\_\_\_\_

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

Peso: \_\_\_\_\_ g

Altura: \_\_\_\_\_ cm

Perímetro craneal: \_\_\_\_\_ cm

Capacidades adquiridas:	
Sujeta objetos cuando se le dan	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Sujeta objetos por sí mismo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Puede mantenerse sentado y sostener la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Estado tumbado boca abajo, levanta la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Muestra un dedo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Presiona un dedo con el pulgar	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Tira objetos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Da objetos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Pone un cubo en una caja	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Se sienta con ayuda	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Se sienta sin ayuda	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Gatea sobre el vientre	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Gatea a cuatro patas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Camina	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Levanta los brazos para que le tomen en brazos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Repite una sílaba	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Repite una palabra	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

<b>Reacciona al oír su nombre</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Comprende una instrucción sencilla</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Come solo con una cuchara</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anomalías</b> - En caso afirmativo, especifíquelas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____

<b>Neurodesarrollo:</b>	
<b>Hiperactividad</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Agresividad</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome piramidal espástico de los miembros superiores</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome piramidal espástico de los miembros inferiores</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Ataxia</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome suprabulbar</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Dismetría</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Distonía</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Apraxia oculomotora</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Coreatetosis</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Daños de los pares craneales</b> - En caso afirmativo, descríbalos:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____
<b>Epilepsia</b> - En caso afirmativo, fecha del comienzo de la epilepsia: - En caso afirmativo, tipo de crisis convulsivas:  - En caso afirmativo, tratamiento antiepiléptico:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____  <input type="checkbox"/> Generalizada <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Neonatal <input type="checkbox"/> Síndrome de West <input type="checkbox"/> Lennox <input type="checkbox"/> Febril  <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Filmación</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>EEG (adjunte los resultados)</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anormalidades</b> En caso afirmativo, especifique:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____

<b>Signos del desarrollo sensorial:</b>	
<b>Reacciona a un ruido</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Sigue un objeto con la mirada</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Si hay anomalías, especifíquelas:</b>	

## PARTE 5B: EXÁMENES CLÍNICOS E IMAGINOLOGÍA (9 MESES)

### EXAMEN AUDITIVO Y VISUAL

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, especifique la prueba usada:</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No evaluado	

### IMAGINOLOGÍA

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

Técnicas de neuroimagen	Resultados	En caso de anomalía, resume 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"/> Sí	<input type="checkbox"/> Sí

	<input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No realizado				<input type="checkbox"/> No	<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

## PARTE 5 RELLENADA POR

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

## PARTE 6A: VISITA DE SEGUIMIENTO DEL LACTANTE: 12 MESES

Número de identificación del lactante: \_\_\_\_\_

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

Peso: \_\_\_\_\_ g

Altura: \_\_\_\_\_ cm

Perímetro craneal: \_\_\_\_\_ cm

Capacidades adquiridas:	
Sujeta objetos cuando se le dan	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Sujeta objetos por sí mismo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Puede mantenerse sentado y sostener la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Estado tumbado boca abajo, levanta la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Muestra un dedo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Presiona un dedo con el pulgar	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Tira objetos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Da objetos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No



<b>Pone un cubo en una caja</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Se sienta con ayuda</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Se sienta sin ayuda</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Gatea sobre el vientre</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Gatea a cuatro patas</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Camina</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Levanta los brazos para que le tomen en brazos</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Repite una sílaba</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Repite una palabra</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Reacciona al oír su nombre</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Comprende una instrucción sencilla</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Come solo con una cuchara</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anomalías</b> - En caso afirmativo, especifíquelas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <hr/>

<b>Neurodesarrollo:</b>	
<b>Hiperactividad</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Agresividad</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome piramidal espástico de los miembros superiores</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome piramidal espástico de los miembros inferiores</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Ataxia</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome suprabulbar</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Dismetría</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Distonía</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Apraxia oculomotora</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Coreatetosis</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Temblores de mioclonía</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Daños de los pares craneales</b> - En caso afirmativo, descríbalos:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____
<b>Epilepsia</b> - En caso afirmativo, fecha del comienzo de la epilepsia: - En caso afirmativo, tipo de crisis convulsivas:  - En caso afirmativo, tratamiento antiepiléptico:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____  <input type="checkbox"/> Generalizada <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Neonatal <input type="checkbox"/> Síndrome de West <input type="checkbox"/> Lennox <input type="checkbox"/> Febril  <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Filmación</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>EEG (adjunte los resultados)</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anomalías</b> En caso afirmativo, especifique:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____

<b>Signos del desarrollo sensorial:</b>	
<b>Reacciona a un ruido</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Sigue un objeto con la mirada</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Si hay anomalías, especifíquelas:</b>	

## PARTE 6B: EXÁMENES CLÍNICOS E IMAGINOLOGÍA (12 MESES)

### EXAMEN AUDITIVO Y VISUAL

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

### 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		
Ecografía craneal	<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
Tomografía computarizada	<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
RM	<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
Otra (especifique el tipo de exploración):	<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

## PARTE 6 RELLENADA POR

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

## PARTE 7A: VISITA DE SEGUIMIENTO DEL LACTANTE: 18 MESES

Número de identificación del lactante: \_\_\_\_\_

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

Peso: \_\_\_\_\_ g

Altura: \_\_\_\_\_ cm

Perímetro craneal: \_\_\_\_\_ cm

Capacidades adquiridas:	
Sujeta objetos cuando se le dan	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Sujeta objetos por sí mismo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Puede mantenerse sentado y sostener la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Estado tumbado boca abajo, levanta la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Muestra un dedo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Presiona un dedo con el pulgar	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Tira objetos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Da objetos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Es capaz de emparejar formas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Imita un movimiento/gesto	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Pone un cubo en una caja	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Se sienta con ayuda	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Se sienta sin ayuda	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Gatea sobre el vientre	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Gatea a cuatro patas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Camina	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Levanta los brazos para que le tomen en brazos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Repite una sílaba	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Repite una palabra	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Reacciona al oír su nombre	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Comprende una instrucción sencilla	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

<b>Identifica y señala objetos si se le pregunta</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Ayuda cuando se le viste</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Come solo con una cuchara</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anomalías</b> - En caso afirmativo, especifíquelas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____

<b>Neurodesarrollo:</b>	
<b>Hiperactividad</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Agresividad</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome piramidal espástico de los miembros superiores</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome piramidal espástico de los miembros inferiores</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Ataxia</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome suprabulbar</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Dismetría</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Distonía</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Apraxia oculomotora</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Coreatetosis</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Temblores de mioclonía</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Daños de los pares craneales</b> - En caso afirmativo, descríbalos:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____
<b>Epilepsia</b> - En caso afirmativo, fecha del comienzo de la epilepsia: - En caso afirmativo, tipo de crisis convulsivas:  - En caso afirmativo, tratamiento antiepiléptico:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____  <input type="checkbox"/> Generalizada <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Neonatal <input type="checkbox"/> Síndrome de West <input type="checkbox"/> Lennox <input type="checkbox"/> Febril  <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Filmación</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>EEG (adjunte los resultados)</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anormalidades</b> En caso afirmativo, especifique:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____

<b>Signos del desarrollo sensorial:</b>	
<b>Reacciona a un ruido</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Sigue un objeto con la mirada</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Si hay anomalías, especifíquelas:</b>	

## PARTE 7B: EXÁMENES CLÍNICOS E IMAGINOLOGÍA (18 MESES)

### EXAMEN AUDITIVO Y VISUAL

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, especifique la prueba usada:</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No evaluado	

### 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				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

	realizado					
<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

## PARTE 7 RELLENADA POR

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

## PARTE 8A: VISITA DE SEGUIMIENTO DEL LACTANTE: 24 MESES

Número de identificación del lactante: \_\_\_\_\_

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

Peso: \_\_\_\_\_ g

Altura: \_\_\_\_\_ cm

Perímetro craneal: \_\_\_\_\_ cm

Capacidades adquiridas:	
Sujeta objetos cuando se le dan	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Sujeta objetos por sí mismo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Puede mantenerse sentado y sostener la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Estado tumbado boca abajo, levanta la cabeza	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Muestra un dedo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Presiona un dedo con el pulgar	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Tira objetos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Da objetos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Es capaz de emparejar formas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Imita un movimiento/gesto	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Sujeta un lápiz y hace garabatos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Pone un cubo en una caja	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Se sienta con ayuda	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Se sienta sin ayuda	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

<b>Gatea sobre el vientre</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Gatea a cuatro patas</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Camina</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Corre</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Sube y baja escaleras</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Levanta los brazos para que le tomen en brazos</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Repite una sílaba</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Repite una palabra</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Empareja palabras que van juntas</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Reacciona al oír su nombre</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Comprende una instrucción sencilla</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Identifica y señala objetos si se le pregunta</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Nombra una imagen</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Ayuda cuando se le viste</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Pide ir al baño</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Come solo con una cuchara</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anomalías</b> - En caso afirmativo, especifíquelas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No  _____



<b>Neurodesarrollo:</b>	
<b>Hiperactividad</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Agresividad</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome piramidal espástico de los miembros superiores</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome piramidal espástico de los miembros inferiores</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Ataxia</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Síndrome suprabulbar</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Dismetría</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Distonía</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Apraxia oculomotora</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Coreatetosis</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Temblores de mioclonía</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Daños de los pares craneales</b> - En caso afirmativo, descríbalos:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____
<b>Epilepsia</b> - En caso afirmativo, fecha del comienzo de la epilepsia: - En caso afirmativo, tipo de crisis convulsivas:  - En caso afirmativo, tratamiento antiepiléptico:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____  <input type="checkbox"/> Generalizada <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Neonatal <input type="checkbox"/> Síndrome de West <input type="checkbox"/> Lennox <input type="checkbox"/> Febril  <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Filmación</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>EEG (adjunte los resultados)</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Otras anomalías</b> En caso afirmativo, especifique:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No _____

<b>Signos del desarrollo sensorial:</b>	
<b>Reacciona a un ruido</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Sigue un objeto con la mirada</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Si hay anomalías, especifíquelas:</b>	

## PARTE 8B: EXÁMENES CLÍNICOS E IMAGINOLOGÍA (24 MESES)

### AUDIOVISUAL

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

### 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		
Ecografía craneal	<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
Tomografía computarizada	<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
RM	<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
Otra (especifique el tipo de exploración):	<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

## PARTE 8 RELLENADA 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  
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

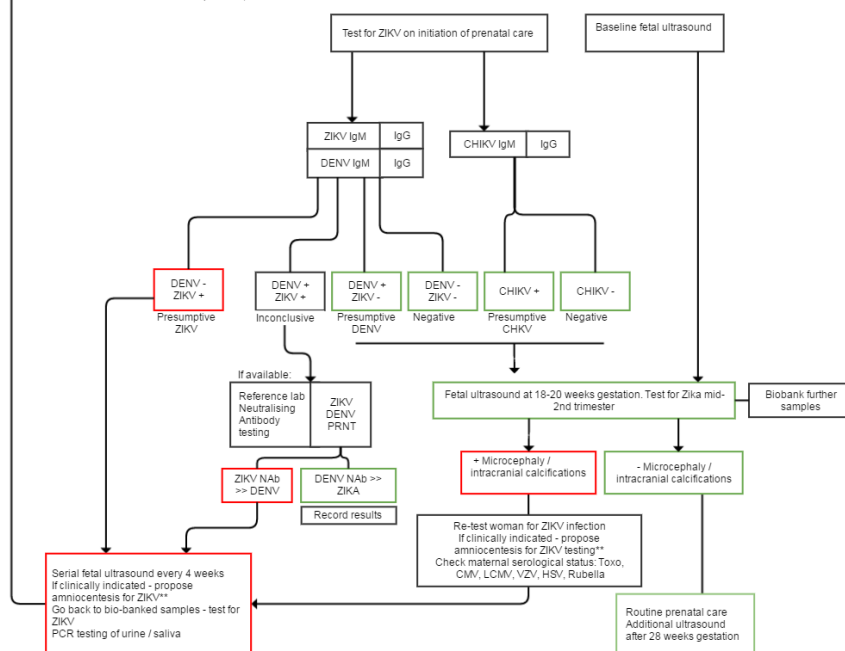
Tier 2: comprehensive sampling set for research study

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.

<sup>†</sup> 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

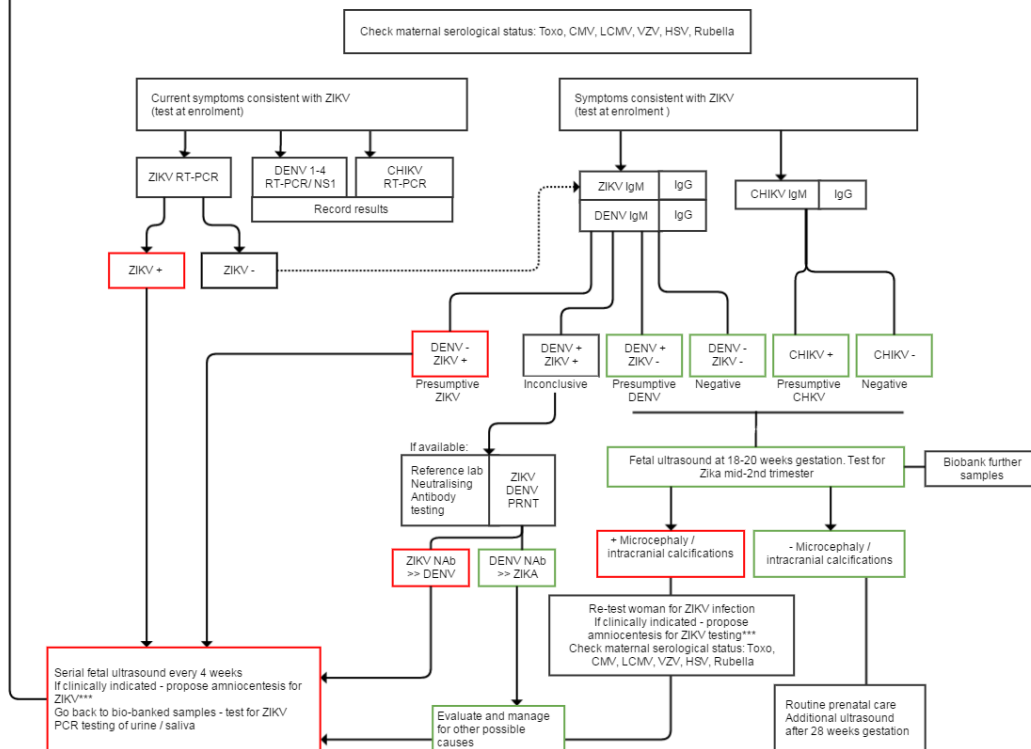
**Pregnant woman living in outbreak area with symptoms consistent with ZIKV infection**  
Sampling algorithm for research purposes

<b>Tier Sampling approach</b>
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 ≤ 7 days; -80°C if > 7 days	0.5ml
1	Serum/Plasma	IgM ELISA	At enrolment Paired samples - ideally sample ≥ 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	≥ 7 days post onset		-20°C ≤ 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 ≤ 7 days; -80°C if > 7 days	1ml
1	Saliva	PCR	Within 30 days post onset	Serial PCR if positive*	-20°C ≤ 7 days; -80°C if > 7 days	Swab; 2ml lysis buffer / Point of care test <sup>h</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 ≤ 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.

<sup>h</sup> 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)



**DRAFT**

Version 5  
6/MAY/2016

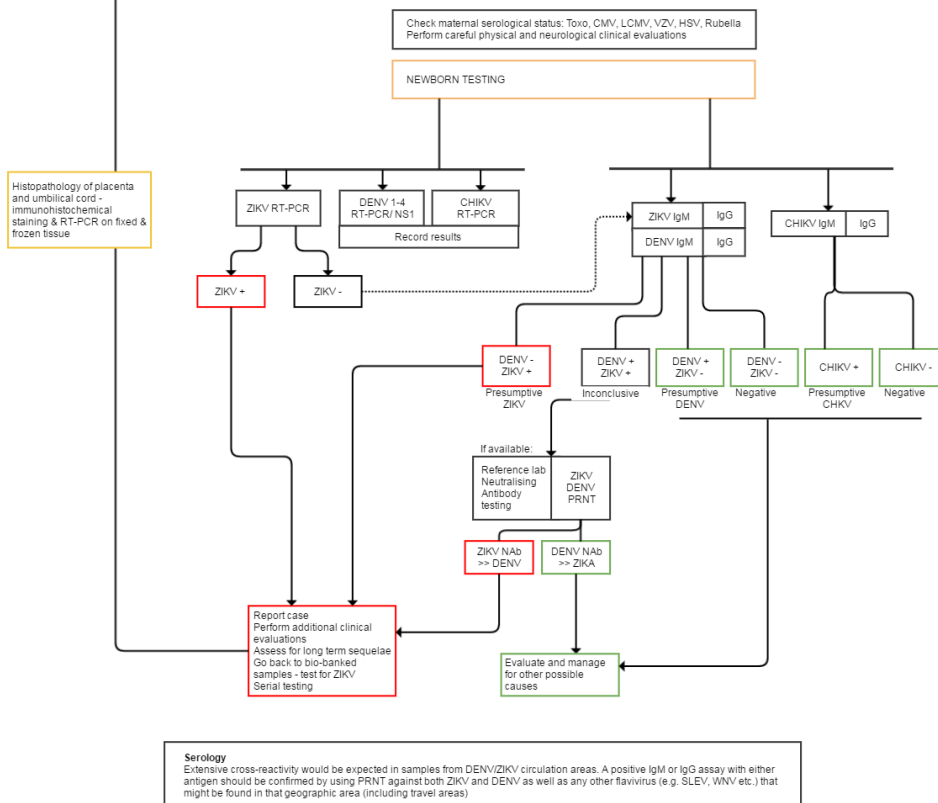
**Sampling Protocol for Newborns with microcephaly and other congenital central nervous system malformations related to Zika**

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*
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.



DRAFT

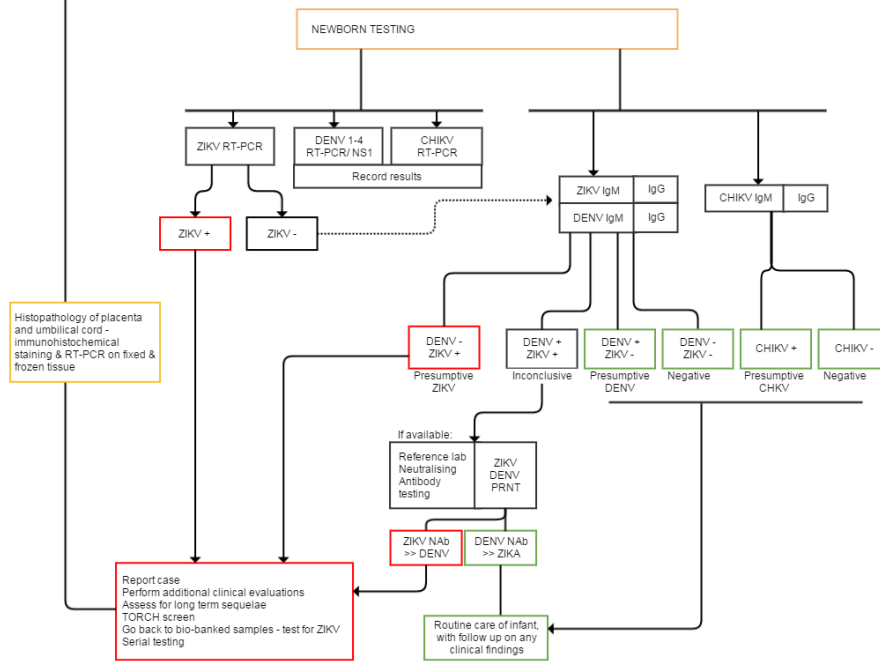
Version 5  
6/MAY/2016

**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*
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



**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)

**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	CCTTCCACAAAGTCCCTATTGC	911-890	
	ZIKV860F FAM	CGGCATACAGCATCAGGTGCATAGGAG	860-886	
<b>pE</b>	ZIKV1086	CCGCTGCCCAACACAAG	1086-1102	(Lanciotti, Kosoy et al. 2008)
	ZIKV1162c	CCACTAACGTTCTTTTGACAGACAT	1162-1139	
	ZIKV1107FAM	AGCCTACCTTGACAAGCAGTCAGACACTCAA	1107-1137	
<b>E</b>	ZIKVENVF	GCTGGDGCRCACACHGGRCT	1538-1558	(Faye, Faye et al. 2008)
	ZIKVENVR	RTCYACYGCCATYTGGRCTG	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	TCCRCTCCYCTYTGGTCTTG	9352-9373	
	Sonda FAM	CTYAGACCAGCTGAAR	9304-9320	