



MERG
Grupo de Pesquisa da Epidemia de Microcefalia

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

INVESTIGACIÓN DE LOS CASOS DE MICROCEFALIA: CASO DE ESTUDIO DE CONTROL

(MICROCEPHALY EPIDEMIC RESEARCH GROUP – MERG)

RECIFE

2015

ÍNDICE

01. OBJETIVO PRIMARIO.....	03
02. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	03
03. CONTEXTO DEL ESTUDIO.....	03
04. METODOLOGÍA.....	03
05. LUGAR Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	04
06. DEFINICIÓN DE CASO.....	04
07. DEFINICIÓN DE LOS CONTROLES.....	05
08. RECLUTAMIENTO DE CASOS Y CONTROLES.....	05
09. GRUPOS DE COMPARACIÓN PARA CASOS MORTINATOS Y CASOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO INTRAUTERINO.....	06
10. RECOPIACIÓN DE INFORMACIONES Y MUESTRAS.....	07
11. INTRODUCCIÓN DE DATOS.....	09
12. PLAN DE ANÁLISIS.....	09
13. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	11
14. PILOTO.....	12
15. EQUIPO RESPONSABLE DE LA PREPARACIÓN DEL PROYECTO.....	12
16. REFERENCIAS.....	13
17. ANEXOS.....	14
ANEXO 1. MATERNIDADES DEL ESTUDIO.....	14
ANEXO 2. CURVA DE FENTON.....	15
ANEXO 3. PROCEDIMIENTO PARA EL RECLUTAMIENTO DE LOS CASOS Y LOS CONTROLES.....	17
ANEXO 4. SELECCIÓN DE LOS CONTROLES EN CASO DE NACIMIENTO GEMELAR.....	20

1. OBJETIVO PRIMARIO

Investigar los factores asociados a la microcefalia.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar la asociación entre posibles factores de riesgo y la microcefalia: infecciones durante el embarazo (zika, chikunguña, dengue, ToRCHeS) y otras, uso de medicamentos (incluso vacunas) durante el embarazo, exposiciones ambientales (incluso larvicidas e insecticidas), radiación, consumo de drogas y alcohol, consanguinidad parental, historia familiar de malformaciones y otros agentes clásicos teratogénicos.
- Explorar si el efecto de los factores identificados varía con la edad gestacional durante la exposición y si hay interacción entre los efectos de dos infecciones y entre infecciones y medicamentos.
- Describir el fenotipo, las características clínicas, de laboratorio y por imágenes de los recién nacidos con microcefalia.
- Identificar las malformaciones congénitas presentes en los casos de microcefalia identificados.

3. CONTEXTO DEL ESTUDIO

En octubre del 2015, el Ministerio de Salud de Brasil identificó un aumento notable de casos de microcefalia en el estado de Pernambuco, en la región Noreste de Brasil. Hasta el 28 de noviembre del 2015, ya se habían reportado 1.248 supuestos casos de microcefalia en 311 municipios de 14 entidades federativas brasileñas. Se registró el número más alto de casos en Pernambuco, con la identificación de 646 supuestos casos de microcefalia a partir del inicio del 2015, seguido de los estados de Paraíba (248 casos) y Río Grande del Norte (79 casos). El 10 de noviembre del 2015, el Ministerio de Salud decretó una emergencia de salud pública de importancia nacional para agilizar las investigaciones.

4. METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Caso de control donde los casos son recién nacidos (RN) con microcefalia y los controles son recién nacidos sin microcefalia.

5. LUGAR Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

El lugar de estudio es la región metropolitana de Recife. Recife (estado de Pernambuco) es una de las capitales más antiguas del Noreste brasileño y se inserta en regiones metropolitanas densas, con niveles elevados de desigualdades¹, una tarjeta postal viva del proceso de urbanización acelerado que ha estado ocurriendo en Brasil en las últimas décadas. Otros centros podrán ser incorporados, en su caso.

La **población del estudio** consiste en recién nacidos de madres que viven en Pernambuco y nacidos en la región metropolitana de Recife en las maternidades incluidas en el estudio.

Maternidades del estudio: se listan las maternidades incluidas en el estudio en el Anexo

1. Durante el estudio piloto y durante la realización del estudio, se monitorizará el reclutamiento y otros hospitales, de otras áreas geográficas, podrán ser incluidos posteriormente, en su caso.

6. DEFINICIÓN DE CASO

Caso: recién nacido (vivo o muerto)² con perímetro cefálico por debajo del límite definido de conformidad con los estándares adecuados a la edad gestacional y al sexo en la curva adecuada. Se medirá el perímetro cefálico en el nacimiento y se confirmará en el examen físico realizado, entre 12 y 24 horas, por un médico neonatólogo participante en la investigación. Se incluirán los recién nacidos con 22 semanas o más de edad gestacional si tienen perímetro cefálico inferior o igual al percentil 3 (dos desviaciones estándares) en la curva de Fenton (Fenton y Kim, 2013), Anexo 2. Los recién nacidos vivos con edad gestacional inferior a 22

¹ Índice de Gini en el 2000: Recife: 0,68; Salvador: 0,66 y São Luís: 0,65. Gobierno de la Ciudad de Recife. Atlas del desarrollo humano en Recife, 2005. <http://www.recife.pe.gov.br/pr/secplanejamento/pnud2006/>.

² Son nacidos vivos todos los recién nacidos, con independencia del peso al nacer y la duración del embarazo, que presenten algún señal de vida (lloro, movimiento respiratorio, latidos del corazón, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos efectivos de los músculos de contracción voluntaria), con o sin corte del cordón umbilical y con o sin desprendimiento de la placenta (**CID-10, OMS**). Son mortinatos todos los nacidos sin señal de vida, si la gestación duró más que 22 semanas o el feto tiene peso corporal superior a 500 gramos o estatura igual o superior a 25 cm (CID 10). Se excluirán los **mortinatos** con menos de 500 gramos de peso y / o edad gestacional inferior a 22 semanas que se consideran abortos (**CID 10**).

semanas se incluirán si tienen perímetro cefálico inferior o igual al percentil 5, de conformidad con la tabla desarrollada por Snijders y Nicolaides (Snijders y Nicolaides, 1994).

Si el diagnóstico de microcefalia se realiza durante el embarazo, con la ecografía, la embarazada recibirá la orientación de realizar el parto en una de las maternidades del estudio y el recién nacido será incluido en el estudio como caso al nacer.

Exclusiones: casos de anencefalia y encefalocele.

Edad gestacional: para la evaluación de la microcefalia, se obtendrá la edad gestacional del recién nacido con base en la ecografía, realizada en el primer trimestre (preferentemente, entre la 8ª y la 14ª semana); como segunda opción, la fecha de inicio de la última menstruación (FUM) registrada en la tarjeta de la gestante o informada por la mujer y, por fin, con base en la ecografía realizada en cualquier otro momento del embarazo³.

7. DEFINICIÓN DE LOS CONTROLES

Controles: Los recién nacidos vivos sin microcefalia (tanto para casos de nacidos vivos o mortinatos)⁴. Se seleccionarán dos controles en cada caso.

8. RECLUTAMIENTO DE CASOS Y CONTROLES

CASOS: todos los nacimientos, vivos o muertos, que ocurran en las maternidades incluidas en el estudio serán examinados clínicamente para identificar la microcefalia. Se identificarán

³ En ausencia de ecografía durante el primer trimestre y de informaciones sobre la fecha de la última menstruación, se considerarán los estándares especificados en el procedimiento operativo estándar de la medicina fetal.

⁴ Se optó por controles vivos porque son representativos de la población que produjo los casos. Los recién nacidos mortinatos no son el mejor grupo de control porque fallecieron y, por lo tanto, son emparejados por la muerte. Así, los recién nacidos por otras causas serían menos representativos de los neonatos sin microcefalia en la población de referencia de los casos. Como también son óbitos fetales, entre ellos habría, con más frecuencia, recién nacidos con características y exposiciones asociadas a dichas condiciones y a las causa del óbito, es decir, los controles mortinatos representan una muestra especial de los no casos en el marco del estudio (Wacholder *et al.*, 1992).

los casos prospectivamente. Solamente se incluirán en este estudio los casos de microcefalia nacidos durante el periodo de estudio en las maternidades seleccionadas para el estudio⁵.

CONTROLES: se seleccionarán dos controles por caso, nacidos en el mismo hospital en que el caso nació, emparejados por periodo esperado del parto y área de domicilio de la madre⁶.

Fecha aproximada del parto: Se calculará la fecha aproximada del parto a partir de la edad gestacional.

Emparejamiento por fecha aproximada del parto: se emparejarán los controles con los casos por la fecha aproximada del parto para que el caso y sus controles haya sido concebidos en periodos semejantes. Con relación a los casos nacidos a término y posttérmino (de 37 a <45 semanas), se reclutarán “controles no siguientes” (Manual de ECLAMC, 2009), es decir, los dos primeros recién nacidos de término que nazcan a partir de las ocho horas del día siguiente al nacimiento del caso⁷. Con relación a los casos pretérmino, se deben emparejar los casos por fecha aproximada del parto dentro de intervalos definidos. Los intervalos son: < 34 semanas (prematuro precoz) y de 34 a < 37 semanas (prematuro tardío). Con relación a controles pretérmino, se seleccionarán los dos primeros recién nacidos de término que nazcan a partir de las ocho horas del día definido como la fecha esperada del parto de conformidad con la tabla abajo:

Edad gestacional del caso	Seleccionar controles nacidos
De 37 a < 39 semanas	14 días después de la fecha de nacimiento del caso
De 34 a < 37 semanas	28 días después de la fecha de nacimiento del caso
< 34 semanas	42 días después de la fecha de nacimiento del caso

Emparejamiento por área de domicilio de la madre: para cada caso, se seleccionarán dos controles entre los neonatos nacidos en la misma maternidad en que el caso nació y de

⁵ Los casos de recién nacidos con microcefalia en otras maternidades y reenviados a la investigación clínica y / o la atención clínica no serán considerados casos en el presente estudio.

⁶ El emparejamiento de los controles por área de domicilio y la fecha aproximada del parto adquieren importancia para asegurar la comparabilidad entre los casos y los controles de las exposiciones que varían en el tiempo, al igual que el cálculo de persona-tiempo en los estudios de cohorte, ya que la pertenencia a la base del estudio es tiempo dependiente.

⁷ Este criterio permitirá elegir los controles antes del nacimiento, con independencia de cualquier características de los recién nacidos seleccionados. Esta forma de reclutamiento de los controles facilitará la toma de muestras de sangre del cordón umbilical y otro material biológico. El control puede nacer en un año civil diferente de aquél en que nació el recién nacido con microcefalia.

madres que viven en la misma área en que la madre del caso vive, teniendo como criterio las gerencias regionales de salud (GERES).

El control no puede tener microcefalia, pero no debe ser necesariamente saludable, pudiendo tener alguna morbilidad (protocolo ECLAMC, 2009). Sin embargo, se excluirán los recién nacidos identificados como posibles controles que porten otras malformaciones congénitas, calcificaciones u otras lesiones cerebrales encontradas en los exámenes por imágenes. Todos los datos se refieren a recién nacidos y no a partos. Consecuentemente, los nacidos de parto gemelar se considerarán separadamente (Anexo 4).

9. GRUPOS DE COMPARACIÓN PARA CASOS MORTINATOS Y CASOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO INTRAUTERINO

Además de incluir controles usuales para todos los casos (mortinatos o nacidos vivos), el estudio incluirá grupos de comparación para casos de microcefalia identificados intrauterinamente y casos mortinatos, para posibilitar la comparación de aislamiento del virus en estos grupos, valiéndose de investigaciones no aceptables o imposibles en los controles vivos.

Casos mortinatos: el grupo de comparación será constituido por todos los mortinatos reenviados al servicio de SVO durante el periodo del estudio. Los casos mortinatos y mortinatos del grupo de comparación (mortinatos sin microcefalia) pasarán por autopsia y se recogerá material para investigaciones.

Casos identificados en el útero: para cada embarazada cuyo feto sea identificado con microcefalia en el útero, se seleccionará una embarazada cuyo feto no tiene microcefalia. Con relación a las madres de casos en que se realizó la amniocentesis por indicación clínica, con independencia de la presencia de microcefalia fetal, se seleccionará una embarazada de comparación entre las embarazadas para quienes se ha solicitado la amniocentesis por indicación clínica. Se tomarán muestras de sangre y orina y se llenará un formulario demográfico básico para los grupos de comparación y los casos. Se reenviarán los casos al seguimiento estándar definido por la Secretaría de Salud del Estado de Pernambuco.

10. RECOPIACIÓN DE INFORMACIONES Y MUESTRAS

Se aplicará un cuestionario electrónico estándar a las madres de los casos y los controles después que firmen el formulario de consentimiento informado. Se revisarán sistemáticamente las historias clínicas hospitalarias, la tarjeta de la gestante y las informaciones recopiladas.

La recolección de material biológico y los exámenes por imágenes se realizarán en los casos, controles o grupos de comparación de conformidad con la tabla abajo, siguiendo los respectivos procedimientos operativos estándares (POE), incluso el almacenamiento de materiales biológicos para pruebas posteriores.

	Casos	Controles	Casos identificados en la ecografía	Grupo de comparación (ecografía)	Grupo de comparación (mortinatos)
Toma de sangre del cordón umbilical	X	X			
Toma de sangre de la madre	X	X	X	X	
Toma de orina de la madre			X	X	
Autopsia con recolección de material	Casos mortinatos				X
Líquido amniótico, en caso de indicación clínica			X	X	
Toma de líquido cefalorraquídeo (LCR)	X				
Tomografía de cráneo sin contraste	X				
Ecografía transfontanelar	Casos con fontanela abierta	X			
Placenta y fragmentos del cordón umbilical	Muestra	Muestra			
Cuestionario / entrevista a las madres / tarjeta de la gestante	X	X			
Revisión estructurada de la historia clínica	X	X			

Se deben tomar muestras de sangre del cordón umbilical y del líquido cefalorraquídeo (LCR) del recién nacido al nacer y sangre (suero) de la madre. Con relación al recién nacido, se tomarán 10 ml de sangre del cordón umbilical, siendo 5 ml reenviados a LACEN-PE para la realización de serologías para chikunguña, dengue, citomegalovirus, rubéola, toxoplasmosis y parvovirus B19 y 5 ml se reenviarán al laboratorio de virología de Fiocruz-PE para la realización de PCR para zika, chikunguña, dengue, toxoplasmosis, citomegalovirus y para la

alimentación del biobanco. Se tomarán 3 ml de orina para la investigación de citomegalovirus. Con relación a los recién nacidos con microcefalia, se tomará 1 ml del líquido cefalorraquídeo para la investigación del virus del Zika, chikunguña, dengue y toxoplasmosis para la alimentación del biobanco. Con relación a las puérperas, se tomarán 20 ml de sangre para la realización de los mismos exámenes serológicos o los mismos exámenes de biología molecular. También se tomarán 3 ml de orina de las puérperas para la biología molecular.

Se recogerá la placenta de una submuestra de las mujeres para exámenes macroscópicos y microscópicos, especialmente alteraciones vellosas y vasculares. Se retirará un fragmento de la placenta para el examen de biología molecular.

Se reenviarán los mortinatos al servicio de SVO para la realización de autopsia, estudio histopatológico y examen de biología molecular. Se repetirán los mismos exámenes en un grupo de comparación de mortinatos sin microcefalia enviados a SVO por otros motivos.

Para las gestantes con fetos con microcefalia diagnosticados en el útero, que, por indicación médica, sean sometidas a amniocentesis, se reenviará el líquido amniótico a los exámenes de biología molecular. Para un grupo de comparación intrauterina, de fetos sin microcefalia, con indicación clínica para amniocentesis, se reenviará el líquido amniótico que se haya tomado para la realización de los exámenes de biología molecular.

En todos los niños con microcefalia, se llevarán a cabo tomografías y ecografías de cráneo sin contraste. Con relación a los niños sin microcefalia, se llevará a cabo solamente la ecografía, así como en los casos de mortinatos.

Todos los procedimientos de investigación de los casos constituyen el estándar de atención a los casos de microcefalia propuesto en el protocolo de investigación clínica de la Secretaría Estatal de Salud del Estado de Pernambuco.

(http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/protocolo_microcefalia_versao02.pdf)

11. INTRODUCCIÓN DE DATOS

Se preparará una plataforma que incluirá un banco de datos estructurado; una aplicación para la recopilación de datos en *tablets*, de ser posible, mecanismos para la introducción automática de datos y para el seguimiento en campo, incluso el reclutamiento de casos, controles y grupo de comparación; flujo de los cuestionarios y materiales recopilados y exámenes e introducción de resultados.

12. PLAN DE ANÁLISIS

Cálculo de la muestra

El cálculo de la muestra para la detección de la asociación entre la infección por el virus del Zika en la gestación y la incidencia de microcefalia con razón de momios (*odds ratio*) ≥ 2 , con poder del 90%, nivel de significación del 5%, prueba bicaudal y el reclutamiento de dos controles emparejados para cada caso. Se consideraron distintas proporciones de exposición entre los casos, lo que resultó en distintos tamaños muestrales conforme a lo expuesto en la tabla abajo. Teniendo en cuenta estas cifras, se optó por incluir 200 casos y 400 controles.

Proporción de exposición entre casos	n casos	n controles (2 por caso)
67%	136	272
50%	135	270
30%	183	366

* Parámetros considerados: OR=2; poder=90%; nivel de significación=5%; prueba bicaudal emparejada.

Proporción de exposición entre casos	n casos	n controles (3 por caso)
67%	114	456
50%	112	448
30%	150	600

Preparación de los datos

Se prepararán los datos, cuya coherencia se verificará de manera tradicional.

Análisis descriptivo

Caracterizar los casos de conformidad con fenotipo, malformaciones congénitas presentes, características clínicas, de laboratorio y por imágenes. En su caso, definir grupos de fenotipos con base en imagen y examen neurológico.

Investigar la frecuencia de calcificaciones u otras lesiones cerebrales encontradas en los exámenes por imágenes en posibles controles. Excluir estos recién nacidos del grupo de control y, si las cifras son suficientes, tratarlos como un grupo separado de casos, denominado “recién nacidos con lesiones cerebrales sin microcefalia”.

Comparar casos y controles (si el número es suficiente, el tercer grupo de recién nacidos con calcificación, pero sin microcefalia) con relación a informaciones sociodemográficas, incluso informaciones del cuestionario, de la historia clínica, del examen clínico y de factores de riesgo investigados a través del cuestionario o por exámenes de laboratorio o por imágenes.

Análisis univariado: comparar los hallazgos entre casos y controles con relación a los factores de riesgo investigados en general y con relación a la edad gestacional en el momento de la exposición. Comparar la proporción de casos y recién nacidos con calcificación, pero sin microcefalia, que tuvieron exantema en el embarazo y la edad gestacional en el momento de la aparición del exantema.

Regresión logística condicional de casos de microcefalia que identifica factores de riesgo para microcefalia global y, separadamente, por trimestre de incidencia del exantema materno. Explorar interacciones entre exantema con características de zika (i) y presencia de anticuerpos para dengue y chikunguña (ii) y medicamentos durante el embarazo (iii).

Regresión logística no condicional de recién nacidos con calcificaciones y sin microcefalia (si la cifra es suficiente) en comparación con los controles.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se enviará el protocolo al CONEP para la evaluación, en carácter de emergencia, teniendo en cuenta la gravedad y la necesidad de respuestas rápidas a la epidemia de microcefalia congénita y la trascendencia social de la dolencia. Pese a este carácter de emergencia, el proyecto seguirá todos los procedimientos éticos recomendados para este tipo de estudio.

Se solicitará el formulario de consentimiento informado de todas las gestantes o sus tutores legales. Todos los exámenes y los procedimientos de investigación se han alineado al protocolo

clínico y epidemiológico de microcefalia de la Secretaría Estatal de Salud (SES) de Pernambuco, preparado en conjunción con expertos de la Secretaría Ejecutiva de Vigilancia en Salud, del Laboratorio Central de SES (LACEN), de la Secretaría Ejecutiva de Atención a la Salud, del Centro de Investigaciones Aggeu Magalhães – CpqAM Fiocruz-PE – y expertos de los principales hospitales de referencia para la atención a la microcefalia (neuropediatras, pediatras, infectólogos pediátricos y radiólogos) e instituido en la rutina de atención a madres y gestantes.

Se evitarán o se minimizarán procedimientos invasivos en recién nacidos mediante la adopción de estrategias, como la toma de sangre de cordón umbilical en el momento del parto.

En la investigación de las alteraciones del sistema nervioso central, se utilizará el método que exponga el recién nacido al riesgo más bajo posible, considerando la indicación clínica como prioridad. Así, para la elección del método de examen por imágenes del sistema nervioso central, el equipo de investigación, juntamente con los expertos, optó por la tomografía computadorizada por ser más rápida y de ejecución más fácil con relación a la resonancia magnética. Con relación a los casos, el riesgo de exposición a la radiación inherente a este examen es suplantado por los posibles beneficios oriundos de la correcta evaluación inicial de los recién nacidos, considerando el hecho de que se trata de un nuevo síndrome clínico y la necesidad de un examen por imágenes para diagnosticar las malformaciones y la incidencia de la presunta infección del sistema nervioso central, generalmente identificada por la presencia de calcificaciones. Para no exponer los controles al examen de tomografía computadorizada, se obtendrá la imagen del sistema nervioso central para esta población con la ecografía transfontanelar, que aunque no sea el método elegido para investigar las calcificaciones en el sistema nervioso central de recién nacidos, es considerado una alternativa adecuada, de bajo riesgo y sin exposición a radiación. El examen de líquido cefalorraquídeo también ha sido indicado por los médicos que hacen el seguimiento de los recién nacidos con microcefalia en el marco de la investigación diagnóstica y el mismo procedimiento de toma de laboratorio satisfará las necesidades de obtención de material para investigación. Se trata de un procedimiento con posible riesgo de accidente con lesión de estructuras en el sistema nervioso central, aunque este riesgo sea bajo cuando expertos experimentados ejecutan el procedimiento. El protocolo de investigación estipula la contratación de profesionales aptos y experimentados para todas las tomas de líquido cefalorraquídeo, que también satisfarán las demandas del equipo de atención. En los casos de diagnóstico intrauterino de microcefalia, la toma de líquido

amniótico se llevará a cabo exclusivamente en las situaciones en que haya clara indicación clínica, hecha por el médico responsable.

14. PILOTO

Se conducirá un proyecto piloto durante dos semanas. Durante el piloto, se evaluarán los procedimientos de reclutamiento de casos y controles, la proporción de negativas, la aceptación y la comprensión del cuestionario, la viabilidad de la recolección de materiales biológicos y flujo, los exámenes por imágenes, el funcionamiento de la plataforma de recopilación de datos, la monitorización de los procedimientos de campo, la frecuencia de casos y la distribución geográfica en el sistema de notificación. Tras el análisis del piloto, se revisarán los números de casos, el área geográfica, los procedimientos para la producción de los datos y la logística de la ejecución del estudio.

15. EQUIPO RESPONSABLE DE LA PREPARACIÓN DEL PROYECTO

Celina Maria Turchi Martelli - PhD, MD, investigadora visitante de CPqAM/Fiocruz-PE, beca PQ CNPq Nivel 1C, Epidemiología de Enfermedades Infecciosas.

Laura Cunha Rodrigues - PhD, investigadora invitada de CPqAM/Fiocruz-PE y profesora de Epidemiología de Enfermedades Infecciosas – University of London/NP.

Thália Velho Barreto de Araújo - PhD, profesora de Epidemiología. Programa de Posgrado en Salud Colectiva de UFPE. Investigadora en el área de Salud Reproductiva.

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes - PhD, profesor de Epidemiología de Enfermedades Infecciosas, beca PQ CNPq Nivel 1B. UFPE.

Demócrito Miranda Filho – PhD, profesor de Enfermedades Infecciosas, beca PQ CNPq Nivel 2. FCMPE/UPE.

Maria Cynthia Braga - PhD, MD, beca PQ CNPq Nivel 1C, Pediatría y Epidemiología de Enfermedades Infecciosas. CPqAM/Fiocruz-PE.

Maria de Fatima P. Militão de Albuquerque - PhD, investigadora, Epidemiología de Enfermedades Infecciosas, beca PQ CNPq Nivel 1D. CPqAM/Fiocruz-PE.

Wayner Vieira Souza - PhD, investigador, beca PQ CNPq Nivel 1C. CPqAM/Fiocruz-PE.

Ernesto Torres Marques - PhD, investigador sénior y profesor de la Universidad Pittsburg, EE. UU. Vacunología, Biología Molecular, Inmunología Molecular. CPqAM/Fiocruz-PE.

Maria Angela Wanderley Rocha. Maestra en Medicina Tropical de UFPE, médica infectóloga pediátrica, profesora. Jefe del sector de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario Oswaldo Cruz (FCM/UPE).

Regina Coeli Ferreira Ramos, maestra en Ciencias de la Salud UPE, médica infectóloga pediátrica. Coordinadora del ambulatorio de referencia de microcefalia HUOC/UPE.

Con la participación de representantes de la Secretaría Ejecutiva de Vigilancia en Salud de la Secretaría de Salud del estado de Pernambuco y del profesor Sinval Pinto Brandão Filho PhD, director de CPqAM, becario de Productividad en Investigación (PQ) CNPq Nivel 2 / Fiocruz-PE.

16. REFERENCIAS

FENTON AND KIM: A systematic review and metaanalysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics 2013 13:59. doi:10.1186/1471-2431-13-59.

SNIJDERS RJ, NICOLAIDES KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 1994;4: 34-48.

ECLAMC - Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. Manual de operación, Río de Janeiro, 2009.

WACHOLDER S, SLLVERMAN DT, MCLAUGHLIN JK, MANDEL JS. Selection of Controls in Case-Control Studies II: Types of Controls. American Journal of Epidemiology 1982; 135 (9): 1029-1041.

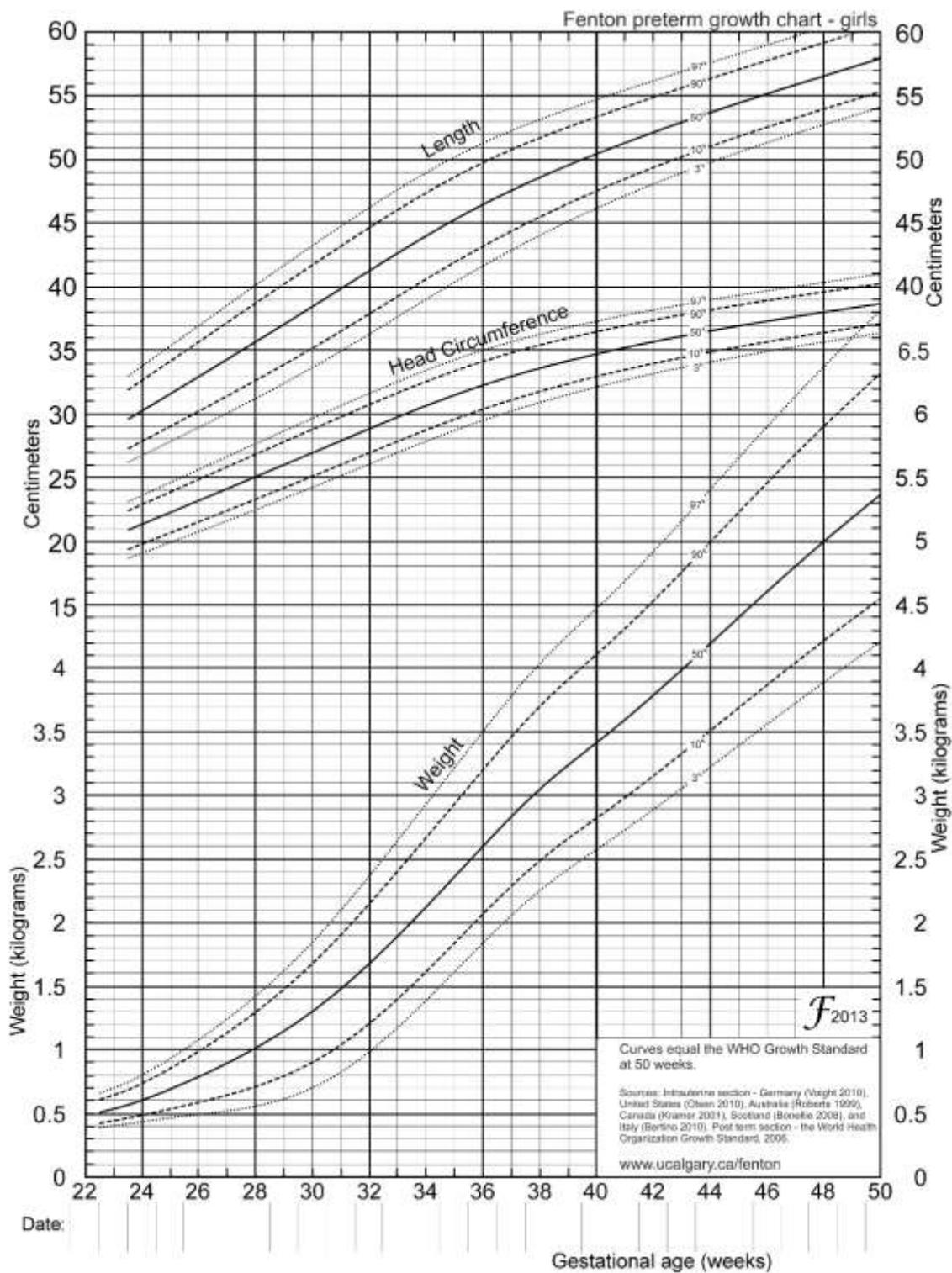
17. ANEXOS

ANEXO 1. MATERNIDADES DEL ESTUDIO

NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO	MUNICIPIO	GESTIÓN
INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESOR FERNANDO FIGUEIRA (IMIP)	Recife	ASOCIADO
UNIDAD MIXTA PROF. BARROS LIMA	Recife	MUNICIPAL
HOSPITAL BARÃO DE LUCENA	Recife	ESTATAL
HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES	Recife	ESTATAL
MATERNIDAD SANTA LUCIA	Recife	ASOCIADA
POLICLÍNICA Y MATERNIDAD ARNALDO MARQUES	Recife	MUNICIPAL
MATERNIDAD BANDEIRA FILHO	Recife	MUNICIPAL
HOSPITAL DE CLÍNICAS	Recife	FEDERAL
CENTRO INTEGRADO DE SALUD AMAURI DE MEDEIROS CISAM	Recife	ESTATAL
HOSPITAL DO TRICENTENÁRIO	Olinda	ASOCIADO
HOSPITAL MEMORIAL GUARARAPES	Jaboatão dos Guararapes	ASOCIADO
HOSPITAL JABOATÃO PRAZERES	Jaboatão dos Guararapes	ESTATAL
APAMI DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO	Vitória de Santo Antão	ASOCIADO
HOSPITAL JOÃO MURILO Y POLICLÍNICA DE VITÓRIA	Vitória de Santo Antão	ESTATAL

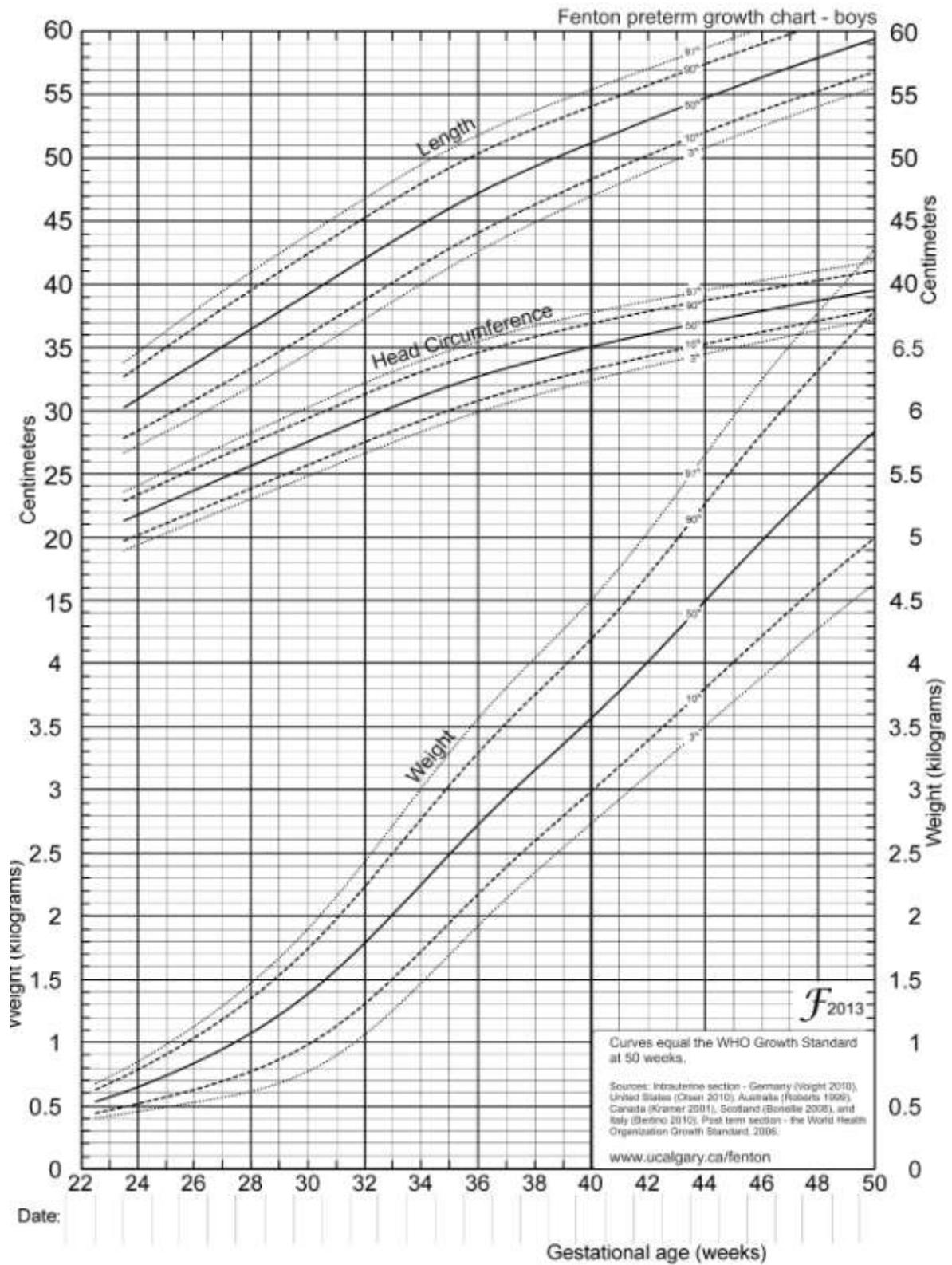
ANEXO 2. CURVA DE FENTON

a. Curva de Fenton para niñas



Fuente: <http://ucalgaryca/fenton/files/fenton/fenton2013growthchartgirlspdf>

b. Curva de Fenton para niños



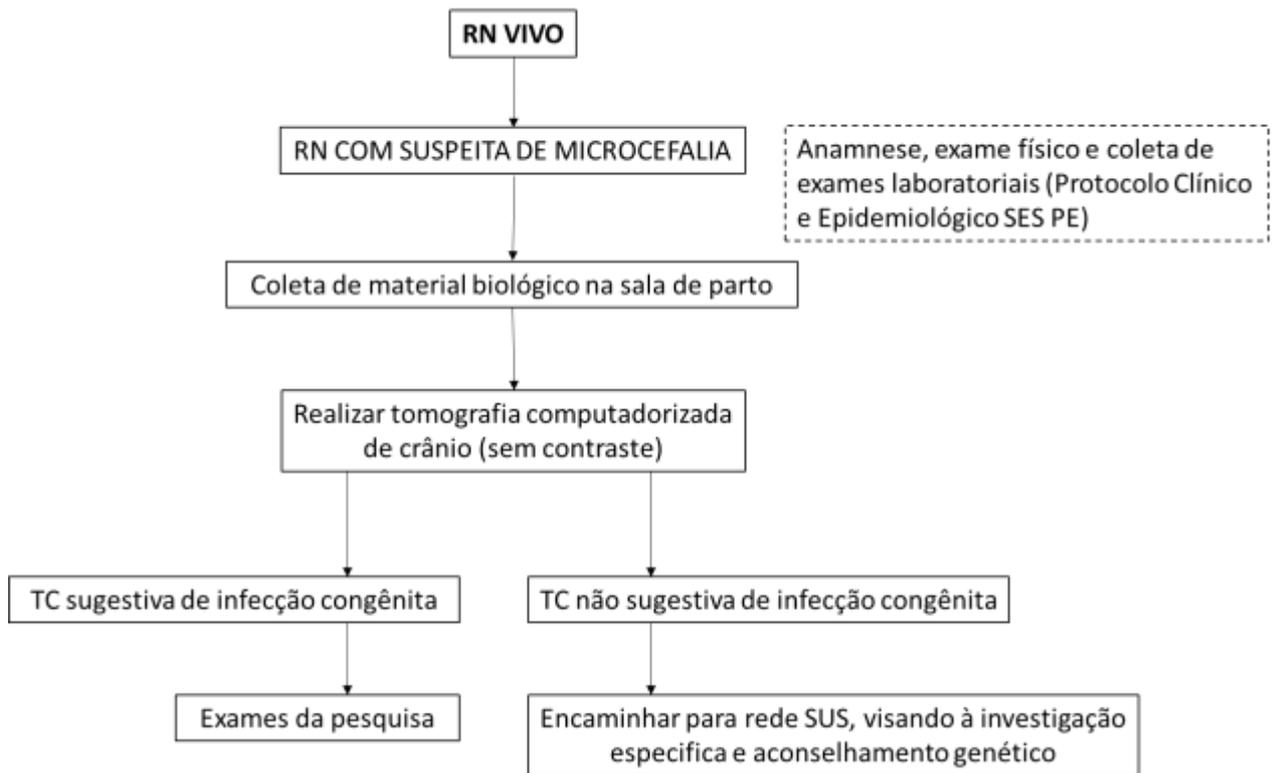
Fuente: <http://ucalgaryca/fenton/files/fenton/fenton2013growthchartboyspdf>

ANEXO 3. PROCEDIMIENTO PARA EL RECLUTAMIENTO DE LOS CASOS Y LOS CONTROLES

Mapa de selección para la identificación de casos y controles que llenar en cada uno de los lugares de reclutamiento con:

- a) Registro diario del número y listado (con nombre y número de historia clínica) de gestantes admitidas por parto con base en el libro de entrada a la/s sala/s de urgencias;
- b) Consulta de las historias clínicas para la identificación de gestantes con feto ya diagnosticado con microcefalia por ecografía prenatal. Registrar el nombre de la gestante y el número de la historia clínica en un instrumento adecuado de investigación y comunicar la supervisión de campo;
- c) Monitorizar el momento del parto a través de visita a la/s sala/s de parto de las maternidades para asegurar la recolección del material biológico;
- d) Verificar si hubo recolección del material biológico y reenviarlo al laboratorio definido en el protocolo de la investigación;
- e) Identificar la edad gestacional del recién nacido con microcefalia y el área de domicilio de la madre en el año anterior para notificar la selección de controles. Determinar si se seleccionarán los controles entre los nacidos el día siguiente o una fecha posterior (con base en el criterio de emparejamiento);
- f) Identificar el número de controles (dependiendo del número de casos) que reclutar el día siguiente y en fechas posteriores y de nacidos de madres con domicilio cercano, teniendo como referencia los criterios definidos para la selección de los controles;
- g) Seleccionar los controles;
- h) Organizar la recolección de material biológico de los controles;
- i) En caso de parto de recién nacido muerto, obtener el consentimiento de la madre (o tutor) para la realización de necropsia, llenar la ficha de envío y tomar medidas para el traslado del cuerpo a SVO;
- j) Hacer el registro de los recién nacidos muertos en instrumento propio de la investigación, con el nombre de la madre, el número de la historia clínica, la fecha del parto y el número de la ficha de envío a SVO para el rescate del informe de necropsia;
- k) Ponerse en contacto con las mujeres para obtener la firma del formulario de consentimiento informado antes de la entrevista;
- l) Preparar un mapa para organizar la realización de entrevistas, con el nombre de la mujer, la identificación de la maternidad, la sala de urgencias y el número de la cama.

Si se trata de un protocolo de investigación que implementar en el servicio, se definirá la logística de conformidad con las actividades de atención de rutina instituidas.



RN VIVO

RN CON SUPUESTA MICROCEFALIA

Anamnesis, examen físico y realización de exámenes de laboratorio (protocolo clínico y epidemiológico de SES-PE)

Recolección de material biológico en la sala de partos

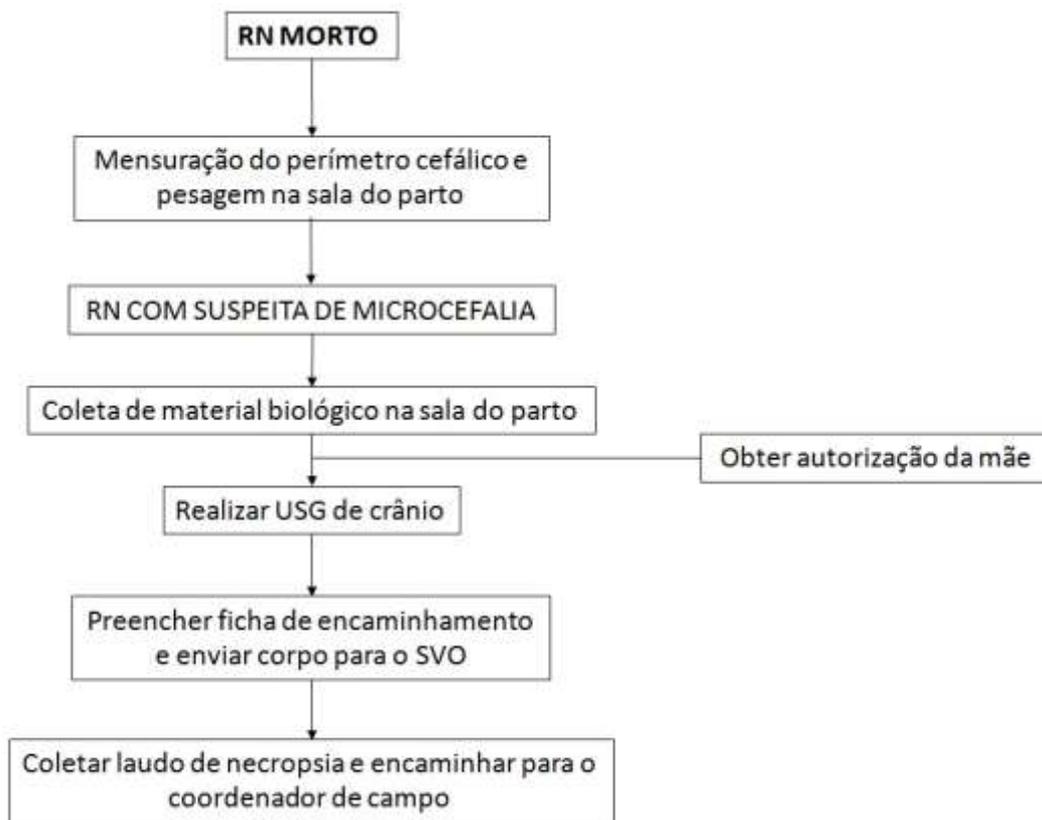
Realizar tomografía computadorizada de cráneo (sin contraste)

TC indica infección congénita

TC no indica infección congénita

Exámenes de investigación

Enviar a la red SUS con miras a la investigación específica y al consejo genético



RN MUERTO

Mensuración del perímetro cefálico y pesaje en la sala de partos

RN CON SUPUESTA MICROCEFALIA

Recolección de material biológico en la sala de partos

Obtener autorización de la madre

Realizar ecografía del cráneo

Llenar ficha de envío y trasladar cuerpo a SVO

Recibir informe de necropsia y reenviarlo al coordinador de campo

ANEXO 4. SELECCIÓN DE LOS CONTROLES EN CASO DE NACIMIENTO GEMELAR

1. Nace un par de gemelos, ambos con microcefalia y ambos nacidos vivos.
Se seleccionan dos controles para cada uno, siguiendo el orden de nacimiento de los gemelos.
2. Nace un par de gemelos, ambos con microcefalia, uno nacido vivo y el mortinato.
Se seleccionan dos controles para el nacido vivo y dos controles para el mortinato, siguiendo el orden de nacimiento de los gemelos.
3. Nace un par de gemelos, ambos con microcefalia y ambos mortinatos.
Se seleccionan dos controles para cada uno, siguiendo el orden de nacimiento de los gemelos.
4. Nace un par de gemelos, uno con microcefalia y el otro sin microcefalia. Se seleccionan dos controles para el recién nacido con microcefalia.
5. Nace un par de gemelos nacidos vivos SIN microcefalia. Solamente se incluirá uno como control, ya que la inclusión de ambos introduciría la misma madre en el banco de datos por duplicado. Se elegirá el gemelo que nació primero.
6. Nace un par de gemelos, uno de ellos SIN microcefalia y el otro CON microcefalia después de un recién nacido CON microcefalia nacido inmediatamente antes de ellos. Se seleccionan dos controles siguientes para el gemelo CON microcefalia y dos para el recién nacido CON microcefalia del nacimiento anterior.
Atención: el gemelo normal no puede ser el control del recién nacido CON microcefalia anterior, ya que se introduciría la misma madre en el banco de datos dos veces, como madre de malformado y como madre de control.