



# ANEXO. INSTRUCTIVO DE ANÁLISIS DE CASOS DE MICROCEFALIA Y OTROS DEFECTOS CONGENITOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Anexo al protocolo Defectos Congénitos - 215**

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. INS

**Elaborado por:** Greace Alejandra Avila Mellizo

Nathaly Rozo Gutierrez

**Aprobado por:** Diana Marcela Walteros Acero

Subdirectora Técnica Prevención,  
Vigilancia y Control en Salud Pública.

**Elaborado por:**

Greace Alejandra Ávila Mellizo

Nathaly Rozo Gutierrez

**Actualizado por:**

Sandra Paola Castaño Mora

**NOMBRE DEL COORDINADOR**

Greace Alejandra Ávila Mellizo

Coordinadora Grupo de Enfermedades No Transmisibles

**NOMBRE DEL SUBDIRECTOR**

Diana Marcela Walteros Acero

Subdirectora Técnica Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública.

El documento requirió revisión por la Oficina Asesora de Jurídica SI NO x

El documento requirió revisión por una instancia externa asesora SI NO x ¿Cuál?

© *Fecha de elaboración: Diciembre, 2019*

© *Fecha de actualización: Noviembre, 2021*

Instituto Nacional de Salud

Bogotá, Colombia

Av. Calle 26 No. 51-20

## INSTRUCTIVO DE ANÁLISIS DE CASOS DE MICROCEFALIA Y OTROS DEFECTOS CONGÉNITOS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

### INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el 2010 a través de la 63ª Asamblea Mundial de la Salud establece la necesidad del desarrollo de sistemas de vigilancia de los defectos congénitos con miras a disponer de información confiable para reconocer su prevalencia entre las comunidades, las causas y sus posibles determinantes que permitan fortalecer de las acciones de prevención, atención y seguimiento de los niños y las niñas afectadas por los defectos congénitos (1).

A nivel mundial la incidencia de microcefalia oscila entre 1,3 a 150 por 100.000 neonatos dependiendo del tipo de población y las poblaciones consanguíneas (2). De acuerdo con las tablas de prevalencia de defectos congénitos del sistema de vigilancia europeo de los defectos congénitos (EUROCAT) la tasa de microcefalia por todas las causas se estima en 2,69 (2,51-2,87) (3). El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) estima la tasa de microcefalia por todas las causas para el periodo 2012-2015 en 5,41 casos por 10.000 nacidos vivos (4).

Con base en el comportamiento histórico de los defectos congénitos que se tiene registrado para Colombia desde el inicio del sistema de vigilancia, se identificó en el 2016 el incremento de casos de microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central. Lo anterior permitió desarrollar estrategias de fortalecimiento para el monitoreo de tendencias y comportamientos de este grupo de defectos ante la alerta emitida por la OMS, que declaró una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) fundamentada en el conglomerado de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos notificados en el Brasil, después de un conglomerado similar en la Polinesia francesa en el 2014 (5, 6, 7).

El estudio de los casos durante la fase epidémica del virus Zika permitió la identificación de un conjunto de defectos congénitos asociados con la infección por virus Zika en el útero, al cual se le denominó Síndrome Congénito por Virus Zika. Las anomalías identificadas en este síndrome son microcefalia, desproporción craneo facial, irritabilidad, espasticidad, convulsiones, dificultades de alimentación, anomalías oculares, diagnóstico de pérdida auditiva, asimismo calcificaciones, trastornos corticales, y ventriculomegalia en neuroimagen (8).

De esta forma, la vigilancia de los defectos congénitos para Colombia ha permitido la notificación y captura de los casos de microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central desde el 2016 obedeciendo a la recomendación emitida por la OMS con el fin de fortalecer y estandarizar la vigilancia de los casos de microcefalia, junto con el desarrollo de investigaciones sobre la etiología de los nuevos conglomerados de casos de microcefalia para determinar la relación de causalidad con el virus y otros factores o cofactores (5). Desde ese año se consolidó

para el país la vigilancia intensificada en salud pública de la microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central por virus zika derivada de la notificación al sistema de vigilancia establecido para defectos congénitos (9).

El propósito del presente documento es orientar el desarrollo de las unidades de análisis para la clasificación etiológica de los casos de microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso.

## **OBJETIVO**

Clasificar los casos de microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central, de acuerdo con las categorías etiológicas establecidas.

## **METODOLOGÍA**

Los casos de microcefalia y otros defectos de sistema nervioso central se deben analizar de forma individual teniendo en cuenta el propósito establecido. Se tendrá un plazo de ocho semanas epidemiológicas, posterior a la notificación del caso, para la realización del análisis, dando tiempos para la gestión de la información clínica y de laboratorio.

Las unidades de análisis deben contar con un equipo interdisciplinario y multidisciplinario en coherencia con lo establecido en el manual para la realización de unidades de análisis de los eventos de interés en salud pública (10).

Para las unidades de análisis para clasificación etiológica de microcefalia y otros defectos del sistema nervioso central no se requiere del desarrollo de identificación de problemas individuales ni generación de tablero de problemas.

El proceso establecido para la realización de los análisis individuales se describe a continuación:

### **Paso 1. Identificación de casos a los que se realiza análisis**

Los casos a los que se debe realizar unidad de análisis se obtienen por medio de la notificación individual semanal al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) del evento 215 – Defectos congénitos. El estudio individual se realizará a los casos notificados con los siguientes defectos congénitos del sistema nervioso central:

- Microcefalia (Q02X)
- Anomalías del cuerpo calloso (Q040)
- Holoprosencefalia (Q042)
- Secuencia disruptiva del cerebro fetal (Q043)
- Atrofia cerebral (Q043)
- Anomalías de la migración celular (lidencefalia, paquigiria) (Q043)
- Porencefalia – Esquicencefalia (Q046)

- Calcificaciones intracraneales (Q048)
- Ventriculomegalia (Q048)

## **Paso 2. Gestión de la información para el estudio individual de los casos notificados con defecto congénito de microcefalia y otros defectos congénitos del SNC**

Para el estudio individual de casos, se requiere que para cada caso se cuente con estudios clínicos y de laboratorio mínimos para analizar diagnósticos diferenciales y configurar la posible etiología que explique la presencia de la microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central. Adicionalmente, se requiere del consolidado de registros clínicos de la atención prenatal, parto y la valoración del recién nacido (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios clínicos y de laboratorio requeridos para estudio de caso de microcefalias y otros defectos de SNC

<b>Estudios de laboratorio</b>
PCR Zika Madre
PCR Zika Menor
Cariotipo
STORCH
Estudios anatomopatológicos para las mortalidades en donde se desconoce la causa básica de muerte
<b>Estudios clínicos</b>
Neuroimágenes (Ecografía transfontanelar, TAC, RMN)
Valoración por especialidades: Pediatría, neuropediatría, otorrinolaringología, oftalmología, genética.

Fuente: Instituto Nacional de Salud, 2019

## **Paso 3. Análisis y clasificación de los casos**

Con la información disponible y completa se realiza la lectura de cada uno de los soportes clínicos y de laboratorios gestionados para realizar el análisis individual. Este proceso permite identificar diagnósticos diferenciales y establecer la etiología del defecto de acuerdo con los parámetros establecidos con base en la evidencia científica disponible. A continuación, se describen cada una de las categorías para que sea una guía orientadora en el desarrollo de las unidades de análisis del evento.

### **1. No cumple definición de caso**

Caso que posterior a la revisión de información clínica no cumple criterios clínicos para microcefalia ni otros defectos de SNC y se descartan otros defectos congénitos de acuerdo con la información clínica disponible.

## **2. Sin información suficiente**

- Malformaciones congénitas con información clínica o de laboratorio insuficiente.
- Información de laboratorio incompleto (Zika, Cariotipo y/o STORCH) y registros clínicos insuficientes que limiten establecer claramente la etiología del defecto congénito presente en el caso

## **3. Etiología desconocida**

Esta subcategoría contempla tres escenarios de acuerdo con la información recolectada, sin embargo, es limitada la posibilidad de establecer la etiología del defecto congénito presente en el caso.

### **3.1 Etiología desconocida**

Posterior a la gestión documental prenatal y postnatal que evidencien Información clínica y de laboratorio completas para Zika, STORCH y cariotipo del menor en parámetros normales, ausencia de antecedentes familiares de defectos congénitos y sin evidencia de otro teratógeno posible, con presencia de malformaciones congénitas en el menor sin causa establecida.

### **3.2 Otros defectos congénitos de SNC que no son descritos tanto en lo prenatal como en lo postnatal**

- Casos con holoprosencefalia que no reportan en las historias clínicas prenatales y postnatales descripción clínica suficiente para confirmar el defecto congénito de holoprosencefalia.
- La historia clínica no describe de forma detallada las anomalías congénitas de toda la línea media que sustente la holoprosencefalia. 6 de 15
- Casos de defectos congénitos de SNC que no reportan en las historias clínicas prenatales y postnatales descripción clínica suficiente para confirmar el defecto congénito.

### **3.3 Múltiples malformaciones congénitas**

Malformaciones congénitas (microcefalia y/o defectos congénitos de SNC) con alguno de los siguientes criterios:

- Síndrome polimalformativo: Caso con múltiples malformaciones congénitas (del ojo, del oído de la cara y del cuello, sistema circulatorio, sistema respiratorio, Fisura del paladar y labio leporino, órganos genitales, sistema urinario) además de la microcefalia u otros defectos de SNC que no correspondan a un síndrome o secuencias de anomalías genéticas conocidas.
- Las anomalías se integrarán dentro del síndrome polimalformativo
- Reporte de PCR / IgM Zika en suero de lactante o tejidos negativo o positivo.
- No se identifica nexo epidemiológico con la madre o padre
- Información de laboratorio incompleto para virus Zika

#### **4. Multifactorial: Defecto del tubo neural**

- Malformaciones congénitas identificadas en historia clínica e imágenes diagnósticas (prenatales o postnatales) que reporten alguno de los siguientes hallazgos: anencefalia, craneorraquisquis, espina bífida (abierta, cubierta, cerrada, oculta), iniencefalia, encefalocele
- Reporte de PCR/IgM en suero de lactante o tejidos negativo o positivo para PCR Zika

#### **5. Genético: Malformaciones congénitas de etiología genética**

Malformaciones congénitas (microcefalia y/o defectos congénitos de SNC) con reporte de PCR zika negativa o positivo del menor y STORCH negativo del menor con alguno de los siguientes criterios:

- Cariotipo anormal: lo que correspondería a una malformación por una anomalía cromosómica.
- Síndromes o secuencias confirmadas por diagnóstico de Genetista. (Ej: Síndrome de Patau)

#### **6. Infeccioso**

Esta subcategoría contempla los agentes etiológicos relacionados con el virus zika, el complejo STORCH y otros agentes infecciosos identificados relacionados con la presencia de microcefalia u otro defecto de sistema nervioso central.

##### **6.1 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central asociado al virus zika (Fuerte evidencia)**

- Evidencia por laboratorio de virus Zika en el feto o lactante – Incluyendo a) detección de ARN del virus Zika por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) de cualquier muestra del lactante incluyendo suero, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), y tejidos del feto o lactante, b) detección de IgM para Zika en sangre o en LCR del lactante, y c) detección de antígeno del virus para Zika por pruebas inmunohistoquímicas (IHQ) de tejidos del feto o lactante.
- (+/-) Evidencia por laboratorio de virus Zika en la madre – Incluyendo a) detección ARN del virus Zika por PCR de cualquier muestra materna incluyendo suero, orina, placenta, cordón umbilical, sangre del cordón, b) detección IgM para virus Zika en sangre materna.
- (+/-) Síntomas maternos de virus Zika – 2 o más de los síntomas clásicos como: sarpullido (brote), fiebre, artralgia, conjuntivitis, linfadenopatía. Se debe considerar el momento de los síntomas en relación con los tipos de defectos congénitos.
- Defectos congénitos raros/únicos – Nivel 1: 1 o más de los siguientes: anomalías raramente reportadas con infecciones tradicionales de STORCH específicamente: calcificaciones subcorticales/corticales, artrogriposis, cicatrización macular y anomalía pigmentaria, y secuencia de disrupción cerebral fetal (cráneo colapsado, suturas acabalgadas, occipucio prominente y cuero cabelludo redundante); Nivel 2: 2 o más defectos congénitos que son menos raros incluyendo atrofia cortical, anomalías del cuerpo calloso, anomalías cerebelosas, defectos de migración neuronal (e.j. paquigiria, lisencefalia, polimicrogria, esquizencefalia, heterotopia), calcificaciones

periventriculares, hidrocefalia ex vacuo, glaucoma, cataratas y microcefalia de inicio postnatal.

- (+/-) Defectos congénitos consistentes 2 o más – incluyendo cualquiera de los siguientes que a menudo se observa en infecciones tradicionales de STORCH, pero que también se pueden reportar con la infección del virus Zika: hidrocefalia/ventriculomegalia, calcificaciones de los ganglios basales o en otras estructuras cerebrales no especificadas, hipoacusia neurosensorial, porencefalia, hidranencefalia, microftalmia/anoftalmia, hipoplasia del nervio óptico, y pie equinovaro aislado con anormalidad del cerebro. Como caso excepcional, el ZIKV congénito posible incluye también casos de microcefalia con evidencia de ZIVK por laboratorio, pero sin neuroimágenes o neuroimágenes inadecuadas.
- (+/-) Incluye otros defectos congénitos comunes como hendiduras orofaciales o defectos cardíacos, entre otros.

## **6.2 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central con probable asociación a virus zika (Moderada evidencia)**

- Resultados negativos por laboratorio de virus Zika en el feto o lactante.
- (+/-) Evidencia por laboratorio de virus Zika en la madre – Incluyendo a) detección ARN del virus Zika por PCR de cualquier muestra materna incluyendo suero, orina, placenta, cordón umbilical, sangre del cordón, b) detección IgM para virus Zika en sangre materna.
- (+/-) Síntomas maternos de virus Zika – 2 o más de los síntomas clásicos como: sarpullido (brote), fiebre, artralgia, conjuntivitis, linfadenopatía. Se debe considerar el momento de los síntomas en relación con los tipos de defectos congénitos.
- Defectos congénitos raros/únicos – Nivel 1: 1 o más de los siguientes: anomalías raramente reportadas con infecciones tradicionales de STORCH específicamente: calcificaciones subcorticales/corticales, artrogriposis, cicatrización macular y anomalía pigmentaria, y secuencia de disrupción cerebral fetal (cráneo colapsado, suturas acabalgadas, occipucio prominente y cuero cabelludo redundante); Nivel 2: 2 o más defectos congénitos que son menos raros incluyendo atrofia cortical, anomalías del cuerpo calloso, anomalías cerebelosas, defectos de migración neuronal (e.j. paquigiria, lisencefalia, polimicrogria, esquizencefalia, heterotopia), calcificaciones periventriculares, hidrocefalia ex vacuo, glaucoma, cataratas y microcefalia de inicio postnatal.
- (+/-) Defectos congénitos consistentes – incluyendo cualquiera de los siguientes que a menudo se observa en infecciones tradicionales de STORCH, pero que también se pueden reportar con la infección del virus Zika: hidrocefalia/ventriculomegalia, calcificaciones de los ganglios basales o en otras estructuras cerebrales no especificadas, hipoacusia neurosensorial, porencefalia, hidranencefalia, microftalmia/anoftalmia, hipoplasia del nervio óptico, y pie equinovaro aislado con anormalidad del cerebro. Como caso excepcional, el ZIKV congénito posible incluye también casos de microcefalia con evidencia de ZIVK por laboratorio, pero sin neuroimágenes o neuroimágenes inadecuadas.
- (+/-) Incluye otros defectos congénitos comunes como hendiduras orofaciales o defectos cardíacos, entre otros.



### **6.3 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central con posible asociación a virus zika (Limitada evidencia)**

- Resultados negativos por laboratorio de virus Zika en el feto o lactante.
- Resultados negativos por laboratorio de virus Zika en la madre
- (+/-) Síntomas maternos de virus Zika – 2 o más de los síntomas clásicos como: sarpullido (brote), fiebre, artralgia, conjuntivitis, linfadenopatía. Se debe considerar el momento de los síntomas en relación con los tipos de defectos congénitos.
- (+/-) Defectos congénitos consistentes – incluyendo cualquiera de los siguientes que a menudo se observa en infecciones tradicionales de STORCH, pero que también se pueden reportar con la infección del virus Zika: hidrocefalia/ventriculomegalia, calcificaciones de los ganglios basales o en otras estructuras cerebrales no especificadas, hipoacusia neurosensorial, porencefalia, hidranencefalia, microftalmia/anoftalmia, hipoplasia del nervio óptico, y pie equinovaro aislado con anormalidad del cerebro. Como caso excepcional, el ZIKV congénito posible incluye también casos de microcefalia con evidencia de ZIKV por laboratorio, pero sin neuroimágenes o neuroimágenes inadecuadas.
- (+/-) Incluye otros defectos congénitos comunes como hendiduras orofaciales o defectos cardíacos, entre otros.

### **6.4 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central asociado a toxoplasma**

- Reporte PCR/IgM/IgA del menor positivo para toxoplasma, resto del complejo STORCH negativo.
- Cumple criterios clínicos para microcefalia y/o hallazgos de defectos congénitos de SNC relacionados con toxoplasma: calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia, Atrofia cerebral, hidranencefalia, Hidrocefalia, coriorretinitis
- Aún sin contar con el reporte de muestra de PCR zika en tejidos o suero de lactante del menor se puede clasificar el caso en estudio.

### **6.5 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central asociado a herpes**

- Reporte para Herpes (IgM/PCR según corresponda) del menor positiva, resto del complejo STORCH negativo
- Cumple criterios clínicos para microcefalia o con neuroimágenes que reportan: calcificaciones en ganglios de la base, hidrocefalia, microcefalia o queratoconjuntivitis con cicatrices corneales.
- Aún sin contar con el reporte de muestra de PCR zika en tejidos o suero de lactante del menor se puede cerrar el caso en estudio.

### **6.6 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central asociado a sífilis**

- Reporte para Sífilis (Prueba treponémica y prueba no treponémica según corresponda) del menor positiva

- Cumple criterios clínicos para microcefalia y/o hallazgos de defectos congénitos de SNC relacionados con sífilis: Calcificaciones intracraneales, Ventriculomegalia, Atrofia cerebral, Anomalías de la migración celular (lisencefalia, paquigiria), hidranencefalia, Hidrocefalia, Holoprosencefalia, Esquicencefalia, Porencefalia, Anomalías del cuerpo calloso, Secuencia disruptiva del cerebro fetal, así como también alteraciones oculares (retinopatías).
- Aún sin contar con el reporte de muestra de PCR zika en tejidos o suero de lactante del menor se puede cerrar el caso en estudio

#### **6.7 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central asociado a citomegalovirus**

- Reporte para Citomegalovirus (IgM / PCR según corresponda) del menor positiva.
- Cumple criterios clínicos para microcefalia y/o hallazgos de defectos congénitos de SNC relacionados con citomegalovirus: Calcificaciones intracraneales, Ventriculomegalia, Atrofia cerebral, Anomalías de la migración celular (lisencefalia, paquigiria), hidranencefalia, Hidrocefalia, Holoprosencefalia, Esquicencefalia, Porencefalia, Anomalías del cuerpo calloso, Secuencia disruptiva del cerebro fetal, así como también alteraciones oculares (retinopatías).
- Aún sin contar con el reporte de muestra de PCR zika en tejidos o suero de lactante del menor se puede cerrar el caso en estudio

#### **6.8 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central asociado a rubeola**

- Reporte para Rubeola (IgM/PCR según corresponda) del menor positiva
- Cumple criterios clínicos para microcefalia y/o hallazgos de defectos congénitos de SNC descritos para rubeola: calcificaciones intracraneales, junto con cataratas y/o compromiso auditivo.
- Aún sin contar con el reporte de muestra de PCR zika en tejidos o suero de lactante del menor se puede cerrar el caso en estudio.

#### **6.9 Co-infección**

Esta subcategoría contempla los defectos congénitos de SNC con posible relación a agentes infecciosos del complejo STORCH y la presencia de un resultado de laboratorio positivo para Zika o más de un agente del complejo STORCH.

##### **6.9.1 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de SNC asociado a alguno del complejo STORCH, y co-infección con virus zika**

- Evidencia por laboratorio de virus Zika en el feto o lactante – Incluyendo a) detección de ARN del virus Zika por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en ingles) de cualquier muestra del lactante incluyendo suero, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), y tejidos del feto o lactante, b) detección de IgM para Zika en sangre o en LCR del lactante, y c) detección de antígeno del virus para Zika por pruebas inmunohistoquímicas (IHQ) de tejidos del feto o lactante.

- (+/-) Evidencia por laboratorio de virus Zika en la madre – Incluyendo a) detección ARN del virus Zika por PCR de cualquier muestra materna incluyendo suero, orina, placenta, cordón umbilical, sangre del cordón, b) detección IgM para virus Zika en sangre materna.
- (+/-) Síntomas maternos de virus Zika – 2 o más de los síntomas clásicos como: sarpullido (brote), fiebre, artralgia, conjuntivitis, linfadenopatía. Se debe considerar el momento de los síntomas en relación a los tipos de defectos congénitos.
- Defectos congénitos raros/únicos – Nivel 1: 1 o más de los siguientes: anomalías raramente reportadas con infecciones tradicionales de TORCH específicamente: calcificaciones subcorticales/corticales, artrogriposis, cicatrización macular y anomalía pigmentaria, y secuencia de disrupción cerebral fetal (cráneo colapsado, suturas acabalgadas, occipucio prominente y cuero cabelludo redundante); Nivel 2: 2 o más defectos congénitos que son menos raros incluyendo atrofia cortical, anomalías del cuerpo calloso, anomalías cerebelosas, defectos de migración neuronal (e.j. paquigiria, lisencefalia, polimicrogria, esquizencefalia, heterotopia), calcificaciones periventriculares, hidrocefalia ex vacuo, glaucoma, cataratas y microcefalia de inicio postnatal.
- (+/-) Defectos congénitos consistentes 2 o más – incluyendo cualquiera de los siguientes que a menudo se observa en infecciones tradicionales de TORCH, pero que también se pueden reportar con la infección del virus Zika: hidrocefalia/ventriculomegalia, calcificaciones de los ganglios basales o en otras estructuras cerebrales no especificadas, hipoacusia neurosensorial, porencefalia, hidranencefalia, microftalmia/anoftalmia, hipoplasia del nervio óptico, y pie equinovaro aislado con anomalía del cerebro. Como caso excepcional, el ZIKV congénito posible incluye también casos de microcefalia con evidencia de ZIKV por laboratorio, pero sin neuroimágenes o neuroimágenes inadecuadas.
- (+/-) Incluye otros defectos congénitos comunes como hendiduras orofaciales o defectos cardíacos, entre otros. 7. Evidencia de laboratorio de infección por TORCH (sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus, rubeola, Herpes 1,2) con defectos de nacimiento consistentes con esa infección por TORCH.

## **6.9.2 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de SNC asociado a alguno del complejo TORCH, y co-infección con otro del complejo TORCH**

- Caso con reporte positivo en alguna de las pruebas del complejo TORCH y adicionalmente prueba positiva de otro agente del complejo TORCH
- Cumple criterios clínicos para microcefalia y se confirman hallazgos de SNC: Calcificaciones intracraneales, Ventriculomegalia, Atrofia cerebral, Anomalías de la migración celular (lisencefalia, paquigiria), hidranencefalia, Hidrocefalia, Holoprosencefalia, Esquizencefalia, Porencefalia, Anomalías del cuerpo calloso, Secuencia disruptiva del cerebro fetal, así como también alteraciones oculares (retinopatías).

**6.10 Caso de microcefalia y otros defectos congénitos de sistema nervioso central asociado a otro agente infeccioso**

- Reporte para agente infeccioso diferente a STORCH según corresponda, en el menor positiva
- Cumple criterios clínicos para microcefalia y/o hallazgos de defectos congénitos de SNC descritos para el agente infeccioso identificado.
- Aún sin contar con el reporte de muestra de PCR zika en tejidos o suero de lactante del menor se puede cerrar el caso en estudio.

**Paso 4. Elaboración y entrega de acta de retroalimentación de los casos estudiados y concluidos**

Este último proceso contempla la consolidación de la información clínica, de laboratorio y epidemiológica analizada que justifica la etiología concluida por el equipo. Las entidades territoriales de orden departamental y distrital deben retroalimentar la clasificación de los casos estudiados y concluidos al nivel nacional, así como a los municipios y UPGD.

Se debe enviar al INS el acta de la unidad de análisis con la conclusión y clasificación de casos junto con la ficha de investigación de caso de microcefalia diligenciada con la información correspondiente de cada caso.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- (1) Organización Mundial de la Salud. 63.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud: WHA63.17. GinebraSuiza: Organización Mundial de la Salud. 2010 [citado 2018 febrero 12]. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_R17-sp.pdf?ua=1&ua=1&ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R17-sp.pdf?ua=1&ua=1&ua=1).
- (2) Faheem M, Naseer M, Rasool M, Chaudhary A, Kumosani T, Ilyas A, Pushparaj P, Ahmed F, Algahtani H, Al-Qahtani M, Saleh Jamal H. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. BMC Med Genomics. 2015; 8 Suppl 1:S4. doi: 10.1186/1755-8794-8-S1-S4. [Acceso el 13 de junio de 2016]. Disponible en: <http://tinyurl.com/zneveer>
- (3) EUROCAT, Vigilancia Europea de los Defectos Congénitos. Tabla prevalencia defectos congénitos 2011 – 2015. [Acceso el 11 de abril de 2018]. Disponible <http://www.eurocatnetwork.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
- (4) Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Documento final reunión anual 2016.
- (5) Organización Mundial de la Salud. Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. GinebraSuiza:

Organización Mundial de la Salud [Internet] 2016 [Fecha de consulta: 13/01/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergencycommittee-zika/es/>.

(6) Organización Mundial de la Salud. Virus del zika, microcefalia y síndrome de guillain-barré. Ginebra-Suiza: Organización Mundial de la salud [Internet] 2016 [Fecha de consulta: 13/01/2018]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204657/1/zikasitrep\\_10mar2016\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204657/1/zikasitrep_10mar2016_spa.pdf)

(7) Aspilcueta-Gho D, Benites C, Calderón M, Calderón J. Infección por zika en el Perú: de amenaza a problema de salud. Rev Peru Ginecol Obstet. 2017; 63 (1):57-64

(8) Matos-Alviso L. Síndrome congénito por virus zika, conceptos básicos. Revista Salud Quintana Roo [Internet] 10.37 (2017): 33-36.

(9) Instituto Nacional de Salud. Protocolo de la vigilancia intensificada en salud pública de la microcefalia y otros defectos congénitos del Sistema Nervioso Central por virus zika. 2018 [Internet] Bogotá-Colombia: Instituto Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscadoreventos/ZIKA%20Lineamientos/PRO%20Defectos%20Congenitos.pdf>.

(10) Instituto Nacional de Salud. Manual para realizar unidades de análisis de las muertes vigiladas en salud pública: Anexo 16. Lineamientos 2017. 2017. Bogotá-Colombia. [Fecha de consulta: 12 jun 2016]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/Vigilancia/Documentacion%20para%20hacer%20unidad%20de%20analisis%20de%20caso/Manual%20unidad%20de%20an%C3%A1lisis.pdf>

### Anexo 1. Distinguishing Zika Virus as an Etiology for Microcephaly and Brain Anomalies

Etiologic category	Lab evidence –Infant <sup>1</sup>	Lab evidence –Mother <sup>2</sup>	Maternal ZIKV symptoms <sup>3</sup>	Rare/unique ZIKV birth defects <sup>4</sup>	Consistent but not rare/unique birth defects <sup>5</sup>	Birth defects not consistent with ZIKV <sup>6</sup>
<b>Teratogens—Infections</b>						
<b>ZIKV</b>						
• Confirmed congenital ZIKV	+	+/-	+/-	+	+/-	+/-
• Probable congenital ZIKV	-	+/-	+/-	+	+/-	+/-
• Possible congenital ZIKV <sup>7</sup>	-	-	+/-	-	+/-	+/-
• Congenital ZIKV + STORCH <sup>8</sup>	+	+/-	+/-	+	+/-	+ <sup>8</sup>
<b>Other STORCH only<sup>8</sup></b>	-	-	-	-	+/-	+ <sup>8</sup>

BD = Birth defects; ZIKV = Zika virus; STORCH = Congenital infections other than ZIKV, including syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, rubella, herpes simplex 1, 2.

1. Lab evidence/infant of ZIKV – Includes a) Zika RNA detected by polymerase chain reaction (PCR) from any infant specimen including serum, urine, cerebrospinalfluid (CSF), and fetal or infant tissues, b) ZIKV IgM detected by serological testing of infant serum or CSF, and c) ZIKV antigen detected by immunohistochemical(IHC) testing of fetal or infant tissue.
2. Lab evidence/mother of ZIKV – Includes a) ZIKV RNA detected by PCR from any maternal or infant specimen including serum, urine, CSF, placenta, umbilical cord, umbilical cord blood, fetal or infant tissues, b) ZIKV IgM detected by serological testing of maternal serum or CSF, and 3) ZIKV antigen detected by IHC of fetal or infant tissue.
3. Maternal ZIKV symptoms – 2 or more of classic symptoms: rash, fever, arthralgia, conjunctivitis, lymphadenopathy. Timing of symptoms in relation to types of birth defects should be considered.
4. Rare/unique birth defects – Level 1: 1 or more of the following anomalies rarely reported with traditional STORCH infections -- subcortical/cortical calcifications, arthrogryposis, macular scarring & pigmentary anomaly, and fetal brain disruption sequence (collapsed skull, overlapping sutures, prominent occiput, and scalp rugae); Level 2: 2 or more birth defects that are less rare including cortical atrophy, corpus callosal anomalies, cerebellar anomalies, neuronal migration defects (gyral anomalies, heterotopia), periventricular calcifications, hydrocephaly ex vacuo, glaucoma, cataracts, and postnatal onset microcephaly
5. Consistent birth defects – 2 or more of the following that are often noted in traditional STORCH infection, but that also are reported with ZIKV infection -- microcephaly, hydrocephaly/ventriculomegaly, calcifications of basal ganglia or NOS, hearing loss, porencephaly, hydranencephaly, microphthalmia/anophthalmia, optic nerve hypoplasia, coloboma and isolated club foot with brain abnormality.
6. Include other common birth defects such as orofacial clefts or heart defects.
7. Possible congenital ZIKV includes + lab evidence with microcephaly, but no abnormal brain findings (with or without adequate postnatal neuroimaging. Also may include cases with only one Rare/unique Level 2 birth defect AND only one Consistent birth defect.
8. Lab evidence of STORCH infection other than ZIKV with birth defects consistent with that STORCH infection.