



# Curso de vigilancia de los defectos congénitos

Unidad de Análisis de la microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central

Módulo 3 – Unidad 2



**Créditos**

GIOVANNY RUBIANO GARCIA

Director General

FRANKLYN EDWIN PRIETO ALVARADO

Director de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública

**Elaboró**

PAOLA ANDREA ACERO

SANDRA PAOLA CASTAÑO MORA

LILIANA JUDITH CORONADO

Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública

**Revisó**

NUBIA STELLA NARVAEZ DIAZ

GREACE ALEJANDRA AVILA

Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública

**Revisó**

DIANA MARCELA WALTEROS ACERO

Subdirectora Técnica de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública

FRANKLYN EDWIN PRIETO ALVARADO

Director de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública

© Instituto Nacional de Salud Bogotá,

Colombia Av. Calle 26 No. 51-20



## Contenido

Objetivo de aprendizaje .....	4
<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
Análisis de etiología diferencial o desconocida.....	5
Diligenciamiento y entrega del acta de retroalimentación de los casos estudiados y concluidos relacionados con microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central.....	12
Bibliografía.....	13



## Unidad 2-Módulo Unidad de Análisis de la microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central.

### **Objetivo de aprendizaje**

Aprender a realizar Unidad de Análisis de la microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central teniendo en cuenta la etiología diferencial o desconocida y el correcto diligenciamiento del acta de retroalimentación de cada uno de los casos estudiados.

### **Introducción**

Para el INS es de importancia dar a conocer la relevancia en el contexto nacional e internacional del virus Zika y su asociación como agente etiológico para defectos congénitos en los recién nacidos. Desde su identificación como agente causal en 2016 y la alerta lanzada por la OMS a nivel mundial, para lo que posteriormente se denominaría síndrome congénito por Virus Zika, el INS ha estado comprometido con la caracterización, vigilancia y orientación en el diagnóstico, e implementación de medidas de salud pública necesarias para el control de la situación en el país (1,2).

La unidad de análisis orientada al personal de salud expone conceptos claros y precisos para la sospecha, identificación y abordaje de los casos presunciosos del síndrome congénito por Virus Zika, en congruencia con directrices y evidencia generada a nivel internacional y nacional.

Este módulo tiene como fin capacitar al personal de salud en la unidad de análisis de la causa etiológica de microcefalias y otros defectos del Sistema Nervioso Central con posible asociación al virus Zika documentados en la etapa prenatal, en el nacimiento y hasta el primer año de vida de los infantes afectados.

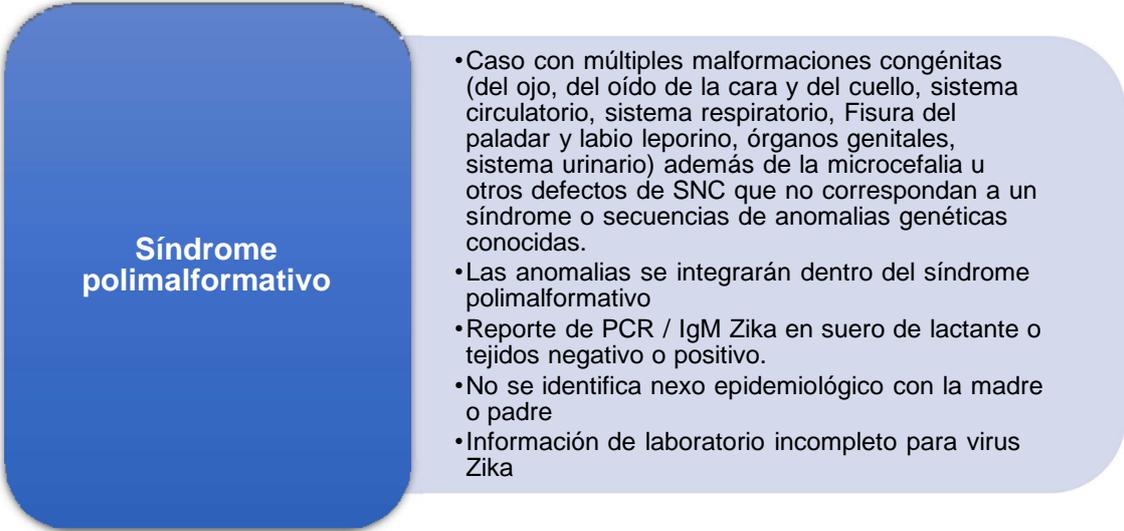
### **Análisis de etiología diferencial o desconocida**

#### ***Otros defectos congénitos de SNC que se describen en la etapa prenatal y/o en la postnatal***

En este apartado es recomendable tener presente la holoprosencefalia, verificando la descripción clínica de este defecto congénito, en la historia clínica prenatal y postnatal. Es decir, evaluar si la descripción es detallada sobre las anomalías encontradas en el recién nacido, específicamente de la línea media corporal, que justifique este diagnóstico (2).

### **Múltiples malformaciones congénitas**

En aquellos recién nacidos con múltiples malformaciones congénitas es recomendable evaluar aquellos casos que cumplan con (2):



#### **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

Fuente: Ávila-Mellizo GA, Rozo-Gutierrez N, Castaño-Mora SP. Anexo. Instructivo de análisis de casos de microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central. Bogotá D.C., Colombia; 2021.

### ***Etiologías multifactoriales de los defectos del tubo neural***

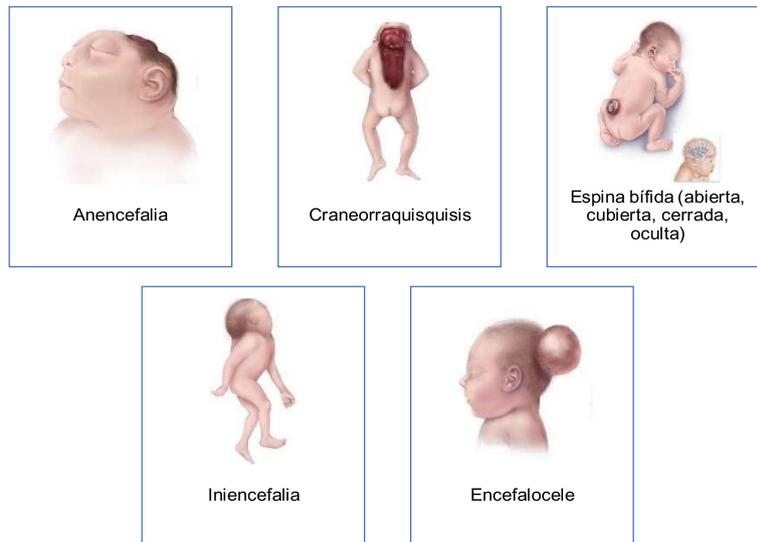
Los defectos del tubo neural son aquellos que involucran la formación del encéfalo y la medula espinal, siendo los defectos congénitos más frecuentemente documentados en la literatura nacional e internacional. Este tipo de defectos ocurren durante el desarrollo embrionario, cuando el tubo neural no se cierra apropiadamente, siendo la anencefalia y la espina bífida las patologías más frecuentes (3).

La causa más frecuente suele ser la deficiencia materna de ácido fólico (prenatal y gestacional en el primer trimestre), sin embargo, se han sugerido que pueden relacionarse factores genéticos, ambientales, obesidad materna, diabetes no controlada, o el uso de algunos medicamentos antiepilépticos elevan el riesgo fetal para este tipo defectos (4,5).

Por tal motivo, durante el análisis de los casos llevados a Unidad de análisis, deben tenerse en cuenta las malformaciones congénitas identificadas en historia clínica e imágenes diagnósticas (prenatales o postnatales) que reporten alguno de los siguientes hallazgos:



**Figura 1. Defectos del tubo neural**



Fuente: World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Birth defects surveillance: quick reference handbook of selected congenital anomalies and infections [Internet]; 2020.

### ***Causas genéticas***

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 (2):

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

### ***Causas infecciosas***

Aquí se considerarán los posibles agentes etiológicos infecciosos relacionados con virus Zika, así como los posibles microorganismos diferenciales que incluyen (6):



**Tabla 1.** Microorganismos incluidos en STORCH

Patógeno	Modo de transmisión	Claves diagnósticas
<b>Bacterias</b>		
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	Comida contaminada	Parto pretérmino, sepsis neonatal, pérdidas fetales/mortinatos
<b><i>Treponema Pallidum</i></b>	Sexual	Pérdidas fetales/mortinatos, bajo peso al nacer, hepatoesplenomegalia fetal, retraso del neurodesarrollo, nariz en silla de montar, rinitis, deformidades dentales, coriorretinitis, anemia, dilatación intestinal, periostitis, fracturas, desmineralización.
<b><i>Streptococcus agalactiae</i></b>	Comensal	Sepsis neonatal
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	Comensal	Sepsis neonatal
<b><i>Escherichia Coli</i></b>	Comensal	Sepsis neonatal
<b>Virus</b>		
<b><i>Cytomegalovirus</i></b>	Oro fecal	Coriorretinitis, Bajo peso al nacer, disminución de la capacidad auditiva, retraso del neurodesarrollo; anemia / trombocitopenia, rash, pérdidas fetales, ventriculomegalia, <b>microcefalia</b> , calcificaciones intracerebrales, calcificaciones abdominales, intestino ecogénico.
<b><i>Herpes simplex tipo 1 y tipo 2</i></b>	Contacto oral y/o sexual	Meningitis neonatal, lesiones dermatológicas, ventriculomegalia, calcificaciones intracerebrales, coriorretinitis, atrofia óptica, displasia de extremidades.
<b><i>Varicela Zoster</i></b>	Gotas respiratorias	Restricción del crecimiento intrauterino, anomalías de las extremidades.
<b><i>Parvovirus humano B19</i></b>	Gotas respiratorias	Anemia, hidrops, pérdidas fetales



<b><i>Virus Zika</i></b>	Arbovirus (Aedes sp, transmisión sexual y sanguínea)	<b>Microcefalia, Restricción del crecimiento intrauterino, Hepatoesplenomegalia, Calcificaciones intrahepáticas, Calcificaciones intracerebrales, Intestino ecogénico, Perdidas fetales.</b>
<b>Parásitos</b>		
<b><i>Plasmodium falciparum</i> <i>Plasmodium vivax</i></b>	Vector artrópodo (Anopheles sp)	<b>Restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, hipoglucemia severa</b>
<b><i>Toxoplasma Gondii</i></b>	Consumo de comida contaminada	<b>Ventriculomegalia, hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, quiste de plexo coroideo, ascitis, hepatoesplenomegalia, restricción del crecimiento intrauterino</b>
<b><i>Trypanosoma Cruzi</i></b>	Vector artrópodo (subfamilia triatominae)	<b>Restricción del crecimiento intrauterino, falla respiratoria, hepatoesplenomegalia, meningitis, falla cardíaca, hidrops, cardiopatía, megacolon</b>
<b>Otros</b>		
<b><i>Virus linfocítico de la coriomeningitis</i></b>	Fómites	<b>Ventriculomegalia/hidrocefalia, retraso del neurodesarrollo, déficit sensitivo y motor, coriorretinitis, pérdida de capacidad auditiva</b>
<b><i>Virus del Nilo occidental</i></b>	Arbovirus (Culex sp)	<b>Coriorretinitis, meningitis/encefalitis, lisencefalia</b>
<b><i>Virus de la fiebre del valle del Rift</i></b>	Arbovirus (Aedes sp, Culex sp, Anopheles y Mansonia sp, contacto con animales contaminados)	<b>Perdidas fetales/mortinatos, parto pretérmino</b>

- En rojo se identifican los hallazgos comunes entre el virus Zika y otros patógenos. Fuente: Modificado de Segovia FC, et al. TORCH syndrome: Rational approach of pre and post natal diagnosis and treatment. Rev Chil Infectol. 2016; 33 (2): 191–216. Y de Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal–fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. Nat Rev Microbiol. 2022;20 (2): 67–82.



Para la clasificación etiológica del defecto congénito debe tenerse en cuenta si existe fuerte, moderada o limitada evidencia, así mismo, descartar diagnósticos diferenciales por los microorganismos incluidos en STORCH basados en los hallazgos clínicos y paraclínicos documentados en la historia clínica, para lo cual se recomienda seguir las indicaciones del *Instructivo de análisis de casos de microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central* del Instituto nacional de salud (2).

Recuerde que estos se correlacionaran con la probabilidad de encontrar estos hallazgos, los cuales le permitirán corroborar que el recién nacido curse con una malformación congénita por el virus Zika o no. Este puede consultarlo en [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/INSTRUCTIVO DE UNIDAD DE ANALISIS.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/INSTRUCTIVO_DE_UNIDAD_DE_ANALISIS.pdf)

**Tabla 2.** Cuadro de control para verificar la clasificación etiológica

Categoría etiológica	Evidencia de laboratorio en el infante <sup>1</sup>	Evidencia de laboratorio en la madre <sup>2</sup>	Síntomas maternos de la madre por ZIKV <sup>3</sup>	Defectos congénitos únicos/raros por ZIKV <sup>4</sup>	Defectos de nacimiento consistentes, pero no raros/únicos <sup>5</sup>	Defectos de nacimiento no consistentes con ZIKV <sup>6</sup>
Teratógenos – infecciones						
ZIKV						
ZIKV congénito confirmado	+	+/-	+/-	+	+/-	+/-
ZIKV congénito probable	-	+/-	+/-	+	+/-	+/-



ZIKV congénito posible	-	-	+/-	-	+/-	+/-
Coinfección congénita ZIKV – STORCH <sup>7</sup>	+	+/-	+/-	+	+/-	+
Otro STORCH solamente <sup>8</sup>	-	-	-	-	+/-	+

Fuente: Ávila-Mellizo GA, Rozo-Gutierrez N, Castaño-Mora SP. Anexo. Instructivo de análisis de casos de microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central [Internet]. Bogotá D.C., Colombia; 2021.

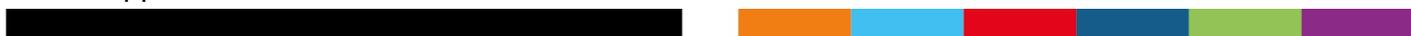
1. Evidencia de laboratorio/bebé de ZIKV: incluye a) ARN del Zika detectado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de cualquier muestra de bebé, incluidos suero, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejidos fetales o infantiles, b) ZIKV IgM detectado por serología prueba de suero infantil o LCR, y c) antígeno ZIKV detectado por prueba inmunohistoquímica (IHC) de tejido fetal o infantil.

2. Evidencia de laboratorio/madre de ZIKV: incluye a) ARN de ZIKV detectado por PCR de cualquier muestra materna o infantil, incluidos suero, orina, LCR, placenta, cordón umbilical, sangre de cordón umbilical, tejidos fetales o infantiles, b) IgM de ZIKV detectada por pruebas serológicas de suero materno o LCR, y 3) antígeno ZIKV detectado por IHC de tejido fetal o infantil.

3. Síntomas maternos de ZIKV: 2 o más de los síntomas clásicos: erupción cutánea, fiebre, artralgia, conjuntivitis, linfadenopatía. Se debe considerar el momento de los síntomas en relación con los tipos de defectos de nacimiento.

4. Defectos congénitos raros/únicos/**específicos** – Nivel 1: 1 o más de las siguientes anomalías raramente reportadas con infecciones STORCH tradicionales -- calcificaciones subcorticales/corticales, artrogriposis, cicatrización macular y anomalía pigmentaria, y secuencia de **disrupción** del cerebro fetal (cráneo colapsado, suturas superpuestas, cuero **cabelludo redundante**), occipucio prominente y rugosidad del cuero cabelludo); Nivel 2: 2 o más defectos de nacimiento que son menos raros, como atrofia cortical, anomalías del cuerpo calloso, anomalías del cerebelo, defectos de migración neuronal (anomalías de los giros, heterotopía), calcificaciones periventriculares, hidrocefalia ex vacuo, glaucoma, cataratas y microcefalia de aparición posnatal

5. Defectos de nacimiento consistentes: 2 o más de los siguientes que a menudo se observan en la infección STORCH tradicional, pero que también se informan con la



infección por ZIKV: microcefalia, hidrocefalia/ventriculomegalia, calcificaciones de los **ganglios basales**, pérdida de la audición, porencefalia, hidranencefalia, microftalmía/anoftalmía, hipoplasia del nervio óptico, coloboma y **pie equino varo** aislado con anomalía cerebral.

<sup>6</sup>. Incluya otros defectos congénitos comunes, como hendiduras orofaciales o defectos cardíacos.

<sup>7</sup>. ZIKV congénito posible incluye + evidencia de laboratorio con microcefalia, pero sin hallazgos anormales en el cerebro (con o sin neuroimágenes posnatales adecuadas). También puede incluir casos con solo un defecto congénito raro/único de nivel 2 Y solo un defecto congénito consistente.

<sup>8</sup>. Evidencia de laboratorio de infección por STORCH que no sea ZIKV con defectos de nacimiento compatibles con esa infección por STORCH.

### **Diligenciamiento y entrega del acta de retroalimentación de los casos estudiados y concluidos relacionados con microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central**

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 (2).

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 (2).

## Bibliografía

1. Ospina ML, Tong VT, Gonzalez M, Valencia D, Mercado M, Gilboa SM, et al. Zika Virus Disease and Pregnancy Outcomes in Colombia. *N Engl J Med*[Internet]. el 6 de agosto de 2020 [citado el 4 de abril de 2022];383(6):537–45. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911023>
2. Ávila-Mellizo GA, Rozo-Gutierrez N, Castaño-Mora SP. Anexo. Instructivo de análisis de casos de microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central [Internet]. Bogotá D.C., Colombia; 2021. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/INSTRUCTIVO DE UNIDAD DE ANALISIS.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/INSTRUCTIVO_DE_UNIDAD_DE_ANALISIS.pdf)
3. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Birth defects surveillance: quick reference handbook of selected congenital anomalies and infections [Internet]. World Health Organization; 2020 [citado el 14 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338485>
4. NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. What causes neural tube defects (NTDs)? [Internet]. 2018 [citado el 8 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/ntds/conditioninfo/causes>
5. Shimony N, Louie CE, Jallo G, Kao A, Rust R. Neural Tube Defects Clinical Presentation [Internet]. Medscape. 2018 [citado el 8 de abril de 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1177162-overview>
6. Segovia FC, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. TORCH syndrome: Rational approach of pre and post natal diagnosis and treatment. Recommendations of the Advisory Committee on Neonatal Infections Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Rev Chil Infectol* [Internet]. abril de 2016 [citado el 26 de abril de 2022];33(2):191–216. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182016000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=en)