



GOBIERNO DE
MÉXICO

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

DIRECCIÓN GENERAL
DE EPIDEMIOLOGÍA

PROCEDIMIENTOS ESTANDARIZADOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO

Marzo, 2022

**PROCEDIMIENTOS ESTANDARIZADOS PARA
LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO 2022**

PROCEDIMIENTOS ESTANDARIZADOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO 2022

Secretaría de Salud

Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud

Dirección General de Epidemiología

www.gob.mx/salud

Se autoriza la reproducción parcial o total del contenido de este documento, siempre y cuando se cite la fuente.

Hecho en México

DIRECTORIO

SECRETARÍA DE SALUD

JORGE ALCOCER VARELA

SECRETARIO DE SALUD

HUGO LÓPEZ-GATELL RAMÍREZ

SUBSECRETARIO DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD

DR. MARCO VINICIO GALLARDO ENRÍQUEZ

TITULAR DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN Y FINANZAS

DR. ALEJANDRO ERNESTO SVARCH PÉREZ

COMISIONADO FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA
RIESGOS SANITARIOS

MTRO. JUAN ANTONIO FERRER AGUILAR

DIRECTOR GENERAL DEL INSTITUTO DE SALUD
PARA EL BIENESTAR

DR. JOSÉ IGNACIO SANTOS PRECIADO

SECRETARIO DEL CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

LIC. JAIME FRANCISCO ESTALA ESTEVEZ

ENCARGADO DEL DESPACHO DE LA SUBSECRETARIA DE
INTEGRACIÓN Y DESARROLLO DEL SECTOR SALUD

DR. GUSTAVO REYES TERÁN

TITULAR DE LA COMISIÓN COORDINADORA DE INSTITUTOS
NACIONALES DE SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. RUY LÓPEZ RIDAURA

DIRECTOR GENERAL DEL CENTRO NACIONAL DE PROGRAMAS
PREVENTIVOS Y CONTROL DE ENFERMEDADES

DR. RICARDO CORTÉS ALCALÁ

TITULAR DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE PROMOCIÓN
DE LA SALUD

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

DR. GABRIEL GARCÍA RODRÍGUEZ

DIRECTOR GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

DR. JONATHAN URIEL RIVAS DÍAZ

SUBDIRECTOR DE SISTEMAS ESPECIALES DE VIGILANCIA
EPIDEMIOLÓGICA DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

DRA. SANTA ELIZABETH CEBALLOS LICEAGA

DIRECTORA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE
ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

DRA. ANA LUCÍA DE LA GARZA BARROSO

DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN OPERATIVA EPIDEMIOLÓGICA

DR. CHRISTIAN ARTURO ZARAGOZA JIMÉNEZ

DIRECTOR DE INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

BIOL. IRMA LÓPEZ MARTÍNEZ

DIRECTORA DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA DEL INSTITUTO
DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS

M. EN G.S. LUCIA HERNÁNDEZ RIVAS

DIRECTORA DE SERVICIOS Y APOYO TÉCNICO DEL INSTITUTO
DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS

DIRECCIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

DR. JONATHAN URIEL RIVAS DÍAZ

SUBDIRECTOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE
ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

DRA. ARACELI ZALDIVAR SÁNCHEZ

COORDINADORA DE SISTEMAS ESPECIALES DE VIGILANCIA
EPIDEMIOLÓGICA EN ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

DR. DARÍO ALANIZ CUEVAS

COORDINADOR DE SISTEMAS ESPECIALES DE VIGILANCIA
EPIDEMIOLÓGICA EN ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

LIC. ERNESTO DÍAZ VILLALOBOS

APOYO TÉCNICO

GRUPO TÉCNICO INTERINSTITUCIONAL DEL CONAVE

DR. GABRIEL GARCÍA RODRÍGUEZ

DIRECTOR GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA
SECRETARIO DEL CONAVE

DR. JONATHAN URIEL RIVAS DÍAZ

SUBDIRECTOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE
ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES
SECRETARIO TÉCNICO DEL CONAVE

DRA. XÓCHITL REFUGIO ROMERO GUERRERO

TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
(IMSS)

DRA. GISELA J. LARA SALDAÑA

TITULAR DE LA UNIDAD DEL PROGRAMA IMSS-BIENESTAR

DR. MIGUEL ÁNGEL NAKAMURA LÓPEZ

SUBDIRECTOR DE PREVENCIÓN Y PROTECCIÓN A LA SALUD DE
LA DIRECCIÓN MÉDICA (ISSSTE)

GENERAL DE BRIGADA M. C. GUADALUPE MAZA DE LA TORRE

DIRECTOR GENERAL DE SANIDAD (SEDENA)

CAPITÁN DE NAVÍO, MÉDICO CIRUJANO NAVAL, URÓLOGO SANJUAN PADRÓN LUCIO

DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DE SANIDAD NAVAL (SEMAR)

DR. RODOLFO LEHMANN MENDOZA

SUBDIRECTOR DE SERVICIOS DE SALUD (PEMEX)

LIC. NURIA FERNÁNDEZ ESPRESATE

TITULAR DEL ORGANISMO SISTEMA NACIONAL PARA EL
DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA (DIF)

DRA. BERTHA DIMAS HUACUZ

COORDINADORA GENERAL DE PATRIMONIO CULTURAL,
INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN INDÍGENA
INSTITUTO NACIONAL DE LOS PUEBLOS INDÍGENAS (INPI)

DR. RUY LÓPEZ RIDAURA

DIRECTOR GENERAL DEL CENTRO NACIONAL DE PROGRAMAS
PREVENTIVOS Y CONTROL DE ENFERMEDADES

REVISIÓN Y EMISIÓN DE COMENTARIOS

M. EN C. MAURICIO VÁZQUEZ PICHARDO

JEFE DEL LABORATORIO DE ARBOVIRUS Y VIRUS HEMORRÁGICOS

Q.F.B. JUANITA SALAZAR SALINAS

COORDINADORA DE LA RED INSTITUCIONAL DE VIGILANCIA
EPIDEMIOLÓGICA POR LABORATORIO DEL ISSSTE (RIVELISSSTE),
DIRECCIÓN NORMATIVA DE SALUD (ISSSTE)

DR. EDUARDO GONZÁLEZ GUERRA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE VIGILANCIA DE
ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES IMSS-ORDINARIO

DRA. HAYANIN CORTÉS GARCÍA

RESPONSABLE DE LA V. E. DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL
IMSS-ORDINARIO

MSP. YARENIT ESMERALDA BARRANCO BARRETO

APOYO EN LA OFICINA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL
PROGRAMA IMSS-BIENESTAR

DR. VICTORIANO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

DIRECTOR DE SALUD Y MEDICINA TRADICIONAL DEL INPI

TTE. DE FRAGATA S.S.N. M. C.

DAVID DE LOS SANTOS CRESPO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA
DIRECCIÓN GENERAL ADJUNTA DE SANIDAD NAVAL (SEMAR)

DR. ALEJANDRO MARTÍNEZ JUÁREZ

MÉDICO INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS (GENETISTA) INPer

DRA. EMILIA PATIÑO

PEDIATRA CARDÍLOGA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE CARDIOLOGÍA

DRA. MARÍA DEL ROCÍO SÁNCHEZ DÍAZ

EPIDEMIÓLOGA INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

DRA. MARÍA ANTONIETA ARAUJO SOLÍS

GENETISTA

DRA. GLORIA QUEIPO

GENETISTA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. MARTHA RAMIRO MENDOZA

JEFE DEL SERVICIO DE EPIDEMIOLOGÍA INP

DR. LUIS FELIPE ORTIZ GÓMEZ

REPRESENTANTE DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE REHABILITA-
CIÓN E INCLUSIÓN (DIF)

DRA. GABRIELA PEREGRINO RODRÍGUEZ

SUBGERENTE DE MEDICINA PREVENTIVA Y
PROMOCIÓN A LA SALUD (PEMEX)

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	11
ANTECEDENTES	12
MARCO LEGAL	23
OBJETIVOS	24
Objetivo General	24
Objetivos específicos	24
PROCESOS	25
DEFINICIONES OPERACIONALES	26
1. Defectos del Tubo Neural	26
2. Defectos Craneofaciales	26
3. Defectos Musculo-esqueléticos	27
Defunción con DAN (Defecto al nacimiento)	27
ACCIONES ANTE CASOS	28
Búsqueda activa	28
Notificación de casos en el SUAVE	28
Estudio y Notificación de casos al Sistema Especial, SVEDAN	28
I. Identificación del caso	29
II. Notificación del caso	29
III. Estudio ante casos con antecedente de exposición a Virus Zika	29
IV. Muestra MLPA-Casos de Microcefalia	32
V. Acciones ante defunciones de casos con DAN	32
FUNCIONES POR NIVEL OPERATIVO	33
Nivel local	33
Nivel Jurisdiccional o equivalente	34
Nivel Estatal o equivalente	35
Nivel Nacional	36
EVALUACIÓN	37
I. Oportunidad	37
II. Calidad	38
III. Documentación	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	45
Anexo 1. Formato de Estudio de Caso del SVEDAN	47
Anexo 2. Formato Seguimiento Casos con Sospecha de SCAZ	50
Anexo 3. Medición del perímetro cefálico	51
Especificaciones para el uso de INTERGROWTH-21st	52
Patrones de Crecimiento OMS	54
Anexo 4. Especificaciones para toma, manejo y envío de muestras en caso de asociación a Zika	56
Anexo 5. Especificaciones para toma de fotografías de casos con sospecha de Síndrome Congénito Asociado a Infección por Virus Zika	59
Anexo 6. Microcefalia-Prueba MLPA	62
Anexo 7. Embriología de los Defectos al Nacimiento	67

PRESENTACIÓN

La presente actualización incluye la inclusión en la notificación del defecto Displasia del Desarrollo de la Cadera y cambios en el proceso de notificación, anteriormente los casos se notificaban al correo sivedan@salud.gob.mx mediante el envío de la base de datos en Excel, actualmente se contara con una plataforma SINAVE para la notificación.

Además, se incluye el nuevo Formato de Estudio de Caso DAN y el formato para casos con sospecha de Síndrome Congénito Asociado a Virus Zika (SCAZ).

La finalidad es tener un registro completo que permita obtener la frecuencia de presentación de los defectos al nacimiento, estimar el impacto de estos e identificar los factores de riesgo modificables que pudieran influir en su generación.

Con ello se podrán realizar programas con mayor beneficio para la población, incidiendo al mismo tiempo en la morbilidad y mortalidad, y en las graves secuelas de discapacidad que ocasionarían en los sobrevivientes.

ANTECEDENTES

Los defectos al nacimiento (DAN) son cualquier anomalía del desarrollo anatomofuncional, del crecimiento/maduración y metabólico, presente al nacimiento, notoria o latente, que interfiera la correcta adaptación del individuo al medio extrauterino en los aspectos biológicos, psíquicos y sociales, que sean capaces o no de ocasionar la muerte o la discapacidad para crecer y desarrollarse en las mejores condiciones, en alguna etapa del ciclo vital. (1)

Defectos del Tubo Neural (DTN)

Se producen durante el desarrollo embrionario, alrededor de la sexta semana de gestación. Estos defectos afectan las estructuras que dan protección al Sistema Nervioso Central (SNC) y alteran también el desarrollo del mismo. Constituyen un conjunto de padecimientos del SNC con un defecto primario común como causa básica, éstos son resultado de un inadecuado proceso en el cierre del tubo neural durante el periodo de embriogénesis que puede afectar al cerebro, a la médula espinal o ambos, involucrando en grados diversos el tejido meníngeo, óseo, muscular y tegumentario. (2)(3)

Su incidencia mundial es de 1 a 10 por cada 1,000 Recién Nacidos Vivos (RNV), pero varía de acuerdo con la etnia, situación geográfica, estado socioeconómico, estado nutricional, antecedentes familiares, condición materna (diabetes materna, exposición a teratógenos como anticomiciales, etc.), y mutaciones en el gen MTHFR, entre otros. Los DTN son causa importante de muerte fetal y discapacidades de por vida; hoy en día se sabe que el consumo de ácido fólico durante el periodo periconcepcional disminuye el riesgo de tener un hijo con malformaciones congénitas. En el año 2000, el estado de Nuevo León desarrolló un estudio piloto donde demostró que tras la ingesta de dosis altas (5mg) de ácido fólico en la población se logró una reducción del 50% de los casos de anencefalia y hasta el 70% de los casos de espina bífida. (4-6)

Defectos Craneofaciales (DCF)

Son algunos de los defectos congénitos más prevalentes en la edad pediátrica. Podemos distinguir dos grandes grupos: a) las producidas por un cierre precoz de las suturas del esqueleto craneofacial, las craneosinostosis y faciocraneosinostosis; y b) las que actualmente se pueden considerar neurocrestopatías, como los síndromes de primer y segundo arcos braquiales y las fisuras orofaciales como la fisura labiopalatina. (7) Algunas de ellas, como las craneales, pueden poner en peligro la vida de la persona recién nacida o dejar secuelas irreversibles como el déficit intelectual. Por otro lado, las malformaciones faciales no suelen suponer un riesgo vital; sin embargo, marcan a las personas y a sus familias de por vida. La mayoría de las niñas o niños ne-

cesitarán múltiples y complejas operaciones para intentar que su apariencia facial llegue a ser lo más adecuada posible.

Se estima que la prevalencia general de malformaciones craneofaciales es alta, pero la prevalencia total es en gran parte desconocida ya que la mayoría de los estudios informan sobre la tasa de malformaciones craneofaciales individuales y a nivel muy local. En los EUA, por ejemplo, en el 2017 se reportó la prevalencia de defectos orofaciales como el labio hendido con y sin paladar hendido o paladar hendido aislado de 17 casos por cada 10,000 RNV (0,17%). El Reino Unido estima que cada año nacen 450,000 niños con algún defecto Craneofacial. En Europa, el registro EUROCAT no incluye anomalías craneofaciales como un grupo, pero incluye varios defectos craneofaciales de manera independiente. En 2014 Canadá reportó una prevalencia de hendiduras orofaciales de 16.95 casos por cada 100 mil nacimientos. (8) (9)

En relación con los factores etiológicos, en 1976 se describió el modelo de herencia multifactorial en el que existe una interacción entre factores genéticos y ambientales que se aplica a los DTN no sindromáticos. Sin embargo, rara vez se ha podido relacionar un factor ambiental o genético específico como agente causal, ya que en la gran mayoría de los casos la etiología es multifactorial (10-16)

Por otra parte, en las malformaciones craneofaciales, cuando no se identifica un modelo de herencia, se han demostrado factores definidos como agentes “teratogénicos”, condicionantes como la radiación (grandes dosis se asocian a microcefalia); infección (neonatos con antecedente de toxoplasma, rubéola o citomegalovirus tienen alta incidencia de hendiduras faciales e infecciones por arbovirus se asocian con microcefalia); idiosincrasia materna (la fenilcetonuria aumenta la incidencia de fisura labiopalatina, el hiperinsulinismo se asocia con malformaciones oculoauriculovertebrales y factores como la edad y el peso a otras malformaciones craneofaciales); químicos (deficiencias vitamínicas se asocian con incrementos en la incidencia de fisura labiopalatina); drogas y fármacos como el tabaquismo materno y la nitrofurantoina (se asocian a craneosinostosis); alcohol, anticonvulsiantes como la fenitoína y el ácido valproico (se asocian a un aumento en la incidencia de fisura labio- palatina). (10-16) (Figura 1)

Figura 1. Factores etiológicos identificados en relación a DTN/DCF



Defectos Musculo Esqueléticos

En lo que respecta a los defectos musculo esqueléticos, el estudio de la incidencia de las alteraciones y displasias óseas como grupo y de manera individual resulta escaso en la literatura, sin embargo, existen valiosos reportes que mencionan una frecuencia de presentación de 2.4 por cada 10,000 RNV; donde el 23% de los fetos afectados resultan en aborto y el 32% fallecen en el periodo neonatal.

Alrededor del 75% ocurre de manera aislada y se considera idiopático o multifactorial, los factores genéticos tienen un papel etiológico en el 25%. (17) (18)

En México se refiere una incidencia de 5 por cada 1,000 RNV de displasia de cadera, pero el rango puede variar entre 2 y 17 por 1,000 RNV. Existe una concordancia en gemelos monocigóticos del 33%, además de las alteraciones génicas y cromosómicas se consideran otros factores medioambientales como el hábito tabáquico, amniocentesis temprana e incluso infección viral. (17,19-21)

En cuanto a la luxación congénita de cadera, la incidencia en caucásicos es de 1-10 por 1,000 RNV; por otro lado, Francia en específico, refiere una incidencia del 2.9-4 por 100,000 RNV con una prevalencia de 38 por 1,000. Existe un riesgo de recurrencia muy elevado para familiares de primer grado 12%, así como una concordancia en gemelos monocigóticos (40%) mucho más elevada que en los gemelos dicigóticos (3%). Esta condición es una alteración esquelética muy frecuente con una razón más elevada entre mujeres que en varones (1:8). La etiología es multifactorial, pero dentro de los factores genéticos se sabe que existen asociaciones de varios polimorfismos del gen GDF5 para su patogenia. (22) (23)

Infecciones perinatales

El acrónimo TORCH se refiere a las infecciones congénitas de Toxoplasmosis, Otras (sífilis y hepatitis B), Rubeola, Citomegalovirus y Herpes simple. Estas son causas por los Virus *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, Virus de la Hepatitis B, Virus de la Rubéola, Citomegalovirus y Virus del herpes simple, respectivamente. (24) La mayoría de estos patógenos causan afecciones asintomáticas o leves en la madre, sin embargo, presentan efectos adversos graves sobre el feto como: abortos espontáneos, malformaciones congénitas, restricción del crecimiento intrauterino, óbitos, prematuros e infecciones posnatales crónicas. En países en desarrollo representan la principal causa de mortinatos. (25)

La toxoplasmosis presenta una distribución mundial e infecta a la mayoría de los vertebrados, los gatos son los huéspedes definitivos, la infección puede ocurrir a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados, transfusión sanguínea o trasplante de órganos infectados; la madre infecta al feto a través de la placenta o mediante transmisión vertical, la presentación gestacional es en la cual se presentan los mayores signos clínicos graves en el lactante, pueden ocurrir afecciones como pérdida visual y auditiva, discapacidad intelectual y psicomotor, crisis convulsivas, anomalías hematológicas, hepatoesplenomegalia o defunciones. (26) Se estima que el 30% de toda la población mundial ha estado expuesto con el agente. La prevalencia en la India es del 75% y como primo infección en el embarazo de 1.1 casos por 1,000 mujeres embarazadas, mientras que en EUA es menor de 1 por 1,000. Se sabe que la tasa de infección materna es el 45%, de éstas, el 60% son subclínicas y solo el 9% resultan en muerte fetal, mientras que el 30% sufren daño severo y presentan sintomatología clínica como hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, microcefalia, entre otros. (27)

Se estima que la sífilis congénita complica aproximadamente un millón de embarazos cada año en el mundo, estas complicaciones se observan principalmente en mujeres embarazadas que no recibieron atención prenatal adecuada o un tratamiento inadecuado. La mayoría de los recién nacidos con sífilis congénita son asintomáticos al nacer, sin embargo, en aquellos que no fueron tratados las manifestaciones clínicas suelen aparecer a los tres meses de edad e incluyen: hepatomegalia, ictericia, rinitis, linfadenopatía, lesiones en la piel. La triada de Hutchinson (dientes de Hutchinson, queratitis intersticial e hipoacusia neurosensorial) es específica de esta infección. (28)

La prevalencia de infección por Virus de hepatitis B (en mujeres embarazadas oscila entre el 0.1% y el 4.4% en España, esta se transmite por vía vertical y sigue siendo una de las principales vías de infección en todo el mundo, principalmente en áreas donde es endémica, se ha informado un 90% de cronicidad de los recién nacidos infectados. (29)

La rubéola es preocupante en las mujeres embarazadas cuando ésta ocurre al principio de la gestación, puede tener como consecuencias aborto es-

pontáneo, muerte fetal o síndrome de rubeola congénita, la cual se asocia con trastornos auditivos, oftálmicos, cardíacos y neurológicos, la vacuna dio como resultado una disminución en la incidencia durante las últimas dos décadas. (30)

Vigilancia Epidemiológica en México

En México el estudio y la vigilancia epidemiológica de los defectos al nacimiento inició al final de la década de los ochentas al observar un aumento en la incidencia de casos de defectos del tubo neural, principalmente anencefalia en los estados del norte del país. En 1988, en el Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán” de la Secretaría de Salud, el Departamento de Genética, realizó un estudio transversal sobre malformaciones congénitas en 26 hospitales de México, los resultados mostraron que los defectos osteomusculares ocupaban el primer lugar con 26.1%, seguidos por las malformaciones múltiples (dos o más malformaciones) con 22.4%, las de la piel con 12.5%, las del sistema nervioso central con 10.9%, las malformaciones del oído con 10.4% y el porcentaje restante con otros diversos tipos de defectos. Durante el periodo de 1980-1997 en México se registraron 21,226 muertes por DTN, con un promedio anual de 1,179 defunciones, por lo que con base en esta situación México decide iniciar la vigilancia epidemiológica de las malformaciones congénitas.

Propiamente en México, la vigilancia epidemiológica de los defectos al nacimiento como grupo inició ese año por medio del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Ex-ternas (RyVEMCE) de la Secretaría de Salud, coordinado por el departamento de Genética del Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán”. Poco tiempo después y a nivel federal se crea un sistema de vigilancia epidemiológica específico para los defectos del tubo neural, por lo que se constituyó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Anencefalia que funcionaba básicamente en las ciudades de la frontera norte del país.

Sin embargo, la participación de sólo los estados fronterizos del país era insuficiente para un análisis significativo, por lo que se amplió la cobertura a 16 ciudades más teniendo en total 26 ciudades claves del país: Matamoros, Reynosa, Nuevo Laredo, Cd. Acuña, Piedras Negras, Cd. Juárez, Agua Prieta, Nogales, Mexicali, Tijuana, Aguascalientes, Campeche, Tuxtla Gutiérrez, Guadalajara, Toluca, Apatzingán, Tepic, Monterrey, Puebla, Querétaro, Chetumal, Culiacán, Villahermosa, Tlaxcala, Córdoba y Mérida. Con el fin de apoyar los programas encaminados a la reducción de los defectos al nacimiento y en específico a los defectos del tubo neural, desde 1999 se instrumentó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural (SVEDTN) y a partir del 2016, tras la introducción autóctona del Virus Zika en México en octubre de 2015 y la asociación del Virus del Zika con el inusual aumento de los casos de microcefalia a finales del 2015 en Brasil, México decide expandir el SVEDTN y agregar defectos Craneofaciales con el fin de estudiar los agentes causales de microcefalia en todo el territorio nacional convirtién-

dose en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales (SVEDTN/DCF).

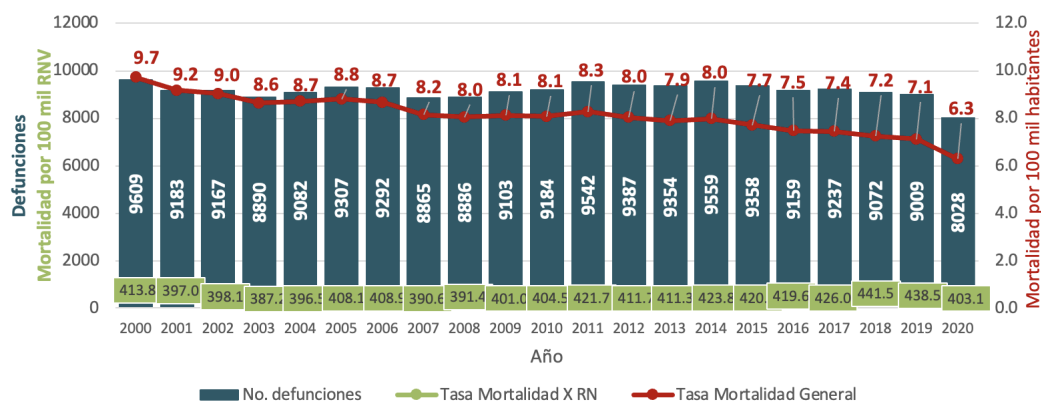
Mortalidad

De acuerdo con datos estimados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2012, un total de 270,358 defunciones fueron atribuibles a anomalías congénitas durante los primeros 28 días de vida (2012, OMS).

Para 2020, la OPS informó que cerca de 8 millones de recién nacidos en el mundo fallecen cada año a causa de defectos congénitos graves y cerca de 3 millones fallecen antes de cumplir cinco años; en Latinoamérica, estos defectos son causa de hasta el 21% de las defunciones en menores de cinco años y del 20% de las defunciones durante los primeros 28 días de vida.

En México, durante el periodo 2000-2020, se registraron 192,273 defunciones por algún defecto congénito, siendo el año 2000 el que registró la tasa de mortalidad general más alta con 9.7 defunciones por cada 100 mil habitantes; en lo que respecta a la mortalidad por RNV el año 2018 reportó la cifra más alta con 441 defunciones por cada 100 mil recién nacidos. (Gráfica 1)

Gráfico 1. Mortalidad por algún defecto congénito CIE-10 (Q00 a Q99**, E00), México 2000-2020

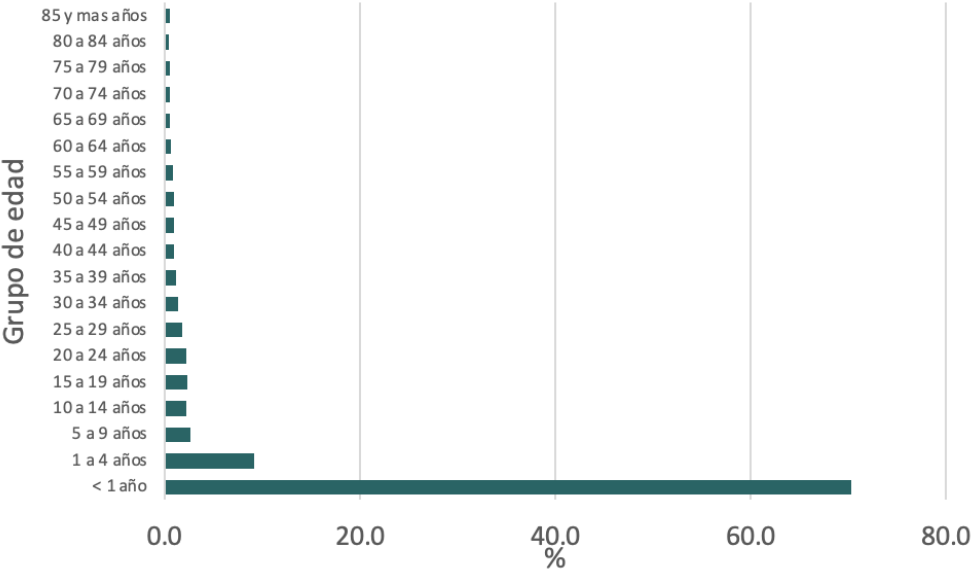


Fuente: SSA/DGIS

**Excepto Q08, Q09, Q19, Q29, Q46-Q49, Q57-Q59, Q88 Y Q94

El 70% de las defunciones en donde se refirió algún defecto congénito como causa CIE-10, ocurrieron durante el primer año de vida (Gráfica 2). Por lo tanto, es importante considerar que menos del 30% de los niños o niñas que sobreviven el año de vida tienen dos posibilidades: a) sobreviven con alguna discapacidad o bien, b) presentan alguna malformación que aún no se manifiesta y que condicionará alguna discapacidad futura; estas posibilidades derivan en atención especializada por parte de los servicios de salud y representan un desgaste físico, económico y emocional para sus cuidadores.

Gráfico 2. Proporción de defunciones por algún defecto congénito CIE-10 (Q00 a Q99**, E00) por grupo de edad, México 2000-2020

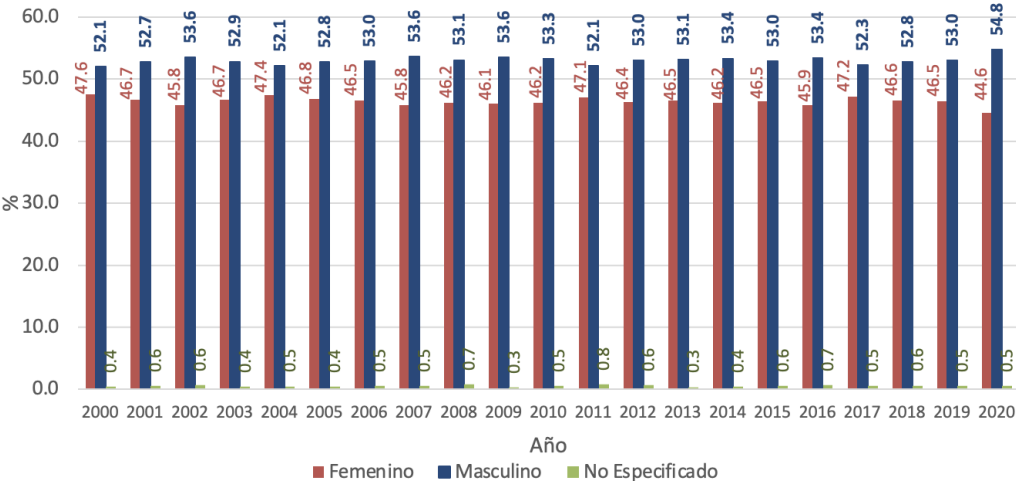


Fuente: SSA/DGIS

**Excepto Q08, Q09, Q19, Q29, Q46-Q49, Q57-Q59, Q88 Y Q94)

Con respecto al sexo, el masculino reportó el mayor número de casos con 49,255 casos, lo que representó el 53% (Gráfico 3).

Gráfico 3. Distribución de proporciones del número de defunciones a causa de algún defecto congénito CIE-10 (Q00 a Q99*, E00) por sexo, México 2000-2020



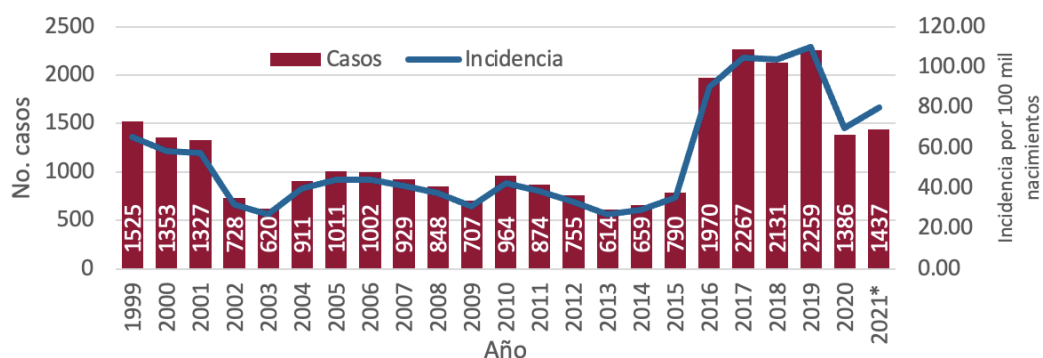
Fuente: SSA/DGIS

**Excepto Q08, Q09, Q19, Q29, Q46-Q49, Q57-Q59, Q88 Y Q94)

Morbilidad

Con el fin de apoyar los programas encaminados a la reducción de los defectos al nacimiento y en específico a los defectos del tubo neural, desde 1999 se instrumentó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural (SVEDTN) y a partir del 2016 se integran los Defectos Craneofaciales (SVEDTN/DCF) (Gráfica 4).

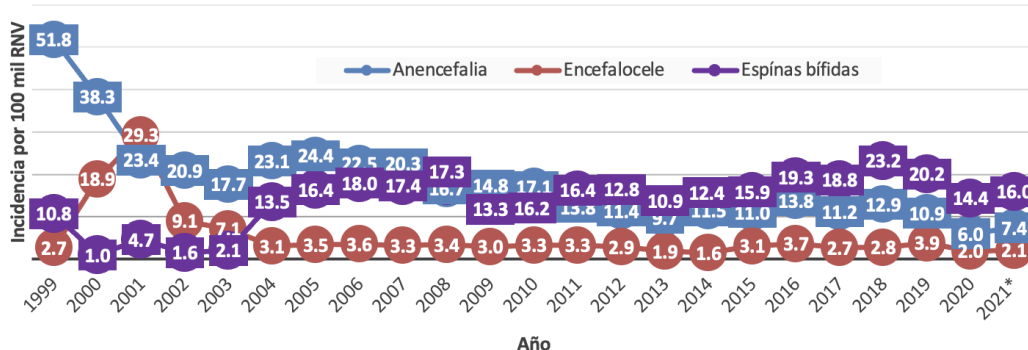
Gráfica 4. Incidencia DTN y DCF México 1999-2021*



Fuente: SSA/DGE/SVEDTN/DCF. Información preliminar hasta el 03 de diciembre 2021*

Desde el inicio del SVEDTN/DCF la anencefalia mostró una reducción importante, teniendo algunos repuntes para los años 2004, 2005, 2010, 2016 y 2018, registrando una incidencia promedio de 18 casos por cada 100 mil nacimientos durante el periodo 1999-2021*. Con respecto a los casos de encefalocele el Sistema registró una reducción sustancial a partir del año 2002, pasando de una incidencia de 29.3 casos por cada 100 mil nacimientos en 2001 a 9.1 casos en el 2002 y 2.1 para 2021*. En relación a los casos de espina bífida, se había observado un incremento sostenido, alcanzando su pico máximo en el año 2018, con un total de 23.2 casos por cada 100 mil nacimientos, para los años 2019 y 2020 se redujo a 20.2 y 14.4, respectivamente; mientras que incrementó el último año 16.0 (Gráfico 5).

Gráfica 5. Incidencia de DTN por tipo de defecto y año de nacimiento, México 1999-2021*.



Fuente: SSA/DGE/SVEDTN/DCF. Información preliminar hasta el 03 de diciembre del 2021*

Con respecto a microcefalia y otros DCF, éstos se abordaron desde el punto de vista epidemiológico a partir del 2016 y hasta el momento se han registrado 5,894 casos de DCF y 1,619 casos de microcefalia en todo el territorio nacional.

La incidencia de microcefalia depende de las características de la población estudiada. A nivel mundial se considera difícil encontrar una bibliografía que estime esta incidencia, debido a las diferencias en las definiciones y en la metodología para su medición.

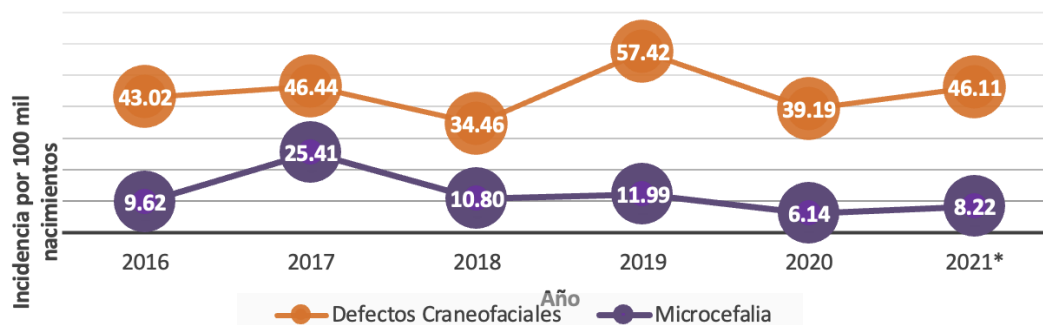
Tabla1. Número de casos de Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales, SVEDTN/DCF, México 1999-2021*.

Año	Anencefalia	Encefalocele	Mielomeningocele	Meningocele	Otras espinas bífidas	Otras Malf. Encefálicas	Otras Malf. Sis. Nerv.	Defectos Craneofaciales	Microcefalia	Total
1999	1209	64	252							1525
2000	889	440	24							1353
2001	541	678	108							1327
2002	482	209	35	2						728
2003	407	164	33	16						620
2004	530	71	242	63	5					911
2005	557	79	275	88	12					1011
2006	512	81	302	95	12					1002
2007	461	74	320	60	14					929
2008	378	78	289	80	23					848
2009	337	68	233	55	14					707
2010	388	75	274	69	24	44	90			964
2011	312	75	287	66	17	31	86			874
2012	260	67	223	53	15	61	76			755
2013	221	43	196	40	11	55	48			614
2014	259	35	212	51	16	45	41			659
2015	245	70	265	65	23	82	40			790
2016	302	80	328	9	85			947	219	1970
2017	243	59	330	4	73			1007	551	2267
2018	266	57	384	14	79			1024	306	2130
2019	224	80	331	10	73			1275	266	2259
2020	120	39	202	49	36			811	129	1386
2021*	133	38	191	45	52			830	148	1437
Total	9276	2724	5336	934	584	318	381	5894	1619	27066

Fuente: SSA/DGE/SVEDTN/DCF. Información preliminar hasta el 03 diciembre del 2021*

En 2016 se incluyó la notificación de los defectos Craneofaciales incluida la Microcefalia, siendo 2017 el año en que se ha reportado la mayor incidencia de microcefalia con 25.4 casos por cada 100 mil recién nacidos. (Gráfica 6).

Gráfica 6. Incidencia de DCF y Microcefalia por año de nacimiento, SVEDTN/DCF, México 2016-2021*.

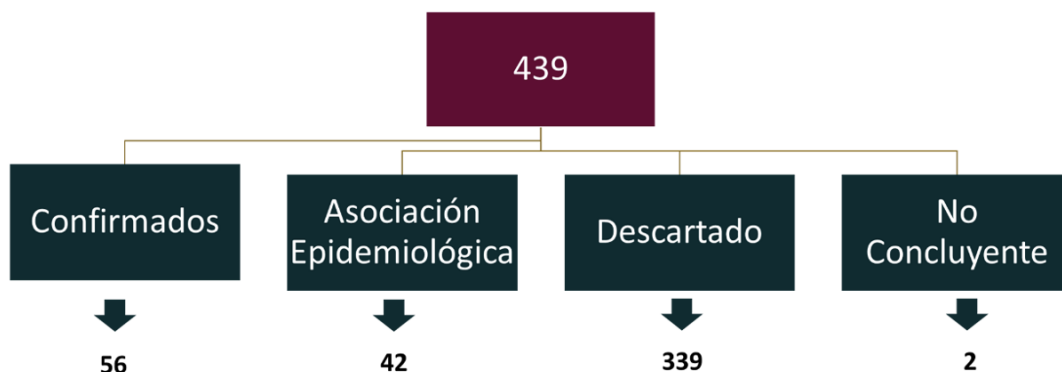


Fuente: SSA/DGE/SVEDTN/DCF. Información preliminar hasta el 03 diciembre del 2021*

Dictaminación de casos de Microcefalia

En el 2016 se llevó a cabo la Reunión de Trabajo para los Lineamientos del Virus Zika en la Región de las Américas en CDMX por parte de la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS); donde la DGE, el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE) y otros países gestionaron los algoritmos de atención e identificación del Virus Zika. Dentro del procedimiento propuesto por la Dirección General de Epidemiología (DGE) se encuentra la “Dictaminación de Casos de Microcefalia” el cual tiene por objeto identificar los casos de microcefalia de causa infecciosa (arbovirus) y causa no infecciosa (genética). La DGE integra y encabeza el grupo multidisciplinario al coordinar, dirigir y gestionar las sesiones de “Dictaminación de Casos de Microcefalia”, con el objetivo de distinguir específicamente los casos de “Síndrome Congénito Asociado a Zika (SCAZ)”. El análisis es llevado a cabo por el Comité de Expertos integrado por la Dirección General de Epidemiología (DGE), Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (CNEGSR), Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” (INPer), el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (HGM), el Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMNSXXI) y los miembros del Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica (CONAVE). Hasta el 2021 se han llevado a cabo 20 sesiones de dictaminación, con un total de 439 casos dictaminados, de ellos se han confirmado por laboratorio 56 casos de “SCAZ” y 42 casos se confirmaron por asociación epidemiológica, como a continuación se ilustra en la Figura 2.

Figura 2. Dictaminación de Casos de Microcefalia, Síndrome Congénito Asociado a Zika (SCAZ); México 2016-2021*



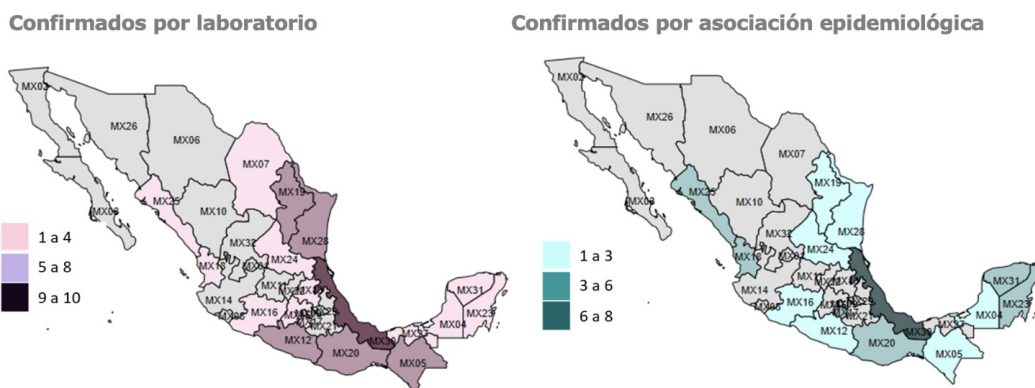
Fuente: SSA/DGE/SVEDTN/DCF

Durante las sesiones de Dictaminación, el Comité de Expertos determina por unanimidad si los casos que no cuentan con estudios moleculares, cumplen criterios para ser confirmados por Asociación epidemiológica o no; estos casos de ben cumplir al menos los siguientes criterios:

- Presencia de al menos dos criterios clínicos del SCAZ
- Antecedente epidemiológico de exposición materna al Virus Zika (es decir, sintomatología materna de infección por Zika y/o prueba materna positiva a Zika durante la gestación o al momento de la resolución de este).

Desde el año 2015, se han notificado la presencia de casos autóctonos de infección por Virus Zika en diferentes estados de nuestro país; como anteriormente se mencionó la vigilancia de casos de SCAZ comenzó a partir del año 2016 y hasta el momento 18 estados han notificado casos de SCAZ, siendo el estado de Veracruz el que ha reportado el mayor número de casos como se muestra en la Figura 3.

Figura 3. Distribución por entidad federativa de casos confirmados de Síndrome Congénito Asociado a Zika, México 2016-2021*



Fuente: SSA/DGE/SVEDTN/DCF

Por otro lado, de forma adicional se ofrece al estado como parte de un proyecto del INPer la posibilidad de tomar muestra de sangre completa para los estudios de MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples, por sus siglas en inglés) a los casos de microcefalia de origen no infeccioso, con el propósito de conocer una posible causa cromosómica de la microcefalia.

MARCO LEGAL

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos Artículo 4.
- Ley General de Salud, Título primero, artículo 3 fracción XVIII; Título segundo Capítulo II art. 13, apartado A fracción I; Título octavo capítulo I art 133 fracción I y II; Capítulo III art 158, art 159 Fracción I – VI, art 160 y art 161.
- Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, capítulo VI bis art 32 bis 2.
- Norma Oficial Mexicana NOM 017–SSA2- 2012, Para la Vigilancia Epidemiológica.
- Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2014, Para la vigilancia epidemiológica, promoción, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vectores.
- Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento.
- Plan Nacional de Desarrollo (PND) 2019-2024.
- Programa Sectorial de Salud (PROSESA) 2019-2024.
- Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmitidas por Vector. México, 2020.
- Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio del Dengue y otras arbovirosis. México, 2021.

OBJETIVOS

Objetivo General

Proporcionar información útil, válida, confiable y actualizada, sobre la ocurrencia de los casos de defectos al nacimiento y sus determinantes; que oriente las intervenciones enfocadas en materia de prevención de la morbilidad, mortalidad y discapacidad en la población.

Objetivos específicos

- Generar información que contribuya a la caracterización de los casos de DAN (Defectos al Nacimiento) en México.
- Describir el comportamiento de los factores de riesgo relacionados con la ocurrencia de los DAN.
- Identificar la frecuencia de presentación de microcefalia y otras anomalías congénitas relacionadas con Virus Zika.

PROCESOS

La vigilancia epidemiológica de los defectos al nacimiento se realiza de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para la vigilancia epidemiológica NOM-017-SSA2-2012:

- Mediante vigilancia convencional: a través de la notificación semanal en el Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE) y publicación de la información semanal y anualmente, mediante el boletín epidemiológico y monografías.
- Mediante sistema especial SVEDAN: que incluye el estudio de caso; registro nominal; notificación en la plataforma específica para DAN ; vigilancia activa de la morbilidad mediante el cotejo con el SUAVE; la vigilancia activa de la mortalidad mediante el cotejo con otras fuentes de información como el Certificado de Muerte Fetal; y la identificación de casos de microcefalia como parte del SCAZ por medio de la comparación de la Base de Datos de Infección por Virus Zika en mujeres embarazadas, la cual forma parte del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Arbovirus, y mediante el análisis del caso en las sesiones de Dictaminación de Microcefalia.

Figura 5. Proceso general para la vigilancia epidemiológica de DAN



DEFINICIONES OPERACIONALES

1. Defectos del Tubo Neural

Todos aquellos abortos, recién nacidos vivos u óbitos en los que independientemente de la semana de gestación y peso se detecte:

- **Anencefalia (CIE-10 Q00.0):** Ausencia total o parcial del cerebro, junto con la ausencia parcial o total de la bóveda craneal y la piel que la recubre.
- **Encefalocele (CIE-10 Q01):** Presencia de una herniación sacular a través de un defecto en los huesos del cráneo, que puede contener en su interior meninges y tejido cerebral. El defecto puede localizarse en cualquier sitio de la línea media del cráneo (nasal, frontal, parietal u occipital).
- **Espina Bífida (CIE-10 Q05):** Término general usado para describir un defecto del tubo neural, que de acuerdo con la CIE-10 incluye hidromeningocele, meningocele, meningomielocele, mielocelo, raquisquisis, mielomeningocele, siringomielocelo y espina bífida abierta o quística. Para efectos del sistema se deberán clasificar de la siguiente manera:
- **Meningocele:** Presencia de uno o más defectos saculares -rotos o íntegros- a nivel dorsal sobre la línea media, en cualquier localización: cervical, torácica, lumbar o sacra, que con tenga en su interior meninges y LCR.
- **Mielomeningocele:** Presencia de uno o más defectos saculares -rotos o íntegros- a nivel dorsal sobre la línea media, en cualquier localización: cervical, torácica, lumbar o sacra, que contenga en su interior médula espinal y/o raíces nerviosas, meninges y LCR.
- **Otras Espinas Bífidas:** hidromeningocele, mielocelo (mielosquisis o raquisquisis), siringomielocelo y espina bífida abierta o quística.

2. Defectos Craneofaciales

Todos aquellos abortos, recién nacidos vivos u óbitos en los que independientemente de la semana de gestación y peso se detecte:

- **Anotia (CIE-10 Q16.0):** Ausencia total del pabellón auricular.
- **Anoftalmia (CIE-10 Q11):** Ausencia del globo ocular.
- **Atresia de coanas (CIE-10 Q30.0):** Bloqueo o estrechamiento de las vías nasales por un tejido.
- **Catarata congénita (CIE-10 Q12.0):** Opacidad del cristalino presente al nacimiento.
- **Craneosinostosis (CIE-10 Q75.0):** Cierre prematuro de una o varias suturas craneales.
- **Hidrocefalia al nacimiento (CIE-10 Q03):** Incremento en el contenido de líquido cefalorraquídeo cefálico causado por dificultad para la circulación, incremento de la producción y absorción de este.
- **Hipotelorismo:** Disminución en la medida entre las órbitas oculares, deter-

minadas por la disminución de la medida interorbital y la disminución de la medida interpupilar. La ciclopia representa la forma más severa de hipotelorismo.

- **Holoprosencefalia (CIE-10 Q04.2):** En el ultrasonido transfontanelar se observa defecto en la segmentación del prosencéfalo con ventrículo cerebral único completo o parcial que puede o no asociarse se asocia a deficiencia de línea media facial
- **Labio y/o paladar hendido (CIE-10 Q35-37):** Defecto facial completo o incompleto unilateral o bilateral, del labio superior alvéolo dentario y paladar.
- **Macrocefalia (CIE-10 Q75.3):** Circunferencia occipitofrontal por arriba del percentil 95 o mayor a 2 desviaciones estándar (DE) por arriba de la media, debida al aumento de volumen/peso del encéfalo por hiperplasia o sobreproducción del parénquima.
- **Microcefalia (CIE-10 Q02):** Circunferencia cefálica a 2DE por debajo de la media para la edad y el sexo ó un valor por debajo del Percentil 3 según curvas de referencia específicas, dependiendo de la edad gestacional y sexo.
- **Microftalmia (CIE-10 Q11.2):** Reducción del tamaño del globo ocular con diámetro corneal menor de 10 mm o diámetro anteroposterior del globo ocular menor de 20 mm.
- **Microtia (CIE-10 Q17.2):** Malformación e hipoplasia del pabellón auricular, de grado variable, con presencia de esbozos auriculares y/o disminución del tamaño del pabellón íntegro, que con frecuencia incluye cierre total del conducto auditivo externo.
- **Ventriculomegalia (CIE-10 Q07):** Diámetro atrial ≥ 10 mm, lo cual es 2.5 a 4 desviaciones estándar (DE) por arriba de la media, se considera ventriculomegalia moderada si el diámetro atrial se encuentra entre 10 a 15 mm y severa si es mayor a 15 mm y puede o no cursar con macrocefalia.

3. Defectos Musculo-esqueléticos

Todos aquellos recién nacidos o neonatos en los que se detecte:

- **Displasia en el Desarrollo de la Cadera (DDC) (CIE-10 Q65):** trastorno congénito presente en el nacimiento de la articulación de la cadera. A su vez se puede clasificar en: a) Displasia- existe una alteración del crecimiento a nivel de las estructuras anatómicas, incluidas partes blandas de la articulación de la cadera y de la osificación acetabularia y/o femoral; b) Subluxación- la cabeza femoral no está reducida concéntricamente, aunque persiste un contacto entre las superficies articulares de la cabeza y del acetábulo; c) Luxación- no existe contacto entre las superficies articulares de la cabeza femoral y acetábulo. El diagnóstico debe confirmarse mediante estudio de imagen.

Defunción con DAN (Defecto al nacimiento)

Certificado de defunción o de muerte fetal y acta de defunción en los que se identifique como causa básica o asociada alguno de los Defectos al Nacimiento.

ACCIONES ANTE CASOS

Búsqueda activa

- Los casos de DAN deberán ser identificados mediante búsqueda activa por el personal de salud responsable de la atención del recién nacido en el momento del parto, utilizando para ello la exploración física y en algunos casos estudios de gabinete específicos. De otra forma, deberán buscarse de manera intencionada durante la consulta médica de rutina, la consulta del control del niño sano o durante la aplicación de vacunas.
- En unidades hospitalarias deberán ser identificados en el área de atención de recién nacidos por el personal de salud responsable de su atención, a través de la consulta médica y de los registros hospitalarios para el personal de epidemiología.
- Las defunciones por DAN deberán ser identificadas mediante búsqueda activa a partir del Sistema de Registro del Certificado de Defunción o del Certificado de Muerte Fetal.
- Se deberá registrar el resultado del Tamiz neonatal (metabólico y auditivo) dentro de los primeros 30 días del nacimiento del neonato; en caso de que el resultado se reporte como alterado, se deberá indicar la alteración.
- El estudio epidemiológico debe realizarse en:
 - o Todos los casos que cumplan con definición operacional de caso de DTN, DCF o DDC.

Notificación de casos en el SUAVE

Cuando se trata de caso que reporte cualquiera de los siguientes defectos se deberá notificar al SUAVE:

- Anencefalia (CIE-10: Q00 / Epiclave: 96)
- Encefalocele (CIE-10: Q01 / Epiclave: 129)
- Espina bífida (CIE-10: Q05 / Epiclave: 130)
- Labio y paladar hendido (CIE-10: Q35-37 / Epiclave: 131)
- Microcefalia (CIE-10 Q02X / Epiclave 184)
- Realizar el análisis epidemiológico a partir de la información del SUAVE.

Estudio y Notificación de casos al Sistema Especial, SVEDAN

- I. Identificación del caso
- II. Notificación del caso
- III. Estudio ante casos con antecedente de exposición a Virus Zika
- IV. Muestra MLPA-casos de microcefalia (opcional)

I. Identificación del caso

La identificación deberá realizarse siguiendo las definiciones operacionales, teniendo como fuente primaria los registros hospitalarios, la notificación del médico que identificó el caso, el certificado de nacimiento, el certificado de defunción y el certificado de muerte fetal.

II. Notificación del caso

Una vez identificado el caso, se deberán realizar las siguientes acciones:

- Realizar el correcto llenado del Formato del Estudio de Caso del SVE-DAN, referido en el Anexo 1.
- Notificar en plataforma dentro de los primeros siete días a partir del nacimiento del neonato o en el caso de la DDC al diagnóstico.
- Completar la información faltante del formato de estudio de caso al momento de pre alta o del egreso hospitalario.
- Si se sospecha de SCAZ se deberá notificar dentro de las primeras 24 horas y completar en plataforma la información al seguimiento (Anexo 2).
- Validar la información capturada en plataforma.
- Realizar el análisis epidemiológico y panorama a partir de la base de datos de forma trimestral con el nombre correspondiente a informe trimestral-estado y enviar al correo previamente mencionado.

III. Estudio ante casos con antecedente de exposición a Virus Zika

1. Medición del perímetro cefálico (Anexo 3)

La somatometría es esencial para todos los neonatos, en especial el perímetro cefálico es fundamental para aquellos casos donde se sospecha y/o confirma la presencia de microcefalia independiente del factor etiológico; es necesario unificar criterios de medición y evitar la notificación errónea de casos sin microcefalia.

De acuerdo con la OMS/OPS, se recomienda utilizar como criterio un límite de inclusión de -2 DE por debajo de la media ó un valor por debajo del Percentil 3 según curvas de referencia específicas (Anexo 3), dependiendo de la edad gestacional y sexo. Asimismo, se recomienda consignar el valor absoluto de perímetro cefálico en centímetros con un decimal.

Con base en el mismo marco conceptual de la OMS y OPS sobre el Patrón de Crecimiento, México se une a la estandarización de la somatometría para todos los casos de microcefalia y por ello se recomienda utilizar la curva de crecimiento infantil de la OMS y la herramienta "INTERGRWTH-21st", es un sitio de fácil acceso, gratuito y disponible en la red, con la siguiente dirección: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/en/ManualEntry/Compute> . En el Anexo 3 se presenta una breve explicación del uso de la calculadora en línea para la somatometría de los casos.

2. Antecedente materno

En los casos con sospecha de síndrome congénito asociado a Virus Zika, es necesario considerar el tipo de antecedente materno identificado mediante el estudio de caso:

a) Madre asintomática

Caso de microcefalia o sospecha de Síndrome Congénito Asociado a Zika, cuya madre cursó asintomática durante el embarazo pero que presentó algún antecedente epidemiológico de exposición a Virus Zika:

- Residencia o tránsito en una zona geográfica en la cual se ha comprobado la circulación del Virus o presencia del vector.
- Pareja sexual con cuadro clínico que cumple con definición de caso de infección por Virus Zika.

En estos casos se deberá realizar:

- Notificación inmediata en plataforma en un plazo no mayor a 24 horas.
- Estudio epidemiológico de caso y por laboratorio del neonato en apego a los Lineamientos de Vigilancia por Laboratorio Dengue y otras arbovirosis. (Ver anexo 4)
- Para fines de diagnóstico, recabar copia del expediente clínico y subirlo a la plataforma en formato pdf en un plazo no mayor a 30 días a partir de la notificación del caso. Se deberá anexar al expediente en caso de consentimiento de los padres o tutor las fotografías (descritas en el anexo 5) para la evaluación clínica complementaria que permita establecer un posible diagnóstico sindromático o etiológico a través de la evaluación de expertos durante las sesiones de dictaminación.
- Seguimiento del caso. Los neonatos con sospecha de síndrome congénito asociado a Virus Zika deberán tener seguimiento al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses o al menos hasta la confirmación o descarte del caso. En cada seguimiento se deberá medir el **perímetro cefálico**, para monitorear el crecimiento cerebral posnatal; **evaluación neurológica y del desarrollo**, incluida la notificación de resultados de estudios de imagen (usg-transfontanelar, TAC etc.) con la finalidad de identificar alteraciones estructurales en SNC, retrasos en el desarrollo y otros trastornos neurológicos (epilepsia y trastornos del movimiento, postura y deglución); **evaluación auditiva y oftalmológica**. Dicho seguimiento deberá ser reportado en la plataforma dentro de los primeros 7 días de la realización del mismo.

b) Madre sintomática

Caso con sospecha de síndrome congénito asociado a Virus Zika en el que la madre cursa o cursó con cuadro clínico durante la gestación compatible con infección por Virus Zika y cumple con criterios de definición operacional

de caso por Zika. En estos casos, además de lo referido en el apartado anterior, se deberá realizar Estudio epidemiológico y por laboratorio de la madre con base en el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmitidas por Vector y los Lineamientos de Vigilancia por Laboratorio Dengue y otras arbovirosis.

Clasificación de casos con sospecha de Síndrome Congénito Asociado a Zika (SCAZ)

Para la clasificación de estos casos el grupo de expertos revisará la evidencia y el caso entrará a dictaminación, con el fin de clasificarlo en alguno de los siguientes rubros:

a) Caso de Síndrome Congénito Asociado a Zika

Se define como todo aquel óbito, mortinato y/o neonato en el que se identifique:

- Uno de los siguientes signos clínicos + prueba molecular (RT-PCR en Tiempo Real) o serológica (IgM) avaladas por el InDRE positiva en el caso, o
- Uno o más de los siguientes signos clínicos + prueba molecular (RT-PCR en Tiempo Real) o serológica (IgM) avaladas por el InDRE positiva en la madre
- Dos o más de los siguientes signos clínicos + asociación epidemiológica

Tabla 2. Signos clínicos del Síndrome Congénito Asociado a Zika

1	Microcefalia severa que resulta en un cráneo parcialmente colapsado.
2	Corteza cerebral delgada con calcificaciones subcorticales.
3	Anomalías oculares, incluyendo cicatrices maculares y moteado pigmentario de la retina.
4	Contracturas congénitas o alcance limitado del movimiento articular, incluyendo pie equinovaro
5	Hipertonía temprana marcada o demasiado tono muscular y síntomas de compromiso extrapiramidal

Por lo tanto, todo caso de Síndrome Congénito Asociado a Zika deberá contar al término del proceso de Dictaminación con la característica de

Confirmado por laboratorio o Confirmado por Asociación epidemiológica.

b) Descartado o caso de defecto al nacimiento sin relación a Zika

Todo aquel recién nacido en el que se identifiquen defectos al nacimiento, pero se descarta asociación a Zika por alguna de las siguientes características:

- Prueba de laboratorio avalada por el InDRE para Zika negativa
- Ausencia de asociación epidemiológica
- Evidencia que demuestre que el defecto se debe a otra etiología

IV. Muestra MLPA- Casos de Microcefalia

La muestra MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) a casos de microcefalia **es complementaria, opcional y aplicable únicamente para los casos de microcefalia de origen no infeccioso**. No excluye la aplicación de los procedimientos de identificación, estudio y registro convencional. Las especificaciones de la muestra se encuentran referidas en el Anexo 6 para su consulta; requiere de previo consentimiento informado y:

- Realizar el correcto llenado del formato de estudio de caso, notificar el caso al SUAVE y a la plataforma bajo el procedimiento regular.
- Toma de muestra de sangre total con anticoagulante (1cc) o biopsia. La Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP) apoyaran con el embalaje y transporte de muestras al InDRE, quien las resguardara para su posterior envío por parte de la DGE al laboratorio de genómica humana del INPer para su procesamiento. Las especificaciones para su manejo se encuentran en el Anexo 6.
- Una vez que la muestra sea procesada por el INPer, los resultados serán enviados a la DGE quien a su vez los reportara a cada estado.

V. Acciones ante defunciones de casos con DAN

Cuando se trate de un recién nacido que fallece, un mortinato y/u óbito, se deberá:

- Realizar el estudio de caso.
- Notificar al suave si presenta: Anencefalia, Encefalocele, Espina Bífida, Labio y/o Paladar Hendido y Microcefalia.
- Registrar en plataforma.
- Completar la información faltante incluidos los datos de la defunción al momento de prealta o del egreso hospitalario.
- Una vez notificada la defunción o dentro de los primeros 30 días de esta se deberá subir la copia del certificado de defunción o muerte fetal según corresponda.
- La notificación en plataforma de las **defunciones con antecedente de exposición a Virus Zika deberá ser dentro de las primeras 24 horas**; la copia del expediente y certificado de defunción o muerte fetal se deberá subir una vez notificado el caso o dentro de los 30 días tras la notificación de éste.
- Validar la información capturada y realizar los cambios pertinentes.
- Realizar el análisis epidemiológico a partir de la base de datos.

FUNCIONES POR NIVEL OPERATIVO

Nivel local

Corresponde a las unidades médicas (Incluye a todas las unidades del sector, Secretaría de Salud, IMSS-Ordinario, IMSS-Bienestar, ISSSTE, PEMEX, SEDENA, SEMAR, PRIVADO):

- Realizar la búsqueda activa.
- Verificar que el caso cumpla con la definición operacional.
- Notificar al SUAVE los casos que así correspondan.
- Elaborar el estudio de caso.
- Notificar en plataforma dentro de los primeros siete días a partir del nacimiento o en el caso del DDC al diagnóstico.
- De no ser posible la notificación del caso en plataforma, enviar el formato del estudio de caso a la Jurisdicción Sanitaria por el medio más expedito a fin de notificar en plataforma en un plazo no mayor a siete días.
- Dar seguimiento al caso hasta la pre alta o egreso hospitalario.
- En los casos y defunciones con antecedente de exposición a Virus Zika se deberá:
 - o Llenar formato de estudio de caso de DAN.
 - o Notificar en plataforma de manera inmediata, en un plazo no mayor a 24 horas del nacimiento del caso.
 - o Toma de muestra al 100% de los recién nacidos, mortinatos y/u óbitos con sospecha de síndrome congénito asociado a Virus Zika, dentro de los tiempos establecidos en el Lineamiento para la Vigilancia por Laboratorio de Dengue y Otras Arbovirosis.
 - o Envío oportuno de muestras de calidad al nivel inmediato superior por el medio más expedito para envío al laboratorio con el formato correspondiente de laboratorio y estudio de caso.
 - o Recabar copia del expediente y subir a plataforma en un plazo no mayor de 30 días de la notificación del caso o la defunción. Se deberá anexar al expediente en caso de consentimiento de los padres o tutor las fotografías (descritas en el anexo 5) para la evaluación clínica complementaria que permita establecer un posible diagnóstico sindromático o etiológico a través de la evaluación de expertos durante las sesiones de dictaminación.
 - o Dar seguimiento al caso los primeros 12 meses a partir del nacimiento o hasta la confirmación o descarte del caso.
- En los casos de microcefalia de origen no infeccioso se deberá ofrecer al padre o tutor la toma de muestra para prueba MLPA, en caso de aceptación se deberá:
 - o Firmar consentimiento informado por el padre o tutor y enviar copia al nivel inmediato superior.

- o Toma y envío de muestra al nivel inmediato superior junto con el estudio epidemiológico de caso.
- En el caso de las defunciones se deberá subir a plataforma la copia del certificado de defunción dentro de los primeros 30 días de ocurrida.

Nivel Jurisdiccional o equivalente

En este nivel las funciones, como instancia de enlace técnico y administrativo para la vigilancia epidemiológica son:

- Validar los casos de DAN notificados al SUAVE.
- Validar la información contenida en los formatos de estudio de caso y la información notificada en plataforma.
- Asegurar que se complete la información del estudio antes del egreso.
- En los casos con sospecha de SCAZ se deberá:
 - Verificar que la copia del expediente se encuentre en la plataforma dentro de los primeros 30 días a partir de la notificación del caso.
 - Recepción y envío de muestras de la madre y del caso.
 - Dar seguimiento a la emisión de resultados de laboratorio, integrar estos en el expediente y notificarlo en la plataforma.
 - Dar seguimiento a los casos durante los primeros 12 meses hasta la confirmación o descarte del caso y notificarlo en plataforma.
- En los casos de microcefalia en los que se aceptó la toma de muestra para prueba MLPA se deberá:
 - Concentrar los consentimientos informados para su envío al nivel inmediato superior por el medio más expedito.
 - Concentración y envío de muestras, formato de estudio de caso para su traslado al InDRE bajo el nombre de la siguiente manera: Hijo de y referir el nombre de la madre.
- Evaluar trimestralmente la calidad de la información mediante los indicadores diseñados exprofeso.
- Analizar de manera continua la información notificada.
- Notificar al nivel inmediato superior los eventos de relevancia epidemiológica identificados a partir del análisis de información.
- Presentar en el seno del Comité Jurisdiccional de Vigilancia Epidemiológica los resultados del análisis de la información y establecer acuerdos para atender la problemática observada.
- Atender y asesorar en materia de vigilancia epidemiológica a las unidades médicas bajo su responsabilidad.
- Coordinar la capacitación del personal de nivel operativo en los procedimientos de vigilancia epidemiológica.
- Realizar la supervisión a las áreas operativas a efecto de verificar el cumplimiento de los procedimientos y actividades de coordinación.
- Retroalimentar la situación epidemiológica a las unidades de salud.
- Difundir los avisos o alertas elaborados por el Comité Estatal de Vigilancia Epidemiológica.

Nivel Estatal o equivalente

- Validar los casos notificados al SUAVE
- Validar la información notificada en plataforma.
- En los casos y defunciones con sospecha de SCAZ se deberá:
 - Vigilar el cumplimiento del envío a plataforma de la copia del expediente clínico, en un plazo no mayor a 30 días de la notificación del caso o la defunción.
 - Dar seguimiento a la recepción de la muestra, emisión de resultados y reporte en plataforma.
 - Vigilar el cumplimiento y notificación en plataforma del seguimiento de los casos hasta su confirmación o descarte.
- En los casos de microcefalia en los que se aceptó la toma de muestra para prueba MLPA se deberá:
 - Concentrar los consentimientos informados, y enviar a la DGE, al correo sivedan@salud.gob.mx.
 - Concentrar las muestras, estudios de caso y oficio, y enviar al InDRE previo aviso a la DGE.
 - Dar seguimiento a los resultados.
- Vigilar el cumplimiento de los tiempos de notificación y registro de casos.
- Analizar la información epidemiológica permanentemente y enviar panorama de forma trimestral al correo sivedan@salud.gob.mx.
- Validar y notificar al nivel inmediato superior los eventos de relevancia identificados a partir del análisis de la información.
- Participar en las sesiones, así como en las acciones de prevención y control que dicte el Comité Estatal de Vigilancia Epidemiológica
- Proponer y aplicar medidas de intervención.
- Supervisar, asesorar y evaluar las acciones de vigilancia en los niveles jurisdiccional y local.
- Coordinar la capacitación del personal en los niveles jurisdiccional y local.
- Evaluar de manera trimestral el desempeño de los indicadores de evaluación y asegurar su cumplimiento.
- Gestionar los recursos necesarios para las actividades de vigilancia epidemiológica.
- Elaborar y difundir avisos o alertas epidemiológicas.
- Emitir recomendaciones basadas en el análisis de la información epidemiológica que oriente las acciones de control.
- Retroalimentar a las Jurisdicciones y Unidades sobre la situación epidemiológica.
- Difundir los avisos o alertas elaborados por el Comité Estatal de Vigilancia Epidemiológica.

Nivel Nacional

- Validar la información notificada en plataforma.
- Vigilar el cumplimiento de los tiempos de notificación y registro de casos.
- Supervisar, asesorar y evaluar las acciones de vigilancia en todos los niveles operativos.
- Realizar la capacitación del personal en todos los niveles operativos cuando la actualización del sistema lo amerite.
- Evaluar trimestralmente el desempeño de los indicadores de evaluación.
- Analizar la información epidemiológica permanentemente.
- Validar información notificada en el sistema especial con lo reportado en SUAVE y SINAC.
- Emitir recomendaciones basadas en el análisis de la información epidemiológica que oriente las acciones de control.
- Elaborar y difundir avisos o alertas epidemiológicas.
- Ante los casos y defunciones con sospecha de SCAZ se deberá:
 - Concentrar copia del expediente clínico y realizar resumen.
 - Convocar al grupo de expertos para dictaminación de casos.
 - Notificar a los estados resultados de dictaminación.
 - Notificar a través de los canales establecidos en el Reglamento Sanitario Internacional.
- Apoyar a la RNLSP en el procesamiento de muestras con sospecha de SCAZ, cuando un LESP reporte al InDRE la falta de cualquier insumo de laboratorio. La aceptación del apoyo quedará sujeta a la solvencia diagnóstica en InDRE.
- En los casos de microcefalia en los que se aceptó la toma de muestra para prueba MLPA se deberá:
 - Gestionar el envío de muestras al Instituto Nacional de Perinatología, compilación de resultados de las muestras y envío al nivel estatal.

EVALUACIÓN

El instrumento de medición del SVEDAN es un formato exprofeso que describe en su mayoría, los factores de riesgos implicados en el desarrollo de dichas patologías en la población. A partir de estas variables se construyen los siguientes indicadores:

- I. Oportunidad
- II. Calidad
- III. Documentación

I. Oportunidad

Indicador: Oportunidad

Definición: Mide el cumplimiento de la notificación en los tiempos indicados en el manual operativo.

Construcción:

$$\frac{\text{Número de casos de DAN notificados oportunamente en plataforma}}{\text{Número de casos de DAN notificados a la plataforma}} \times 100$$

Criterios:

Numerador	Denominador	Escala	Uso
Definición: Número de casos de DAN notificados oportunamente Fuente: Base de DAN Criterio: Casos de DAN notificados dentro de los primeros siete días después del nacimiento, o diagnóstico de DDC y para sospecha de SCAZ no mayor a 24 horas.	Definición: Número de casos de DAN notificados en plataforma Fuente: Base de DAN Criterio: Casos de DAN notificados a la plataforma	Sobresaliente= $\geq 90\%$ Satisfactorio= 80% a 89% Mínimo= 60% a 79% Precario= $<60\%$	Aplicara en todas las evaluaciones del sistema

Procedimiento:

- El indicador aplica para todos los casos.

II. Calidad

Indicador: Calidad

Definición: Mide el cumplimiento de los casos de DAN notificados con calidad

Construcción:

$$\frac{\text{Número de casos de DAN notificados con calidad en plataforma}}{\text{Número de casos de DAN notificados a la plataforma}} \times 100$$

Criterios:

Numerador	Denominador	Escala	Uso
Definición: Número de casos de DAN notificados con calidad Fuente: Base de DAN Criterio: Número de casos con variables completas y coherentes.	Definición: Número de casos de DAN notificados en plataforma Fuente: Base de DAN Criterio: Casos de DAN notificados a la plataforma	Sobresaliente= $\geq 90\%$ Satisfactorio= 80% a 89% Mínimo= 60% a 79% Precario= $<60\%$	Aplicara en todas las evaluaciones del sistema

Procedimiento:

- Las variables incluidas para el cálculo de indicadores de evaluación calidad deberán tener valores capturados y ser respuestas lógicas.
- A continuación, se muestran las características generales consideradas para la evaluación de la calidad.

Variable	Criterio
1. Edad Materna	Coherente
2. Edad Paterna*	Capturada y Coherente
3. Adiciones*	En caso de indicar si se deberá indicar el tipo
4. Enfermedad Crónica *	En caso de indicar si se deberá indicar cual
5. Antecedente familiar (madre y/o padre) de Defecto o malformación*	En caso de indicar si se deberá indicar cual
6. Exposición a plaguicidas, tóxicos o medicamentos*	En caso de indicar si se deberá indicar cual
7. Infección -Momento del Diagnóstico	Si se indica que la madre curso con alguna infección se deberá indicar el momento del diagnostico
8. Peso[€] gramos (4n)	Capturada y Coherente
9. Talla[€] cm (2n)	Capturada y Coherente
10. Perímetro cefálico al nacimiento y a las 24 horas [€] cm (2.1n)	Capturada y Coherente
11. Estado actual-Fecha de defunción	Si se indica que el estado actual del neonato es "muerto" deberá colocar fecha de defunción
12. Fecha de diagnóstico^P	Capturado y Coherente

*En caso de indicar que se conocen los datos del padre, estas variables deberán estar capturadas en ambos padres (madre-padre)

[€] A excepción de casos con menos de 20 SDG O MENOS DE 500 gr; DDC; en el caso del perímetro cefálico a excepción de los casos de anencefalia.

^P Únicamente aplica para casos con DDC

III. Documentación

Indicador: Documentación

Definición: Mide el cumplimiento de la entrega de documentación de expedientes de casos con Sospecha de Síndrome Congénito Asociado a Zika.

Construcción:

$$\frac{\text{Número de expedientes de casos con sospecha de SCAZ entregados oportunamente}}{\text{Número de casos con sospecha de SCAZ notificados a plataforma}} \times 100$$

Criterios:

Numerador	Denominador	Escala	Uso
Definición: Número de expedientes de casos con sospecha de SCAZ entregados de forma oportuna Fuente: Base de DAN Criterio: Expedientes de casos con sospecha de SCAZ entregados dentro de los primeros 30 días a partir de la notificación del caso	Definición: Número de casos con sospecha de SCAZ notificados en plataforma Fuente: Base de DAN Criterio: Casos con sospecha de SCAZ notificados a la plataforma	Sobresaliente= $\geq 90\%$ Satisfactorio=80% a 89% Mínimo=60% a 79% Precario= $<60\%$	Aplicara en todas las evaluaciones del sistema

Procedimiento:

- El indicador aplica para todos los casos (abortos, óbitos y neonatos) que presenten sospecha SCAZ.
- Los expedientes se deberán subir a la plataforma dentro de los primeros 30 días a partir de que se notifica el caso en plataforma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La NOM-034-SSA2-2013, NORMA Oficial Mexicana para la prevención y control de los defectos al nacimiento
2. Valdés-Hernández J, Canún-Serrano S, Reyes-Pablo AE, Navarrete-Hernández E. Mortalidad por defectos en el cierre del tubo neural en menores de 5 años de edad en México de 1998 a 2006. *Salud Publica Mex* 2010;54:341-349.
3. González González, A. Ya García Carballo, M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. *Medifam [en línea]*. 2003, vol.13, n.4, pp.69-74. ISSN 1131-5768.
4. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16(1):6-15.
5. McGahan JP, Pilu G, Nyberg DA. Neural tube defects and the spine. In: Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G, eds. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2003:291-334.
6. L.E. Martínez-Garza. Twenty-five years of knowledge of the prevention of neural tube defects with folic acid. *Medicina Universitaria*. 2017;18(73):187--188 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmu.2016.10.001>
7. Sorolla P. Juan Pablo, Anomalías craneofaciales. *Rev. Med. Clin. Condes - 2010*;21:5-15.
8. Kirby RS. The prevalence of selected major birth defects in the United States. *Semin Perinatol*.2017;41(6):338-44. 25. Caron CJJM, Pluijmers
9. Public Health Infobase (health-infobase.canada.ca/congenital-anomalies/data-tool/?Dom=1&ind=1&MS=5) Accessed December 3rd, 2021.
10. Artega-Vázquez, J., Luna-Muñoz, L., & Mutchinick, O. (2012). Malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas con y sin tratamiento con anticonvulsivantes. *Salud Pública de México*, 54:579-586.
11. Neural Tube Defects: Where does the Environment Fit In? *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 6): 165-171.
12. Samren EB, Van Duijn CM, Koch S, Hilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal Use of Antiepileptic Drugs and the Risk of Major Congenital Malformations: a Joint European Prospective Study of Human Teratogenesis Associated with Maternal Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:981-990.
13. Schnitzer PG, Olshan AF, Erickson JD. Paternal Occupation and Risk of Birth Defects in Offspring. *Epidemiology* 1995; 6: 577-583.
14. Seller MJ. Sex, Neural Tube Defects, and Multisite Closure of the Human Neural Tube. *Am J Med Genet* 1995; 58:332-336.
15. Cowchock S, Ainsbender E, Prescott G, Crandall B, Lau L, Heller R, et al. The Recurrence Risk for Neural Tube Defects in the United States: a Collaborative Study. *Am J Med Genet* 1980; 5:309-314.

16. Geneva: World Health Organization; 2014. Disponible en inglés: http://www.who.int/nutrition/publications/birthdefects_manual/en/
17. Gurnett A. C. et al. Assimetric Lower-Limb Malformations in individuals with homeobox PITX1 Gene Mutation. 2008. *The American Journal of Human Genetics* 83, 616-622. 2008
18. Alvarado M. D. et al. Familial isolated clubfoot is associated wiith recurrent chromosome 17q23.1q23.2 microduplications containing TBX4. 2010. *The American Journal of Human Genetics* 87, 154-160.
19. Bergerault F. et al. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* (2013) Idiopathic congenital clubfoot: Initial treatment. 995, S150-S159.
20. Torres-Gómez A, Pérez-Salazar-Marina D, Cassis-Zacarías N. www.medigraphic.org.mx Revista Mexicana de OrtOpedia pediátrica. Núm 1 Enero-Diciembre 2010;12:15-8.
21. Detección temprana clínica y radiológica básica de la displasia congénita de cadera en unidades médicas del primer nivel de atención [Internet]. [cited 2021 Nov 5]; Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2306-41022016000200067
22. Rouault K, et al. Evidence of association between GDF5 polymorphisms and congenital dislocation of the hip in Caucasian population. *Osteoarthritis and Cartilage* 18 (2010) 1144-1149.
23. Rouault K, et al. Do HOXB9 and COL1A1 genes play a role in congenital dislocation of the hip? Study in Caucasian population. *Osteoarthritis and Cartilage* (2009) 17, 1099-1105.
24. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32809363.
25. Manjunathachar HV, Singh KN, Chouksey V, Kumar R, Sharma RK, Barde PV. Prevalence of torch infections and its associated poor outcome in high-risk pregnant women of Central India: Time to think for prevention strategies. *Indian J Med Microbiol.* 2020 Jul-Dec;38(3 & 4):379-384. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_20_136. PMID: 33154250.
26. Singh S. Mother-to-child transmission and diagnosis of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Indian J Med Microbiol.* 2003 Apr-Jun;21(2):69-76. PMID: 17642985.
27. MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION AND DIAGNOSIS OF TOXOPLASMA GONDII INFECTION DURING PREGNANCY *Indian Journal of Medical Microbiology* Vol.21, No.2
28. Hussain SA, Vaidya R. Congenital Syphilis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537087/>.
29. Ruiz-Extremuera Á, Díaz-Alcázar MDM, Muñoz-Gámez JA, Cabrera-Lafuente M, Martín E, Arias-Llorente RP, Carretero P, Gallo-Vallejo JL, Romero-Narbona F, Salmerón-Ruiz MA, Alonso- Díaz C, Maese-Heredia R, Cerrillos L, Fernández-Alonso AM, Camarena C, Aguayo J, Sánchez-Forte M, Rodríguez-Maresca M, Pérez-Rivilla A, Quiles-Pérez R, Muñoz de Rueda P, Expósito-Ruiz M, García F, Salmerón J.

- Seroprevalencia y epidemiología de los Virus de la hepatitis B y C en embarazadas en España. Factores de riesgo de transmisión vertical. *Más uno*. 2020; 15 : e0233528
30. H. Cody Meissner, Davidson H. Hamer. Rubéola. Enciclopedia internacional de salud pública, 2008, páginas 624-627.
 31. Hugo A. Arroyo. MICROCEFALIA. *MEDICINA* (Buenos Aires) 2018; Vol. 78 (Supl. II): 94-100
 32. Nikolopoulou, E., Galea, G. L., Rolo, A., Greene, N. D., & Copp, A. J. (2017). Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development* (Cambridge, England), 144(4), 552–566. <https://doi.org/10.1242/dev.145904>
 33. Wilde, J. J., Petersen, J. R., & Niswander, L. (2014). Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. *Annual review of genetics*, 48, 583–611. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120213-092208>
 34. Jean-François Colas, Gary C. Schoenwolf Towards a cellular and molecular understanding of neurulation *DEVELOPMENTAL DYNAMICS* 221:117–145 (2001) <https://doi.org/10.1002/dvdy.1144>
 35. Leung KY, Pai YJ, Chen Q, Santos C, Calvani E, Sudiwala S, Savery D, Ralser M, Gross SS, Copp AJ, Greene NDE. Partitioning of One-Carbon Units in Folate and Methionine Metabolism Is Essential for Neural Tube Closure. *Cell Rep*. 2017 Nov 14;21(7):1795-1808. doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.072. PMID: 29141214; PMCID: PMC5699646.
 36. Greene ND, Copp AJ. Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37:221-42. doi: 10.1146/annurev-neuro-062012-170354. PMID: 25032496; PMCID: PMC4486472.
 37. Vargo JD, Hasan A, Andrews BT. Identification and management of cranial anomalies in perinatology. *Clin Perinatol*. 2018;45(4):699–715.
 38. Jin SW, Sim KB, Kim SD. Development and growth of the normal cranial vault: an embryologic review. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016;59(3):192–6.
 39. Arnold J.S., Werling U., Braunstein E.M., et al. Inactivation of Tbx1 in the pharyngeal endoderm results in 22q11DS malformations. *Development*. 2006;133:977.
 40. Bothe I., Tenin G., Oseni A., et al. Dynamic control of head mesoderm patterning. *Development*. 2011;138:2807.
 41. Jones K.L. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, ed 6. Philadelphia: Elsevier/WB Saunders; 2006.
 42. Mueller D.T., Callanan V.P. Congenital malformations of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007;40:141.
 43. Passos-Bueno M.R., Ornelas C.C., Fanganiello R.D. Syndromes of the first and second pharyngeal arches: a review. *Am J Med Genet (Part A)*. 2009;149A:1853.
 44. Rice D.P.C. Craniofacial anomalies: from development to molecular pathogenesis. *Curr Mol Med*. 2009;5:699.
 45. Sperber G.H., Sperber S.M., Guttman G.D. *Craniofacial Embryogenetics and Development*, ed 2. Beijing: People's Medical Publishing House/PMPH-Global; 2010.

46. Yatzey K.E. Di George syndrome, Tbx1, and retinoic acid signaling come full circle. *Circ Res.*2010;106:630.
47. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C: Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:629.
48. Mackie E.J., Tatarczuch L., Mirams M. The growth plate chondrocyte and endochondral ossification. *J Endocrinol.* 2011 Jun 3.
49. Wellik D.M. Hox patterning of the vertebrate axial skeleton. *Dev Dyn.* 2007;236:2454.
50. Keller B., Yang T., Munivez E., et al. Interaction of TGF-beta and BMP signaling pathways during chondrogenesis. *PloS ONE.* 2011;6:e16421.
51. Iimura T., Denans N., Pourquie O. Establishment of Hox vertebral identities in the embryonic spine precursors. *Curr Top Dev Biol.* 2009

ANEXOS

Anexo 1. Formato de Estudio de Caso del SVEDAN

 SALUD Secretaría de Salud	 IMSS Instituto de Seguro Social	 ISSSTE Instituto de Seguro Social de Trabajadores del Estado	 PEMEX Petróleos Mexicanos	 SEDENA Secretaría de la Defensa Nacional	 SEMAR Secretaría de Marina	 SNDIF Sistema Nacional DIF	 INPI Instituto Nacional de los Pueblos Indígenas
FORMATO DE ESTUDIO DE CASO DE DEFECTOS AL NACIMIENTO (Anverso)							
I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE LA MADRE							
FOLIO _____		No. DE EXPEDIENTE _____					
NOMBRE _____							
Apellido paterno		Apellido materno		Nombre (s)			
DATOS DEL NACIMIENTO DE LA MADRE							
FECHA DE NACIMIENTO		ESTADO DE NACIMIENTO		MUNICIPIO DE NACIMIENTO			
DÍA / MES / AÑO							
ESTADO CIVIL		CURP					
RESIDENCIA MATERNA							
ESTADO		MUNICIPIO		LOCALIDAD			
DOMICILIO _____							
Calle y Núm.		C.P.					
RESIDENCIA MATERNA PREVIA (PRIMEROS TRES MESES DEL EMBARAZO)							
ESTADO		MUNICIPIO / ALCALDÍA		LOCALIDAD			
ES INDÍGENA Si ☐ No ☐ Se desconoce ☐ HABLA LENGUA INDÍGENA Si ☐ No ☐ Se desconoce ☐ ¿Cuál? _____							
ES MIGRANTE Si ☐ No ☐ PAÍS DE NACIONALIDAD _____ PAÍS DE ORIGEN _____							
PAÍSES DE TRÁNSITO EN LOS ÚLTIMOS TRES MESES 1.- _____ 2.- _____ 3.- _____ 4.- _____							
FECHA DE INGRESO A MÉXICO DÍA / MES / AÑO							
II. DATOS DE LA UNIDAD NOTIFICANTE							
ESTADO		JURISDICCIÓN					
MUNICIPIO		LOCALIDAD		INSTITUCIÓN			
NOMBRE DE LA UNIDAD		CLUES					
III. DATOS DE LA NOTIFICACIÓN							
FECHA DE NOTIFICACIÓN		FUENTE DE NOTIFICACIÓN		Registro Hospitalario ☐ Certificado de defunción ☐ Folio _____			
DÍA / MES / AÑO		(Puede seleccionar más de una)		Certificado de Nacimiento ☐ Certificado de Muerte fetal ☐ Folio _____			
				Otro ☐ Especifique otra fuente _____			
IV. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES							
¿Conoce datos del padre? Si ☐ No ☐		MADRE		PADRE			
EDAD _____							
ESCOLARIDAD _____							
1.- NINGUNA 5.- CARRERA TÉCNICA							
2.- PRIMARIA 6.- LICENCIATURA							
3.- SECUNDARIA 7.- POSGRADO							
4.- PREPARATORIA 8.- OTRA _____							
DERECHOHABIENTA _____							
1.- SSA 4.- IMSS BIENESTAR 7.- PEMEX 10.- NINGUNO							
2.- IMSS 5.- SEDENA 8.- PRIVADO							
3.- ISSSTE 6.- SEMAR 9.- OTRA _____							
OCUPACIÓN _____							
1.- ADMINISTRATIVO 8.- HOGAR							
2.- AGRICULTURA 9.- CONSTRUCCIÓN							
3.- ARTESANOS 10.- PROFESIONISTA							
4.- CHOFERES 11.- SERVICIOS PERSONALES							
5.- COMERCIO 12.- INDUSTRIA							
6.- ESTUDIANTE 13.- DESEMPLEADO							
7.- FUNCIONARIO PÚBLICO 14.- OTRA (ESPECIFICAR) _____							
ANTIGÜEDAD EN LA OCUPACIÓN (AÑOS) _____							
ADICCIÓN _____ 1.- Si 2.- No							
¿CUAL ADICCIÓN?							
TABACO							
ALCOHOL							
INHALABLES							
INYECTABLES							
OTRA (ESPECIFICAR) _____							
IV. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES							
PADECE ALGUNA ENFERMEDAD CRÓNICA... 1.- Si 2.- No		MADRE		PADRE			
¿CUAL ENFERMEDAD CRÓNICA?							
DIABETES							
HIPERTENSIÓN ARTERIAL							
OBESIDAD							
CÁNCER							
LUPUS ERMATOSO SISTÉMICO							
CRISIS CONVULSIVAS							
OTRA _____							
¿PRESENTA ALGUNA MALFORMACIÓN CONGÉNITA?... 1.- Si 2.- No							
1.- Si ¿CUAL? _____ 2.- No							
¿TIENE FAMILIARES CON ALGÚN DEFECTO AL NACIMIENTO O ENFERMEDAD GENÉTICA? 1.- Si 2.- No							
HIJO							
PADRES							
ABUELOS							
TIO							
HERMANO							
PRIMO 1°							
PRIMO 2°							
¿CUAL DEFECTO? _____							
¿HUBO EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS, TOXICOS O MEDICAMENTOS? 1.- Si 2.- No							
1.- UN AÑO PREVIO AL EMBARAZO 3.- DURANTE EL EMBARAZO							
2.- TRES MESES PREVIO AL EMBARAZO 4.- NINGUNO							
EN CASO DE 1, 2 ó 3 ESPECIFIQUE ¿CUAL? _____							
¿TOMO ÁCIDO FÓLICO? _____							
1.- UN AÑO PREVIO AL EMBARAZO							
2.- TRES MESES PREVIO AL EMBARAZO							
3.- PRIMER TRIMESTRE							
4.- DESPUES DEL PRIMER TRIMESTRE							
5.- NO TOMO							

V. ANTECEDENTES DE LA MADRE

¿EXISTE PARENTESCO CON SU PAREJA?.....

1.- TIO - SOBRINA

5.- NINGUNO

2.- PRIMOS - HERMANOS

6.- PADRE

3.- PRIMOS SEGUNDOS

7.- OTRO

4.- HERMANOS

ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS

1.- NÚMERO DE EMBARAZOS

4.-NÚMERO DE ABORTOS

2.- NÚMERO DE PARTOS

5.-NÚMERO DE HIJOS NACIDOS VIVOS

3.- NÚMERO DE CESAREAS

6.- NÚMERO DE HIJOS VIVOS ACTUALMENTE

FECHA DEL NACIMIENTO ANTERIOR / /
DÍA MES AÑO

¿EN EL EMBARAZO ACTUAL USO TECNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA?

1.- SI 2.- No

MÉTODO UTILIZADO PARA LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

NÚMERO DE CONSULTAS DE CONTROL PRENATAL DURANTE TODO EL EMBARAZO

NÚMERO DE CONSULTAS DE CONTROL PRENATAL EN EL PRIMER TRIMESTRE

¿EL EMBARAZO ACTUAL FUE MÚLTIPLE? 1.- SI 2.- No

¿PRESENTO HIPERTERMIA DURANTE EL EMBARAZO?.....

1.- PRIMER TRIMESTRE 2.- DESPUÉS DE PRIMER TRIMESTRE 3.- NO TUVO

¿DURANTE EL EMBARAZO PRESENTO HIPERGLUCEMIA O DIABETES GESTACIONAL?

1.- PRIMER TRIMESTRE 3.- TERCER TRIMESTRE

2.- SEMANA 20 DEL EMBARAZO 4.- NO PRESENTO

¿VIVE LA MADRE? 1.- Si 2.- No

CAUSA BÁSICA DE DEFUNCIÓN

FOLIO CD

DURANTE EL EMBARAZO CURSO CON INFECCION POR.....

1.- Si 2.- No

MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN
1.- ANTES DEL EMBARAZO 2.-PRIMER TRIMESTRE
3.- SEGUNDO TRIMESTRE 3.- TERCER TRIMESTRE

DENGUE

CHIKUNGUNYA

ZIKA

MAYARO

TOXOPLASMA

RUBEOLA

CITOMEGALOVIRUS

HERPES

PARVOVIRUS

VII/SIDA

SIFILIS / VDRL

OTRA

EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN SE ESTABLECIO MEDIANTE.....

1.- CRITERIOS CLÍNICOS 2.- PRUEBAS DE LABORATORIO 3.-AMBOS

ESPECIFIQUE TIPO DE PRUEBA DIAGNÓSTICA

¿CUENTA CON ULTRASONIDO PRENATAL QUE INDIQUE LA MALFORMACIÓN?

1.- Si 2.- No

TRIMESTRE EN QUE SE REALIZÓ EL ULTRASONIDO

1.- PRIMERO 2.- SEGUNDO 3.- TERCERO

VI.- DATOS DEL RECIEN NACIDO

NOMBRE

Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)

FECHA DE NACIMIENTO / / DÍA MES AÑO

VÍA DE NACIMIENTO 1.- VAGINAL 2.- CESÁREA

ATENDIDO POR PARTE? SI No

CONDICIÓN AL NACIMIE 1.- VIVO 2.- MUERTO

SEXO 1.-MASCULINO 2.- FEMENNO 3.- INDEFERENCIADO 4.- AMBIGÜEDAD GENITAL

SEMANAS DE GESTACIÓN PESO gr TALLA cm PERÍMETRO CEFÁLICO AL NACER cm

PERÍMETRO CEFÁLICO A LAS 24 HRS cm

ESTADO ACTUA 1.- VIVO 2.- MUERTO

FECHA DE DEFUNCIÓN / / DÍA MES AÑO

Folio Certificado (ANEXAR CERTIFICADO)

VII.- DATOS DEL DIAGNÓSTICO- (Consultar Anexo)

Defecto Principal

1.- DEFECTO DEL TUBO NEURAL ¿CUAL DEFECTO?

3.-DISPLASIA DEL DESARROLLO DE LA CADERA FECHA DE DIAGNOSTICO / / DÍA MES AÑO

2.-DEFECTO CRANEOFACIAL

EL DIAGNÓSTICO SE ESTABLECIO

1.-CRITERIOS CLINICOS 2.- CRITERIOS ANATOMOPALOGICOS 3.- PRUEBAS DE GABINETE

Adicionalmente al Defecto Principal presenta algún DTN, Labio y/o paladar hendido, Microcefalia

1.- Si 2.- No ¿CUAL(S) DEFECTO?

VIII.- SÍNDROME CONGÉNITO ASOCIADO A VIRUS ZIKA

ES UN CASO CON SOPECHA DE SINDROME CONGÉNITO ASOCIADO A VIRUS ZIKA 1.- Si 2.- No

(Si la respuesta es si, llenar el formato SPAZ)

IX.- REALIZACIÓN DE TAMIZ

TAMIZ METABOLICO SI No

TAMIZ AUDITIVO SI No

RESULTADO FOLIO RESULTADO FOLIO

X.- OBSERVACIONES

Anexo Estudio de caso		
Defecto Principal	1.-Defecto del Tubo Neural	1.-Anencefalia 2.-Encefalocele 3.-Meningocele 4.-Mielomeningocele 5.-Otras Espinas Bífidas
	2.-Defecto Craneofacial	1.-Anoftalmia 2.-Anotia 3.-Atresia de coanas 4.-Catarata congénita 5.-Craneosinostosis 6.-Hidrocefalia al nacimiento 7.-Hipotelorismo 8.-Holopreocencefalia 9.-Labio y/o paladar hendido 10.-Macrocefalia 11.-Microcefalia 12.-Microftalmia 13.-Microtia 14.-Ventriculomegalia
	3.- Defecto Musculoesquelético	1.-Displasia del Desarrollo de la Cadera

Anexo 2. Formato Seguimiento Casos con Sospecha de SCAZ

 SALUD Secretaría de Salud	 IMSS	 ISSSTE Instituto de Seguridad y Salud para los Trabajadores del Estado	 PEMEX	 SEDENA Secretaría de la Defensa Nacional	 SEMAR Secretaría de Marina	 SNDIF Sistema Nacional DIF	 INPI Instituto Nacional de los Pueblos Indígenas
FORMATO CASOS CON SOSPECHA DE SCAZ							
VIII.- SÍNDROME CONGÉNITO ASOCIADO A VIRUS ZIKA							
ES UN CASO CON SOSPECHA DE SÍNDROME CONGÉNITO ASOCIADO A VIRUS ZIKA 1.- Si 2.- No ☐							
CÚAL(S) DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS PRESENTA EL CASO (SELECCIONAR AL MENOS UNO)							
Microcefalia severa que resulta en un cráneo parcialmente colapsado				☐			
Corteza cerebral delgada con calcificaciones subcorticales				☐			
Anomalías oculares, incluyendo cicatrices maculares y moteado pigmentario de la retina				☐			
Contracturas congénitas o alcance limitado del movimiento articular, incluyendo pie equinovaro				☐			
Hipertensión temprana marcada o demasiado tono muscular y síntomas de compromiso extrapiramidal				☐			
SE TOMÓ MUESTRA PARA VIRUS ZIKA AL NEONATO..... 1.- Si 2.- No ☐							
FECHA DE TOMA		TIPO DE MUESTRA		TÉCNICA			
/ / DIA MES AÑO		1.- Suero 2.- Orina 3.- Suero y orina		4.- Líquido amniótico 5.- Necropsia de cerebro, cerebelo, muestra de vellosidad coriónica o placentaria, cordón umbilical		1.- TRIPLEX PCR 2.- IgM-Zika 3.- Ambas	
RESULTADO ☐		FECHA DE RESULTADO					
1.- Positivo 2.- Negativo 3.- Pendiente		/ / DIA MES AÑO					
ANEXAR EXPEDIENTE PDF		FECHA DE ENVÍO					
		/ / DIA MES AÑO					
SEGUIMIENTO 1.- Si 2.- No							
1 mes ☐				3 meses ☐			
PC <2DE O<3P ☐		PC cm		PC <2DE O<3P ☐		PC cm	
Estudio de imagen ☐		Especifique _____		Estudio de imagen ☐		Especifique _____	
Valoración neurológica ☐		Especifique _____		Valoración neurológica ☐		Especifique _____	
Valoración auditiva ☐		Especifique _____		Valoración auditiva ☐		Especifique _____	
Valoración oftalmológica ☐		Especifique _____		Valoración oftalmológica ☐		Especifique _____	
Valoración genética ☐		Especifique _____		Valoración genética ☐		Especifique _____	
Notas de evolución y estudios PDF				Notas de evolución y estudios PDF			
6 meses ☐				12 meses ☐			
PC <2DE O<3P ☐		PC cm		PC <2DE O<3P ☐		PC cm	
Estudio de imagen ☐		Especifique _____		Estudio de imagen ☐		Especifique _____	
Valoración neurológica ☐		Especifique _____		Valoración neurológica ☐		Especifique _____	
Valoración auditiva ☐		Especifique _____		Valoración auditiva ☐		Especifique _____	
Valoración oftalmológica ☐		Especifique _____		Valoración oftalmológica ☐		Especifique _____	
Valoración genética ☐		Especifique _____		Valoración genética ☐		Especifique _____	
Notas de evolución y estudios PDF				Notas de evolución y estudios PDF			
X.- OBSERVACIONES							

Anexo 3. Medición del perímetro cefálico

La medición debe hacerse tomando la circunferencia occipitofrontal al nacer y confirmarse a las 24 horas de vida.

La circunferencia de la cabeza es la distancia alrededor de la misma y se denomina perímetro cefálico o circunferencia occipito- frontal.

El perímetro cefálico se mide en el borde superior de las cejas o glabella, trazando una línea imaginaria hacia atrás ubicando el borde más prominente del opistocráneo u occipital.

• Instrumento

Lo correcto es realizar medición del perímetro cefálico con un cápilar antropométrico para medir de manera exacta el diámetro anteroposterior y transversal (fotografía 1), o en su defecto con una cinta métrica con hebilla (fotografía 2).

Foto 1. Cáliber antropométrico



Foto 2. Cinta métrica con hebilla



• Posición

La persona recién nacida debe estar en posición anatómica, esto es, se debe requerir de otra persona que sostenga a la persona recién nacida y otra persona que realiza la medición del perímetro cefálico, como se muestra en la fotografía 3.

• Medición

Hay que ubicar el borde superior de las cejas, glabella y colocar la cinta métrica y trazar una línea imaginaria que se extiende a la parte posterior del cráneo, en su recorrido pasa por arriba del borde superior del hélix del pabellón auricular llegando hasta la parte más prominente del cráneo posterior u opistocráneo, como se muestra en la fotografía 3.

Fotografía 3. Posición correcta para medir el perímetro cefálico



La persona recién nacida no debe estar en decúbito supino o dorsal, a menos que se encuentre en terapia intensiva se debe realizar la medición mediante el calípers antropométricos en la cuna del neonato (fotografías 4 y 5).

Fotografía 4. Diámetro anteroposterior.



Fotografía 5. Diámetro transversal



Especificaciones para el uso de INTERGROWTH-21st

Esta herramienta se encuentra bajo el nombre de "INTERGRWTH-21st" con el siguiente ícono en la red:

The International Fetal and Newborn
Growth Consortium for the 21st Century



Es un sitio gratuito, de fácil acceso y disponible en la red en la siguiente dirección: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/en/ManualEntry/Compute> Tras darle “click” a la liga previa, la pantalla redirecciona y la abre directamente en la calculadora; es necesario agregar los datos de la somatometría de manera manual. La siguiente imagen muestra la página de la somatometría, es necesario:

1. Seleccionar el sexo del feto, óbito, mortinato o neonato” NIÑO / NIÑA.
2. La edad gestacional se encuentra desde la semana 24 a la semana 42 de gestación y se pueden señalar los días referidos del 0 al 6.
3. Somatometría: la talla se encuentra en centímetros, el peso en kilogramos y el perímetro cefálico en centímetros.

Al término se presiona: “Comparar con los estándares” para obtener el gráfico deseado.

Aparece la siguiente pantalla donde se muestran tres cuadros referentes a la somatometría:

- Extrema izquierda es para la “Talla”
- En medio corresponde al “Peso”
- Extrema derecha es para el “Perímetro cefálico (PC)”.

Debajo del cuadro de la Talla se encuentra un rectángulo naranja y otro en gris:

- El naranja indica el “Score Z”
- El gris “los percentiles”.

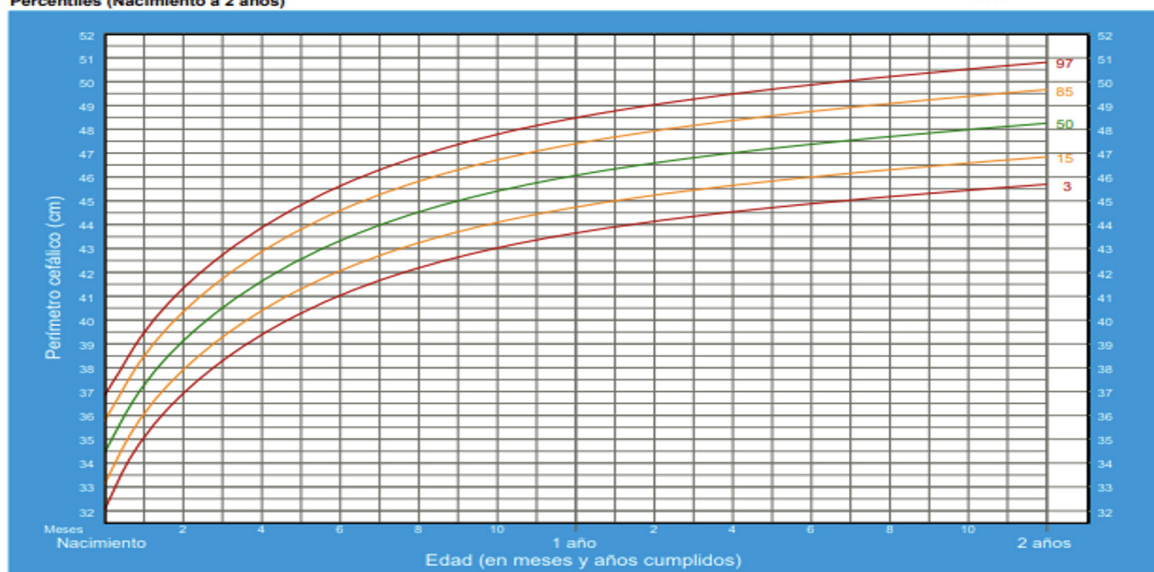
Se debe mantener siempre en el color naranja para manejar la somatometría con el “Score Z” de cada variable. El gráfico aparece en medio, señalando la desviación estándar en la que se encuentra el dato referido del caso, que va desde +3DE, señala la Mediana y hasta -3DE; el punto azul turquesa señala la medida referida.



Patrones de Crecimiento OMS

Perímetro cefálico para la edad Niños

Percentiles (Nacimiento a 2 años)

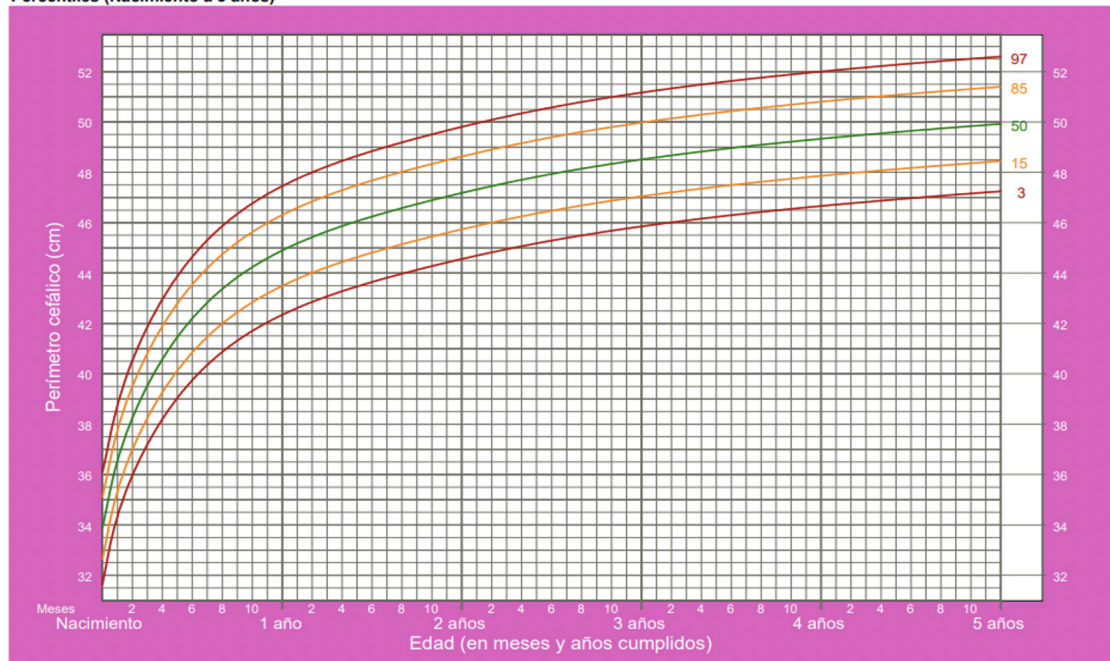


https://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/cht_hcfa_ninos_p_0_2.pdf

Perímetro cefálico para la edad Niñas



Percentiles (Nacimiento a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

https://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/cht_hcfa_ninas_p_0_5.pdf?ua=1

Anexo 4. Especificaciones para toma, manejo y envío de muestras en caso de asociación a Zika

Todos los laboratorios de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP) que tengan liberada la metodología de RT-PCR en tiempo real para la detección de Virus Zika (ZIKV) y la metodología serológica para detección de anticuerpos IgM, deben realizar la detección directamente en las muestras especificadas para la vigilancia de los DAN asociados a ZIKV.

Se deberán seguir los siguientes puntos técnicos indicados en los lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de Dengue y otras arbovirosis para la toma, manejo, envío y procesamiento de las muestras, indicadas en la siguiente tabla.

Tipo de muestra	Especificaciones
TRIPLEX RTqPCR	Muestras maternas y fetales/neonatales/óbito
Serología	Muestras maternas y fetales/neonatales/óbito

Tipo de muestra	Especificaciones
TIPLEX RTqPCR	Muestras maternas
Suero	Técnica - RT-qPCR TRIPLEX Tiempo de toma: - No mayor a 5 días tras el nacimiento Cantidad: - 5ml de sangre total en Vacutainer para análisis de suero Método: - Vacutainer sin anticoagulantes con gel separador - Se recomiendan tubos BD Microtainer de tapa roja - Homogeneizar 8-10 veces por inversión - Refrigerar de 2-8 C por 2 hrs - Centrifugar a 3,000rpm por 10 min - Manejo y envío en red fría (2 a 8 C)
Líquido amniótico	Técnica - Amniocentesis, realizada por personal experto para realizar únicamente RT-PCR en tiempo real. Tiempo de toma: - En el momento necesario. Cantidad: - µl de líquido. Método: - Manejo y envío en red fría (2 a 8 C) desde la toma hasta la recepción en el laboratorio.

Suero	Muestras fetales/neonatales/óbito Técnica - RT-qPCR TRIPLEX Tiempo de toma: - No mayor a 5 días tras el nacimiento Cantidad: - 1ml de sangre total en Vacutainer para análisis de suero Método: - Vacutainer sin anticoagulantes con gel separador - Se recomiendan tubos BD Microtainer de tapa roja - Especificar Microtainer para recién nacidos - Homogeneizar 8-10 veces por inversión - Refrigerar de 2-8 C por 2 hrs - Centrifugar a 3,000rpm por 10 min - Mínimo obtener 300 µl de suero - Manejo y envío en red fría (2 a 8 C)
Orina	Técnica - RT-qPCR TRIPLEX Tiempo de toma: - De 5 a 17 días de vida extrauterina. Cantidad: - 1 a 5ml de orina obtenida Método: - En bolsa estéril perineal o mediante maniobras de estimulación vesical en neonatos. - Manejo y envío en red fría (2 a 8 C) desde la toma hasta su recepción en el laboratorio.
Necropsia de cerebro, cerebelo, muestra de vellosidad coriónica o placentaria, cordón umbilical	Técnica - RT-qPCR TRIPLEX Tiempo de toma: - Tejidos fetales, inmediatamente tras la defunción; tras el alumbramiento; previo pinzamiento del cordón; realizado por personal experto. Cantidad: - 2-3cm³ de tejido, colocar en solución salina estéril al 0.85%. Método: - Las vellosidades y placenta deben ser del lado fetal. - No usar formol - Contenedor de plástico (frasco de propileno con tapa estéril con capacidad para 50ml, de 55mm de diámetro x 45mm de altura). - Manejo y envío en red fría (2 a 8 C) desde la toma hasta su recepción en el laboratorio.

**La muestra de orina es una muestra idónea para diagnóstico en casos de microcefalia. Las fechas para la toma de muestra deben ser menor al día 17 después del nacimiento.*

En caso de que la muestra de orina no llegue al laboratorio en el transcurso de las siguientes 48 horas, después de haber sido tomada se debe realizar la metodología de centrifugación para obtener sedimento (al menos 2.5 mL) y en su caso enviar en medio de transporte viral.

Serología	Muestras maternas
Suero	Técnica - ELISA IgM - Suero de madre convaleciente (embarazada con definición de caso probable, sin antecedente de toma de muestra en fase aguda) - Suero de madre hasta cinco días después del nacimiento del bebé Tiempo de toma: - Suero de madre convaleciente-Desde el día 6 al 30 de evolución - Suero de madre hasta cinco días después del nacimiento del bebé Cantidad: - 5ml de sangre total Método: - Por venopunción en tubos de polipropileno tipo “Vacutainer” sin anticoagulante con gel separador. - Tras la toma, refrigerar (2 a 8 C) por 2 hrs. - Centrifugar a 3,000rpm por 10 min. - Máximo 2ml de suero - Manejo y envío en red fría (2 a 8 C) desde la toma hasta su recepción en el laboratorio.
Suero	Muestras fetales/neonatales/óbito Técnica - ELISA IgM Tiempo de toma: - Inmediato al nacer y hasta el día 5 de vida extrauterina (preferentemente al mismo tiempo que la toma de orina) Cantidad: - 250 a 500 µl, es decir 0.25 ml. Método: - Por venopunción a partir de sangre total en tubos tipo “Vacutainer” para análisis de suero - Sin anticoagulante con gel separador - Se recomiendan tubos BD Microtainer con tapa roja especificados para recién nacidos - Homogenizar de 8 a 10 veces por inversión para ayudar a mejorar el desempeño del tubo BD Microtainer. - Tras la toma, refrigerar (2 a 8 C) por 2 hrs - Centrifugar a 3,000rpm por 10 min - Manejo y envío en red fría (2 a 8 C) desde la toma hasta su recepción en el laboratorio. - Obtener mínimo 300 µl de suero.

Anexo 5. Especificaciones para toma de fotografías de casos con sospecha de Síndrome Congénito Asociado a Infección por Virus Zika

Para el envío de fotografías en todos los casos con sospecha de Síndrome Congénito Asociado a Infección por Virus Zika, con el fin de completar el diagnóstico clínico y/o poder integrar una entidad sindrómicas por medio del fenotipo:

- Se solicita fondo de campo quirúrgico azul o bien fondo liso.
- En caso de óbito o feto menor de 20 semanas de gestación, es necesario colocar una cinta métrica para estimar dimensiones del mismo.

Los siguientes son el tipo de fotografías que se tomarán al caso en estudio:

1. Posición anatómica o decúbito supino



2. Acercamiento de cara (frente y perfil)

a) De frente



b) Perfil



3. Dorso y palmas de las manos



4. Dorso y plantas de los pies



5. Espalda



Consentimiento informado para toma de fotografías con sospecha de Síndrome Congénito Asociado a Infección por Virus Zika

Fecha _____
Día/Mes/Año

Nombre de la madre: _____

Dirección: _____

Al firmar lo siguiente, confirmo que se me ha explicado este consentimiento en términos que yo entiendo.

- Entiendo que la fotografías serán vistas por médicos especialistas en sujetos con malformaciones o defectos al nacimiento
- Entiendo que no recibiré reembolso o pago monetario por las fotografías que proporcione
- La negación de consentimiento a la toma de fotografías no afectará de ninguna manera la atención médica que se me proporcionará
- Entiendo que los médicos pueden usar las fotografías para fines de educación médica y nunca revelaran información personal ni identificación de mi bebé

Yo otorgo mi consentimiento para la toma de fotografías de mi bebé, para que se estudiado por médicos especialistas y puedan ver si existe alguna razón o causa del porque mi bebe presenta defectos al nacimiento

Nombre y firma del padre, madre o tutor

Nombre y firma del testigo

Anexo 6. Microcefalia- Prueba MLPA

La microcefalia, está incluida en el grupo de Malformaciones congénitas, deformaciones y aberraciones cromosómicas en la Clasificación Internacional de Enfermedades 10a Revisión con el código Q02, se trata de una condición en la que la circunferencia occipitofrontal o perímetro cefálico es menor de acuerdo con la que corresponde por edad y sexo.

La microcefalia puede presentarse aislada o sindrómica (en asociación con otras anomalías o condiciones cromosómicas), ligada a otros parámetros de crecimiento o determinantes etiológicos distintos (genéticos o ambientales). La clasificación más utilizada se basa en el momento del inicio y ésta puede ser: (31)

- Microcefalia primaria o congénita
- Microcefalia secundaria o postnatal o adquirida

La microcefalia congénita está presente al nacer o a las 36 semanas de gestación. La microcefalia secundaria se refiere a un fallo del crecimiento normal del cerebro y un cambio en la circunferencia de la cabeza medida tras el nacimiento y suele deberse a una pérdida posterior de las conexiones dendríticas. Existe otra clasificación, pero por cuestiones de estandarización se utiliza la previamente mencionada.

- Microcefalia vera, donde el tamaño del cerebro permanece pequeño sin ningún signo de lesión o deformación.
- Microcefalia espuria en la que se pueden observar algunos cambios patológicos y lesiones cerebrales, y
- Microcefalia combinada donde se observa un pequeño tamaño del cerebro con evidencia de lesión.

Existen entidades bien reconocidas que pueden o no cursar con microcefalia dentro del espectro clínico que las caracteriza, como: Holoprosencefalia, atelencefalia, lisencefalia, esquizefalia, polimicrogiria, macrogiria y secuencia de alteración del cerebro fetal. Es importante mencionar que, en la microcefalia, aunque el cerebro suele ser muy pequeño, normalmente 3DE por debajo de la media, su estructura puede permanecer normal sin relación con otras anomalías sistémicas, pero casi todos los casos cursan con retraso mental.

Los factores ambientales y/o genéticos tanto prenatales como perinatales, que impactan en el deterioro del crecimiento cerebral también se consideran en el desarrollo de nuestro estudio de diagnóstico diferencial tomando en cuenta la presencia actual de ZIKV en nuestro país. En este contexto, muchas causas no infecciosas, que se describen brevemente a continuación se toman en cuenta para la minuciosa evaluación de cada caso de microcefalia en México.

Causas genéticas de microcefalia

Tipo	Causa
<i>Alteraciones cromosómicas numéricas</i>	Trisomía 13 Trisomía 18 Trisomía 21 Otras aneuploidías
<i>Síndromes de microdelección y/o microduplicación</i>	Wolf-Hirschhorn (4p-) Cri-du-chat (5p-) 22q11 Miller Dieker (17p13.3) Dup 3q29 Dup 17q21.31 Dup Xq28 Dup 22q11 Otras
<i>Monogénicas</i>	Defectos del centrosoma y microtubulos AR, AD, Ligados al X Síndrome de Gorlin-Meier Defectos en la reparación del DNA Síndrome de Seckel Síndrome Nijmegen Síndrome de Bloom Síndrome Warsaw Síndrome Aicardi-Gutiérrez Síndrome Cockayne Síndrome Cornelia de Lange Síndrome Rubinstein-Taybi Síndrome Feingold Síndrome de Rett Síndrome Mowat-Wilson Síndrome Smith-Lemli-Opitz Otros
<i>Metabólicas</i>	Desordenes en la biosíntesis de serina Desordenes en la biosíntesis de esteroides Mitocondriopatías Alteraciones en la glucosilación Otros

No obstante, existen también causas infecciosas de microcefalia, entre los que se encuentran agentes bacterianos y virales como se muestra más adelante. El neonato afectado mostrará un crecimiento anormal durante la gestación visible o identificable a partir de la semana 20, como restricción del crecimiento intrauterino, anomalías del desarrollo o múltiples alteraciones clínicas y de laboratorio. El protocolo de abordaje de microcefalia incluye tamiz neonatal, pruebas para descartar los siguientes agentes infecciosos: Toxoplasmosis, Hepatitis, Herpes, Citomegalovirus, Sífilis y VIH, conocidos como complejo TORCHS, VIH; RT-PCR TRIPLEX para descartar arbovirosis (Dengue, Chikungunya y Zika) e IgM para ZIKV y ultrasonido transfontanelar al nacimiento. Así mismo, es necesario descartar agentes infecciosos en el neonato que provoquen microcefalia como se muestran a continuación. (31)

Agentes infecciosos causantes de microcefalia

Tipo	Agente
Bacterias	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Streptococcus B</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Treponema pallidum</i>
Fungicos	<i>Candida</i> sp
Parásitos	<i>Toxoplasma gondii</i>
Virus	Arenaviridae Virus coriomeningitis limfocítico Bunyaviridae Virus del Valle Cache Tensaw Flaviviridae Virus del Zika Virus del Oeste del Nilo Herpesviridae Herpes simplex 1 y 2 Citomegalovirus Parvoviridae Parvovirus Picornaviridae Enterovirus Retroviridae VIH Togaviridae Rubeóla Chikungunya

Muestras biológicas para los casos del estudio protocolizado de microcefalia

Todas las muestras deben enviarse acompañadas del formato de estudio de caso y oficio correspondiente, bajo el nombre de la madre, con todos los datos completos del caso (neonato/mortinato).

Muestra	Cantidad
Sangre periférica	- Neonatos hemodinámicamente estables: - 1.5 ml de sangre periférica en un tubo de tapa morada con anticoagulante 1cc - Neonatos prematuros, de bajo peso o hemodinámicamente inestables: 1 ml de sangre periférica en un tubo de tapa morada con anticoagulante 1cc
Sangre de Cordón umbilical	- Tras el pinzamiento del cordón, obtener 5 ml en tubo de tapa morada
Sangre intracardiaca Óbito	- Únicamente en el caso de que el óbito presente datos de maceración, ubicar el 5º espacio intercostal, por debajo realizar limpieza y puncionar con jeringa estéril 5 ml de sangre intracardiaca y colocarla en tubo de tapa morada.
Otro tejido Piel	- Realizar limpieza de la zona, hacer corte ojival de 2 x 2 cm, almacenar en tubo eppendorf grande de tapa verde en solución salina y congelar a -20°C o bien realizar el mismo corte y embeber en parafina; etiquetar y almacenar.
Almacenamiento	- Almacenar en la Red de Frío Estatal y por esta vía, enviar al InDRE, donde se resguardarán para tránsito y almacén y ser trasladadas al INPer para su procesamiento.

Consentimiento informado para toma de muestra sanguínea MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples)

Fecha _____
Día/Mes/Año

Nombre de la madre: _____

Dirección: _____

Al firmar lo siguiente, confirmo que se me ha explicado este consentimiento en términos que yo entiendo.

- La negación de consentimiento a la toma de muestra no afectará de ninguna manera la atención médica que se me proporcionará
- Entiendo que no recibiré reembolso o pago monetario por la muestra entregada
- Entiendo que los médicos pueden usar los resultados de la muestra para fines de educación médica y nunca revelaran información personal ni identificación de mi bebé

Yo otorgo mi consentimiento para la toma de muestra de mi bebé, para que sea procesada y puedan conocer si existe alguna alteración genética.

Nombre y firma del padre, madre o tutor

Nombre y firma del testigo

Anexo 7. Embriología de los Defectos al Nacimiento

Embriología del Tubo Neural

El embrión consta de tres capas distintas: ectodermo, mesodermo y endodermo. El ectodermo se diferenciará en el sistema nervioso y la epidermis. El mesodermo se deriva del ectodermo y da lugar a los sistemas musculo esquelético, urogenital, la pleura y los revestimientos peritoneales de la cavidad corporal. El endodermo formará los revestimientos del tracto gastrointestinal y las vías respiratorias. La notocorda también está presente y ayuda a iniciar el proceso de neurulación. Más adelante en el desarrollo, la notocorda se convertirá en el núcleo pulposo de los discos intervertebrales. La placa neural proviene del ectodermo. Al final de la tercera semana de gestación después de la gastrulación, la notocorda induce a los bordes laterales del ectodermo a formar los pliegues neurales. La región media forma los pliegues neurales, denominado surco neural. Este complejo de pliegues neurales y el surco se llama placa neural y es el comienzo de la etapa de la placa neural. Ésta a su vez se divide en dos regiones: las áreas superior e inferior de la placa neural son craneales y caudales respectivamente. (32)

La neurulación primaria inicia en la región media de la placa neural y avanza craneal y caudalmente en forma de "cremallera". El surco neural comienza a profundizarse y forma un punto de bisagra dorsolateral. Los pliegues neurales se elevan y se diferenciarán en ectodermo no neuronal. Los pliegues se encuentran y se fusionan. El ectodermo neural y el ectodermo no neuronal se remodelan, y el resultado es un solo tubo cerrado que cubrirá una sola capa de ectodermo no neuronal. Al final de la cuarta semana, la formación del tubo neural se separa del ectodermo suprayacente y se completa así su estructura. (33)

Más adelante las porciones craneal y caudal del tubo neural forman el cerebro y la médula espinal. Algunas de las células alrededor del ectodermo neural y no neuronal migran y crean la cresta neural que se convertirá en el sistema nervioso periférico, los nervios espinales y craneales. La neurulación comienza con el alargamiento de las células neuroepiteliales en la estría primitiva. La estría primitiva surge el día 15 de gestación y está involucrada en el proceso de gastrulación para formar el embrión trilaminar. La estría se alarga rostrocaudalmente para formar la placa neural.

La placa neural continúa alargándose de manera rostrocaudal y se estrecha de forma mediolateral. Los extremos laterales de la placa se elevan y se convierten en pliegues neurales que comienzan a acercarse entre sí. Este proceso produce el surco neural que se convierte en el lumen del tubo neural primitivo y luego el punto medio de la bisagra requiere una señal que es secretada por la proteína sonic hedgehog. (34)

Esta señal induce a las células neuroepiteliales a encajar en puntos de articulación. El ectodermo epidérmico se aplanan celular y es un momento de alta mitosis para inducir el plegamiento. Los pliegues neurales se extienden hacia la línea media dorsal donde se fusionan. Esta fusión forma el techo del tubo neural y da como resultado que este se separe completamente del ectodermo epidérmico, lo que contribuye al desarrollo de la capa de piel de la parte posterior del embrión. La tercera capa de células ectodérmicas llamadas células de la cresta neural también se forma durante este proceso de separación. La neurulación se-

cundaria ocurre después de la formación del tubo neural. Implica la parte caudal, los futuros niveles lumbar, sacro y la cauda equina.

Asimismo, existe un mecanismo que involucra reacciones que transfieren moléculas llamadas unidades de un carbono (1C) en el ciclo del folato; el cual es esencial para la biosíntesis de timidilatos, purinas y Sadenosilmetionina. Este mecanismo es vital para el cierre del tubo neural. La eficiencia del ciclo de folatos y transferencia de carbonos depende de la disponibilidad del tetrahidrofolato (THF), que suministra las unidades de 1C. Los folatos no pueden sintetizarse por lo que deben obtenerse de manera exógena de la dieta. (35)

La formación del tubo neural es una interacción compleja entre la convergencia, la constricción apical y la migración mediada a través de la vía WNT a través del mecanismo de señalización de proteínas morfogénicas de hueso (BMP). (32)

La neurulación primaria es un proceso complejo que forma el tubo neural a partir de la placa neural y, finalmente, se somete a neuroepitelización. La neurulación secundaria surge de la estría primitiva, primitiva se condensa, cavita y se fusiona con el canal central del tubo neural seguido de diferenciación y regresión retrógradas de la masa celular caudal que forma el ventriculus terminale y filum terminale. Las células en los bordes de la placa neural migran como células de la cresta neural al ganglio y la raíz dorsal, así como a los melanocitos y al cartílago mediados por señales de BMP.

Los DTN se clasifican según su período embriológico: (35)

- Defectos del plegamiento neural y cierre de los neuroporos: mielomeningocele, anencefalia, encefalocele
- Disyunción incompleta: seno dérmico, dermoides y epidermoides
- Disyunción prematura: lipomas de cordón medular
- Gastrulación defectuosa: malformación del cordón dividido, quistes neuroentéricos
- Neurulación secundaria alterada: filum terminale engrosado y mielocistocele
- Fracaso del desarrollo neuroaxial caudal: agenesia sacra (36)

Embriología de los Defectos Craneofaciales

El primordio facial aparece al comienzo de la cuarta semana alrededor del estomodeo, que es la boca primitiva. El desarrollo facial depende de la influencia inductiva de los centros de organización prosencefálico y rombencefálico. El centro de organización prosencefálico incluye el mesodermo precordial que se localiza en la línea media por delante de la notocorda y que cubre la supuesta placa neural prosencefálica. El límite entre el mesencéfalo y el rombencéfalo es un centro de señales que dirige la organización espacial de las estructuras del mesencéfalo caudal y del rombencéfalo rostral. Los cinco primordios faciales que aparecen en forma de prominencias alrededor del estomodeo son los siguientes: una prominencia frontonasal; dos prominencias maxilares bilaterales y dos prominencias mandibulares bilaterales. (37, 38, 39)

Las prominencias maxilares y mandibulares son derivados del primer par de arcos faríngeos. Estas prominencias se deben principalmente a la expansión de poblaciones celulares de la cresta neural que se originan a partir de los pliegues neurales mesencefálico y rom-

bencefálico rostral durante la cuarta semana. Estas células constituyen la fuente principal de los componentes de tejido conjuntivo, incluyendo el cartílago, el hueso y los ligamentos de las regiones facial y oral. La prominencia frontonasal (PFN) rodea la parte ventral lateral del prosencéfalo que da lugar a las vesículas ópticas que forman los ojos. La parte frontal de la PFN forma la frente; la parte nasal forma el límite rostral del estomodeo y de la nariz. Las prominencias maxilares forman los límites laterales del estomodeo y las prominencias mandibulares constituyen el límite caudal del estomodeo. Las prominencias faciales son centros de crecimiento activo en el mesénquima subyacente. Este tejido conjuntivo embrionario mantiene la continuidad entre una prominencia y la siguiente. El desarrollo facial tiene lugar principalmente entre la cuarta y la octava semana. Hacia el final del período embrionario la cara tiene un aspecto claramente humano. (40, 41)

Las proporciones faciales se desarrollan durante el período fetal. La mandíbula y el labio inferior son las primeras partes de la cara en formarse. Proceden de la fusión de los extremos mediales de las prominencias mandibulares en el plano medio. Hacia el final de la cuarta semana aparecen en las partes inferolaterales de la PFN engrosamientos ovales bilaterales del ectodermo de superficie que se denominan placodas nasales y que son los primordios del epitelio nasal. Inicialmente estas placodas son convexas pero más adelante se estiran y aparece una depresión plana en cada placoda. El mesénquima prolifera en los bordes de las placodas dando lugar a la aparición de elevaciones con forma de herradura que corresponden a las prominencias nasales mediales y laterales. Como consecuencia, las placodas nasales se sitúan en zonas de depresión denominadas fosas nasales. Estas fosas son los primordios de los orificios anteriores de la nariz y de las cavidades nasales, mientras que las prominencias nasales laterales forman las alas (partes laterales) de la nariz. (42, 43)

La proliferación del mesénquima en las prominencias maxilares hace que aumenten de tamaño y que crezcan medialmente la una hacia la otra y también hacia las prominencias nasales. Esta expansión, causada fundamentalmente por proliferación celular, da lugar al desplazamiento de las prominencias nasales mediales hacia el plano medio y entre sí. Cada prominencia nasal está separada de la prominencia maxilar por una hendidura denominada surco nasolagrima. (42, 43, 44)

Hacia el final de la quinta semana comienzan a desarrollarse los primordios de las orejas (la parte externa de los oídos). Se forman seis montículos auriculares (tres tumefacciones mesenquimales a cada lado) alrededor de la primera hendidura faríngea, representando el primordio de la oreja y el conducto auditivo externo, respectivamente. Al principio las orejas se localizan en la región del cuello; sin embargo, a medida que se desarrolla la mandíbula, se acaban localizando en la parte lateral de la cabeza, a la altura de los ojos. (40, 42)

Hacia el final de la sexta semana, cada prominencia maxilar ha empezado a unirse a la prominencia nasal lateral a lo largo de la línea del surco nasolagrima. De esta manera se establece una continuidad entre la parte lateral de la nariz, formada por la prominencia nasal lateral, y la región de la mejilla, formada por la prominencia maxilar. El conducto nasolagrima se desarrolla a partir de un engrosamiento alargado del ectodermo que surge en el suelo del surco nasolagrima. Este engrosamiento se transforma en un cordón epitelial sólido que se separa del ectodermo y se introduce en el mesénquima. Más adelante, a consecuencia de la apoptosis (muerte celular programada), este cordón epitelial se canaliza y se convierte en un conducto. El extremo superior de dicho conducto se expande formando el saco lagrimal.

Hacia la parte final del período fetal el conducto nasolagrimal drena en el meato inferior, localizado en la pared lateral de la cavidad nasal. El conducto es completamente permeable tras el nacimiento. Entre las semanas 7 y 10 las prominencias nasales mediales se fusionan entre sí y con las prominencias maxilares y laterales. La fusión de estas prominencias requiere la desintegración de los epitelios de superficie que establecen contacto, lo que da lugar a la conexión de las células mesenquimales subyacentes. La fusión de las prominencias nasal medial y maxilar establece una continuidad entre el maxilar y el labio, al tiempo que separa las fosas nasales del estomodeo. (43, 44)

A medida que se fusionan, las prominencias nasales mediales forman un segmento intermaxilar. Este segmento da lugar a: la parte media (iltrum) del labio superior; la parte premaxilar del maxilar y la encía asociada y el paladar primario. El labio superior se forma en su totalidad a partir de las prominencias maxilares. Las partes inferiores de las prominencias nasales mediales parecen situarse profundamente y quedan cubiertas por extensiones mediales de las prominencias maxilares, formando eliltrum. Además de los derivados de los tejidos conjuntivo y muscular, a partir del mesénquima de las prominencias faciales también se derivan varios huesos. Hasta el final de la sexta semana los maxilares primitivos están constituidos por masas de tejido mesenquimal. Los labios y las encías comienzan a desarrollarse a partir de un engrosamiento lineal del ectodermo, la lámina labiogingival que crece hacia el mesénquima subyacente. De manera gradual, la mayor parte de la lámina degenera dejando un surco labiogingival entre los labios y las encías. En el plano medio persiste una pequeña zona de la lámina labiogingival que finalmente forma el frenillo del labio superior, que une el labio a la encía. El desarrollo posterior de la cara se produce con lentitud a lo largo del período fetal y se debe principalmente a los cambios en las proporciones y posiciones relativas de los componentes faciales. Durante el período fetal inicial la nariz es plana y la mandíbula está poco desarrollada; estas estructuras alcanzan su forma característica definitiva cuando se completa el desarrollo facial. A medida que el cerebro aumenta de tamaño, la cavidad craneal muestra una expansión bilateral que hace que las órbitas, que tenían una orientación lateral, asuman su orientación anterior definitiva. Aparentemente, la zona de abertura del conducto auditivo externo se eleva, pero en realidad se mantiene estacionaria. La impresión de que esta estructura se eleva se debe al alargamiento de la mandíbula. El pequeño tamaño de la cara antes de nacimiento se debe al: desarrollo rudimentario del maxilar y la mandíbula; la falta de erupción de los dientes de leche y el pequeño tamaño de las cavidades nasales y de los senos maxilares. (43, 44, 45, 46)

Embriología del sistema osteomuscular

A medida que se forman la notocorda y el tubo neural durante la tercera semana, el mesodermo intraembrionario lateral aumenta de grosor y forma dos columnas longitudinales de mesodermo paraaxial. Estas columnas dorsolaterales localizadas en el tronco muestran segmentación en bloques de mesodermo denominados somitas. Fuera de las somitas aparecen elevaciones similares a las cuentas de rosario a lo largo de la superficie dorsolateral del embrión. Cada somita se diferencia en dos partes: la parte ventromedial, que es el esclerotoma, sus células forman las vértebras y las costillas; y la segunda parte es la parte dorsolateral es el dermatomitoma, cuyas células forman los mioblastos (células musculares primordiales), mientras que las procedentes de la región del dermatoma forman la dermis (fibroblastos). (47)

Hacia el final de la cuarta semana, las células del esclerotoma forman un tejido laxo denominado mesénquima (tejido conjuntivo embrionario) cuya capacidad es formar hueso. Los huesos aparecen inicialmente como condensaciones de las células mesenquimales que forman los modelos de los huesos. La mayoría de los huesos planos se desarrollan en el mesénquima, en el interior de cubiertas membranosas preexistentes; este tipo de osteogénesis se denomina formación de hueso membranoso (intramembranos). Los modelos mesenquimales de la mayor parte de los huesos de los miembros se transforman en modelos cartilaginosos que posteriormente se osifican mediante el proceso de osificación denominado endocondral. (48)

El hueso se desarrolla principalmente a partir de dos tipos de tejido conjuntivo, mesénquima y cartílago, pero también lo puede hacer a partir de otros tipos de tejido conjuntivo (p. ej., la rótula se desarrolla a partir de un tendón). En los estudios realizados acerca de los acontecimientos celulares y moleculares que tienen lugar durante la formación embrionaria del hueso, se ha señalado que la osteogénesis y la condrogénesis están programadas en las fases iniciales del desarrollo y son acontecimientos independientes bajo la influencia de los cambios vasculares y por ende, de aporte de nutrientes y oxígeno. (47, 48)

El esqueleto axial está constituido por el cráneo, la columna vertebral, las costillas y el esternón. Durante la cuarta semana, las células de los esclerotomas rodean el tubo neural (primordio de la médula espinal) y la notocorda, la estructura alrededor de la cual se desarrollan los primordios de las vértebras. Este cambio posicional de las células de los esclerotomas se debe al crecimiento diferencial de las estructuras adyacentes y no a una migración activa de las células del esclerotoma. La disposición y el desarrollo regional de las vértebras a lo largo del eje anteroposterior está regulada por los genes HOX y PAX. (49, 50)

El esqueleto apendicular está constituido por la cintura escapular y pelviana, y por los huesos de los miembros. Los huesos mesenquimales se forman durante la quinta semana a medida que aparecen condensaciones de mesénquima en los esbozos de los miembros. Durante la sexta semana, los modelos óseos mesenquimales de los miembros experimentan un proceso de condricificación con formación de modelos óseos de cartílago hialino. (47, 48)

La osificación comienza en los huesos largos hacia la octava semana e inicialmente tiene lugar en las diáfisis de los huesos a partir de los centros de osificación primarios. Hacia la semana 12 ya han aparecido centros de osificación primarios en casi todos los huesos de los miembros. Las clavículas comienzan a presentar osificación antes que los demás huesos del cuerpo. Los fémures son los siguientes huesos en mostrar el inicio de la osificación. La primera indicación de la aparición del centro de osificación primario en el modelo cartilaginoso de un hueso largo es visible en la proximidad del centro de su diáfisis futura. Los centros primarios aparecen en momentos diferentes en los distintos huesos, pero en su mayoría lo hacen entre las semanas 7 y 12. Al nacimiento, casi todos los centros primarios de osificación están presentes. Los centros de osificación secundarios de los huesos de la rodilla son los primeros en aparecer durante la fase intrauterina. Los centros correspondientes al extremo distal del fémur y al extremo proximal de la tibia aparecen generalmente durante el último mes de la vida intrauterina. En consecuencia, estos centros suelen estar presentes en el momento del nacimiento; sin embargo, la mayor parte de los centros secundarios de osificación aparecen después del nacimiento. (47)

La parte de un hueso que presenta osificación a partir de un centro secundario es la epífisis. El hueso que se forma a partir del centro primario localizado en la diáfisis no se fusiona con el formado a partir de los centros secundarios localizados en las epífisis hasta que el hueso no crece y alcanza su longitud de adulto. Este retraso facilita la continuación del alargamiento del hueso hasta que alcanza su tamaño final. Durante el crecimiento óseo, la placa de cartílago denominada placa del cartílago epifisario se interpone entre la diáfisis y la epífisis. La placa epifisaria es sustituida finalmente por hueso en sus dos lados, el diafisario y el epifisario. Cuando se produce esta sustitución, se interrumpe el crecimiento del hueso. (48)

A nivel molecular, hay una serie de moléculas que regulan el desarrollo esquelético y la condrogénesis, algunas de éstas son las proteínas morfogenéticas óseas (BMP-5 y BMP-7), el factor de crecimiento GDF5, la superfamilia de los miembros del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), entre otras. La alteración resulta en un amplio espectro de trastornos esqueléticos como malformaciones de extremidades, condrodisplasia, simfalangismo, braquidactilia, alteración ligamentaria, alteración en la cápsula articular de la cadera e incluso afecta a morfología del acetábulo. La alteración de los genes HOX resultan en disfunción ligamentaria, alteración en la elasticidad, resistencia tisular y luxación de cadera. (51)



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

DIRECCIÓN GENERAL
DE EPIDEMIOLOGÍA