



Universidad de Valparaíso

Facultad de Medicina

Obstetricia y Puericultura

Casa Central

Estudio sobre los principales Arbovirus que afectan al binomio madre-hijo en Latinoamérica

Tesis para optar al Grado de Licenciado en Obstetricia y Puericultura

Profesor Guía

Ximena Collao Ferrada

Estudiantes

Carla Orellana Bastías

Dafne Orellana Bastías

Carla Riquelme Soto

Darlyn Solís Meza

Stephanie Soto Soto

Viña del Mar, 2020

Estudio sobre los principales Arbovirus que afectan al binomio madre-hijo, en Latinoamérica

Autora: Ximena Collao Ferrada¹

Coautoras: Carla Orellana Bastías², Dafne Orellana Bastías³, Carla Riquelme Soto⁴, Darlyn

Solís Meza⁵, Stephanie Soto Soto⁶

¹ Académico del departamento de Preclínicas, Encargada de laboratorio de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Región de Valparaíso, Chile. Contacto: ximena.collao@uv.cl , Teléfono: +56 9 9087 7867.

² Estudiante Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Región de Valparaíso, Chile. Contacto: carla.orellana@alumnos.uv.cl , Teléfono: +56 9 5067 1442.

³ Estudiante Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Región de Valparaíso, Chile. Contacto: dafne.orellana@alumnos.uv.cl , Teléfono: +56 9 5075 8374.

⁴ Estudiante Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Región de Valparaíso, Chile. Contacto: carla.riquelme@alumnos.uv.cl , Teléfono: +56 9 7158 8922.

⁵ Estudiante Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Región de Valparaíso, Chile. Contacto: darlyn.solis@alumnos.uv.cl , Teléfono: +56 9 4758 9833.

⁶ Estudiante Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Región de Valparaíso, Chile. Contacto: stephanie.soto@alumnos.uv.cl , Teléfono: +56 9 8730 9697.

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia queremos agradecer a nuestra tutora de tesis Ximena del Carmen Collao Ferrada, Licenciada en Bioquímica y Doctora en Microbiología, quien con sus conocimientos y apoyo nos guio por cada una de las etapas de la realización de esta revisión bibliográfica, para lograr alcanzar los objetivos propuestos dentro del presente estudio.

También agradecer a cada una de las integrantes del grupo de investigación por el tiempo, esfuerzo y dedicación manifestado en cada fase de la realización de esta revisión bibliográfica, lo cual permitió un trabajo en equipo eficaz y de calidad, evidenciado en el desarrollo de este estudio.

Además, agradecer a la Escuela de Obstetricia y Puericultura de la Universidad de Valparaíso y sus docentes, quienes nos brindaron su tiempo, recursos, conocimientos y herramientas otorgadas para nuestro crecimiento académico, profesional y humano que permitió el desarrollo y conclusión de este proyecto de tesis.

Por último, queremos agradecer a cada una de nuestras familias y amigos, quienes, con su constante apoyo, contención emocional, motivación y ayuda nos permitieron concluir con éxito este proyecto de tesis.

ÍNDICE

RESUMEN	5
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS	21
2.1. Objetivo general	21
2.2. Objetivos Específicos	21
CAPÍTULO 3: MÉTODOS	22
3.1. Tipo de Revisión	22
3.2. Protocolo	22
3.3. Criterios de elegibilidad	22
3.4. Estrategia de Búsqueda	23
3.5. Lista de Datos	24
3.6. Extracción de Datos	25
3.7. Procesamiento y Análisis de Datos	25
CAPÍTULO 4: RESULTADOS	26
4.1. Artículos Seleccionados	26
4.2. Características de los Artículos	26
4.3. Riesgo de Sesgo	37
4.4. Resultados de Estudios	38
1) Epidemiología	38
2) Complicaciones Perinatales y Defectos Congénitos	40
3) Prevención	43
CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	46
5.1. Discusión	46
5.2. Conclusiones	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	66

RESUMEN

Los Arbovirus corresponden a “virus que son transmitidos por artrópodos”. Dentro de estos, los que más prevalencia tienen en Latinoamérica son el DENV, ZIKV, CHIKV, y YFV, cuyas enfermedades comparten diversos signos y síntomas, lo que vuelve indispensable realizar un diagnóstico diferencial, además el cuadro clínico es muy variable, el cual puede llegar incluso a provocar la muerte perinatal y/o materna si no se pesquisa y maneja adecuadamente. Se realiza esta revisión, para poder concretar una recopilación actualizada de evidencia científica sobre cómo afectan los principales Arbovirus en el binomio madre - hijo de forma que permita un mejor manejo clínico, y poder establecer medidas de prevención pertinentes. El objetivo es analizar cómo el virus ZIKV, DENV, CHIKV y YFV afectan al binomio madre-hijo durante la gestación en la población de Latinoamérica, mediante una revisión bibliográfica. Esta revisión se llevó a cabo a través del análisis de 40 artículos científicos relacionados al binomio madre- hijo, luego se realizó una clasificación de los artículos en tablas individuales para cada subtema. En cuanto a las conclusiones, destaca la incidencia epidemiológica en Brasil y demás países latinoamericanos, así como complicaciones perinatales y defectos congénitos que convergen entre los distintos Arbovirus estudiados, destacando en cuanto a prevención la similitud en medidas de autocuidado con la población general y la disponibilidad única de la vacuna contra YFV, la cual aún no se encuentra completamente validada en gestantes.

Descriptores: *Arbovirus - Zika - Dengue - Chikungunya - Fiebre Amarilla - Latinoamérica.*

ABSTRACT

Arboviruses correspond to "viruses that are transmitted by arthropods". Among these, the most prevalent in Latin America are DENV, ZIKV, CHIKV, and YFV, whose diseases share various signs and symptoms which makes it essential to make a differential diagnosis, in addition the clinical picture is quite variable, which can even cause perinatal death and / or maternal if it's not properly researched and managed. This review is carried out in order to specify an updated compilation of scientific evidence on how the main Arboviruses affect the mother-child binomial allowing a better clinical management, and to be able to establish pertinent prevention measures. The objective is to analyze how ZIKV, DENV, CHIKV and YFV virus affect the mother-child binomial during gestation, in the Latin American population, by means of a bibliographic review. This review was carried out through the analysis of 40 scientific articles related to the mother-child binomial, then a classification of the articles was made in individual tables for each subtopic. As for the conclusions, stands out the epidemiological incidence in Brazil and other Latin American countries, as well as perinatal complications and congenital defects that converge among the different studied Arboviruses, highlighting, as prevention, the similarity in self-care measures with the general population and the unique availability of the vaccine against YFV, which is still not completely validated in pregnant women.

Descriptors: *Arbovirus - Zika - Dengue - Chikungunya - Yellow Fever - Latin America*

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Las enfermedades transmitidas por artrópodos representan un 17% de la carga mundial de las enfermedades infecciosas (1). Los Arbovirus se definen como los “virus que son transmitidos por artrópodos” (1), tales como garrapatas, flebótomos y mosquitos que actúan como vectores hematófagos del virus (2). Existen alrededor de 100 especies de Arbovirus que se clasifican dentro de 6 familias: *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Reoviridae*, *Bunyaviridae*, *Orthomyxoviridae* y *Rhabdoviridae* (3).

Dentro de los vectores, los que más prevalencia tienen en Latinoamérica son los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (4), los cuales son los transmisores del Dengue (DENV), Zika (ZIKV), Chikungunya (CHIKV) (5), y la Fiebre Amarilla (YFV) (6). Estos vectores están ubicados principalmente en zonas tropicales y subtropicales de América, sobre todo en los sectores más húmedos de la región (5). Tabla N° 1.

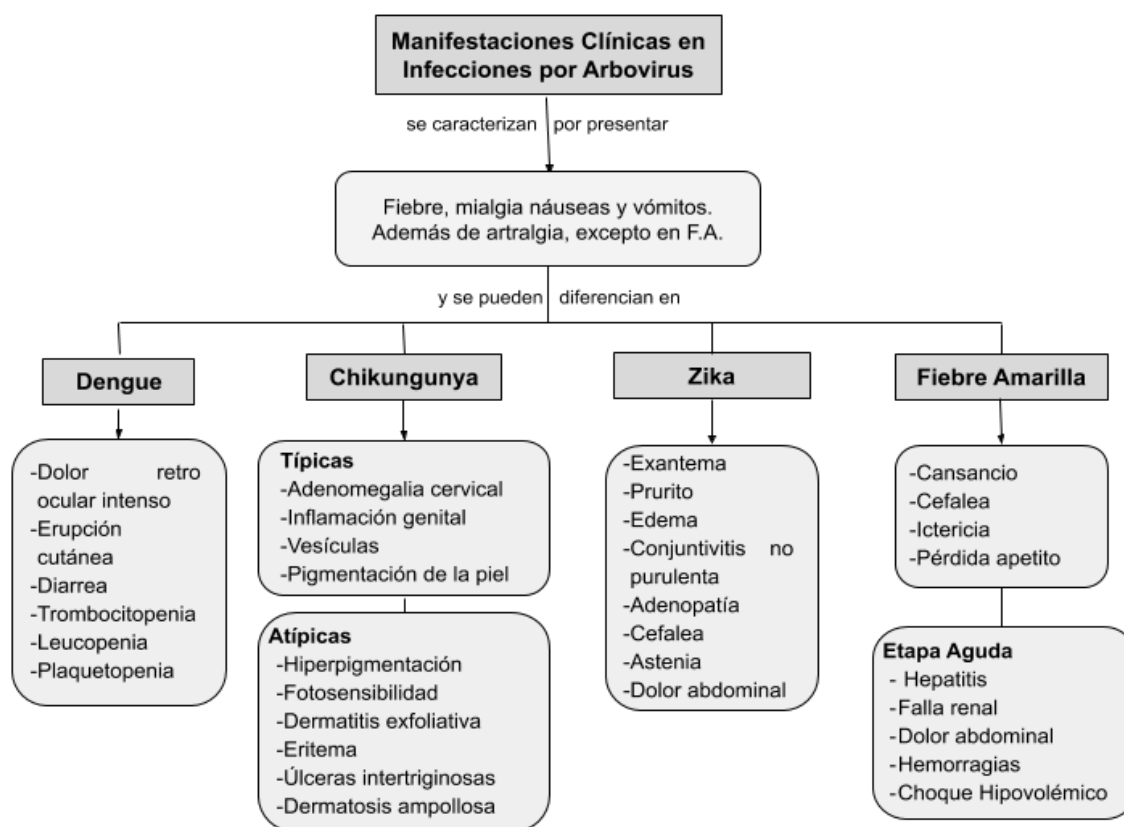
Tabla N°1, Principales vectores y períodos de incubación de DENV, ZIKV, CHIKV e YFV (7).

	DENV	CHIKV	ZIKV	YFV
Principales Vectores	<i>A.aegypti</i> , <i>A.albopictus</i> <i>A.scutellaris</i> , <i>A.africanus</i> <i>A. luteocephalus</i>	<i>A.aegypti</i> , <i>A. albopictus</i>	<i>A.aegypti</i> , <i>A.albopictus</i> , <i>A.hensilli</i> , <i>A.africanus</i> <i>A.furcifer</i> , <i>A.apicoargenteus</i> , <i>A.luteocephalus</i>	<i>A.aegypti</i> , <i>Haemagogus</i> <i>Sabethes</i>
Período de incubación	3-15 días, con un promedio de 5-8 días.	1 a 12 días, con un promedio de 4 a 7 días.	3- 7 días.	3- 6 días.

Durante los últimos años, la expansión de los Arbovirus a nivel mundial ha ido en aumento, esto se ve facilitado gracias a ciertos factores como lo son; la pobreza, la globalización que vincula a las poblaciones humanas física, cultural y económicamente permitiendo el contacto entre individuos, animales y microorganismos de diferentes áreas geográficas (8), además del calentamiento global, que provoca grandes estragos, como lluvias e inundaciones y cambios en el clima, lo que favorece el desarrollo de estos virus mediante la interacción huésped-patógeno, alteración de la ecología, distribución geográfica y co - circulación de microorganismos (4,8).

Los Arbovirus presentan manifestaciones clínicas similares entre sí, en relación con el DENV, CHIKV, ZIKV, YFV su presentación se diferencia mediante síntomas específicos. A continuación, se presenta un breve esquema a modo resumen de las manifestaciones clínicas de estos Arbovirus (6,9–16).

Esquema N°1, Manifestaciones clínicas producidas por los Arbovirus (6,9–16).

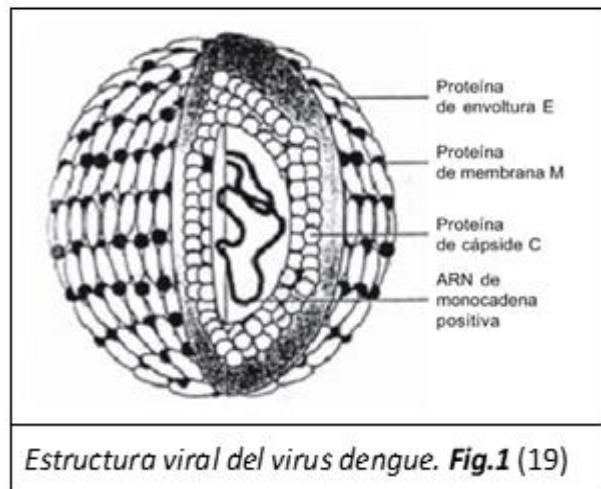


DENGUE

Enfermedad viral producida por el DENV, un Arbovirus perteneciente al género *Flavivirus*, de la familia *Flaviridae* (10). Existen cuatro serotipos diferentes del DENV: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4 (17). Sin embargo, en la literatura se menciona un quinto serotipo (DENV-5), que no tendría una mayor relevancia epidemiológica (18).

Estructura viral

Corresponde a un virus icosaédrico de un tamaño de 50 nm (20). Su genoma está compuesto por una hebra de ARN que codifica diez proteínas, de la cual 3 son estructurales y 7 no estructurales (18). Está conformado por una membrana lipídica en donde se encuentran las proteínas de membrana y de envoltura (20), y una nucleocápside formada por una Proteína C, que es la encargada de cubrir el genoma (18). Fig.1.



Contagio

La transmisión ocurre por la picadura de un mosquito o vector infectado, si una gestante se contagia con este virus puede existir una transmisión vertical, aunque es infrecuente que esto suceda y solo se ha dado en el 1,6% de los casos (10).

Una vez que la persona es infectada por el virus, se produce una inmunidad de por vida, pero, esta solo estará dada para el serotipo específico con que el individuo fue infectado. Por el contrario, para los demás serotipos, obtendrá inmunidad frente a ellos la cual solo durará unos meses (21).

Clasificación

La OMS ha clasificado la manifestación de la enfermedad por DENV en dos formas diferentes, sin embargo, es de suma importancia agregar al DENV sin signos de alarma, ya que ayuda a llevar a cabo un mejor manejo terapéutico y preventivo del DENV grave (22). Estas consisten en:

- DENV sin signos de alarma: Considera a los usuarios que presentan el cuadro clínico, pero no presentan “signos de alarma” siendo su manejo ambulatorio (12).
- DENV con signos de alarma: Considera a los usuarios que presentan uno o más “síntomas de alarma” y a aquellos que tuvieron DENV grave ya constituido (12).
- DENV grave: Esta clasificación es usada cuando el usuario presenta complicaciones como hemorragia grave, shock hipovolémico, hepatitis grave y encefalitis (12).

Situación en Latinoamérica

Durante las últimas décadas en Latinoamérica se ha evidenciado un gran incremento en la transmisión del DENV (21), específicamente en los últimos 50 años ha aumentado 30 veces su incidencia mundial, y actualmente es endémico en más de 100 países (4). Los países en los que ha tenido mayor prevalencia son: Colombia, Brasil, Venezuela, Cuba, Perú, Ecuador y Paraguay (21).

En Brasil, destacan los años 2015 y 2016 con los mayores brotes, donde los casos probables fueron 1.700.000 y 1.500.000 respectivamente, siendo su mayor incidencia en la zona Centro-Oeste del país. Hacia el año 2017 hasta la semana epidemiológica número 35, fueron notificados a la OPS/OMS alrededor de 220.000 casos (4), pertenecientes todos a los serotipos DENV (23).

En Argentina, hasta el año 2017, fueron notificados 641 casos, de los cuales 301 fueron confirmados, siendo un 86% del total de los casos autóctonos, y todos pertenecieron al serotipo DENV-1 (4).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) analizó, hacia mediados del año 2018, la presencia del DENV en la Subregión Andina (Colombia, Venezuela, Ecuador, Perú y Bolivia) con un total de 140.855 casos. Respecto a Colombia, el Instituto Nacional de Salud de Colombia reportó en total unos 147.257 casos de DENV Clásico, y unos 9.755 casos de DENV Grave hacia la epidemia ocurrida el año 2010 (1).

Diagnóstico

El diagnóstico se realizará dependiendo de la circunstancia en que sea tomada la muestra:

- Si es tomada a los 5 días transcurrida la infección y/o manifestación de síntomas, la detección de anticuerpos puede realizarse mediante: Detección IgM de DENV por MAC-ELISA - Neutralización en par serológico. - Serología IgM e IgG (en sueros pareados) (12).
- Si la muestra es tomada dentro de los primeros días que el usuario ha sido contagiado y presenta sintomatología, las técnicas que podrán ser utilizadas serán: Aislamiento viral. - Detección de antígenos NS1 mediante técnica rápida o ELISA. - Detección del genoma viral por RT-PCR en suero o tejido. - Inmunohistoquímica en muestras de tejidos (12).

Cuadro clínico

En relación con el cuadro clínico asociado al DENV, se describe la presencia de cefalea, fiebre que en casos severos podría progresar a una fiebre hemorrágica de carácter letal en el infectado, mialgias, dolor retro ocular (intenso, con dificultad para desplazar la mirada), artralgias y presencia de erupción cutánea vinculada con trombocitopenia (10,11). Además, puede presentar vómitos o náuseas, diarrea, leucopenia y plaquetopenia (12).

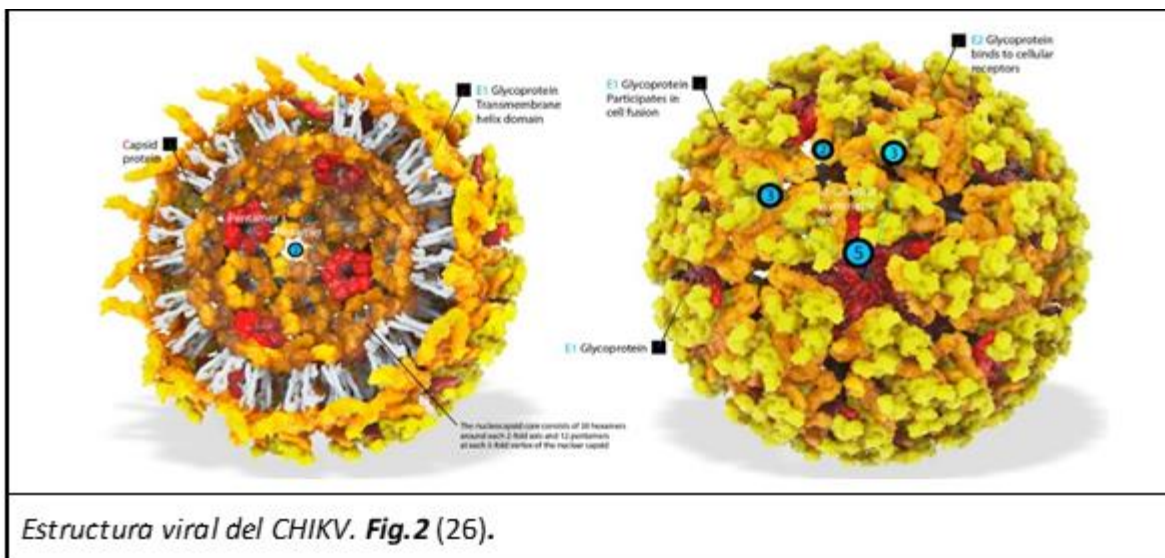
CHIKUNGUNYA

Enfermedad viral producida por el CHIKV, un Arbovirus perteneciente al género *Alphavirus* y a la familia *Togaviridae* (24).

Estructura viral

El CHIKV está compuesto por un genoma de ARN de una hebra simple con polaridad positiva, posee una membrana lipídica y cápside icosaédrica, y mide alrededor de 60 – 70 nm (25).

Fig.2.



Estructura viral del CHIKV. Fig.2 (26).

Contagio

El virus comienza la replicación cuando ingresa a los capilares subcutáneos de la piel, donde por medio de los macrófagos, fibroblastos y células endoteliales logra replicarse llegando a los ganglios linfáticos, a través de la circulación sanguínea, alcanzando órganos como el hígado, músculos y articulaciones (9,27).

Se ha visto que durante la gestación no existe transmisión vertical, es decir, que el virus no se transmite de la madre al feto. Sin embargo, se han registrado ciertos casos de infección por CHIKV durante el primer trimestre de la gestación que han provocado abortos (24).

Situación en Latinoamérica

Los primeros casos en Latinoamérica se dieron alrededor del año 2013 en la isla San Martín, donde fueron afectadas más de 300 personas (4).

En cuanto a Colombia, hacia el año 2014 se notificó un total de 87.477 casos, de los cuales se confirmaron 85.439 casos, los restantes 760 casos fueron sospechosos y 1.274 casos fueron confirmados mediante laboratorio (16).

En Brasil se notificaron 277.882 casos probables de fiebre por CHIKV al año 2016, al siguiente se contabilizó un total de 171.930 casos, estos fueron notificados a la OPS/OMS y se concluyó que un 71% fueron confirmados y el resto se catalogó como sospechoso (4).

Diagnóstico

Existen distintos métodos para realizar este diagnóstico, como lo son las pruebas serológicas, que en este caso la inmunoadsorción enzimática (ELISA) puede detectar los anticuerpos IgM e IgG contra el CHIKV. Si las muestras se recogen la primera semana después de aparecidos los síntomas, esta debe ser analizada con métodos virológicos y serológicos (RT-PCR), pero que tienen sensibilidad variable (24).

Cuadro Clínico

Por laboratorio, el CHIKV describe trombocitopenia moderada y linfopenia moderada. En cuanto a las manifestaciones clínicas, estas se pueden clasificar como:

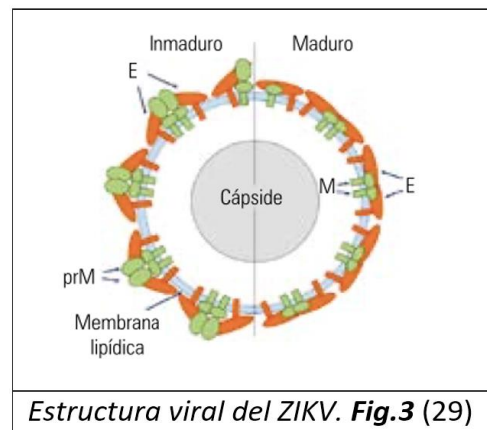
- Manifestaciones Típicas: Fiebre de inicio súbito, artralgia, mialgias y erupción cutánea. También se pueden presentar adenomegalia cervical, náuseas, vómitos, inflamación de la vulva o el escroto, vesículas y pigmentación de la piel; principalmente en tronco y cara (9,13,16).
- Manifestaciones Atípicas: Pueden verse afectados los sistemas cardiovascular, neurológico, ocular y renal. En cuanto a efectos en la piel, pueden incluir hiperpigmentación, fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, eritema, úlceras intertriginosas y dermatosis ampollosa (9,13,16).

ZIKA

Enfermedad viral que es producida por el ZIKV, un Arbovirus perteneciente a la familia *Flaviridae* y del género *Flavivirus* (28).

Estructura viral

El ZIKV tiene un tamaño de 11 kb, está conformado por un genoma de ARN de una hebra simple con orientación positiva. Su transcripción genera un polipéptido, el cual se divide en 3 proteínas estructurales: Proteína de la cápside, Proteína de Membrana y la Proteína de Envoltura E, y 7 no estructurales, estas últimas corresponden a NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5 (30). Fig.3.



Contagio

Estos Arbovirus adquieren la infección al alimentarse de un hospedero con el virus; este luego la elimina por su saliva mediante la picadura a un nuevo huésped; como el ser humano, terminando, siendo infectado (14). Es cuando el virus se aloja en un hospedero humano, el cual puede contagiar a otro mediante tres vías, tales como; transmisión vertical, vía sexual, o por transfusión sanguínea (14).

Situación en Latinoamérica

La detección de los primeros casos surgió alrededor de los años 70, pero no fue hasta el 2014 que la enfermedad fue catalogada como emergente, todo esto aludido a la rápida diseminación que sostuvo dentro del continente americano, dando sus inicios dentro de la Isla de Pascua seguido de casos en Brasil (28).

El año 2016, Argentina registró por primera vez la circulación del ZIKV, llegando a notificarse 272 casos confirmados y probables el 2017. Entre ambos años, se registraron 7 casos confirmados de síndrome congénito asociado a ZIKV de los cuales, 4 eran autóctonos y 3

importados (4). En Brasil, el mismo año se registraron 205.578 casos probables de infección por ZIKV, y cabe destacar que debido a la creciente propagación del virus aumentaron los casos de microcefalia en los recién nacidos, y la incidencia disminuyó a 15.039 casos probables (4).

Diagnóstico

El diagnóstico de ZIKV se realiza fundamentalmente mediante la toma de muestras en suero, saliva y orina para técnicas moleculares como el RT-PCR. Este podrá ser detectado en suero a los 3 a 5 días desde el inicio de los síntomas, e incluso hasta 10 días post infección. Además, la respuesta dada por la IgM será confirmada mediante un Test de ELISA y por un PRNT (Plaque Reduction Neutralization Test) (4).

Cuadro Clínico

En relación al cuadro clínico asociado al ZIKV se describe la presencia de fiebre, exantema, prurito, edema, conjuntivitis no purulenta, adenopatía, cefalea, mialgia y artralgia, astenia, vómito, diarrea, o dolor abdominal (15).

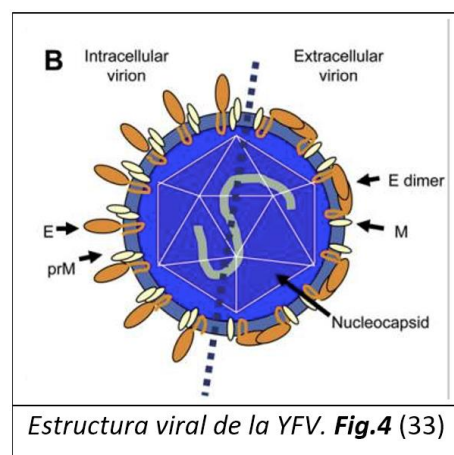
Estudios señalan que, si la infección por ZIKV ocurre durante el periodo prenatal, estará asociada a alteraciones del SNC como microcefalia y también en otros sistemas (14).

FIEBRE AMARILLA

Finalmente, la última enfermedad vírica a revisar corresponde a la YFV, producida por un Arbovirus de la familia *Flaviviridae*, del género *flavivirus*, también conocida como “vómito negro” (6,31), debido al sangrado intestinal que provocaba (32).

Estructura viral

Corresponde a un virus icosaédrico de ARN monocatenario, de 40 nm. Está compuesto por una nucleocápside y una bicapa lipídica que contiene proteínas estructurales de tipo C (cápside), glicoproteínas de envoltura (E) que posee dímeros de glicoproteína de la envoltura (E dimer), y proteína de membrana (prM). También posee proteínas no estructurales: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 (33). Fig. 4.



Estructura viral de la YFV. **Fig.4** (33)

Contagio

La enfermedad se caracteriza por poseer 2 ciclos, uno selvático y uno urbano, el primer ciclo mencionado se encuentra ubicado en zonas endémicas y reporta la mayor cantidad de casos, además, los huéspedes son principalmente primates y mosquitos como *Haemagogus* y *Sabethes* (6).

Una vez que el vector pica al huésped, entra el virus a la célula por el contacto de la glicoproteína E con la membrana celular, donde la glicoproteína E es reconocida junto a la proteína no estructural NS1 por los anticuerpos monoclonales de la célula (34).

Situación en Latinoamérica

Entre los años 2016 y 2017, en Brasil se notificó cerca de 2.000 casos de YFV, dentro de los cuales solo 574 casos fueron confirmados, y ocurrieron 282 defunciones. Este país posee frontera con 10 otras naciones, lo que aumenta el riesgo de la transmisión del virus (6).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de este Arbovirus se debe diferenciar con otras patologías como: paludismo grave, leptospirosis, hepatitis virales, dengue grave, intoxicaciones u otras fiebres hemorrágicas.

También se puede realizar mediante la detección de anticuerpos o del genoma del virus a través de técnicas moleculares, como el test de ELISA o por RT-PCR (6).

Cuadro Clínico

Los infectados por el virus pueden presentar o no sintomatología, produciendo un cuadro clínico caracterizado por: fiebre, cansancio, cefalea, ictericia, mialgias, náuseas o vómitos, y pérdida del apetito. Durante la etapa aguda de la enfermedad se puede presentar hepatitis, falla renal, fiebre, ictericia, dolor abdominal, vómito, hemorragias y choque hipovolémico (6).

ARBOVIRUS EN CHILE

En relación a Chile, la población que está expuesta a estas enfermedades virales es la que realiza viajes internacionales (35).

El mosquito *Aedes Aegypti*, uno de los principales vectores de Arbovirus estuvo presente en la zona norte de Chile entre Arica y Caldera, pero fue erradicado en 1950. Sin embargo, estudios recientes encontraron nuevamente estos especímenes en Arica y está presente en la Isla Rapa Nui desde el año 2000 (35).

En 1998 se cree de la existencia del mosquito *Aedes Aegypti*. en la Isla de Pascua, es por esto que al siguiente año el MINSAL incluye al DENV dentro de las ENO, alertando a los servicios de salud la vigilancia de posibles casos. Sin embargo, recién en el año 2000 se dio a conocer la presencia de *Aedes Aegypti* en Isla de Pascua (36).

El primer brote de DENV en Chile fue el año 2002 en la Isla Rapa Nui ocasionado por DENV-1 (35,37), siendo el primer caso confirmado el 13 de marzo de dicho año, luego, transcurridas 15 semanas se notificaron 636 casos confirmados (38). El DENV reapareció en 2006-2007 con 3 casos, en 2008 con 27 casos, en 2009 con 25 casos (38) y en 2011 con 10 casos confirmados e importados de DENV procedentes de Latinoamérica (36).

El primer caso de CHIKV en Chile fue importado desde República Dominicana en el año 2014, notificándose ese mismo año 19 casos importados (35,37).

Fundamentación del problema

El propósito del presente estudio es la realización de una revisión bibliográfica sistemática descriptiva mediante la cual se actualizará la evidencia científica en relación a la infección por Arbovirus en el binomio madre - hijo y la situación epidemiológica de Latinoamérica en relación a los mismos, ya que las gestantes representan un grupo vulnerable frente a este tipo de enfermedades víricas (28), debido al cuadro clínico que pueden desencadenar llegando incluso la muerte perinatal. Además, hay arbovirus considerados endémicos en regiones de Latinoamérica, por las condiciones geográficas y climáticas que se pueden encontrar en la región. Por último, no todos los Arbovirus analizados en este estudio cuentan con una vacuna disponible a la comunidad (4), ya que en su mayoría se encuentran en diversas etapas de investigación, por lo que, si bien existen medidas de prevención estas no son completamente efectivas y abiertas a la población en general. Una visión completa en cuanto a la cadena de contagio y el cuadro clínico que desarrollan los Arbovirus en el binomio madre - hijo, puede permitir un mejor manejo clínico y establecer medidas de prevención apropiadas.

Definición de términos

Arbovirus: Corresponden a virus transmitidos por vectores artrópodos. Producen infecciones que se manifiestan generalmente con fiebre, asociada a signos y síntomas cutáneos, articulares, hemorrágicos o neurológicos (3).

Vacuna: Cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad, estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse de una preparación con microorganismos muertos o atenuados, productos o derivados de microorganismos. Los métodos para administrar una vacuna es la inyección o vaporización nasal u oral (39).

Transmisión Vertical: Es la transmisión de una infección o patógenos de una generación a otra, en este caso de la madre al hijo. Esta infección puede ocurrir durante la vida intrauterina, parto y post parto (40).

Casos Autóctonos: Se refiere a casos que se han adquirido localmente, sin haber estado en otras zonas de contagio, ni en contacto con infectados. Es decir, se ha originado dentro del propio país y/o lugar donde se encuentra el caso (41,42).

Casos Probables: Casos clínicos donde se presentan signos y síntomas compatibles con una enfermedad determinada, pero no hay evidencia definitiva de laboratorio (43).

Casos Sospechosos: Casos clínicos donde se presentan signos y síntomas compatibles con una enfermedad determinada, pero la evidencia de laboratorio es ausente, pendiente o negativa (43).

Casos Confirmados: Casos clínicos donde pueden o no presentarse signos y síntomas compatibles con una enfermedad determinada, pero hay evidencia definitiva de laboratorio (43).

Complicaciones Obstétricas y Perinatales: Se refieren a disrupciones y trastornos sufridos durante el embarazo, el parto, así como en el período neonatal inicial (44).

Defectos o Alteraciones Congénitas: Son características o afecciones con las que nace el bebé, en contraposición con las afecciones que aparecen más adelante en la vida, están se desarrollan mientras el feto está en el útero, y son provocados por múltiples factores (45).

ENO: Enfermedades Transmisibles de Notificación Obligatoria (36).

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Analizar cómo el virus Zika, Dengue, Chikungunya y Fiebre Amarilla afectan al binomio madre-hijo durante la gestación en la población de Latinoamérica, mediante una revisión bibliográfica sistemática descriptiva.

2.2. Objetivos Específicos

- Describir la epidemiología de los virus Zika, Dengue, Chikungunya y Fiebre Amarilla en Latinoamérica referente al binomio madre - hijo durante la gestación.
- Describir las complicaciones perinatales y defectos congénitos que genera la transmisión vertical del virus Zika, Dengue, Chikungunya y Fiebre Amarilla en el binomio madre - hijo durante la gestación.
- Identificar medidas de prevención para la transmisión vertical de Arbovirus en el binomio madre - hijo durante la gestación.

CAPÍTULO 3: MÉTODOS

3.1. Tipo de Revisión

El estudio correspondió a una revisión bibliográfica de tipo sistemática descriptiva, debido a que se empleó una metodología precisa, rigurosa y explícita para la búsqueda y selección de información utilizada, siendo su objetivo reunir y describir la evidencia científica actualizada, en relación a un tema específico. Cabe destacar que no se utilizó ningún tipo de análisis estadístico.

3.2. Protocolo

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica de tipo sistemática descriptiva se utilizó el artículo “Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis” (46), el artículo “Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia?” (47), y el artículo “Cochrane handbook for systematic reviews of interventions” (48).

3.3. Criterios de elegibilidad

- Criterios de inclusión
 - Artículos publicados en revistas médicas o revistas indexadas, como Scielo, PubMed, Elsevier, NCBI, MEDIGRAPHIC.
 - Artículos publicados referentes a Arbovirus en Latinoamérica en idioma español, inglés o portugués.
 - Artículos publicados referentes a Arbovirus publicados entre los años 2010 - 2020.
 - Artículos publicados referentes a Arbovirus durante la gestación.
- Criterios de exclusión
 - Artículos publicados referentes a Arbovirus publicados fuera del tiempo contemplado (2010 - 2020).
 - Artículos publicados referentes a Arbovirus que se encuentren en un idioma distinto al español, inglés o portugués.

- Artículos publicados referentes a Arbovirus que no hagan referencia sobre Latinoamérica.
- Artículos publicados que no hagan referencia a Arbovirus durante la gestación.
- Artículos publicados que correspondan a tesis, guías clínicas, normas técnicas o boletines epidemiológicos.

3.4. Estrategia de Búsqueda

- Fuentes de información
 - Scielo
 - ELSEVIER
 - PUBMED
 - MEDIGRAPHIC
 - NCBI
 - Revistas médicas
- Descriptores
 - Arbovirus
 - Zika
 - Dengue
 - Chikungunya
 - Fiebre Amarilla
 - Latinoamérica
 - Neonato
 - Arbovirosis
- Años abarcados: Desde 2010 hasta 2020
- Idiomas: español, inglés, portugués
- Estatus de publicación: Publicado

- Tipo de documentos: Artículos Científicos referentes a población de Latinoamérica, en los cuales su idioma corresponda a español, inglés o portugués.
- Elegibilidad:
 - Criterios de validez: Este estudio fue realizado por medio de una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre cómo afectan los principales Arbovirus en el binomio madre - hijo y la situación epidemiológica de Latinoamérica en relación a los mismos. Se verificó cuidadosamente que cada estudio cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión planteados y que correspondieran a estudios de tipo primario, además, se comprobó la validez de los estudios seleccionados.
 - Filtros de calidad: La búsqueda de artículos y/o estudios, se distribuyeron dentro de las 5 participantes para que se revisaran cautelosamente, con el fin de poder ampliar la perspectiva de búsqueda y ser cuidadosos con los criterios de inclusión y exclusión, verificando posibles sesgos existentes dentro de los estudios.

3.5. Lista de Datos

- Temas
 - Arbovirus
 - Zika
 - Dengue
 - Chikungunya
 - Fiebre Amarilla
- Subtemas
 - Epidemiología de los Arbovirus en Latinoamérica durante la gestación.
 - Mecanismo de infección de la transmisión vertical durante la gestación.
 - Manifestaciones clínicas, complicaciones perinatales y defectos congénitos de la transmisión vertical de Arbovirus.
 - Medidas de prevención para la transmisión vertical durante la gestación.

3.6. Extracción de Datos

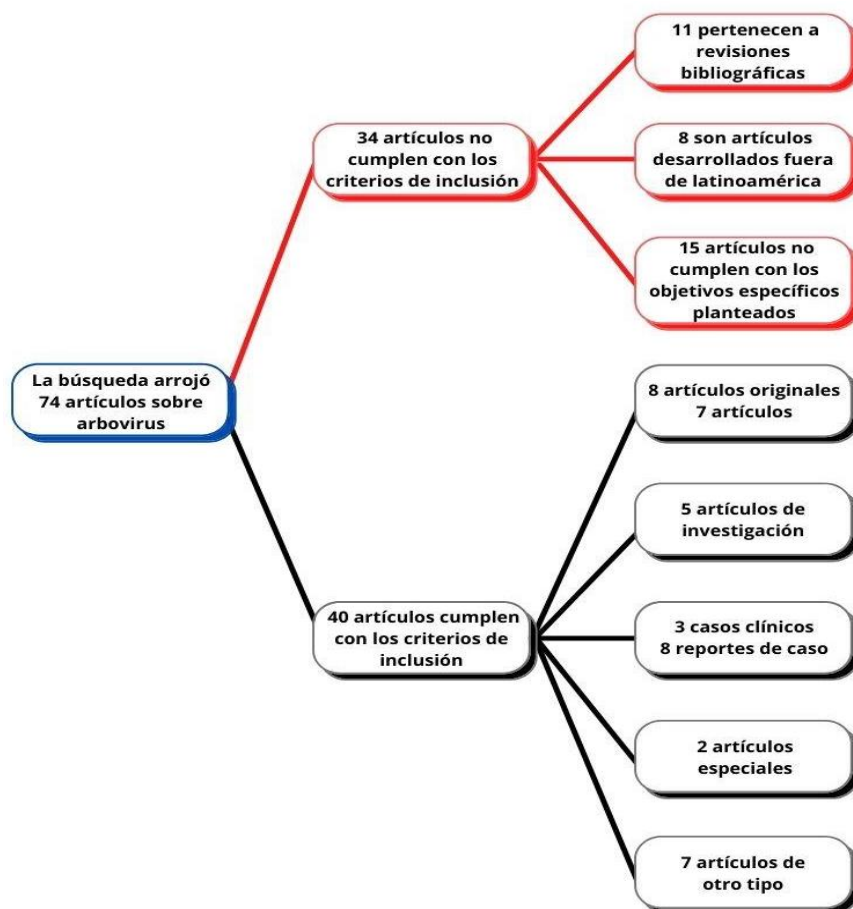
Se seleccionaron 40 artículos científicos relacionados al binomio madre- hijo de un total de 74, además se complementó la extracción con una lectura exhaustiva y completa de cada artículo seleccionado verificando que la temática estuviera relacionada con el fin de este estudio. Luego, se realizó una clasificación de los artículos en tablas individuales para cada subtema (ver ANEXO 1).

3.7. Procesamiento y Análisis de Datos

Sistematización: Se organizó la información en una tabla de datos, en la cual se aborda el título del artículo, país y/o ciudad, año de publicación, población que abarca, tipo de artículo e investigación y objetivos del estudio. Se comenzó con los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión y se descartaron los que por algún motivo presentaron algún criterio de exclusión. Luego se seleccionaron los artículos que estuvieran relacionados y que la información contenida en cada uno de ellos cumpliera con los objetivos propuestos en esta investigación.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

4.1. Artículos Seleccionados



4.2. Características de los Artículos

- Descripción de los artículos incluidos, y las características para las que se extrajeron los datos y citas bibliográficas (tabla resumen).

Nombre del Artículo	Link	Tipo de Población – Nacionalidad	Tipo de Artículo - Fuente	Tipo de Investigación
La llegada del virus Zika a Venezuela y su posible huella en la salud materna – infantil (15).	http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-	No aplica Venezuela - 2016	Artículo Revista Comunidad Salud	Cualitativa

	32932016000100010			
Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas (4).	http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v78n1/v78n1a05.pdf	No aplica Argentina - 2018	Artículo Especial Revista Medicina (Buenos Aires)	Cualitativa
Infección del Virus Zika durante el Embarazo (49).	https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms179a.pdf	No aplica Costa Rica - 2017	Artículo Revista Médica Sinergia.	Cualitativa
Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal (14).	https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000600009	No aplica Colombia - 2016	Artículo Revista Chilena de Infectología	Cualitativa
Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly-Brasil, 2015 (50).	https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e2.htm	Investigación de 35 casos de microcefalia (originalmente 37) relacionados con el virus Zika notificados al registro entre agosto y octubre del 2015 en 8 de los 26 estados de Brasil. Brasil - 2016	Informe semanal de morbilidad y mortalidad Centro para el Control y Prevención de Enfermedades	Cualitativa
Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation (51).	https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30902-3/fulltext	Revisión de 1501 recién nacidos en Brasil, investigados al 26 de febrero 2016, clasificados en 5 categorías según resultados de neuroimagen y laboratorio. • Casos definitivos • Casos altamente probables • Casos moderadamente probables • Casos algo probables • Casos descartados Brasil – 2016	Artículo Revista The Lancet	Mixta
Zika Virus Epidemic in	https://wwwnc.cdc.gov/eid/ar	Estudio de 1282 mujeres embarazadas con presunta	Sinopsis	Mixta

Pregnant Women, Dominican Republic, 2016-2017 (52).	ticle/25/2/18-1054_article	infección por virus Zika, desde enero 2016 a abril 2017. República Dominicana - 2019	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades	
Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana (53).	https://www.bmj.com/content/363/bmj.k4431	300 gestantes con infección por virus Zika que presentó o no sintomatología, y seguimiento de 305 fetos y/o recién nacidos. (Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais; CHOG) Guyana Francesa - 2018.	Artículo de investigación Revista The BMJ	Mixta
Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome (54).	https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.17303	Estudio de 60 fetos diagnosticados con microcefalia y sospecha de infección por ZIKV luego de que una ecografía de rutina resulta sospechosa de microcefalia fetal entre julio de 2015 y febrero de 2016, Salvador. Brasil - 2016	Artículo original Revista Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.	Mixta
The association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil 2015-2017: An observational analysis of over 4 million births (55).	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400331/pdf/pmed.1002755.pdf	Fusión base de datos de informes nacionales en Brasil, entre enero 2015 y marzo 2017, con datos como la edad de la madre, sexo del RN, edad gestacional y residencia de la madre, con el fin de determinar causas conocidas o hipotéticas de microcefalia durante el brote de ZIKV en el país. Brasil - 2019	Artículo de investigación Revista PLOS Medicine	Mixta
Association of Prenatal Ultrasonographic Findings With Adverse Neonatal Outcomes Among Pregnant Women With Zika Virus	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324324/	182 gestantes de las cuales 92 fueron confirmadas con infección por virus Zika, con análisis del resultado ecográfico vs resultados neonatales en Brasil. Brasil - 2018	Artículo de Investigación Original Revista JAMA Network Open	Mixta

Infection in Brazil (56).				
Lessons Learned at the Epicenter of Brazil's Congenital Zika Epidemic Evidence From 87 Confirmed Cases (57).	https://academic.oup.com/cid/article/64/10/1302/3051955	Estudio de 87 lactantes con microcefalia nacidos entre octubre 2015 y marzo 2016 en el Instituto de Medicina Integral Profesor Fernando Figueira, Pernambuco. Se clasifican en casos sospechosos, probables y confirmados, y se entrevista a la madre en búsqueda de sintomatología por ZIKV en la gestación. Brasil - 2017	Artículo principal Clinical Infectious Disease	Mixta
Características de la estructura molecular de las proteínas E del virus del Zika y E1 del virus de la rubéola y posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso (30).	http://www.scio.org.co/pdf/bio/v37s1/0120-4157-bio-37-s1-00121.pdf	No aplica. Colombia - 2017.	Artículo original Revista Biomédica	Cualitativa
Serial Head and Brain Imaging of 17 Fetuses With Confirmed Zika Virus Infection in Colombia, South America (58).	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511628/	17 casos de infección prenatal confirmada para virus Zika en Colombia que tuvieron hallazgos consistentes del síndrome congénito por virus Zika al ultrasonido. Colombia - 2018	Manuscrito del autor Artículo de Revista de Obstetricia y Ginecología	Cualitativa
Description of 13 Infants Born During October 2015 - January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without	https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6547e2.htm	13 recién nacidos con evidencia por laboratorio de infección congénita por virus Zika, con circunferencia craneana normal entre octubre de 2015 y enero de 2016, evaluados en 2 centros multidisciplinarios de referencia en Brasil con anomalías cerebrales en las neuroimágenes	Artículo Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.	Cualitativa

Microcephaly at Birth - Brazil (59).		compatibles con el síndrome congénito del Zika. Brasil – 2016		
Infección por virus Zika en el embarazo y el recién nacido (60).	http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v87n4/v87n4a10.pdf	257 gestantes con probable infección por virus Zika en Uruguay, con un total de 151 casos compatibles con la patología, y solo 9 confirmados. Dentro de los 9, 6 presentaron síntomas en el 1er trimestre; culminando en 2 abortos espontáneos, 2 interrupciones voluntarias, y una gestación a término con microcefalia en el recién nacido. Los otros 3 casos, se presentaron en el 2do trimestre con gestaciones a término, sanos. Uruguay - 2016	Artículo Archivos de Pediatria del Uruguay	Cualitativa
Infección por dengue perinatal en un centro hospitalario del departamento central de Paraguay (21).	http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sciarttext&pid=S2072-81742014000200005&lang=es	13 recién nacidos (8 femeninos, 5 masculinos, un par gemelar) cuyas madres (rango 15 - 34 años) presentaron infección por dengue durante su gestación y puerperio, internados en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional de Paraguay entre 2012 y 2013. Paraguay - 2014	Artículo Original Revista Nacional (Itauguá).	Mixta
Transmisión Perinatal del Virus Dengue en el Binomio Madre – Hijo (17).	http://ve.scielo.org/pdf/avpp/v76n3/art04.pdf	30 gestantes (entre 14 y 36 años) y sus recién nacidos que ingresaron por urgencias al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes entre Junio 2010 y Julio 2011. De las cuales, un 26,6%. El 23.3% resultaron reactivas al virus dengue, de las cuales 7 infectadas cursaron síntomas inespecíficos, y 2, con signos de shock hipovolémico; en las cuales ocurrió la TV a sus neonatos con resultado de SFA.	Artículo original Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría	Mixta

		Venezuela – 2013		
Dengue perinatal (11).	http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752011000300008&lang=es	Caso clínico de una mujer embarazada de 28 años que cursa su segunda gestación de 38 semanas, sin patologías crónicas, que consulta por fiebre, mialgia y cefalea de 48 horas. Y su recién nacido con manifestaciones clínicas. Ambos presentaron infección por virus dengue. Argentina – 2011	Artículo Especial Archivos Argentinos de Pediatría	Cualitativa
Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales (12).	http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000100006	No aplica Uruguay - 2016	Artículo Original Revista Médica de Uruguay - 2016	Cualitativa
Dengue en embarazadas y en recién nacidos presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y Revisión de la Literatura (61).	http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v61n1/v61n1a10.pdf	Presentación de dos casos clínicos en Huila, Colombia, versus literatura. 1. Primigesta de 18 años, gestación de término, sin patologías, al 5to día postparto presenta complicaciones y cuadro febril, y su recién nacido es hospitalizado al 4to día de vida. Ambos con un laboratorio positivo al virus dengue. 2. Primigesta de 24 años con 39 semanas e hipertensión arterial que cursa dos días un cuadro febril, y su recién nacido con SFA, APGAR 5/10, diagnosticado dengue positivo. Colombia – 2010.	Reporte de caso Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología - 2010	Cualitativa
Dengue en un neonato (62).	https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n5/0716-	Caso clínico donde la madre de 39 años, sin antecedentes presenta sintomatología de dengue al 4to día postparto, y su recién nacido	Caso clínico	Mixta

	1018-rci-34-05-0494.pdf	varón, con 40 semanas nacido por cesárea por macrosomía fetal y cesáreas previas, presenta cuadro clínico a los 12 días de vida, presentando un PCR positivo a DENV-2 en el Instituto Nacional de Salud de Perú. Perú – 2017	Revista Chilena de Infectología.	
Dengue de transmisión vertical: revisión de una serie de casos (10).	http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v41n1/v41n1a04.pdf	10 casos de transmisión vertical a neonatos (7 masculinos, 3 femeninos); entre los años 2011 y 2013 en Asunción, Paraguay, hijos de madre con fiebre por dengue en el parto, que luego han desarrollado la enfermedad. El 70% de los neonatos fueron de sexo masculino; un 70% nació a término, con peso adecuado. El 60% se encontraba internado al momento del diagnóstico y el 40% restante fue reingreso. Todos presentaron fiebre y solo un 30% manifestaciones cutáneas. Paraguay – 2014	Artículo original Revista Pediatría (Asunción)	Mixta
Dengue neonatal en el Perú: Reporte de un caso (63).	https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/2011.v28n1/140-144/es	Primer caso clínico de transmisión vertical a neonato femenino en Iquito, Perú, cuya madre de 21 años, sin patologías de base, falleció al 7mo día de puerperio por falla multiorgánica producto de una infección por dengue. La recién nacida no mostró manifestaciones clínicas hasta el 4to día de vida con fiebre, ictericia, hepatomegalia, entre otros. Perú – 2011	Reporte de Caso Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.	Cualitativa
Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción (64).	http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v36n2/gin06210.pdf	30 gestantes en Santiago de Cuba, que contrajeron la infección por DENV-3 desde abril a noviembre 2006, versus 56 gestantes no infectadas, y el estado de los	Artículo Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología	Mixta

		recién nacidos de las madres estudiadas. Cuba – 2010		
Dengue perinatal: Reporte de caso (65).	https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v88n6/0370-4106-rcp-88-06-00765.pdf	Gestante colombiana de 23 años, 36 semanas, con antecedente de dos abortos de etiología desconocida, consulta en urgencias por fiebre, malestar general, epistaxis y exantema eritematoso generalizado. Al laboratorio se diagnostica dengue positivo y se hospitaliza. Al 6to día de enfermedad tiene a su recién nacido masculino con signos clínicos y serología positiva a la enfermedad, siendo tratado con terapia antibiótica. Colombia – 2017	Reporte de caso Revista Chilena de Pediatría	Cualitativa
Dengue, presentación inusual en un lactante. Reporte de un caso (66).	https://www.elsevier.es/es-revista-revista-chilena-pediatria-219-avance-resumen-dengue-presentacion-inusual-un-lactante--S0370410616300651	Lactante masculino de 33 días de vida, en 2015 - Yucatán, México, que fue llevado a urgencias por su madre de 20 años, luego de haber presentado picaduras de insectos, 2 pápulas eritematosas en la extremidad inferior izquierda, irritabilidad, llanto, vómito y rechazo a la alimentación. México – 2016	Reporte de Caso Revista Chilena de Pediatría.	Cualitativa
Características clínicas y epidemiológicas de gestantes con dengue internadas en un hospital de referencias, Paraguay (67).	http://scielo.iics.una.py/pdf/imt/v14n2/1996-3696-imt-14-02-32.pdf	44 gestantes infectadas (mediana 27 años) con dengue, (y sus recién nacidos) que ingresaron al Hospital Central del Instituto de Presión Social de Paraguay, entre enero y junio de 2018, Mediana de 33 semanas de gestación, 61% de población urbana, y 66% sin patologías concomitantes, con motivo de consulta común de fiebre. Paraguay – 2019.	Artículo Original Revista del Instituto de Medicina Tropical.	Mixta

Manifestaciones mucocutáneas atípicas por fiebre por el virus del Chikungunya en neonatos y lactantes de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014 (16).	http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572016000300005&lang=es	Estudio de 18 casos sospechosos de chikungunya en recién nacidos y lactantes de 3 hospitales regionales en Cúcuta (Colombia) hasta diciembre 2014; 11 presentaron lesiones mucocutáneas atípicas, 6 de ellos eran menores de 5 meses, 3 estaban infectados por dengue en forma adicional, y sus síntomas más frecuentes fueron fiebre, eritema, irritabilidad y diarrea. Finalmente, 11 resultan positivos a Chikungunya; 6 RN femeninos, y 5 RN masculinos. Colombia – 2016.	Artículo Original Revista Biomédica.	Cualitativa
Chikungunya adquirida en Recién Nacidos. Reporte de caso (24).	http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v42n1/v42n1a07.pdf	Recién nacido proveniente de Luque, Paraguay, nacido por cesárea, de término y sin factores de riesgo materno para infección, quien a los 13 días de vida presenta irritabilidad, fiebre y rash generalizado, al igual que su madre, pero con 2 días de evolución, es lactante, y a los 10 días de la enfermedad se constata serología positiva a chikungunya. Paraguay – 2015.	Caso clínico Revista Pediatría (Asunción).	Cualitativa
Infección por chikunguña materno-fetal asociada con miocarditis neonatal (68).	https://www.redalyc.org/pdf/2310/231046892007.pdf	Dos casos clínicos de neonatos hijos de madre con síndrome febril por chikungunya en Neiva, Colombia. 1. RN 36 semanas, por cesárea de urgencia debido a taquicardia fetal. Su madre. con pobres controles prenatales refirió que 9 días antes presentó fiebre con mialgia, náuseas y vómitos. 2. Gestante de 40 semanas, con controles prenatales adecuados, ingresó por fiebre con cefalea, mialgias y artralgias. Al 3er día de fiebre, tuvo parto vaginal. Su RN al 2do día presentó somnolencia	Reporte de Caso Revista Universitas Medica - 2016	Cualitativa

		e hipotonía asociado a bradicardia afebril e hipoglucemia transitoria. Colombia – 2016.		
Case Report: Chikungunya and Neonatal Immunity: Fatal Vertically Transmitted Chikungunya Infection (69).	http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh16-0491#html_full_text	Dos casos de TV de Chikungunya en Jamaica, 2014 1. Gestante de 35 semanas con cuadro de 1 día de fiebre, artralgia y dolor abdominal, al 2do día se realiza cesárea de urgencia y fallece al 4to día postparto. Su RN, inicia complicaciones respiratorias y otras que culminan con su fallecimiento al 4to día de vida. 2. Gestante de 38 semanas, cursa fiebre y artralgia el día del parto, que remiten al 2do día postparto. Su RN, APGAR 7/9 presentó fiebre, letargia, mala alimentación al pecho y sarpullido, que falleció a la semana de vida. Jamaica – 2017.	Reporte de Caso The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.	Cualitativa
Reporte de caso de transmisión vertical de la infección por virus Chikungunya (70).	https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000200015	Madre primigesta de 39 semanas, proveniente de Antioquia, Colombia, con embarazo controlado, que al parto cursó fiebre, malestar general y artralgias, tiene a su RN femenina que a los 5 días de vida se hospitaliza por fiebre, exantema central e ictericia de 1 día, con diagnóstico al 10mo día de vida de chikungunya, con evolución favorable. Colombia - 2016.	Caso clínico Revista Chilena de Pediatría.	Cualitativa
Virus del Chikungunya (71).	https://www.edigraphic.com/pdfs/revmedc/oscen/rmc-2014/rmc144u.pdf	No aplica Costa Rica - 2014	Artículo de Infectología Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica	Cualitativa

Toxoplasmosis cerebral congénita e infección por el virus del Zika y del Chikungunya: Reporte de un caso (72).	https://revista.biomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3652	Gestante de 18 años que en el último trimestre del año 2015 en El Bordo Colombia, realiza su primer control prenatal con 23 semanas, a las 28 semanas presentó manifestaciones clínicas del virus Zika, al laboratorio se confirmó infección por Zika, Toxoplasma Gondii y Chikungunya, y mediante ecografía se detectan anomalías, por lo que la madre solicita interrupción voluntaria del embarazo con 29 semanas. Colombia - 2018	Presentación de Caso Revista Biomédica.	Cualitativa
Fiebre amarilla y disfunción multiorgánica. Reporte de tres casos (73).	http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v28n2/a07v28n2.pdf	Tres casos clínicos (dos mujeres de 25 y 40 años, y un varón de 21 años) que cursaron síndrome icterico febril hemorrágico, con falla multiorgánica y diagnóstico de fiebre amarilla. Todos viajaron a La Merced, Chanchamayo (Perú). Uno sobrevivió y dos fallecieron. Perú – 2017.	Reporte de Caso Revista Médica Herediana.	Cualitativa
Fiebre amarilla, dos formas clínicas diferentes de una misma enfermedad. A propósito de 2 casos (74).	http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v33n2/a09v33n2.pdf	Dos casos clínicos de una pareja previamente sana, que viajó a la selva central del Perú, en la provincia de Chanchamayo, Junín, quienes ingresan a hospitalización con diagnóstico final de fiebre amarilla. No se vacunaron previo al viaje. 1. Mujer de 20 años con 5 días de fiebre, dolor lumbar, malestar general, náuseas y vómitos, con taquicardia y dolor en hipocondrio derecho. 2. Varón de 21 años, con 6 días de fiebre, malestar general, mialgias, dolor lumbar, náuseas y vómitos, con intolerancia oral, que lo llevan a la postración y dificultad respiratoria.	Reporte de Caso Acta Médica Peruana - 2016	Cualitativa

		Perú – 2016.		
Desafíos para o controle e tratamento da febre amarela no Brasil (34).	https://www.scielo.br/pdf/apv/v31n2/es_1982-0194-ape-31-02-III.pdf	No aplica Brasil - 2018	Editorial Acta Paulista de Enfermagem.	Cualitativa
Vacuna contra fiebre amarilla para viajeros chilenos a Brasil. Consideraciones prácticas (75).	https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0716-10182018000500587	No aplica Chile - 2018	Artículo investigativo e informativo Revista Chilena de Infectología	Cualitativa
Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk (76).	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3050973/	Caso de un recién nacido de 13 días que con su madre realizaron un viaje a Caracas, Venezuela por una semana, ella recibió la vacuna, sin efectos adversos. Se mantuvo la lactancia, y el neonato no presentó signos de picadura, ni fue expuesto a personas enfermas ni animales en Canadá ni el extranjero. Este es llevado a urgencias 20 días después del regreso a Canadá, con 5 semanas de vida; cursando fiebre, irritabilidad, poco apetito, vómito, y con historia de 2 semanas con rinorrea y tos inespecífica. Venezuela – 2011.	Artículo de investigación - Reporte de caso CMAJ	Cualitativa

4.3. Riesgo de Sesgo

Información desactualizada en relación a los Arbovirus abordados en esta investigación, sobre todo con respecto a la YFV y específicamente al binomio madre-hijo, lo que limita la perspectiva de la evolución de estas enfermedades virales y los nuevos hallazgos en relación a ellas.

4.4. Resultados de Estudios

Se procederá a describir los resultados del estudio a partir de los objetivos específicos planteados:

1) Epidemiología

En relación a la epidemiología de los Arbovirus estudiados, se podrá hacer referencia a ellos a través del desglose de cada uno.

En cuanto al ZIKV, se señala que luego de la infección materna por el virus, la tasa de resultados perinatales anormales será según el momento en que la infección fue adquirida, con un 6% a 55% en el primer trimestre, y de un 3% a 29% en el tercero de la gestación (56).

En 28 de 32 provincias de América del Sur y la Cuenca del Caribe, se notificaron más de 5.000 casos sospechosos y confirmados hasta abril de 2017, con una tasa de pérdida fetal de un 3%, y de defectos congénitos entre un 4% y 8% (52).

En la zona norte de Brasil fue donde se observó el mayor aumento en ocurrencia de microcefalia asociada a la infección por ZIKV. Según fuentes del Ministerio de Salud se incrementó la tasa de microcefalia a 6/100.000 durante el periodo 2010-2014, llegando a un aumento de 20 veces en 2015 con 117/100.000 casos. Durante este último año, 523 casos se catalogaron como sospechosos, donde la tasa de mortalidad fue de 97 por cada 1.000 casos en gestantes que refirieron erupción cutánea, y 23 en cada 1.000 al no presentarla. Durante 2016, 3.530 casos asociados a ZIKV fueron notificados, incluyendo 46 defunciones (4,14,15,50,55).

En 2017, el país de Argentina reportó 7 casos confirmados de síndrome congénito, de ellos 4 eran casos autóctonos y 3 importados hasta la semana epidemiológica 47 (51). En cuanto a Costa Rica, se reportaron 166 gestantes infectadas y 2 casos documentados de infección congénita con resultado de microcefalia (49).

En cuanto al DENV, se señala que su incidencia en el embarazo es de 1%, la transmisión vertical está entre un 1,6% y un 10,5% (12,61), aunque su tasa de transmisión vertical varía según los estudios.

En Ribeiro, Brasil, al evaluar 35 tejidos ovulares o placentarios de madres con dengue, se describieron 7 casos de transmisión vertical, correspondientes al 20% (62).

En relación a las complicaciones perinatales asociadas a la infección por DENV, se describe la tasa de partos prematuros en un 16,1%, bajo peso al nacer de un 7%, y la de muerte fetal y perinatal de 4,6% (61).

En el 2013 en Venezuela, un estudio de 30 gestantes y sus neonatos indica que un 26,6% de ellas presentó síndrome febril y sospecha clínica de DENV, siendo 6 casos confirmados, y que el 73,3% restante no presentó los cuadros anteriores, confirmándose un caso positivo. Por lo tanto, un 23,3% del total de gestantes estudiadas, resultaron positivas a la serología por DENV (17).

En relación a dos estudios realizados en Paraguay en el año 2014; uno sobre 12 embarazadas con DENV y sus 13 recién nacidos (una gestación fue gemelar), se describe que 7 (58,3%) de las embarazadas requieren hospitalización debido a la enfermedad antes que ocurriera el parto; de 12 embarazadas con DENV, 10 (83,3%) fueron sintomáticas; 8 (66,6%) de ellas fueron sometidas a cesárea, y dos (16,6%) de las madres fallecieron; y de los 13 recién nacidos, se constató transmisión vertical en 9 de ellos, donde 7 (77,7%) fueron sintomáticos, y 2 asintomáticos (21). En el otro estudio sobre 10 neonatos hijos de madre con DENV, se señala que un 20% de ellos nacieron pequeños para la edad gestacional (10).

En Guayana Francesa, en 38 embarazadas internadas por DENV grave se evidenció un aumento en índice de prematurez y muerte fetal del 55% y 13,6% respectivamente (11), y en una revisión retrospectiva de binomios madre - hijo del mismo país se encontró una tasa de transmisión de 15% (62).

Dentro de la literatura, de 137 casos de madre con DENV la muerte materna ocurrió en el 2,9% y en otros 25 casos no hubo ninguna muerte (63).

En cuanto al CHIKV; se señala que la prevalencia global es de 0,25% de infección materno - fetal luego de las 22 semanas de gestación, además, la transmisión vertical es de un 48,7% y se asocia a enfermedad neonatal grave. En contraste, durante el parto la tasa de transmisión en madres con viremia alta es cercana al 50%, por lo que se destaca el periodo intraparto como crítico para la transmisión de la infección al neonato. Por último, se ha demostrado la presencia de IgG específica para CHIKV durante más de 6 meses en más del 50% de los neonatos infectados (68,69).

Un estudio realizado en República Dominicana en el 2014 describió 79 casos de transmisión vertical, de las cuales, 74 madres fueron sintomáticas al momento del parto, y un 50% de estos neonatos desarrollaron una forma grave de CHIKV, con una tasa de secuelas neurológicas de un 50% (24).

Finalmente, se ha descrito en la literatura acronecrosis en el 75% de 56 lactantes infectados por CHIKV menores de un año de edad sin inestabilidad hemodinámica, y no se ha descrito en niños de mayor edad (69).

2) Complicaciones Perinatales y Defectos Congénitos

- Complicaciones Perinatales

En relación a las complicaciones obstétricas asociadas a la infección por ZIKV, DENV, CHIKV; según la evidencia científica, se describe que, en general, sus complicaciones se relacionan según el momento de la gestación en el que ocurrió la transmisión vertical de estos Arbovirus, encontrándose que aumenta la incidencia de aborto y óbito fetal cuando la infección ocurre durante el primer trimestre de gestación. Sin embargo, es relevante mencionar que la restricción de crecimiento intrauterino, parto prematuro o pretérmino, oligohidramnios, sufrimiento fetal agudo y alteraciones del estudio Doppler también

predominan mayoritariamente como complicaciones de estos Arbovirus en estudio (10,12,54,56,61,62,64).

En el caso de infección por DENV hay que destacar como complicación perinatal materna su relación con la hemorragia severa durante el parto, seguido por otras complicaciones relevantes como derrame pleural, anemia, sufrimiento fetal agudo y preeclampsia (11,17,63–65,67).

En el caso de infección por CHIKV hay que agregar que su transmisión al inicio de la gestación es inusual, asociándose la transmisión vertical al feto casi exclusivamente durante el período intraparto, donde puede producir complicaciones como ruptura placentaria, sufrimiento fetal agudo, asfixia neonatal principalmente. En relación a la transmisión de CHIKV durante la lactancia materna, no existe evidencia científica clara al respecto (24,68,71).

- Defectos congénitos

En relación a los defectos congénitos y sintomatología en el recién nacido asociada a la infección por los Arbovirus mencionados anteriormente, según la evidencia científica se procede a describir lo siguiente:

En el caso de infección neonatal por DENV; se describe en relación al cuadro clínico que es frecuente la presentación de fiebre, rash cutáneo, hepatomegalia, y mediante laboratorio detectar trombocitopenia, leucopenia y un aumento de la proteína C reactiva; a estos les sigue la aparición de ictericia, petequias, dificultad respiratoria, hipotensión, hipoxia, derrame pleural, distensión abdominal, ascitis, y al laboratorio hemoconcentración con elevación de las transaminasas; finalmente es poco frecuente la presentación de clínica similar a sepsis, compromiso multisistémico y muerte fetal o neonatal. Sin embargo, se pueden detectar sintomatología que excepcionalmente ha sido reportada en algunos países, tales como Paraguay, donde se presenta cianosis generalizada, hiperactividad,

irritabilidad, hipoglucemia, vómitos (10,21); Colombia, con falla circulatoria (61,65); en Argentina con base en un solo artículo se presentó encefalopatía hipóxica isquémica, compromiso respiratorio secular, exantema evanescente generalizado (11); además de hemorragia intracraneal y hemorragia digestiva en dos últimos países (11,61,65); en Perú se describe signos de SIRS (62,63); por último en Venezuela en base a un artículo se señala la presencia de dificultad en el reflejo de succión, y de DENV severo en un prematuro (17).

En caso de infección neonatal por CHIKV; se describe frecuentemente fiebre con detección de trombocitopenia por laboratorio, en conjunto con inapetencia o rechazo alimentario, eritema o rash cutáneo, edema bipalpebral en manos y pies, e irritabilidad; le siguen crisis convulsivas, eritema que progresa a necrosis, dificultad respiratoria, síndromes hemorrágicos, malformaciones cardíacas como insuficiencia de la válvula tricúspide o aórtica leve que conllevan una alta tasa de mortalidad neonatal; y rara vez se describen anomalías del sistema nervioso que pueden generar discapacidad a lo largo de toda la vida. Sin embargo, se pueden detectar sintomatología que excepcionalmente ha sido reportada en algunos países, tales como Colombia, con la presencia de exantema, lesiones mucocutáneas atípicas súbitas post fiebre que evolucionan a úlceras con bordes definidos, ictericia, y en menor prevalencia se describe polipnea, diarrea, malestar general, anomalías del sistema nervioso, y por laboratorio un aumento de la proteína C reactiva, de transaminasa glutámico, y aspartato aminotransferasas (16,68,70); en Paraguay, en base a un solo artículo se presentó leucopenia, hipoactividad, hepatomegalia, y en menor prevalencia hallazgos imagenológicos de derrame pleural, infiltrado intersticial alveolar bilateral e hipertensión pulmonar moderada (24); por último en Jamaica, en base a un artículo se describe de acrocianosis, distensión abdominal, y en menor frecuencia trastornos hemodinámicos, afección multiorgánica grave, muerte fetal o neonatal (69).

Finalmente, en caso de la infección neonatal por ZIKV; en relación al cuadro clínico destaca principalmente microcefalia que se acompaña de calcificaciones cerebrales, anomalía del cuerpo calloso, hipospadia, anomalías músculo esqueléticas, artrogriposis, hipertonia e

hiperactividad; sin embargo, el síndrome congénito por ZIKV puede no encontrarse con alteración del tamaño de la cabeza, encontrándose frecuentemente en su lugar ventriculomegalia uni o bilateral, pero que de igual forma se puede vincular a microcefalia. En ocasiones se puede presentar atrofia cortical, hallazgos oftalmológicos, anomalías migratorias corticales; y rara vez polidactilia y pie equinovaro. Sin embargo, se pueden detectar sintomatología que excepcionalmente ha sido reportada en algunos países, tales como Brasil con una alta prevalencia de ZIKV, donde se presenta foramen oval persistente, ductus arterioso persistente, alteración de la migración celular, signos piramidales, desproporción cráneo - facial y disfagia, rara vez se describe discrepancia en la longitud de la pierna, pérdida auditiva, piel excesiva y redundante, convulsiones, epilepsia, y mortinato (50,51,54–57,59); en Colombia, se describe la presencia de hipoplasia de estructuras cerebrales, retardo mental, sordera neurosensorial y enfermedades fetales en los estadíos finales del embarazo (14,30,58); en Venezuela, en base a un solo estudio se describen alteraciones intraoculares (15); en Uruguay, en base a un artículo se señala la presencia de hiperreflexia, la cual tiene una menor prevalencia (60); y por último en Guyana Francesa, se describe la presencia de ictericia, elevación de aspartato aminotransferasa, hepatitis transitoria, hipotonía, y disfunción del tronco cerebral (53).

3) Prevención

En relación a la prevención para la infección por ZIKV, DENV, CHIKV y YFV, la evidencia científica señala que las medidas preventivas no cambian significativamente para las gestantes en comparación al resto de la población, sin embargo, se hace hincapié en asegurar atención médica para aquellas que lo requieran y un acceso a controles prenatales seriados para un diagnóstico precoz (15), además de la necesidad de ecografías secuenciales con evaluación preferible por Doppler Obstétrico (54). En Perú se adoptó como medida de prevención la política de que toda gestante con sospecha de dengue se admitiera en el hospital para observación y manejo, a fin de prevenir casos fatales y la posibilidad de transmisión vertical (63).

Uno de los principales enfoques es el control del vector que transmite estas enfermedades y así lograr evitar la infección primaria materna (11), para esto existen estrategias de prevención que incluyen barreras físicas como el uso de camisas de manga larga y pantalones largos, erradicar los posibles criaderos que tengan agua estancada para evitar que los mosquitos hembras depositen sus huevos, el uso de insecticidas o repelentes de insectos que contengan componentes seguros para las embarazadas, utilizar fumigaciones adulticidas, mejorar servicios públicos como suministros de agua potable y de electricidad (11,15,71), la existencia de una correcta eliminación de los residuos sólidos y la mejora de las prácticas de almacenamiento de agua (62). Para evitar la picadura del mosquito además se recomienda la utilización de aire acondicionado, pantallas o mosquiteros cuando estén en el interior de un lugar (50). Otra medida preventiva es el uso de N, N-diethyl-M-toluamida (DEET) en una concentración de hasta 20%, siendo segura en su utilización convencional en la población gestante (12).

Cuando una mujer viaja a lugares donde se han presentado infecciones por ZIKV, con su pareja deben de esperar al menos 8 semanas después de la exposición al virus o posterior al inicio de los síntomas (si fue infectada) para tratar de concebir (49).

En caso de que las parejas sexuales de las gestantes vivan o viajen a zonas endémicas o epidémicas para ZIKV; si fue diagnosticado o tuvo síntomas, deben utilizar métodos de barrera durante las relaciones sexuales por al menos 6 meses desde el inicio de síntomas (14,60).

Aún no existe una vacuna de actividad comprobada contra ZIKV y CHIKV, ni un tratamiento profiláctico de eficacia comprobada (4,71). Sin embargo, se han descrito vacunas inactivadas para CHIKV de subunidades proteicas atenuadas, partículas semejantes al virus, y de ADN, que se encuentran en fase II debido a las características antigénicas de CHIKV, falta de métodos específicos que permitan la detección del virus y su diagnóstico, y brotes epidémicos con periodos intermedios prolongados que hacen difícil establecer un lugar y periodo de incidencia para un estudio más profundo sobre la vacuna (4).

Pese a la disminuida y casi nula cantidad de estudios referente a la infección viral causante de YFV en gestantes y su transmisión vertical, la gran mayoría de los estudios incluidos dentro de esta revisión destacan la importancia en cuanto a la prevención de la población endémica y visitante, recalcando la implementación de la vacuna 17D de virus vivo atenuado contra la YFV como una fuente importante para disminuir la morbimortalidad a causa de la alta letalidad asociada a esta enfermedad. Por otra parte, sólo un estudio señala que debería interrumpirse la lactancia materna dentro de un período de ventana posterior a la vacunación de la madre a causa de una probable transmisión al lactante de la cepa de la vacuna, la cual sólo estaría justificada en brotes de la enfermedad a madres de zonas endémicas, debido a que está contraindicada y no se recomienda su utilización en la población gestante, ni a mayores de 65 años, inmunosuprimidos o timentomizados, e infantes hasta los 9 meses (4,73–75).

En cuanto al DENV existe una vacuna recombinante tetravalente llamada Dengvaxia que, según la OMS, se recomienda su administración por medio de tres dosis durante un año solo en pacientes que hayan sido previamente infectados por el virus, ya que para individuos susceptibles seronegativos podría ser riesgosa. Además, hay 5 vacunas candidatas que se encuentran en distintas etapas de desarrollo, dos de ellas se encuentran en fase III de ensayos clínicos que comenzaron en 2016, y las 3 restantes están en etapa experimental (4).

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

5.1. Discusión

A partir del análisis de los distintos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión de esta revisión bibliográfica, sistemática y descriptiva, es relevante destacar la falta de información existente en cuanto a la prevención y potenciales riesgos para la población en general y específicamente para el binomio madre-hijo como; complicaciones perinatales y defectos congénitos, además de la falta de avances científicos para un tratamiento médico eficaz, oportuno y accesible a la población en general contra los Arbovirus abordados, lo que impide un mejor abordaje que limite las consecuencias maternos - fetales y neonatales que estas conllevan. La mayoría de las vacunas se encuentran en distintas fases de investigación, y en la actualidad solo se tiene acceso de forma particular a la vacuna contra la YFV, la cual no se encuentra dentro del programa ministerial de inmunizaciones como acceso a toda la población que se expondría a países donde sea mayor la prevalencia de la enfermedad.

Dentro de la recopilación de información según los objetivos de esta investigación, la mayoría de los artículos científicos concordaban en cuanto a las complicaciones perinatales y defectos congénitos según cada Arbovirus abordado, como también se relacionaban en la prevención frente a estas enfermedades. Los estudios difieren en los datos epidemiológicos de acuerdo con el tipo de investigación realizada.

También se pudo evidenciar con respecto a la YFV que existen muy pocos artículos e información que cumplieran con nuestros criterios de inclusión, y aquella que se encontró disponible está más bien desactualizada, por lo que sólo fue posible recabar información actual referente a la prevención de esta enfermedad y cómo se hace posible la transmisión vertical de la infección, sin poder reconocer cuales son las principales consecuencias para el binomio madre-hijo durante la gestación, puerperio y primeros días de vida del recién nacido.

En cuanto a las fortalezas de la presente investigación, cabe destacar que se muestra una perspectiva general y actualizada sobre la epidemiología, complicaciones perinatales, defectos congénitos y prevención de los Arbovirus más importantes que afectan al binomio madre - hijo en Latinoamérica, de una manera clara y explícita que facilita la transmisión de información a la población en general. En cuanto a las debilidades de esta investigación es posible señalar la limitación para abordar la YFV debido a la falta de información actualizada tanto a nivel latinoamericano, como a nivel nacional.

En comparación con otra revisión bibliográfica titulada "Arboviruses and Pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects" (77) que abarca diversos Arbovirus a nivel global y su afección perinatal, se pudo constatar:

En relación a la epidemiología; tanto nuestro estudio como la revisión concuerda con las zonas donde se dan prevalentemente estas infecciones por Arbovirus en cuanto a las áreas tropicales de América, adicionado áreas a nivel global como en el caso de CHIKV; África, Asia, Australia y Océano Índico, en cuanto a DENV en general áreas tropicales y subtropicales a nivel mundial, y sobre ZIKV; su origen en África e Islas del Pacífico, extendiéndose al área del Pacífico Sur, EE.UU (Florida y Puerto Rico), y el Caribe (77).

En cuanto a los defectos congénitos; tanto nuestro estudio como la revisión bibliográfica antes mencionada coinciden en aquellos asociados a CHIKV, DENV y ZIKV, pero en CHIKV difieren en que, en relación a la población en general, no aumentan los mortinatos ni la prematuridad; en DENV difieren en que existe un mayor riesgo de síndrome de choque / fiebre hemorrágica en comparación con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva, además de un aumento de abortos espontáneos y mortinatos; en cuanto a ZIKV difieren en que hay casos en que la organogénesis y el peso al nacer son normales, y hay dos informes de casos de la Polinesia Francesa de posible transmisión perinatal que señalan que uno fue asintomático y otro con erupción leve; por último en cuanto a YFV, se agrega que la transmisión materno - fetal es de poca incidencia, y que los síntomas maternos comienzan 3 días antes del parto (77).

Se suma dentro de las complicaciones perinatales, la presentación clínica materna de estas infecciones, coincidiendo nuestro estudio con la revisión en que ZIKV, DENV y CHIKV presentan sintomatología similar, tales como fiebre, síntomas similares a la gripe con o sin erupción cutánea; encefalitis o meningoencefalitis como menos comunes, y fiebre hemorrágica en el caso de YFV y DENV. Además, se obtuvo estadísticas de presentación sintomática por la afección de estos Arbovirus, con un 85% de los casos en cuanto a CHIKV y un 50% en ZIKV. Destaca además la existencia de complicaciones menos graves en algunos, tales como la enfermedad articular de larga duración asociada CHIKV, o fatiga persistente a DENV (77).

Además, se concluye que la gestación por sí sola no constituye un factor de riesgo en general para la infección por Arbovirus, a diferencia de otras infecciones como sarampión, varicela, e influenza. La excepción al caso corresponde al DENV, el cual se asocia a complicaciones hemorrágicas en la gestación, lo que aumenta la morbilidad materna; además de la constatación de DENV grave en Brasil en el segundo y tercer trimestre, con una mortalidad del 22% en mujeres sudanesas embarazadas diagnosticadas con síndrome de choque / fiebre hemorrágica por el mismo Arbovirus (77).

Finalmente, con respecto a prevención se puede constatar que hay una similitud en cuanto a los mecanismos de prevención contra los Arbovirus, basados principalmente en el control de vectores y medidas de protección. En relación a la vacunación, al igual que en nuestra revisión destaca la vacuna de la YFV y su aparente bioseguridad avalada por la OMS en el binomio madre-hijo, en cuanto a la vacuna del DENV faltan estudios para su incorporación en población gestante (77).

Por otra parte, cabe mencionar que al momento de realizar la recopilación de los artículos y estudios que se utilizaron para esta revisión sistemática, se evidenció una disminuida participación de estudios enfocados en la población chilena y su población gestante del territorio. Si bien Chile no se encuentra entre los países más afectados por las consecuencias referentes a morbilidad perinatal dadas a la infección por Arbovirus, existe una gran

cercanía geográfica y relación turística de la población chilena hacia estos países de Latinoamérica, lo que vuelve crucial no solo mantener conocimiento de cómo estas infecciones afectan a la población extranjera, sino que también cómo y qué sucedería, dadas las características epidemiológicas de la población chilena, si gestantes y sus parejas se exponen a estos virus en el extranjero; conocer las principales consecuencias en la población y cómo prevenirlas se vuelve importante de manejar como conocimiento general. Pese a que, como fue mencionado anteriormente, Chile no se encuentra dentro de los países más afectados, debemos considerar que Isla de Pascua se considera como una zona endémica para la infección por DENV; como también se han presentado en dicha isla casos aislados de ZIKV, por lo que la educación a la población sobre la protección contra estos Arbovirus se vuelve un tema trascendental para evitar la propagación de estas enfermedades. Además, cabe destacar que como el año 2000 se notificó la llegada del vector *Aedes Aegypti*, se planteó el plan ministerial de vacunación preventiva y obligatoria contra la YFV “Stamaril” para todos los habitantes entre 18 meses a los 59 años, 11 meses, 29 días, en el Hospital Hanga Roa, todo esto dado el aumento de población residente no inmunizada, turistas provenientes de áreas endémicas y el aumento de chilenos que viajan a estas zonas y que luego concurren a la isla (78). Por otro lado, a nivel nacional se han planteado diferentes medidas respecto a los Arbovirus, como la notificación obligatoria de enfermedades por DENV y YFV desde el año 2004 (79) dada la presentación de casos aislados de estas infecciones; a ellos, se suman la notificación de ZIKV y CHIKV en Arica y Parinacota dada la presencia de este mismo vector en esta zona desde el 2016 (80). Es por todos estos casos que la educación a la población sobre la prevención contra estos Arbovirus permitirá que la incidencia de estos casos sea aún más baja y colabore a la disminución de la morbilidad materno-infantil, tanto a nivel de la región estudiada como a nivel nacional. Sin embargo, pese a la existencia de orientaciones técnicas (81), guías informativas (82) y/o recomendaciones (83), falta un mayor abordaje en cuanto a medidas de prevención, ya que cuando se realizan viajes internacionales desde el territorio, el estado no cubre la inmunización con la vacuna.

5.2. Conclusiones

En cuanto a la revisión y análisis de diversos artículos sobre los Arbovirus ZIKV, CHIKV, DENV y YFV que afectan al binomio madre-hijo en Latinoamérica se concluyó que:

- En epidemiología donde hay una mayor incidencia de ZIKV descrita es en Brasil, el DENV y CHIKV tienen una incidencia y prevalencia limitada en Latinoamérica que difiere según el país y el acceso a un sistema de notificación y registro.
- Las complicaciones perinatales asociadas a ZIKV, DENV y CHIKV se relacionan directamente con el trimestre de la gestación donde ocurrió la infección, destacando en general una mayor incidencia de aborto y óbito fetal cuando la transmisión vertical ocurre durante el primer trimestre, y complicaciones con mayor frecuencia en general de RCIU, sufrimiento fetal agudo y parto prematuro.
- En relación a los defectos congénitos, dentro de los signos y síntomas generales, se concluye que son variables y evolucionan según gravedad, destacando fiebre, trombocitopenia y rash cutáneo entre DENV y CHIKV, por otro lado, en ZIKV destacan malformaciones del sistema nervioso, que en su gran mayoría se ve asociada a microcefalia, pero como se ha evidenciado en estudios de Brasil, no siempre está presente, siendo reemplazada en su lugar por ventriculomegalia, además de malformaciones cardíacas; en estudios realizados en Colombia se destaca hipoplasia de estructuras cerebrales, sordera neurosensorial y retraso mental. Por otro lado, dentro de los estudios en Colombia, Paraguay y Argentina referente a DENV, este se puede caracterizar por presentar en algunas ocasiones, hemorragias digestivas e intracraneales; finalmente en CHIKV, estudios en Colombia evidencian en ocasiones la presencia de exantema y lesiones mucocutáneas atípicas.
- En cuanto prevención, las medidas de autocuidado son similares a las de la población general; en cuanto a las vacunas, solo se encuentra disponible contra la YFV, pero no existe claridad de uso seguro en gestantes, y se debe considerar un control prenatal más estricto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Triana-Vidal LE, Morales-García MA, Arango-Cárdenas MJ, Badiel-Ocampo M, Cuartas DE. Análisis de la distribución espacial y temporal de los virus del Dengue (2006-2017), Zika (2015- 2017) y Chikungunya (2014-2017) en Colombia. Infectio [Internet]. 2019;23(4):352. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922019000400352&lang=es
2. Términos del diccionario médico de la Clínica Universidad de Navarra [Internet]. [citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/arbovirus>
3. Charlier C, Beaudoin MC, Couderc T, Lortholary O, Lecuit M. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. Lancet Child Adolesc Heal [Internet]. 2017;1(2):134–46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30169203>
4. Kantor IN. Dengue, Zika, Chikungunya y el desarrollo de vacunas. Medicina (B Aires) [Internet]. 2018 [citado 20 de abril de 2020];78:23–8. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v78n1/v78n1a05.pdf>
5. Álvarez Escobar M del C, Torres Álvarez A, Torres Álvarez A, Semper AI, Romeo Almanza D. Dengue, chikungunya, Virus de Zika. Determinantes sociales. Rev Médica Electrónica [Internet]. 2018;40(1):120–8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n1/rme130118.pdf>
6. Ramos C. La fiebre amarilla, una amenaza latente a la salud pública global. Rev Biomédica [Internet]. 2017;28(3):107–9. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/revbiomed/v28n3/2007-8447-revbiomed-28-03-107.pdf>

7. OMS. Fiebre amarilla [Internet]. 2019 [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>
8. Contreras-Gutiérrez MA, Uribe S. Arbovirus y Virus Específicos de Insectos: Flebotomíneos un caso de interés. Boletín del Mus Entomológico Fr Luis Gall [Internet]. diciembre de 2014 [citado 12 de noviembre de 2020];6(4):11–24. Disponible en: <https://ciencias.medellin.unal.edu.co/museos/entomologico/images/Boletin/2014-12/4.pdf>
9. Pérez CP, Vizcaya C, Weitzel T, Rosas R, Dabanch J, Martínez C. Chikungunya, emerging disease in Latin America. Description of the first cases in Chile. Rev Chil Infectol [Internet]. 2018 [citado 20 de abril de 2020];35(4):413–9. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000400413&lang=e
10. Sebastián B, Mir R, Lacarrubba J, Mendieta E, Céspedes E, Genes L. Dengue de transmisión vertical: revisión de una serie de casos. Pediatría (Asunción) [Internet]. 2014 [citado 20 de abril de 2020];41(1):25–31. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032014000100004&lang=es
11. Berberian G, Fariña D, Rosanova MT, Hidalgo S, Enría D, Mitchenko A, et al. Dengue Perinatal. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2011;109(3):232–6. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v109n3/v109n3a08.pdf>
12. Frantchez V, Fornelli R, Pérez Sartori G, Arteta Z, Cabrera S, Sosa L, et al. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. Rev Médica del Uruguay [Internet]. 2016 [citado 20 de abril de 2020];32(1):43–51. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v32n1/v32n1a06.pdf>

13. Cabezas C, Donaires F. Enfoque sindrómico para el diagnóstico y manejo de enfermedades infecciosas febriles agudas en situaciones de emergencia. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2017 [citado 20 de abril de 2020];34(2):316–22. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000200023
14. Coronell-Rodríguez W, Arteta-Acosta C, Suárez-Fuentes MA, Burgos-Rolon MC, Rubio-Sotomayor MT, Sarmiento-Gutiérrez M, et al. Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. Rev Chil Infectología [Internet]. diciembre de 2016 [citado 21 de abril de 2020];33(6):665–73. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000600009
15. Zoghbi N, López Á. La llegada del virus Zika a Venezuela y su posible huella en la salud materna – infantil. Comunidad y Salud [Internet]. junio de 2016 [citado 21 de abril de 2020];14(1). Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932016000100010
16. Muñoz CM, Castillo JO, Salas D, Valderrama MA, Rangel CT, Vargas HP, et al. Manifestaciones mucocutáneas atípicas por fiebre por el virus del Chikungunya en neonatos y lactantes de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014. Biomédica [Internet]. 2016 [citado 20 de abril de 2020];36(3):368–77. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572016000300005&lang=es
17. Romero Angarita LC, Vielma Angarita S, Correa M, Odreman MI. Transmisión perinatal del virus dengue en el binomio madre-hijo. Arch Venez Pueric Pediatr [Internet]. 2013 [citado 20 de abril de 2020];76(3):99–106. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/avpp/v76n3/art04.pdf>

18. Beita Jiménez J, Arias NS, Valverde Gómez M. TEMA-2016: Patogénesis de la enfermedad por virus del dengue. Revisión de la literatura. Rev Clínica la Esc Med UCR – HSJD [Internet]. abril de 2016 [citado 20 de abril de 2020];6(2):11–7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr162j.pdf>
19. Cabezas C, Gutiérrez V, García M, Mamani E, Cobos M, Cáceres O, et al. Dengue en el Perú: Aportes para su diagnóstico y control. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. septiembre de 2005 [citado 10 de enero de 2021];22(3). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342005000300009
20. Velandia ML, Castellanos JE. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. Infectio [Internet]. 2011 [citado 20 de abril de 2020];15(1):33–43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-virus-del-dengue-estructura-ciclo-S0123939211700741>
21. Centurión R, Rienzi R, Godoy G, Buena J. Infección por dengue perinatal en un centro hospitalario del departamento central de Paraguay. [citado 20 de abril de 2020]; Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v6n2/v6n2a05.pdf>
22. OMS, OPS. Dengue - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>
23. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Dengue [Internet]. Washington, D.C; 2018 nov [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2158&alias=47046-21-de-noviembre-de-2018-dengue-alerta-

epidemiologica&Itemid=270&lang=es

24. Rolón P, Fonseca R, Genes L, Pereira S, Zapatta L, Benítez G. Chikungunya adquirida en Recién Nacidos. Reporte de caso. *Pediatría (Asunción)* [Internet]. abril de 2015 [citado 20 de abril de 2020];42(1):42–7. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032015000100007&lang=es.
25. Márquez Gómez MA, Escalante Angarita LA. Evaluación del diagnóstico y notificación de Chikungunya en Ocaña, Colombia. *Nova* [Internet]. 2016;14(26):45. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702016000200005&lang=en
26. 3dciencia. El virus Chikungunya | 3dciencia [Internet]. 2014 [citado 11 de enero de 2021]. Disponible en: <https://3dciencia.wordpress.com/2014/10/21/el-virus-chikungunya/>
27. Raad JJ, Segura Rosero A, Vidal Martínez J, Parody A, Raad RJ, Caballero Tovar D, et al. Respuesta inmunitaria de una población del Caribe colombiano infectada con el virus chikungunya. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2016 [citado 20 de abril de 2020];23(2):85–91. Disponible en: www.elsevier.es/rcreumaInvestigaciónoriginal
28. Zapatel R, Matos M, Guembes J, Tello M, Gutierrez E. Conocimientos y actitudes sobre el Zika en gestantes del sur de Lima, Perú. *Rev Chil Obstetricia y Ginecol* [Internet]. 2019 [citado 20 de abril de 2020];84(3):188–95. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v84n3/0717-7526-rchog-84-03-0188.pdf>
29. Cabezas C, García P. Diagnóstico de la infección por el virus Zika. *An la Fac Med* [Internet]. 2017 [citado 11 de enero de 2021];78(1):89. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000100015

30. Alberto Gómez L, Montoya G, Mauricio Rivera H, Carlos Hernández J. Características de la estructura molecular de las proteínas E del virus del Zika y E1 del virus de la rubéola y posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso. *Biomédica* [Internet]. 2017 [citado 20 de abril de 2020];37(1):121–53. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v37s1/0120-4157-bio-37-s1-00121.pdf>
31. Meregildo-Rodriguez ED, Villegas-Chiroque M. Fiebre amarilla selvática con serología positiva para leptospira en un varón joven peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2019 [citado 20 de abril de 2020];36(4):700–4. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpmesp/2019.v36n4/700-704/>
32. Hernández-Galvis J, Pizarro AB, Cuestas JA, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. La fiebre amarilla en Colombia: de calamidad pública a enfermedad desatendida. *Acta Médica Peru* [Internet]. 7 de marzo de 2018 [citado 20 de abril de 2020];35(1):55–9. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v35n1/a09v35n1.pdf>
33. Gardner CL, Ryman KD. Yellow fever: A reemerging threat. *Clin Lab Med* [Internet]. marzo de 2010 [citado 20 de abril de 2020];30(1):237–60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4349381/>
34. Servolo Medeiros EA. Desafios para o controle e tratamento da febre amarela no Brasil. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 20 de abril de 2020];31(2):III–VI. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002018000200001&script=sci_arttext&tlng=es
35. Alaniz Baeza AJ, Bacigalupo A, Cattán PE. Zika: Probabilidad de establecimiento de su vector, *Aedes aegypti*, en Chile. *Rev Chil Infectología* [Internet]. 19 de octubre de 2017 [citado 12 de noviembre de 2020];34(6):553–6. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n6/0716-1018-rci-34-06-0553.pdf>

36. Venegas J, Rivera O D, Vergara C, Lapierrre A L. Dengue una enfermedad emergente y re-emergente en América. Av en Ciencias Vet [Internet]. 2012 [citado 12 de noviembre de 2020];27(2):20–7. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/122609/Dengue-una-enfermedad-emergente-y-re-emergente-en-america.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
37. Perret C, Vizcaya C, Weitzer T, Rosas R, Dabanch J, Martínez C. Chikungunya, enfermedad emergente en América Latina. Descripción de los primeros casos en Chile. Rev Chil Infectología [Internet]. 25 de mayo de 2018 [citado 12 de noviembre de 2020];35(4):413–9. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v35n4/0716-1018-rci-35-04-0413.pdf>
38. Canals M, González C, Canals A, Figueroa D. Epidemiological dynamics of dengue on Easter Island. Rev Chil Infectología [Internet]. 4 de junio de 2012 [citado 12 de noviembre de 2020];29(4):388–94. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v29n4/art04.pdf>
39. OMS. OMS | Vacunas [Internet]. WHO World Health Organization; 2016 [citado 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
40. Vásquez L, García F, Devoto S, Galarza P. Infecciones de Transmisión Vertical “de madre a hijo” - Abordaje Integral [Internet]. Argentina; 2011 [citado 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.sogiba.org.ar/documentos/TV.pdf>
41. Cetraro L. Epidemias: ¿qué es un caso “autóctono”? [Internet]. 2020 [citado 3 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.ellitoral.com/index.php/id_um/229761-epidemias-que-es-un-caso-autoctono-definicion-y-ejemplos-salud.html
42. Diccionario de la lengua española | RAE. Autóctono, autóctona | Definición [Internet]. [citado 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/autóctono>

43. Organización Panamericana De La Salud. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades (MOPECE) [Internet]. 2a ed. Washington D.C, E.U.A; 2011 [citado 3 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=856-mopece4&Itemid=688
44. Ishikawa S, Raine A. Complicaciones Obstétricas y Agresión [Internet]. California, EE.UU; 2003 abr [citado 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.encyclopedia-infantes.com/sites/default/files/textes-experts/es/2076/complicaciones-obstetricas-y-agresion.pdf>
45. Genetic Alliance. Defectos de Nacimiento o Congénitos - Cómo entender la genética [Internet]. 2008 [citado 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132188/>
46. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [Internet]. Barcelona, España; 2010 [citado 3 de agosto de 2020]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
47. Letelier S LM, Manríquez M JJ, Rada G G. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia? [Internet]. Vol. 133, Revista Médica de Chile. Santiago, Chile: Sociedad Médica de Santiago; 2005 [citado 3 de agosto de 2020]. p. 246–9. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000200015
48. Higgins JP, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. 2008 [citado 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2017/01/cochrane->

handbook-for-systematic-reviews-of-interventions.pdf

49. Sánchez Villalobos M. Infección del Virus Zika durante el embarazo. Rev Médica Sinerg [Internet]. septiembre de 2017 [citado 3 de agosto de 2020];2(9). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms179a.pdf>
50. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 29 de enero de 2016 [citado 3 de agosto de 2020];65(3):59–62. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e2.htm>
51. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. Lancet [Internet]. 27 de agosto de 2016 [citado 3 de agosto de 2020];388(10047):891–7. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30902-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30902-3/fulltext)
52. Peña F, Pimentel R, Khosla S, Mehta SD, Brito MO. Zika virus epidemic in pregnant women, Dominican republic, 2016–2017. Emerg Infect Dis [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 3 de agosto de 2020];25(2):236–44. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/2/18-1054_article
53. Pomar L, Vouga M, Lambert V, Pomar C, Hcini N, Jolivet A, et al. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: Prospective cohort study in French Guiana. BMJ [Internet]. 31 de octubre de 2018 [citado 3 de agosto de 2020];363:4431. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/363/bmj.k4431>
54. Sarno M, Aquino M, Pimentel K, Cabral R, Costa G, Bastos F, et al. Progressive lesions

of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 3 de agosto de 2020];50(6):717–22. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.17303>

55. Brady OJ, Osgood-Zimmerman A, Kassebaum NJ, Ray SE, De Araujo VEM, Da Nóbrega AA, et al. The association between zika virus infection and microcephaly in brazil 2015–2017: An observational analysis of over 4 million births. *PLoS Med* [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 3 de agosto de 2020];16(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400331/>
56. Pereira JP, Nielsen-Saines K, Sperling J, Maykin MM, Damasceno L, Cardozo RF, et al. Association of Prenatal Ultrasonographic Findings With Adverse Neonatal Outcomes Among Pregnant Women With Zika Virus Infection in Brazil. *JAMA Netw open* [Internet]. 7 de diciembre de 2018 [citado 3 de agosto de 2020];1(8):e186529. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324324/>
57. Meneses J do A, Ishigami AC, Medeiros de Mello L, Lira de Albuquerque L, Antunes de Brito CA, Tenório Cordeiro M, et al. Lessons Learned at the Epicenter of Brazil's Congenital Zika Epidemic: Evidence From 87 Confirmed Cases. *Clinical Infectious Disease* [Internet]. 15 de mayo de 2017 [citado 3 de agosto de 2020];1302–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/64/10/1302/3051955>
58. Parra-Saavedra M, Reefhuis J, Piraquive JP, Gilboa SM, Badell ML, Moore CA, et al. Serial Head and Brain Imaging of 17 Fetuses with Confirmed Zika Virus Infection in Colombia, South America. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 3 de agosto de 2020];130(1):207–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511628/>
59. Van Der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior H van der L, Filho ELR,

et al. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2 de diciembre de 2016 [citado 3 de agosto de 2020];65(47):1343–8. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6547e2.htm>

60. Moraes M, Sobrero H, Mayans E, Borbonet D. Infección por virus Zika en el embarazo y el recién nacido. Arch Pediatr Urug [Internet]. 2016 [citado 3 de agosto de 2020];87(4). Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v87n4/v87n4a10.pdf>
61. Fonseca-Becerra CE, Bayona-Ospina MA. Dengue en embarazadas y en recién nacidos presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y Revisión de la Literatura. Rev Colomb Obstet Ginecol [Internet]. marzo de 2010 [citado 3 de agosto de 2020];61(1):71–7. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v61n1/v61n1a10.pdf>
62. Arteaga-Livias K, Bonilla-Crispin A, Panduro-Correa V, Martínez-Enríquez C, Dámaso-Mata B. Dengue en un neonato. Rev Chil Infectología [Internet]. 8 de agosto de 2017 [citado 3 de agosto de 2020];34(5):494–8. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n5/0716-1018-rci-34-05-0494.pdf>
63. Delgado HS, Ruiz Ríos JC, Vela Barbarán EL, Rengifo del Águila D, Maria Garcia M, Benavides LR, et al. Dengue neonatal en el Perú: Reporte de un caso. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 9 de marzo de 2011 [citado 3 de agosto de 2020];28(1):140–4. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2011.v28n1/140-144/>
64. López Barroso R, Deulofeu Betancourt I, Fayad Y, Bruno Zayas Alfonso J, de Cuba S. Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción

[Internet]. Vol. 36, Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. Cuba; 2010 [citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v36n2/gin06210.pdf>

65. Manzano Núñez R, Zapata JA, García-Perdomo HA, Gomez DA, Solís Velasco MA, Manzano Núñez Md R. Dengue perinatal: Reporte de caso. Rev Chil Pediatr. 2017;88(6):765–70.
66. Méndez-Domínguez N, Achach-Medina K, Morales-Gual YM, Gómez-Carro S. Dengue, presentación inusual en un lactante. Reporte de un caso. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2017 [citado 3 de agosto de 2020];88(2):275–9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-chilena-pediatria-219-avance-resumen-dengue-presentacion-inusual-un-lactante--S0370410616300651>
67. Gill J, Ríos - González CM. Características clínicas y epidemiológicas de gestantes con dengue internadas en un Hospital de referencias, Paraguay. Rev Inst Med Trop [Internet]. diciembre de 2019 [citado 3 de agosto de 2020];14(2):32–40. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/imt/v14n2/1996-3696-imt-14-02-32.pdf>
68. Corrales Martínez SC, Fonseca C, Salgado D. Infección por chikunguña materno-fetal asociada con miocarditis neonatal. 2016 [citado 3 de agosto de 2020];57(2):236–48. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2310/231046892007.pdf>
69. Evans-Gilbert T. Case report: Chikungunya and neonatal immunity: Fatal vertically transmitted chikungunya infection. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 6 de febrero de 2017 [citado 3 de agosto de 2020];96(4):913–5. Disponible en: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.16-0491>
70. Cardona-Correa SE, Castaño-Jaramillo LM, Quevedo-Vélez A. Reporte de caso de transmisión vertical de la infección por virus chikungunya. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2017 [citado 3 de agosto de 2020];88(2):285–8. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v88n2/art15.pdf>

71. Harter S. Virus del Chikungunya. Rev Médica Costa Rica y Centroamérica [Internet]. 2014 [citado 3 de agosto de 2020];71(612):737–49. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc144u.pdf>
72. Gunturiz ML, Cortés L, Cuevas EL, Chaparro PE, Ospina ML. Toxoplasmosis cerebral congénita e infección por el virus del Zika y del chikunguña: reporte de un caso. Biomédica [Internet]. 2017 [citado 3 de agosto de 2020];38:144–52. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3652/3967>
73. Zegarra J, Meza M, Cornejo C, Porras W, Díaz A, Heredia O, et al. Fiebre amarilla y disfunción multiorgánica. Reporte de tres casos. Rev Med Hered [Internet]. 28 de marzo de 2017 [citado 3 de agosto de 2020];28:111–5. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v28n2/a07v28n2.pdf>
74. Medina-Collado CA, Mejía F. Fiebre amarilla, dos formas clínicas diferentes de una misma enfermedad. A propósito de 2 casos. Acta Médica Peru [Internet]. 2016 [citado 3 de agosto de 2020];33(2):142–7. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v33n2/a09v33n2.pdf>
75. Weitzel T, Perret C, Valdivieso F, Abarca K, Vial P. Vacuna contra fiebre amarilla para viajeros chilenos a Brasil. Consideraciones prácticas. Rev Chil Infectol [Internet]. 2018 [citado 3 de agosto de 2020];35(5):587–90. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000500587
76. Kuhn S, Twele-Montecinos L, MacDonald J, Webster P, Law B. Case report: Probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. CMAJ [Internet]. 8 de marzo de 2011 [citado 3 de agosto de 2020];183(4):E243. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3050973/>
77. Charlier C, Beaudoin M-C, Couderc T, Lortholary O, Lecuit M. Arboviruses and

pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. Lancet Child Adolesc Heal [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 20 de diciembre de 2020];1(2):134–46. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(17\)30021-4/fulltext#seccestitle40](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(17)30021-4/fulltext#seccestitle40)

78. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Inmunizaciones. Circular B27/N°10: Implementación estrategia de vacunación contra la fiebre amarilla en residentes de la Isla de Pascua 2018 [Internet]. Santiago, Chile; abr 19, 2018. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/11/vectores-No-10-CIRCULAR-IMPLEMENTACIÓN-ESTRATEGIA-DE-VACUNACION-CONTRA-FIEBRE-AMARILLA-EN-RESIDENTES-DE-ISLA-DE-PASCUA-2018.pdf>
79. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Decreto N°158: Aprueba reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria [Internet]. Santiago, Chile; oct 22, 2004. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/11/vectores-15-Decreto158.pdf>
80. Subsecretaría de Salud Pública, Subsecretaria de Redes Asistenciales, División Planificación Sanitaria, Departamento de Epidemiología. Establece la región de Arica y Parinacota como área con presencia de Aedes, para efecto de la vigilancia de Zika, dengue, chikungunya y fiebre amarilla y modifica las definiciones de caso, del Ordinario N°B51/926 [Internet]. Santiago, Chile; may 11, 2016. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/11/vectores-ORD.1440-ESTABLECE-LA-REGION-DE-ARICA-Y-PARINACOTA-COMO-AREA-CON-PRESENCIA-DE-AEDES.pdf>
81. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Enfermedades Transmisibles. Orientación técnica para el diagnóstico y manejo clínico de arbovirosis: Dengue, Chikungunya, Zika y Fiebre

amarilla [Internet]. Santiago, Chile; 2018 [citado 20 de diciembre de 2020]. Report No.: 1. Disponible en: <http://www.bvs.hn/Honduras/Dengue/Boletin.Dengue/Orientación-técnica-para-el-diagnóstico-y-manejo-clínico-de-arbovirosis-dengue-chikungunya-zika-y-fiebre-amarilla.pdf>

82. Ministerio de Salud. Material de descarga - Recomendaciones Generales [Internet]. 2016 [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/material-de-descarga-virus-zika/>
83. Ministerio de Salud. Virus Dengue, Zika y Chikungunya: Recomendaciones a viajeros para prevenir enfermedades provocadas por el mosquito aedes [Internet]. 2019 [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/virus-dengue/>

ANEXOS

Dengue

Epidemiología del Dengue en Latinoamérica (binomio)

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Infección por dengue perinatal en un centro hospitalario del departamento central de Paraguay (21).	Identificar las características clínico-epidemiológicas de las embarazadas con diagnóstico (dx) de dengue en el momento del nacimiento. Describir las características clínicas y evolución de sus recién nacidos (RN).	• “(...) 7 (58,3%) de ellas requirieron de internación por la enfermedad antes del nacimiento.” • “(...) De 12 embarazadas con dengue, 10(83,3%) fueron sintomáticas; 8 (66,6%) de ellas fueron sometidas a cesárea, debido fundamentalmente a patología asociada, preeclampsia-eclampsia en 75%. Fallecieron 2 de las madres con dengue (16,6%).” • “(...) De 13 RN, se constató transmisión vertical en 9 pacientes. La mayoría de ellos fueron sintomáticos, 7 (77,7%) y 2 asintomáticos; del grupo asintomático 1 RN presentó trombocitopenia, y 1 fue internado y estudiado por el dx de dengue en la madre.”
Transmisión Perinatal del Virus Dengue en el Binomio Madre - Hijo (17).	Caracterizar la infección por virus dengue (DV) en gestantes con o sin síndrome febril agudo y sus repercusiones en el Recién Nacido (RN).	• “(...) El 26,6% (8/30) se presentó con síndrome febril y Con Sospecha Clínica de Dengue (CSCD), mientras que el 73,3% (22/30) se presentó sin síndrome febril y Sin Sospecha Clínica de Dengue (SSCD).”
Dengue perinatal (11).	No Aplica	• “(...) 38 embarazadas internadas por dengue grave ocurridos en la Guayana Francesa evidenció un aumento en el índice de prematurez y muerte fetal del 55% y 13,6% respectivamente.”
Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales (12).	Revisar los aspectos prácticos del manejo clínico de los pacientes con dengue presuntivo o confirmado, contribuyendo así a la discusión del tema y a la formación del equipo de salud en nuestro país.	• “(...) Aun en países de alta endemia la incidencia de dengue en el embarazo se estima cercana al 1%.“ • “(...) Con respecto al binomio materno-fetal la transmisión vertical se ha informado de 1,6% a 10,5% dependiendo de las series y la edad gestacional (al final del embarazo existe mayor riesgo).“
Dengue en embarazadas y en recién nacidos:	Presentar los primeros casos documentados en el Huila en	• “(...) La transmisión vertical ha sido reportada entre 1,6% y 64% de las mujeres en estudios descriptivos.”

Presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura (61).	embarazadas y sus recién nacidos.	• “(...) Sin embargo, se han identificado pocos casos en todo el mundo, lo cual puede indicar que la transmisión es rara o que el reconocimiento y el reporte son deficientes.” • “(...) Ahora bien, el serotipo 2 se ha asociado predominantemente con una transmisión vertical. Lo anterior se puede explicar por la alta circulación de este o su habilidad para cruzar la barrera placentaria.”
Dengue en un neonato (62).	No aplica	• “(...) La prevalencia de la enfermedad en la niñez es diferente según el grupo etario; así, por ejemplo, en el sudeste asiático la incidencia de la enfermedad fue de 0,5 por cada mil niños entre los tres y ocho meses de vida.” • “(...) La tasa de transmisión vertical de dengue varía según los estudios. Arragain, en un seguimiento prospectivo de 10 mujeres, realizado en Nueva Caledonia, mostró una tasa de transmisión vertical de 90%; mientras que Ribeiro en Brasil, al evaluar 35 tejidos ovulares o placentarios de madres con dengue, describió siete casos de transmisión vertical (20%). En una revisión retrospectiva de binomios madre-hijo en Guyana Francesa, Basurko encontró una tasa de transmisión de 15%.”
Dengue de transmisión vertical: revisión de una serie de casos (10).	Presentar una serie de casos de neonatos con fiebre dengue atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas de San Lorenzo, Paraguay.	• “(...) 20% pequeños para la edad gestacional.”
Dengue neonatal en el Perú: Reporte de un caso (63).	No aplica	• “(...) La muerte materna por dengue ocurrió en el 2,9% de una serie de casos de 137 madres y en ninguno de 25 casos reportados aisladamente en la literatura, lo cual demuestra que la muerte materna por dengue es un evento poco frecuente.”
Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción (64).	Valorar la repercusión causada por el dengue serotipo 3 en el embarazo y producto de la concepción.	• “(...) En Cuba se han producido epidemias en los últimos años con un periodo entre una y otra que ha fluctuado de 4 a 15 años (...) En 2006 se reportó un brote por dengue 3 en Santiago de Cuba, se confirmó la enfermedad en 31 embarazadas.”

Defectos congénitos

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Dengue de transmisión vertical: revisión de una serie de casos (10).	Presentar una serie de casos de neonatos con fiebre dengue atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas de San Lorenzo, Paraguay.	• “(...) En el neonato el cuadro clínico es muy variable y oscila entre fiebre con trombocitopenia hasta hemorragia cerebral y muerte.” • “(...) el 100% de los recién nacidos presentó fiebre, habiéndose constatado esto en el servicio en la mayoría de los casos, el 30% se presentó con manifestaciones cutáneas (rash, petequias) y uno de los pacientes se presentó además con cianosis generalizada. El inicio de los síntomas se presentó entre los 4 y los 11 días de vida, resultando en un promedio de 6,6 días. El tiempo total de internación de los neonatos fue entre 5 a 20 días, con un promedio de 11,7 días. El total de los recién nacidos fue dado de alta en buenas condiciones.” • “(...) valores laborales más (...) Los hallazgos fueron: leucopenia en el 80% de los casos, con valores entre 3400 a 7200 de recuento total; el hematocrito más elevado tuvo valores entre 35,3 a 71%, con un valor promedio de 57,4%, el 80% de los neonatos presentó hemoconcentración y uno de los casos presentó anemia leve; plaquetopenia (moderada o severa) se presentó en el 90% de los casos, con cifras de entre 13100 a 150000. Se destaca el hallazgo del pico de plaquetopenia, en la mayoría de los neonatos, entre el cuarto y el sexto día de enfermedad, coincidente esto con la fase crítica de la enfermedad. El análisis de antígeno NS1 fue positivo en 9 de los 10 casos, y la serología IgM fue positiva en 4 de los 10. En los restantes casos no se obtuvieron los resultados de serología para dengue.”
Infección por dengue perinatal en un centro hospitalario del departamento central de Paraguay (21)	Identificar las características clínico-epidemiológicas de las embarazadas con diagnóstico (dx) de dengue en el momento del nacimiento. Describir las características clínicas y evolución de sus recién nacidos (RN).	• “(...) Entre los signos y síntomas clínicos de dengue en los 9 RN en quienes se corroboró la transmisión vertical, se destacaron: la trombocitopenia en 9 RN; seguido por los disturbios hemodinámicos (traducidos como reticulado en piel, mala perfusión periférica, cianosis distal), ascitis y fiebre en 7 RN cada uno de ellos; derrame pleural y dificultad respiratoria en 4 RN cada uno; distensión abdominal en 3 RN; en menor cuantía se presentaron los siguientes: rash-cutáneo, hipo-actividad, irritabilidad, hipoglucemia y vómitos.”
Transmisión perinatal del virus dengue en el binomio madre-hijo (17).	Caracterizar la infección por virus dengue (DV) en gestantes con o sin síndrome febril agudo	• “(...) La distribución de los valores de los estudios hematológicos realizados a siete (7/7) RN productos de madres IgM ANTI-DV positivo y a doce (12/23) RN productos de madres IgM ANTI-DV negativo fueron los siguientes: La comparación de los valores hematológicos muestra que la hemoglobina estuvo dentro de los valores esperados (14-20

	y sus repercusiones en el Recién Nacido (RN).	<i>g/dL) tanto en los RN productos de madres infectadas como en los RN no-infectadas, con un promedio de 14.9 y 14.8 g/dL respectivamente. El promedio de hematocrito en ambos grupos fue de 42.1% (DS 3.9 - 5.8) y en ninguno de los casos se observó hemoconcentración. La relación Hto/Hb fue >3.1 en 1 de los 7 RN de madres infectadas y en 3 de los 12 RN de las no infectadas. La leucopenia, signo incluido en los criterios de caso sospechoso de dengue, se observó en 1 de los 7 RN de madres infectadas y en 3 de los 12 RN de las no infectadas, igual que la trombocitopenia. No hubo diferencia entre los RN de madres infectadas y no-infectadas en los valores obtenidos de los tiempos de coagulación."</i> • <i>"(...) La evaluación clínica del recién nacido, en fase postparto inmediato, de acuerdo a la serología IgM ANTI-DV materna mostró que: El recién nacido producto de la madre con dengue severo que amerito UCI, fue de pretérmino y con dificultad en el reflejo de succión. Todos los RN presentaron una evaluación clínica normal en cuanto al peso, talla, Apgar, temperatura corporal y ausencia de sangrado activo, excepto uno (1/7) de ellos que fue de pretérmino (producto de madre infectada)."</i>
Dengue perinatal (11).	No Aplica	• <i>"(...) El niño nació a las 38 semanas de edad gestacional, con un peso de 3900 g y puntaje de Apgar 4/4."</i> • <i>"(...) Durante la internación en la Unidad de cuidado intensivo neonatal requirió asistencia respiratoria mecánica por un síndrome de aspiración meconial e hipertensión pulmonar y luminoterapia por su ictericia."</i> • <i>"(...) Al 5to día de vida, el niño comenzó con fiebre (39°C), hepatomegalia y un exantema evanescente generalizado"</i> • <i>"(...) Pasadas 24 h se agregaron hemorragias por sonda nasogástrica y en las venopunturas."</i> • <i>"(...) El hemograma presento 5800 glóbulos blancos (linfocitos 43%, neutrófilos segmentados 47%, monocitos 6%, basófilos 4%), hematocrito 34%, hemoglobina 11,2 mg% y recuento de plaquetas de 13 000/mm³. Con diagnóstico presuntivo de sepsis se le realizaron hemocultivos, urocultivo y punción lumbar. También se le solicitó detección de anticuerpos IgM para virus dengue."</i> • <i>"(...)Se le indicaron antibióticos y transfusiones de sangre y plaquetas."</i> • <i>"(...) Los cultivos para gérmenes comunes y hongos fueron negativos."</i> • <i>"(...) Se administró oxígeno hasta los 26 días de vida. A los 7 días del comienzo de los síntomas se normalizó el recuento de plaquetas. La evolución clínica fue favorable y se dio el alta al mes de vida."</i> • <i>"(...) presentó encefalopatía hipóxico-isquémica y compromiso respiratorio secular."</i>

		• “(...) Se le realizaron controles clínicos y serológicos a los 8 y 13 meses de vida, con persistencia de títulos de anticuerpos IgG anti-dengue, por lo cual se confirmó el diagnóstico de infección congénita.” • “(...) Actualmente, el niño realiza estimulación neurológica y tratamiento preventivo respiratorio con corticoides inhalatorios, con buena evolución.” • “(...) Los síntomas en el recién nacido han sido descritos desde las 9 h posparto hasta los 11 días de vida, con una media de 4 días. Debido a esto, el hijo de madre con sospecha de dengue debe ser cuidadosamente seguido durante las dos primeras semanas de vida, pues es el período de aparición de la enfermedad en el recién nacido.” • “(...) La presentación clínica varía desde la forma leve, que es la más común, hasta formas graves con compromiso multisistémico. La fiebre, el exantema y la hepatomegalia son los signos y síntomas más frecuentes del dengue congénito. La plaquetopenia, la leucopenia y el aumento de las transaminasas unas 5-10 veces fueron los parámetros de laboratorio característicos en los neonatos, al igual que en el paciente que se presenta. Sin embargo, a pesar de la plaquetopenia, los recién nacidos de madres sin complicaciones, no presentaron sangrado salvo una leve hemorragia digestiva alta.” • “(...) La evolución en la mayoría de los pacientes estudiados fue autolimitada y favorable, con normalización de los parámetros clínicos y de laboratorio entre los 7 y 10 días posteriores al diagnóstico. Las formas más graves de la enfermedad en el recién nacido son raras y se presentan con clínica de sepsis y compromiso multiorgánico, hemorragia digestiva, hemorragia Intracraneana y muerte.” • “(...) existen pocos casos notificados de transmisión vertical en la bibliografía mundial y la mayoría corresponde a informes de casos.”
Dengue en embarazadas y en recién nacidos: Presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura (61).	Presentar los primeros casos documentados en el Huila en embarazadas y sus recién nacidos.	• “(...) El embarazo no incrementa el riesgo de contraer dengue pero la enfermedad puede ser severa en el embarazo con consecuencias devastadoras. Los síntomas en las maternas son los mismos a las no embarazadas.” • “(...) La mayoría de los neonatos con síntomas desarrollan fiebre entre el 4° y 5° día de vida, algunos entre el 1ro y 13er día y dura entre 1 y 5 días, con rash petequeal y hepatomegalia, hasta patología severa similar a sepsis con derrame pleural, hemorragia digestiva, falla circulatoria, hemorragia intracerebral masiva y muerte. Otros pueden desarrollar trombocitopenia, con el consecuente riesgo de hemorragia. Sin embargo, la mayoría de los neonatos se recuperan sin complicaciones.” • “(...) La vida media de los anticuerpos en el (RN) es aproximadamente de 42 días. A los 12 meses, los

		<i>anticuerpos desaparecen por completo en todos los lactantes.8 La instauración de la enfermedad en el primer día de vida sugiere una transmisión intrauterina del virus."</i>
Dengue en un neonato (62).	No aplica	• <i>"(...) El dengue en la etapa neonatal está pobremente estudiado, con escasos reportes de casos y series pequeñas, tanto de transmisión vertical probada o probable o bien vectorial. Se desconoce la fisiopatología de la enfermedad en este grupo etario, así como si la enfermedad tiene mayor gravedad que en la población adulta."</i> • <i>"(...) El dengue en la etapa neonatal aún sigue siendo una enfermedad poco diagnosticada e informada y la mayor parte de las publicaciones al respecto son casos clínicos o pequeñas series de casos."</i> • <i>"(...) El RN empezó su cuadro clínico a los 12 días de vida, límite de lo descrito (3-11 días) en que usualmente se inicia la enfermedad en neonatos8; sí está dentro del límite posterior a la enfermedad materna (0-8 días), cuando la transmisión vertical transplacentaria ha sido comprobada."</i>
Dengue neonatal en el Perú: Reporte de un caso (63).	No aplica	• <i>"(...) La recién nacida (RN) no tuvo complicaciones, pero a partir del cuarto día de vida desarrolló fiebre, ictericia, manifestaciones de extravasación de plasma, hepatomegalia, ascitis, plaquetopenia y otros signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica."</i> • <i>"(...) Las manifestaciones clínicas en el recién nacido parecen no asociarse con la gravedad de la enfermedad materna, al tipo de parto o al estado de inmunidad previa para dengue (7). Sin embargo, el tiempo de infección durante la gestación puede ser importante; la infección de la madre durante el parto puede incrementar la probabilidad de enfermedad sintomática en el recién nacido, como sucedió en nuestro caso."</i> • <i>"(...) Las manifestaciones clínicas descritas en dengue neonatal varían desde las formas asintomáticas hasta manifestaciones como trombocitopenia, hepatomegalia y formas graves con derrame pleural, ascitis, hemorragias e insuficiencia circulatoria y falla multiorgánica (7, 9-16). La mayoría de casos de dengue en fetos y en recién nacidos sobrevivieron sin secuelas posteriores."</i> • <i>"(...) La recién nacida presentó sus primeras manifestaciones al cuarto día de vida. Inicialmente presentó ictericia, (...) por lo que fue expuesta a fototerapia, con una rápida mejora (...). El cuadro febril en la paciente duró aproximadamente tres días y se asoció con cianosis, hipoglicemia, hepatomegalia, leucopenia con linfocitosis, trombocitopenia, proteína C reactiva negativa y extravasación de líquidos en pleura y abdomen, lo cual nos permitió alejar la posibilidad de sepsis por infección bacteriana y diagnosticar probable dengue grave en el"</i>

		neonato, que fue confirmado con la detección de Ag NS1 y posteriormente con PCR en tiempo real. A pesar de no contar con una unidad de cuidados intensivos neonatales, la recién nacida recibió tratamiento de soporte con adecuada hidratación y manejo del medio interno y el cuadro se autolimitó a partir del octavo día de vida.”
Dengue perinatal: Reporte de caso (65).	Reportar un caso de dengue perinatal, como diagnóstico diferencial de sepsis neonatal, que debe tenerse en cuenta en zonas endémicas.	• “(...) En su segundo día de vida, el neonato presentó temperatura axilar de 38,5 °C con demás signos vitales en rangos de normalidad y sin otros hallazgos patológicos al examen físico. Los exámenes de control mostraron descenso de plaquetas y aumento de la proteína C reactiva. Por antecedente materno de síndrome febril se hospitalizó en la unidad de cuidados intermedios neonatales, se inició tratamiento antibiótico con ampicilina y gentamicina por protocolo de la institución para sepsis neonatal probable, se continuó lactancia materna y se adicionaron líquidos endovenosos para mantener un adecuado soporte.” • “(...) En su tercer día de vida el neonato presentaba buen estado general, sin nuevos picos febriles, con adecuados parámetros hemodinámicos, ligero descenso de plaquetas y con pruebas para dengue que reportaron antígeno NS1 positivo e inmunoglobulina G (IgG) anti-dengue positiva. En su quinto día de vida presentó trombocitopenia severa (17.900 plaquetas/uL) (figura 1) por lo que se inició monitorización estrecha.” • “(...) En el día séptimo de vida se suspendió el tratamiento antibiótico tras completar lo sugerido por el protocolo de la institución, al igual que los fluidos endovenosos y se continuó lactancia materna exclusiva. El neonato mostró mejoría clínica con tolerancia a la vía oral, estabilidad hemodinámica y un aumento significativo de plaquetas. En el día 11 de vida fue dado de alta.”

Complicaciones Perinatales

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Dengue de transmisión vertical: revisión de una serie de casos (10).	Presentar una serie de casos de neonatos con fiebre dengue atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas de San Lorenzo, Paraguay.	• “(...) El dengue durante el embarazo puede estar asociado a diversas complicaciones, tanto para la madre como para el recién nacido; mortalidad materna, parto prematuro, muerte fetal, bajo peso al nacer y abortos.” • “(...) sólo uno de ellos fue prematuro.”

Infección por dengue perinatal en un centro hospitalario del departamento central de Paraguay (21).	Identificar las características clínico-epidemiológicas de las embarazadas con diagnóstico (dx) de dengue en el momento del nacimiento. Describir las características clínicas y evolución de sus recién nacidos (RN).	• “(...) La infección por dengue durante el embarazo según series de casos publicados puede ocasionar aborto, feto muerto, parto prematuro, bajo peso al nacer, y las infecciones que ocurren en el primer trimestre se han relacionado con la aparición de defectos del tubo neural.” • “(...) La infección por dengue en el recién nacido (RN) y la madre conlleva riesgo de morbilidad y mortalidad debido a la posibilidad de sangrado por trombocitopenia.”
Transmisión perinatal del virus dengue en el binomio madre-hijo (17)	Caracterizar la infección por virus dengue (DV) en gestantes con o sin síndrome febril agudo y sus repercusiones en el Recién Nacido (RN).	• “(...) Las complicaciones durante el embarazo varían desde amenaza de aborto, abortos, amenaza de parto pretérmino y partos pretérmino, hasta hemorragias severas durante el parto, derrames pleurales, entre otros.” • “(...) complicaciones ocurridas en el período preparto señaló que: 1) La condición de parto de pretérmino se observó en 3 de las mujeres infectadas en contraste con ninguna de las no infectadas, la diferencia entre los grupos fue significativa. 2) En 4 de las infectadas, se practicó cesárea segmentaria, a diferencia de 2 en las no infectadas. 3) Las restantes complicaciones, tales como sangrado materno, hemorragia del parto y shock se observaron en 2 casos positivos con diagnóstico de dengue severo, que requirieron hospitalización en cuidados intensivos.”
Dengue perinatal (11).	No Aplica	• “(...) Veinticuatro horas más tarde se realizó una cesárea de urgencia por sufrimiento fetal agudo, con una grave metrorragia postparto. La madre recibió tratamiento de sostén que requirió múltiples transfusiones sanguíneas. Se recuperó favorablemente a las 72 h postparto.” • “(...) Al tercer día comenzó con sangrado de mucosas, en zonas de venopuntura y deterioro progresivo del estado general (...) veinticuatro horas más tarde se realizó una cesárea de urgencia.” • “(...) Como consecuencia de la asfixia perinatal relacionada a la forma de dengue grave de la madre.” • “(...) En general, las embarazadas con infección por virus dengue tienen una evolución favorable, pero en el primer trimestre ha sido comunicado un aumento importante de abortos. La principal complicación en el periparto es el sangrado uterino.” • “(...) En Colombia realizaron un estudio retrospectivo de cohortes que incluyó 39 embarazadas con dengue y 39 controles; se observó que en el grupo con dengue fue más frecuente el aborto, el parto prematuro y el bajo peso al nacer. La hemorragia vaginal fue el parámetro clínico más frecuente a considerar en la embarazada.”

Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales (12).	Revisar los aspectos prácticos del manejo clínico de los pacientes con dengue presuntivo o confirmado, contribuyendo así a la discusión del tema y a la formación del equipo de salud en nuestro país.	“(...) Si la infección es contraída en el primer trimestre existe riesgo de teratogenia, aborto y malos resultados obstétricos, y si es contraída en el tercer trimestre hay riesgo de parto de pretérmino y bajo peso al nacer además de una posibilidad de dengue neonatal alta. Con respecto a la salud materna hay una frecuencia aumentada de complicaciones hemorrágicas tanto en el aborto, parto o cesárea.”
Dengue en embarazadas y en recién nacidos: Presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura (61).	Presentar los primeros casos documentados en el Huila en embarazadas y sus recién nacidos.	“(...) Por otro lado, la mayoría de las embarazadas se recuperan sin complicaciones pero la infección en el primer trimestre puede incrementar el riesgo de aborto y parto prematuro, 12,6% según algunos reportes.” “(...) El desarrollo del feto puede ser susceptible a las infecciones por el virus del dengue, especialmente durante el periodo crítico de organogénesis.4,14,15 La complicación más grave fue reportada durante el periparto con hemorragia severa y/o choque, principalmente en el caso de infecciones cercanas al término.” “(...) Por lo tanto, pueden nacer niños prematuros (16,1%) y de bajo peso (7%) u ocurrir muerte fetal y perinatal (4,6%).”
Dengue, presentación inusual en un lactante. Reporte de un caso (66).	Describir y analizar la presentación clínica, evolución y manejo de un caso de infección por dengue con manifestaciones clínicas inespecíficas en un lactante menor, que derivaron en síndrome de choque por dengue.	“(...) El shock por dengue ocurre en los niños pequeños y es precedido por la hipotensión e hipoxia persistentes que, de no resolverse, desencadenan la muerte.”
Dengue en un neonato (62).	No aplica	“(...) Durante la gestación, el dengue se ha asociado a parto prematuro y bajo peso al nacer, observados principalmente cuando la enfermedad ha sido sintomática o grave en la gestante.”
Dengue neonatal en el Perú: Reporte de un caso (63).	No aplica	“(...) Cuatro días antes de parto la madre acude al servicio de emergencia del Hospital de Apoyo de Iquitos por presentar fiebre de un día de evolución catalogado como cuadro febril indiferenciado, siendo dada de alta. Retorna al cuarto día por rotura prematura de membranas, afebril, se detectó oligohidramnios severo y sufrimiento fetal agudo. Se decide parto por cesárea de urgencia donde se detecta líquido serohemático libre en cavidad peritoneal y sangrado en napa de lecho y herida operatoria asociada con

		<i>plaquetopenia severa. Pasa a unidad de cuidados intensivos y a los dos días desarrolla falla orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada.”</i> • <i>“(…) Edad gestacional de 37 semanas por test de Capurro, con puntuación de APGAR de 4 al minuto y 8 a los 5 minutos, sin requerir maniobras de resucitación. Tuvo bajo peso al nacer con 2 235 gr. (...) Cursó asintomática durante los tres primeros días. Al cuarto día presenta ictericia y fiebre de 38 °C (...) recibe fototerapia y se diagnostica incompatibilidad ABO (madre grupo O+, recién nacida grupo A+) y síndrome de respuesta inflamatoria por probable foco infeccioso. (...) Al quinto día presenta hipoglicemia severa, continúa febril (38,4 °C) con episodios de escalofríos, piel eritematosa con acrocianosis, frialdad distal, inicia distensión abdominal con dolor a la palpación y hepatomegalia. (...) Se le observa muy irritable, rechaza la lactancia y presenta sangrado fácil en sitios de venopunción y punción capilar. Al sexto día presentó mayor distensión abdominal y la ecografía de abdomen reveló líquido libre en espacio intraabdominal y líquido libre en cavidad pleural derecha (Figura 1). El hemograma de control reveló leucopenia, incremento del hematocrito y plaquetopenia. (...) Al séptimo día la fiebre cede, pero persiste distensión abdominal e incremento de la hepatomegalia, mayor plaquetopenia, mayor hemoconcentración reflejada por el incremento del hematocrito y persiste leucopenia.”</i> • <i>“(…) autores recomiendan evitar procedimientos invasivos como cesáreas en pacientes con dengue grave por las complicaciones hemorrágicas presentadas (7). Algunos reportes discuten la dificultad para diferenciar dengue grave de preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP (anemia hemolítica, incremento de enzimas hepáticas y plaquetopenia); en estos casos son obligatorias las pruebas rápidas para diferenciar estos diagnósticos.”</i>
Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción (64).	Valorar la repercusión causada por el dengue serotipo 3 en el embarazo y producto de la concepción.	• <i>“(…) la infección vaginal (60 % vs 51,8 %), la anemia (50 % vs 50 %), la hipertensión arterial crónica (3,3 % vs 5,4 %), la preeclampsia (0 % vs 3,6 %) y la hipertensión arterial tardía (0 % vs 3,6 %) fueron en orden de frecuencia las patologías halladas para casos y controles respectivamente.”</i> • <i>“(…) la amenaza de parto pretérmino se observó en el 13,3 % del grupo con dengue contra el 3,6 % del que no enfermó, con diferencias altamente significativas entre ambos, seguido del sufrimiento fetal con un porcentaje de 10 para el grupo de riesgo, que está ausente en el otro grupo. La placenta durante el cuadro clínico de la enfermedad mostró aumento de su ecogenicidad y de su grosor (según detección por ultrasonido) en 2 casos en el grupo de riesgo para el 6,7%.”</i>

		• “(...) El parto distócico predominó en los casos con dengue con un incremento porcentual de 19 (33,3 % vs 14,3 %) (...) el análisis de riesgo mostró que el parto distócico fue alrededor de 3 veces más frecuente en las mujeres que sufrieron el dengue en el embarazo.” • “(...) El estado de salud de los recién nacidos muestra que el crecimiento intrauterino restringido o crecimiento intrauterino retardado (CIUR) fue más frecuente en los hijos de madres que sufrieron la infección del dengue.” • “(...) El crecimiento intrauterino restringido se presenta en el 4 % de los embarazos, por lo tanto la infección por el virus del dengue condicionó un incremento de este evento.” • “(...) el dengue serotipo 3 no produce grandes alteraciones que lo alejen del comportamiento de un embarazo normal, no obstante se producen algunos eventos relacionados con la amenaza de parto pretérmino y los daños placentarios que llevan al sufrimiento fetal y al parto distócico. Sobre el recién nacido la restricción de su crecimiento muestra una relación causal, se explica por la disfunción placentaria observada.” • “(...) causas de parto distócico tuvieron un comportamiento similar entre ambos grupos, excepto para el sufrimiento fetal que solo se presentó en el grupo de riesgo y con un porcentaje igual a 10.”
Características clínicas y epidemiológicas de gestantes con dengue internadas en un hospital de referencias, Paraguay (67).	Describir las características clínicas y epidemiológicas de gestantes con dengue internadas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central de Previsión Social de enero a junio del año 2018	• “(...) En relación al Dengue y Embarazo diversos estudios muestran que esta enfermedad vial predispone una serie de comorbilidades maternas y fetales, tales como aumento de hemorragias otros trastornos de crecimiento fetal o sufrimiento fetal, pero según los mismos no hay suficientes estudios que prueben tales afirmaciones.” • “(...) el síntoma más frecuente en nuestro trabajo fue la fiebre, seguida de síntomas inespecíficos aunque suponen más de la mitad de los datos clínicos encontrados.” • “(...) La mayoría de los pacientes fue diagnosticado en el 3er trimestre del embarazo.” • “(...) Con respecto a la clasificación clínica del dengue en sus 3 tipos, se encontró que la mayoría de las embarazadas tuvo como tipo de dengue más frecuente al dengue sin signos de alarma (...) Solamente una persona tuvo dengue grave en forma de sangrado importante por lo cual tuvo que ser asistida por médicos quirúrgicos progresando satisfactoriamente.”
Dengue perinatal: Reporte de caso (65).	Reportar un caso de dengue perinatal, como diagnóstico diferencial de sepsis neonatal, que debe	• “(...) Adicionalmente, la trombocitopenia y la extravasación de líquidos causados por el dengue pueden llevar a injuria de la circulación placentaria e hipoxia, con consecuencias para el feto como la restricción del crecimiento y la muerte fetal.”

	tenerse en cuenta en zonas endémicas.	
--	---------------------------------------	--

Prevención

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales (12).	Revisar los aspectos prácticos más relevantes del manejo clínico de los casos sospechosos o confirmados de dengue y de esta manera contribuir con la formación del equipo de salud a nivel nacional.	“(...) En lo que tiene que ver con las medidas preventivas hay información de que la N, N-diethyl-M-toluamida (DEET) en una concentración de hasta 20% es segura en su utilización convencional en esta población.”
Dengue en un neonato (62).	No aplica	“(...) La prevención del dengue se sustenta en dos pilares: inmunización, sin estudios ni indicaciones aun en población gestante; y el control vectorial, con eliminación adecuada de los residuos sólidos y la mejora de las prácticas de almacenamiento de agua, para evitar que los mosquitos hembras depositen sus huevos.”
Dengue neonatal en el Perú: Reporte de un caso (63).	No aplica	“(...) la revisión de bibliografía efectuada es consistente con la existencia de transmisión vertical de dengue, dependiendo del tiempo cuando se produce la infección materna, la gravedad de las manifestaciones en la madre y el tipo de parto. Posiblemente la cesárea contribuyó a la transmisión perinatal del virus dengue a la recién nacida. A partir de este caso se adoptó la política que toda gestante con sospecha de dengue se admitiera en el hospital para observación y manejo, a fin de prevenir casos fatales y la posibilidad de transmisión vertical.” “(...) en condiciones de un brote epidémico de dengue, las gestantes tienen mayor riesgo de desarrollar formas graves y hasta fatales, ello asociado, probablemente, a su estado transitorio de inmunosupresión (7,13). En estos casos se debe sospechar de dengue y proceder al diagnóstico con pruebas rápidas en el mismo sitio de atención.”
Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas (4)	No aplica	“(...) La vacuna 17D de virus vivo atenuado contra la FA, que ha servido de modelo para el desarrollo de vacunas contra dengue, tiene algunas contraindicaciones importantes: no se recomienda su administración a mayores de 65 años,

		<i>inmunosuprimidos o timectomizados, infantes hasta 9 meses y embarazadas."</i> • <i>"(...) Aún no existe una vacuna de actividad comprobada contra ZIKV en estudios preclínicos, ni un tratamiento de eficacia comprobada. Para el desarrollo de una vacuna se presentan varias opciones: - Vacunas inactivadas. Ya existe este tipo de vacunas para otras enfermedades producidas por flavivirus. Para ellas no existe contraindicación de uso en embarazadas o inmunocomprometidos, pero para el zika se necesitan estudios especiales."</i> • <i>"(...) Ha habido grandes avances en el desarrollo de vacunas. (...) En el caso del ZIKV, aún es limitado el conocimiento de los mecanismos de la infección y sus consecuencias a largo plazo, en adultos y en recién nacidos. Esas consecuencias clínicas, que son devastadoras, demandan el urgente desarrollo de vacunas y de otras medidas eficaces de prevención."</i>
Dengue perinatal: Reporte de caso (65).	Reportar un caso de dengue perinatal, como diagnóstico diferencial de sepsis neonatal, que debe tenerse en cuenta en zonas endémicas.	• <i>"(...) Uno de los enfoques para prevenir la infección por dengue es el control del vector que lo transmite. En el caso de dengue congénito, el objetivo principal sería evitar la infección materna, utilizando las mismas herramientas que en la población general. Esto incluye erradicar los posibles criaderos evitando tener agua estancada y usando insecticidas para disminuir la población del A. aegypti, entre otros."</i>

Mecanismo de Infección

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción (64).	Valorar la repercusión causada por el dengue serotipo 3 en el embarazo y producto de la concepción.	• <i>"La etiología del sufrimiento fetal pudiera estar relacionada con la disfunción placentaria que se produce durante la infección del virus del dengue 3, que al igual que en otras infecciones puede producir daño en los tejidos placentarios. (...) la infección por el virus del dengue es capaz de producir daño tisular en la placenta lo que la hace disfuncional y se traduce como sufrimiento fetal en el trabajo de parto. "</i>
Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas (4).	No aplica	• <i>"El ZIKV tiene un neurotropismo significativo. Puede infectar y anular células del SNC, las neuronas y las células gliales. Las células progenitoras neuronales parecen ser su objetivo principal, con deterioro de la neurogénesis, muerte celular y, en consecuencia, microcefalia en recién nacidos. La reducción del tamaño del cerebro estaría directamente asociada con el desarrollo defectuoso de la corteza cerebral."</i>

Chikungunya

Epidemiología de Chikungunya en Latinoamérica (binomio)

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Manifestaciones mucocutáneas atípicas por fiebre por el virus del chikungunya en neonatos y lactantes de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014 (16).	Describir los casos de fiebre causada por el virus del chikungunya en recién nacidos y lactantes con lesiones mucocutáneas atípicas	“(...) En la República Dominicana, se han documentado casos de transmisión neonatal, en 21 % de los cuales se presentaron manifestaciones atípicas; con respecto a las manifestaciones cutáneas, 45 % de los recién nacidos tuvo erupción, epidermólisis, descamación y dermatitis ampollosa.”
Chikungunya adquirida en Recién Nacidos. Reporte de caso (24).	Presentar el caso clínico de un recién nacido con Chikungunya a tener en cuenta en la actualidad cuando se presentan niños en este grupo etario con fiebre de inicio súbito y sin aparentes factores de riesgo materno para sepsis.	“(...) En un estudio presentado en República Dominicana en el 2014 sobre 79 casos se vio que 74 madres eran sintomáticas al momento del parto, 50% de estos niños desarrollaron una forma grave de CHIKV con una tasa de secuelas neurológicas de un 50%.”
Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas (4)	No Aplica	“(...) La infección por ZIKV durante el embarazo se asocia con miles de casos de microcefalia en Brasil y con altas tasas de síndrome de Guillain-Barré.” “(...) En 2016 se registró circulación de ZIKV por primera vez en la Argentina. (...) hasta la semana epidemiológica 47 de 2017 se registraron además 7 casos confirmados de síndrome congénito asociado a ZIKV (4 autóctonos y 3 importados).” “(...) Hasta 2010, la incidencia de casos de microcefalia en Brasil era $\approx 1.3/100.000$ nacidos vivos (depende de la consanguinidad). Entre 2010 y 2014 subió a 6/100 000, y en 2015 llegó a 117/100 000, aumentando 20 veces. Entre las

		<i>semanas epidemiológicas 32 de 2015 y 28 de 2017 se notificaron 14 558 casos de microcefalia sospechada en recién nacidos."</i>
Infección por chikunguña materno-fetal asociada con miocarditis neonatal (68).	No aplica	• <i>"(...) La transmisión vertical se ha definido como la aparición de signos clínicos de afectación neonatal. En los casos que se describen en este artículo se diagnosticó miocarditis por chikungunya, la cual resulta de la infección por un virus cardiotrópico seguido por la destrucción inflamatoria del miocardio."</i> • <i>"(...) La transmisión vertical en el 48,7% de las gestantes se asocia con enfermedad neonatal grave."</i> • <i>"(...) se ha descrito una prevalencia global de infecciones materno-fetales después de las 22 semanas de gestación del 0,25%. En contraste, durante el parto, la tasa de transmisión en madres con viremia alta es cercana al 50%, momento en que destaca el periodo intraparto como el momento crítico para transmisión al neonato."</i> • <i>"(...) Con la aparición de contracciones uterinas durante el parto, la tasa de transmisión vertical puede llegar a ser del 48,7%, en los recién nacidos expuestos al virus durante el parto. Este valor podría ser predictivo para transmisión confirmada. Se ha demostrado la presencia de IgG específica para chikunguña durante más de 6 meses en más del 50% de los recién nacidos infectados."</i>
Chikungunya and Neonatal Immunity: Fatal Vertically Transmitted Chikungunya Infection (69).	No Aplica	• <i>"(...) Durante la viremia intraparto, la tasa de transmisión vertical de chikungunya se notifica como 48,7%. Las madres que tienen una alta carga viral en la placenta son más propensas a transmitir el virus."</i> • <i>"(...) La acro necrosis se ha descrito previamente en el 75% de 56 lactantes infectados por chikungunya menores de 1 año de edad sin inestabilidad hemodinámica, y no se ha documentado en niños mayores"</i>.

Defectos congénitos

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Reporte de caso de transmisión vertical de la infección por virus chikungunya (70).	Presentar un caso de infección por virus chikungunya vertical y revisión de la literatura disponible	• <i>"(...) a los 5 días de vida consultó por fiebre, exantema de distribución central e ictericia de 1 día de evolución. Fue hospitalizada (...) con exámenes que mostraron una proteína C reactiva, un citoquímico de orina sin alteraciones y urocultivo negativo. Recibió tratamiento antibiótico (...), al sexto día de vida, presentó trombocitopenia con nadir de recuento plaquetario a los 7 días de vida, con tiempos de coagulación dentro de límites normales y elevación de transaminasa glutámico oxaloacética. Al octavo día de vida</i>

		presentó requerimientos de oxígeno suplementario sin evidencia de dificultad respiratoria, con radiografía de tórax normal y sin hallazgos patológicos a la auscultación cardiopulmonar (...) a la madre se le solicitó IgM para virus chikungunya la cual fue positiva a los 10 días de vida postnatal.”
Manifestaciones mucocutáneas atípicas por fiebre por el virus del chikungunya en neonatos y lactantes de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014 (16).	Describir los casos de fiebre causada por el virus del chikungunya en recién nacidos y lactantes con lesiones mucocutáneas atípicas	• “(...) Las lesiones atípicas debidas al chikungunya se caracterizaron por ser de inicio súbito después de la fiebre, y aparecieron como una zona violácea con ampollas para luego evolucionar a lesiones ulcerosas con bordes definidos, edema, eritema con necrosis progresiva y, ocasionalmente, con secreciones.” • “(...) Las úlceras se presentaron en cuero cabelludo, boca, genitales, glúteos, pliegue poplíteo, zona perianal y abdomen.” • “(...) En cinco casos se observó aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa con un promedio de 157,5 u/L.” • “(...) Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre en todos, erupción cutánea en 10 e irritabilidad en 8. En algunos casos se presentó diarrea, malestar general e inapetencia.”
Chikungunya adquirida en Recién Nacidos. Reporte de caso (24)	Presentar el caso clínico de un recién nacido con Chikungunya a tener en cuenta en la actualidad cuando se presentan niños en este grupo etario con fiebre de inicio súbito y sin aparentes factores de riesgo materno para sepsis.	• “(...) La madre refiere cuadro de 24 horas de evolución de fiebre y rash generalizado acompañado de irritabilidad transitoria sin otro dato, refiere buena ingesta del pecho materno, es evaluada (...) se decide su internación (...) Ingresa con el diagnóstico de Sepsis neonatal tardía probable, se inicia ampicilina más cefotaxima, se toman análisis de laboratorio al ingreso y llama la atención, leucopenia; se envió además serología para dengue que retorno negativa.” • “(...) El día 4 de la enfermedad, evoluciona hacia un deterioro progresivo con mayor hipoactividad rechazo alimentario y polipnea, se repiten los análisis laboratoriales y se constata persistencia de leucopenia (...) se aprecia un descenso en el valor de las plaquetas. No volvió a presentar fiebre, se amplía cobertura antibiótica.” • “(...) El día 5 de enfermedad presenta marcada dificultad respiratoria y se decide una intubación orotraqueal; posteriormente la remiten a un centro de mayor complejidad para cuidados intensivos con el diagnóstico de IRAG (Infección respiratoria aguda grave) – Sepsis grave – RNT AEG.” • “(...) Al ingreso a la (...) (UCIN), llama la atención al examen físico: edema bipalpebral, de manos y pies; se constata además hipoventilación de ambas bases pulmonares y hepatomegalia, se observó en la radiografía derrame pleural bilateral además de un infiltrado intersticio alveolar bilateral. (...) la madre refiere que una hija de 16 años se encuentra con fiebre, dolores articulares y rash de igual tiempo de evolución.”

		• “(...) Día 6 de enfermedad presenta fiebre nuevamente, además se constatan crisis convulsiva tónica generalizada por lo que inicia fenobarbital con lo que ceden las crisis. RN muy grave. Se realizó ecocardiografía que informa Hipertensión pulmonar moderada, insuficiencia tricúspide y aórtica leve. El Día 7 Paciente delicado, pero más estable, sin cambios en la clínica.” • “(...) Día 8 de enfermedad Rn estable, se descienden parámetros, en control laboratorio se constató mejoría en relación al recuento de glóbulos blancos, pero persiste plaquetopenia.” • “(...) Día 9 de enfermedad Rn estable en planes de retirar asistencia respiratoria mecánica.” • “(...) Día 10 de enfermedad se procede a extubación programada exitosa se constató reabsorción total del derrame, ya sin hepatomegalia, con mejoría a nivel de los recuentos de glóbulos blancos, no así en el de las plaquetas que se encontraban en descenso, completo 7 días de antibióticos, cultivos negativos, se recibe resultado de serología positiva para Chikungunya IgM, es contra referido a centro de origen donde presenta buena evolución, es dado de alta en el día 15 de enfermedad en buenas condiciones y con recuperación hematológica.”
Virus del Chikungunya (71).	No aplica	• “(...) En la mayoría de las infecciones que ocurren durante el embarazo el CHIKV no se transmite al feto y en estos casos es más probable durante el parto cuando existen rupturas placentarias (2). No existe evidencia disponible acerca de la transmisión de la enfermedad durante el período de lactancia.”
Infección por chikunguña materno-fetal asociada con miocarditis neonatal (68).	No aplica	• “(...) Con un amplio espectro de manifestaciones, la infección neonatal por chikunguña incluye anomalías del sistema nervioso, alteraciones hemorrágicas y manifestaciones cardíacas, con una alta tasa de morbilidad neonatal. Cuando existe afectación del sistema nervioso central, puede causar enfermedad grave con discapacidad a lo largo de toda la vida del recién nacido.”
Chikungunya and Neonatal Immunity: Fatal Vertically Transmitted Chikungunya Infection (69).	No aplica	• “(...) Los neonatos son más propensos a verse afectados cuanto más cerca del término la madre contrae la infección y pueden presentar una afectación multiorgánica grave y, con poca frecuencia, la muerte.” • “(...) En los recién nacidos infectados, los síntomas generalmente se desarrollan en los días 3-7 de la vida con fiebre, erupción cutánea y edema periférico.” • “(...) Ambos bebés manifestaron síntomas en el día 3 de la vida y describieron una historia natural similar de presión de perfusión reducida, acrocyanos que progresan a dígito

		<i>isquémicos, distensión abdominal, dificultad respiratoria y muerte.”</i> • <i>“(…) La presentación se complica posteriormente por convulsiones, síndrome hemorrágico, trastornos hemodinámicos, mostrados por ambos bebés, y disfunción miocárdica.”</i>
--	--	--

Complicaciones Perinatales

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Chikungunya adquirida en Recién Nacidos. Reporte de caso (24)	Presentar el caso clínico de un recién nacido con Chikungunya a tener en cuenta en la actualidad cuando se presentan niños en este grupo etario con fiebre de inicio súbito y sin aparentes factores de riesgo materno para sepsis.	• <i>“(…) el virus no se transmite al feto, aunque existen reportes de abortos espontáneos después de una infección en la madre durante los primeros meses de embarazo.”</i>
Virus del Chikungunya (71).	No aplica	• <i>“(…) La fiebre alta característico de la infección puede provocar contracciones uterinas o anomalías en la frecuencia cardíaca fetal resultando en parto espontáneo o inducido pretérmino (cesárea).”</i> • <i>“(…) En raras ocasiones, pueden ocurrir formas graves de la enfermedad con manifestaciones atípicas siendo los ancianos y población pediátrica (neonatos) más propensos a su desarrollo (13). Esto incluye complicaciones tales como enfermedades oculares (retinitis, uveítis), miocarditis, hepatitis, insuficiencia renal aguda, exantema ampolloso y enfermedades neuroinvasivos incluyendo meningoencefalitis, síndrome Guillain-Barré, parresias o parálisis.”</i>
Toxoplasmosis cerebral congénita e infección por el virus del Zika y del chikunguña: reporte de un caso (72).	No aplica	• <i>“(…) En la ultrasonografía realizada en la semana 23 de gestación, se observaron áreas ecogénicas densas en el parénquima cerebral periventricular del feto, con un índice de líquido amniótico normal y un hematoma extraplacentario.”</i> • <i>“(…) En la ultrasonografía de la semana 28 de gestación, se vio un crecimiento fetal asimétrico y disarmónico (percentil 22 para el peso fetal) y pérdida de tejido en la región fronto-parieto-temporal, ausencia de línea media a nivel frontal, presencia</i>

		de tálamos y pedúnculos cerebrales con fenómeno disruptivo, medidas craneanas por debajo del segundo percentil para la edad gestacional (microcefalia), con placenta implantada en el fondo uterino e índice de líquido amniótico normal. El mismo 18 de enero, se practicó amniocentesis ante un probable trastorno de la migración neuronal. El 21 de enero de 2016 se reportaron los resultados para toxoplasma (IgG positiva, IgM negativa), rubéola (IgG positiva, IgM negativa) y HIV (prueba de Elisa negativa). En el hemoleucograma de esa fecha, se reportaron 7,67 leucocitos por 10 ml, 70,7 % de neutrófilos, 21,0 % de linfocitos, y hemoglobina de 11,9 g/dl. No había registro de pruebas para toxoplasma antes del embarazo.” • “(...) El feto presentaba una cabeza pequeña en relación con el resto del cuerpo (microcráneo). Se le practicó ultrasonografía diagnóstica cerebral transfontanelar, en la cual se evidenció malformación del sistema nervioso central, defecto disruptivo, cráneo pequeño con relación al tamaño de la cara, fontanela anterior reducida, ausencia total del hemisferio cerebral izquierdo, pequeño remanente cortical occipital en el hemisferio derecho, y aumento a normal del hemisferio derecho con el ventrículo lateral comunicado con el espacio subaracnoideo periférico; no se observó hoz cerebral. También, se hizo una tomografía axial computadorizada en la que se observó una gran atrofia de ambos hemisferios cerebrales y disminución importante de su volumen; se logró apreciar, asimismo, algo de sustancia blanca con múltiples calcificaciones a su alrededor, y grandes higromas quísticos que ocupaban la mayoría de la bóveda craneana.”
Infección por chikunguña materno-fetal asociada con miocarditis neonatal (68).	No aplica	• “(...) Este evento se conoce como transmisión vertical del chikunguña, y ocurre durante brotes de la enfermedad, asociado a viremia significativa en la madre en el último trimestre. Durante este periodo, cerca del 50% de los neonatos puede presentar infección por chikunguña con cuadros severos y afectación en diferentes órganos vitales.” • “(...) la transmisión vertical se observa casi exclusivamente en el contexto de la viremia materna intraparto, que conduce a infección neonatal grave” • “ (...) Durante el inicio del embarazo, la infección es inusual; pero si ocurre, puede ser causa de abortos. Esta transmisión vertical se encuentra asociada a enfermedad neonatal grave y es relativamente poco frecuente.” • “(...) Cuando existe transmisión vertical, se encuentra una mayor tasa de bradiarritmias fetales y asfixia neonatal.”

Prevención

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Virus del Chikungunya (71).	No aplica	“(...) Actualmente no existe vacuna o tratamiento profiláctico para el CHIKV. Los esfuerzos de prevención de la infección y brotes se dirigen a controlar el vector y el uso de repelente, entre otras barreras físicas para evitar la picadura.”
Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas (4)	No aplica	“Vacunas inactivadas y de subunidades proteicas. Se consideran tradicionalmente las más seguras. La inactivación se obtiene por tratamiento con formaldehído, o irradiación, seguida de purificación. Las posibles desventajas son el alto costo de producción, las necesarias medidas de bioseguridad (nivel 3), y asegurar que todos los virus infecciosos han sido inactivados. - Vacunas vivas de virulencia atenuada. Se atenúa el virus por pasajes en placas con células humanas. La primera fue preparada a partir de una cepa CHIKV aislada en Tailandia y consistió en 18 pasajes sucesivos por placas con células pulmonares humanas, para generar así un virus atenuado. - Subunidades de proteínas recombinantes. El requerimiento de bioseguridad para la producción es menos estricto. Existen varias vacunas candidatas producidas con este enfoque, tales las compuestas de proteínas de la envoltura E1 y E2, con adyuvante, pero requieren múltiples dosis y la duración de la inmunidad que confieren en modelos animales es de corta duración. - Partículas semejantes al virus. Parecen ser más inmunogénicas que las vacunas inactivadas y que las de subunidades, y son igualmente seguras. - Vacunas de ADN. El empleo de plásmidos de ADN permite el desarrollo de vacunas múltiples. Estas vacunas tienen la ventaja de una alta capacidad de producción y estabilidad genética. Se necesita mayor información sobre seguridad y eficacia.” “CHIKV presenta características antigénicas bien conservadas, buena respuesta de anticuerpos, sin evidencia de reinfección, por lo que una sola vacuna podría proveer protección amplia. Por otra parte, los brotes epidémicos se presentan con periodos intermedios prolongados. Esto es en parte real, por la inmunidad general alcanzada en un brote, pero también se debe tener en cuenta que faltan métodos específicos de detección de virus o de anticuerpos que permitan asegurar el diagnóstico, sin lo cual es muy probable que casos de CHIKV se consideren DENV, ya que clínicamente ambas virosis son muy semejantes.

		<i>Todas estas condiciones hacen que sea difícil prever un lugar y periodo de alta incidencia para cumplir el requerimiento de fase III para el estudio de vacunas.”</i>
--	--	--

Zika

Epidemiología del Zika en Latinoamérica (binomio)

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
La llegada del virus zika a Venezuela y su posible huella en la salud materna-infantil (15).	No Aplica	• “(...) El Ministerio de Salud de Brasil, a finales del año 2015, la infección con ZIKV durante la gestación, se asocia con un incremento de neonatos con microcefalia. Hasta la semana epidemiológica 01 de 2016, se notificaron 3.530 casos de microcefalia, lo que significa un aumento con sospecha de infección por ZIKV, de los cuales se reportaron 46 defunciones.” • “(...) el binomio madre-feto puede ser afectado negativamente, siendo quizás lo más atemorizante los casos asintomáticos que pueden constituir 25% de las infectadas.”
Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas (4)	No aplica	• “(...) La infección por ZIKV durante el embarazo se asocia con miles de casos de microcefalia en Brasil y con altas tasas de síndrome de Guillain-Barré.” • “(...) En 2016 se registró circulación de ZIKV por primera vez en la Argentina. (...) hasta la semana epidemiológica 47 de 2017 se registraron además 7 casos confirmados de síndrome congénito asociado a ZIKV (4 autóctonos y 3 importados).” • “(...) Hasta 2010, la incidencia de casos de microcefalia en Brasil era $\approx 1.3/100.000$ nacidos vivos (depende de la consanguinidad). Entre 2010 y 2014 subió a $6/100\ 000$, y en 2015 llegó a $117/100\ 000$, aumentando 20 veces. Entre las semanas epidemiológicas 32 de 2015 y 28 de 2017 se notificaron 14 558 casos de microcefalia sospechada en recién nacidos.”
Infección del virus zika durante el embarazo (46)	No aplica	• “(...) En Costa Rica el primer caso autóctono se reportó en febrero del 2016, desde ese mismo año hasta febrero del 2017 se han reportado un total de 166 mujeres embarazadas infectadas y se han documentado 2 casos confirmados de infecciones congénitas con microcefalia, uno en San José y el otro en Puntarenas.”

Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal (14).	No aplica	“(...) Posteriormente se evidencia en Sur-América un incremento en la incidencia de microcefalia⁶. En Brasil hubo un aumento hasta de 20 veces en los casos para octubre de 2015, destacándose más de 4.000 casos sospechosos en el noreste del país en un período de seis meses. Se observó una asociación epidemiológica clara con Zika ya que se descartaron otras causas de microcefalia.”
Posible asociación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia - Brasil, 2015 (50).	No aplica	“(...) En octubre, el Ministerio de Seguridad confirmó un aumento de la prevalencia de microcefalia en el noreste de Brasil, en comparación con las estimaciones notificadas anteriormente (aproximadamente 0,5/10.000 nacimientos vivos).”
Síndrome congénito del virus del Zika en Brasil: una serie de casos de los primeros 1501 nacimientos vivos con una investigación completa (51).	No aplica	“(...) El pico de la epidemia de microcefalia se produjo en la última semana de noviembre de 2015, que es compatible con un pico de la epidemia de infección por el virus del Zika a finales de febrero y principios de marzo de 2015. Entre los 523 casos sospechosos con información, las tasas de mortalidad fueron de 97 por cada 1000 cuando las madres notificaron una erupción cutánea, y de 23 por 1000 cuando no hubo tal informe ($p < 0-0001$).” “(...) 583 (97%) de 602 casos definitivos o probables y 749 (83%) de 899 casos descartados fueron de la región noreste(<u>tabla 1</u>), donde se produce el 28% de todos los nacimientos en Brasil. Los nueve estados de esta región tenían casos definidos, muy o moderadamente probables.” “(...) Entre 319 casos definitivos o probables con información completa, 161 (50%) de 319 tenían microcefalia (< -2 puntuaciones Z) y antecedentes de erupción cutánea, y 277 (87%) de 319 tenía al menos uno de los dos síntomas.” “(...) Hasta 2014, se notificaron menos de 15 recién nacidos con microcefalia mensualmente en Brasil, un número que se multidescó por 100 en 100 y desde noviembre de 2015 hasta febrero de 2016.”
Epidemia del virus del Zika en mujeres embarazadas, República Dominicana, 2016-2017 (52).	- Describir las características de las mujeres embarazadas y los resultados del embarazo de las mujeres infectadas con el virus del Zika durante el brote de	“(...) La actual pandemia del virus del Zika comenzó en la Polinesia Francesa y en la isla de Yap, Estados Federados de Micronesia, en 2013 (<u>14,15</u>). Un brote explosivo comenzó en las Américas en 2014 con un grupo de casos reportados en Isla de Pascua, Chile(<u>16</u>), que finalmente se trasladó al noreste de Brasil, donde un gran número de casos ocurrieron durante el lapso de 1 año (<u>17,18</u>). Posteriormente, la epidemia avanzó al norte de América del Sur y a la cuenca del Caribe.”

	República Dominicana en 2016-2017, según un informe retrospectivo. - Proporcionar resultados infantiles para mujeres embarazadas infectadas con el virus del Zika durante el brote de República Dominicana en 2016-2017, según un informe retrospectivo. - Determinar los factores asociados con los resultados del parto y las implicaciones clínicas de los hallazgos para las mujeres embarazadas infectadas con el virus del Zika durante el brote de República Dominicana en 2016-2017, según un informe retrospectivo.	• “(...) A finales de abril de 2017, se habían notificado >5.000 casos (sospechosos y confirmados) en 28/32 provincias de los países (22).” • “(...) La tasa de pérdida fetal en las mujeres infectadas por el virus del Zika se estima en el 3%, y la tasa de defectos congénitos es del 4% al 8%, dependiendo del trimestre de la infección.”
Transmisión materno-fetal y resultados perinatales adversos en mujeres embarazadas infectadas con el virus Zika: estudio de cohorte prospectivo en la Guayana Francesa (53).	Estimar las tasas de transmisión materno-fetal del virus del Zika, los resultados adversos fetales / neonatales y las tasas subsiguientes de infecciones congénitas asintomáticas / sintomáticas por el virus del Zika hasta la primera semana de vida.	• “(...) La transmisión materno-fetal se documentó en el 26% (76/291) de fetos/recién nacidos con datos completos. Entre los fetos/recién nacidos positivos del virus del Zika, el 45% (34/76) no presentaba signos/complicaciones al nacer, el 20% (15/76) con signos moderados potencialmente relacionados con CZS, el 21% (16/76) con complicaciones graves compatibles con CZS y el 14% (11/76) con pérdida fetal.” • “(...) En los casos de una infección materna por el virus del Zika, aproximadamente una cuarta parte de los fetos se infectarán congénitamente, de los cuales un tercio tendrá complicaciones graves al nacer o pérdida fetal.” • “(...) El riesgo de síndrome congénito del virus del Zika (CZS) se estimó, al principio, superior al 40% en una cohorte de mujeres que desarrollaron infección por el virus del Zika sintomática durante el embarazo en Brasil,⁵ mientras que los datos más recientes del registro de embarazo de Zika de los Estados Unidos sugieren un riesgo global del 5% y hasta

		el 8% en los casos de infección materna en el primer trimestre.” • “(...) La epidemia del virus del Zika en la Guayana Francesa duró nueve meses, de enero a septiembre de 2016, con un total de 9790 casos sospechosos, que afectaron principalmente a la costa y a la parte occidental de la Guayana Francesa.” • “(...) fetos/recién nacidos con un laboratorio confirmaron la infección congénita por el virus del Zika presentada con ictericia más frecuente (19/76 (25%) v 20/215 (9%)), hipotonía (10/76 (13%) v 11/215 (5%)), hipertonía (5/76 (7%) v 3/215 (1%)) y disfunción de la deglución (4/76 (5%) v 1/215 (0,5%)).”
Lesiones progresivas del sistema nervioso central en fetos microcefálicos con presunto síndrome congénito del virus del Zika (54).	Describir el patrón y la progresión de las lesiones del sistema nervioso central (SNC) en fetos microcefálicos con sospecha de infección por el virus del Zika (ZIKV).	• “(...) De 60 casos de sospecha de microcefalia fetal relacionada con ZIKV observada durante el período de estudio, ocho fueron excluidos debido a la evidencia serológica de otras infecciones congénitas o marcadores cromosómicos de ultrasonido importantes. En los 52 fetos restantes, la microcefalia se diagnosticó entre 19 y 40 (mediana, 27.7; rango intercuartil, 23.4-32.0) semanas de gestación. Los principales hallazgos ecográficos fueron: ventriculomegalia (65,4% de los casos), calcificaciones cerebrales (44,2%) y anomalías de la fosa posterior (32,7%). El 9.6% presentó artrogriposis como un hallazgo asociado. La microcefalia fue un hallazgo aislado en cuatro casos (7,7%). Si bien la ventriculomegalia fue progresiva en el 41,2% de los casos con este hallazgo, la velocidad del aumento de la circunferencia de la cabeza disminuyó progresivamente en casi todos los casos. La enfermedad exantemática estaba presente en la mayoría (86.5%) de las mujeres, 67. 3% se presentan en el primer trimestre del embarazo. Se detectaron lesiones adicionales después del nacimiento en el 71,4% de los 35 casos con seguimiento neonatal.” • “(...) se incluyeron 60 casos de microcefalia entre julio de 2015 y febrero de 2016. Según los criterios de la OMS para el diagnóstico de microcefalia fetal relacionada con el ZIKV, 47/60 (78,3%) se clasificaron como casos confirmados y 5/60 (8,3%) como casos sospechosos. ; 8/60 (13.3%) fueron excluidos del estudio, debido al diagnóstico de otras causas conocidas de microcefalia (un caso presentó una prueba IgM positiva para citomegalovirus, uno para toxoplasmosis y tres para citomegalovirus y toxoplasmosis, dos casos fueron positivos para sífilis y un caso presentó marcadores cromosómicos de ultrasonido importantes.” • “(...) La microcefalia se diagnosticó entre 19 y 40 (mediana, 27,7; RIC, 23,4–32,0) semanas de gestación. La gran mayoría (86.5%) de las mujeres informaron signos / síntomas de una enfermedad exantemática durante el

		embarazo actual, 67.3% durante el primer trimestre y el resto en el segundo trimestre.” • “(...) la mayoría de las mediciones de HC eran normales entre 20 y 24 semanas de gestación; La microcefalia fetal se diagnosticó después de 24 semanas en el 75% de los casos.” • “(...) Hubo ventriculomegalia en 34 casos, 14 (41,2%) de los cuales mostraron un patrón progresivo. En estos casos, la ventriculomegalia se consideró leve (medición ventricular lateral <15 mm) en el segundo trimestre, pero se volvió severa (≥ 15 mm) en el tercer trimestre.” • “(...) Los datos de seguimiento estaban disponibles en 35 de los 52 fetos (67,3%) clasificados con microcefalia relacionada con ZIKV de acuerdo con los criterios de la OMS (...) De estos 35 recién nacidos, 25 (71.4%) presentaron hallazgos adicionales a los observados prenatalmente, mientras que seis (17.1%) mantuvieron solo sus hallazgos prenatales. Cuatro de los 35 (11,4%) nacieron muertos.”
La asociación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia en Brasil 2015–2017: un análisis observacional de más de 4 millones de nacimientos (55).	No aplica	• “(...) El noreste de Brasil ha sido la región más afectada, con 94% (IC 95% 90%-97%) del total de casos estimados. También hubo una considerable heterogeneidad en la incidencia dentro de la región noreste, con los estados costeros de Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas y Sergipe más afectados. Algunas zonas de la región Norte también experimentaron niveles de incidencia de Zika comparables a los de la región noreste, en particular el estado de Roraima.” • “(...) Las tasas de microcefalia inicialmente reportadas en estados del noreste de Brasil (hasta 56,7 por cada 10.000 nacimientos) no se han documentado en otros estados brasileños (5,5-14,5 por 10.000 nacimientos) ni en otros países a los que ZIKV se ha extendido desde entonces.” • “(...) Las mujeres infectadas con el virus del Zika al principio del embarazo fueron 17 veces (intervalo de confianza del 95% 3–369) más propensas a tener un hijo con microcefalia.” • “(...) Este análisis refina la base de evidencia de que la infección por ZIKV en el embarazo está asociada con un aumento aproximado de 15 a 75 veces en el riesgo de microcefalia.”
Asociación de hallazgos ecográficos prenatales con resultados neonatales adversos entre mujeres embarazadas	Determinar si los resultados del examen ecográfico prenatal están asociados con resultados neonatales anormales en	• “(...) Se ha estimado que la tasa de resultados perinatales anormales después de la infección materna por el virus del Zika oscila entre el 6% y el 55% en el caso de las infecciones adquiridas en el primer trimestre y del 3% al 29% en el caso de las infecciones adquiridas en el tercer trimestre.”

con infección por el virus del Zika en Brasil (56)	embarazos afectados por el virus del Zika.	
Lecciones aprendidas en el epicentro de la epidemia de zika congénita de Brasil: evidencia de 87 casos confirmados (57)	No aplica	“(...) Según el informe técnico de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / OMS, ha habido 2311 casos de síndrome congénito asociado con la infección por ZIKV en las Américas al 17 de noviembre del 17 de 2016. Brasil es, con mucho, el país más afectado, con 2143 casos (92.7% del total). Sin embargo, solo 417 (19,4%) de los casos brasileños notificados fueron confirmados por laboratorio mediante serología y/o reacción en cadena de la polimerasa.” “(...) Los 3 bebés con parálisis del diafragma desarrollaron insuficiencia respiratoria progresiva y murieron en los días de vida 2, 10 y 86. Los 84 bebés sobrevivientes pudieron alimentarse cuando fueron dados de alta, la mayoría de ellos con lactancia materna exclusiva o mixta.”

Defectos congénitos

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
La llegada del virus zika a Venezuela y su posible huella en la salud materna-infantil (15).	No Aplica	“(...) defectos fetales como microcefalia con ventriculomegalia uni o bilateral, calcificaciones cerebrales, además de cataratas, calcificaciones intraoculares y algunos casos de artrogriposis.”
Características de la estructura molecular de las proteínas E del virus del Zika y E1 del virus de la rubéola y posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones	Comparar las estructuras moleculares de la proteína de envoltura E del virus del Zika (E-ZIKV) y de la E1 del virus de la rubéola (E1-RV), y plantear posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso asociadas con el ZIKV.	“(...) El reconocimiento de la asociación del ZIKV con una infección congénita grave, caracterizada por muertes fetales, microcefalia fetal y neonatal, calcificaciones, atrofia, dilatación ventricular, hipoplasia de estructuras cerebrales, lesiones retinianas y anomalías músculo-esqueléticas, así como con el síndrome de Guillain-Barré en el adulto (2-4), refuerza los indicios clínicos del neurotropismo del ZIKV y la relación directa de la infección con anomalías del sistema nervioso central en fetos y neonatos, y con el síndrome de Guillain-Barré en adultos (2-5).”

del sistema nervioso (30).		
Imágenes seriales de la cabeza y el cerebro de 17 fetos con infección confirmada por el virus del Zika en Colombia, América del Sur (58).	Evaluar los resultados de la ecografía fetal y las imágenes de resonancia magnética en una serie de mujeres embarazadas con infección confirmada por el virus del Zika para evaluar los signos del síndrome de Zika congénito con respecto al momento de la infección.	“(...) puede causar secuelas neurológicas significativas y defectos congénitos en bebés infectados a través de la transmisión materno-fetal (6, 7). La infección por el virus del Zika congénito se asocia con anomalías cerebrales fetales, incluida la microcefalia (7, 8). Informes anteriores han demostrado que estas anomalías, incluyendo microcefalia, ventriculomegalia, anomalías del cuerpo calloso, anomalías migratorias corticales y calcificaciones intracraneales, pueden detectarse por ultrasonido prenatal.”
Lesiones progresivas del sistema nervioso central en fetos microcefálicos con presunto síndrome congénito del virus del Zika (54)	Describir el patrón y la progresión de las lesiones del sistema nervioso central (SNC) en fetos microcefálicos con sospecha de infección por el virus del Zika (ZIKV).	“(...) Sesenta casos de microcefalia se incluyeron inicialmente entre julio de 2015 y febrero de 2016. De acuerdo con los criterios de la OMS para el diagnóstico de la microcefalia fetal relacionada con el ZIKV, 47/60 (78,3%).” “(...) Cuatro de los 35 (11,4%) nacieron muertos. Las principales anomalías adicionales encontradas después del nacimiento fueron: foramen ovale de patente en 16/35 (45,7%) casos, calcificaciones cerebrales en nueve (25,7%), conducto arterial patentado en siete (20%), ventriculomegalia en cinco (14,3%), discrepancia en la longitud de la pierna en cuatro (11,4%), hallazgos oftalmológicos en cuatro (11,4%), disgenesia cuerpo callosal en dos (5,7%) y artrobruteoposis en tres (8,6%).” “(...) Además de la microcefalia, se detectaron otras lesiones, incluyendo una alta tasa de ventriculomegalia (65,4%), calcificaciones cerebrales (44,2%) y las anomalías posteriores de la fosa (32,7%). El aumento de la ventriculomegalia durante el embarazo fue frecuente (26,9% de los casos). Este hecho, junto con el aumento lento de HC (Figura 1) sugiere atrofia cerebral progresiva y deterioro de la migración neuronal.”
Descripción de 13 bebés nacidos entre octubre de 2015 y enero de 2016 con infección congénita por el virus del Zika	No aplica	“(...) La infección congénita por el virus del Zika puede causar microcefalia y anomalías cerebrales graves.” “(...) Disminución de la tasa de crecimiento de la cabeza postnatalmente en estos lactantes fue acompañado por disfunción neurológica significativa, incluyendo hipertonia y hemiparesia, discinesia/distonia, disfagia, epilepsia, y la persistencia de reflejos primitivos.” “(...) a pesar de la ausencia de microcefalia al nacer, los 13 lactantes de este informe con evidencia de laboratorio de

sin microcefalia al nacer – Brasil (59)		<i>infección por el virus del Zika presentaron anomalías cerebrales asociadas con el síndrome de Zika congénito, incluyendo la ventriculomegalia y la disminución del volumen cerebral, malformaciones corticales y calcificaciones subcorticales, lo que subraya la importancia de la neuroimagen al evaluar a estos lactantes.”</i> • <i>“(…) La desproporción craneofacial se observó en seis lactantes; tres tenían la piel redundante en el cuero cabelludo al nacer. Tres bebés tenían displasia de cadera, incluyendo un bebé con artrobrosoptosis que tenía caderas dislocadas bilaterales.”</i> • <i>“(…) La disfagia se encontró en la evaluación clínica en 10 de 13 bebés. Siete bebés tenían un diagnóstico de epilepsia. Cinco bebés tuvieron cierto grado de irritabilidad, que mejoró a los 4 meses de edad. Tres de cada 13 bebés tenían anomalías coriorretinianas. Todos los bebés tenían algún grado de hipertonía; 12 de 13 tenían signos piramidales y extrapiramidales con movimiento distónico.”</i>
Infección por virus Zika en el embarazo y el recién nacido (60)	No aplica	• <i>“(…) En el 75% de las madres cuyos fetos presentaron microcefalia la infección sintomática se observó en los dos primeros trimestres del embarazo, en la ecografía se observaron calcificaciones cerebrales en los ganglios de la base y periventriculares, atrofia cortical y dilatación ventricular. En un tercio se observa alteración de la migración neuronal (paquigiria o lisencefalia).”</i> • <i>“(…) Se considerará de forma operativa como microcefalia cuando la medida del perímetro cefálico este por debajo de -2 desvíos estándar a las 24 horas postparto, según referencias estandarizadas de acuerdo a edad gestacional y sexo como recomienda la OMS y OPS. Un valor de circunferencia craneana menor a 3 DE permite identificar con mayor certeza los recién nacidos con riesgo de desarrollo neurológico alterado” (…)</i> <i>“En el examen neurológico de los recién nacidos afectados se puede observar hipertonía en el 40%; hiperreflexia en un 20%, 15% pie equinovaro y artrogriposis, 10% convulsiones.”</i> • <i>“(…) Se observan alteraciones en la mácula, pérdida de reflejo en la fovea, atrofia retiniana y manchas pigmentarias en la macula. Las alteraciones oftalmológicas más comunes son las manchas pigmentarias focales en la retina, atrofia coriorretiniana e hipoplasia del nervio óptico.”</i>
Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal (14).	No aplica	• <i>“(…) Con el seguimiento de los nuevos casos, se ha descubierto que la infección por el VZ no sólo se asocia a microcefalia, sino también a anomalías cerebrales graves y a compromiso fuera del SNC, convirtiéndose en el llamado síndrome de Zika congénito.”</i>

		“(...) Si la infección por el VZ ocurre en los estadios finales del embarazo, puede tener una presentación diferente como retardo mental, sordera neurosensorial y/o lesiones oftalmológicas, incluso enfermedades fetales.”
Posible asociación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia - Brasil, 2015 (50).	No aplica	“(...) Veinticinco (74%) los lactantes tenían microcefalia grave (circunferencia de la cabeza >3 SD por debajo de la media para la edad gestacional). Las tomografías computarizadas y las ecografías craneales transfontanelar mostraron un patrón consistente de calcificaciones cerebrales generalizadas, principalmente en las áreas periventricular, parénquima y talámica, y en los ganglios basales, y se asoció en aproximadamente un tercio de los casos con evidencia de anomalías de migración celular (por ejemplo, lissencefalia, paquigria). También se notificó con frecuencia agrandamiento ventricular secundario a atrofia cortical/subcortical. Piel excesiva y redundante del cuero cabelludo, reportada en 11 (31%) casos, también sugiere lesión cerebral intrauterina aguda, indicando y detener en el crecimiento cerebral, pero no en el crecimiento de la piel del cuero cabelludo. Cuatro (11%) los lactantes tenían artrurobrosis (contracturas congénitas), indicativos de afectación del sistema nervioso central o periférico.”
Síndrome congénito del virus del Zika en Brasil: una serie de casos de los primeros 1501 nacimientos vivos con una investigación completa (51).	No aplica	“(...) Entre los embarazos afectados por el virus del Zika, algunos fetos tendrán anomalías cerebrales y microcefalia, otros tendrán anomalías con el tamaño normal de la cabeza y presumiblemente otros no se verán afectados.”
Transmisión materno-fetal y resultados perinatales adversos en mujeres embarazadas infectadas con el virus Zika: estudio de cohorte prospectivo en la Guayana Francesa (53).	Estimar las tasas de transmisión materno-fetal del virus del Zika, los resultados adversos fetales / neonatales y las tasas subsiguientes de infecciones congénitas / sintomáticas por el virus del Zika hasta la primera semana de vida.	“(...) el síntoma clínico más común notificado fue la ictericia, y los neonatos con un laboratorio confirmaron que la infección por el virus del Zika tenía una elevación moderada de la aspartato aminotransferasa. Aunque inicialmente se creyó que el virus del Zika no está asociado con manifestaciones sistémicas, anemia leve, colestasis, y una elevación moderada de la aspartato aminotransferasa se han descrito previamente en fetos infectados. 26 Además, se ha descrito una hepatitis transitoria, con resolución espontánea a los 4 meses de edad, en un recién nacido infectado con periparto en la Polinesia Francesa.” “(...) Observamos un deterioro neurológico más frecuente (hipotonía, hipertonia y disfunción de la deglución) entre fetos/recién nacidos con un laboratorio confirmado

		<i>infección congénita por el virus del Zika que en aquellos que dieron negativo. La disfunción del tronco cerebral, manifestada por la ausencia de succión y deglución, también ha sido descrita por otros,²⁸ incluso en recién nacidos sin microcefalia o anomalías radiológicas cerebrales graves. ²⁹ Así pues, los recién nacidos de madres expuestas al virus del Zika durante su embarazo deben ser examinados sistemáticamente para detectar disfagias y otras deficiencias neurológicas sutiles, incluso en ausencia de hallazgos de neuroimagen.”</i>
Lesiones progresivas del sistema nervioso central en fetos microcefálicos con presunto síndrome congénito del virus del Zika (54).	Describir el patrón y la progresión de las lesiones del sistema nervioso central (SNC) en fetos microcefálicos con sospecha de infección por el virus del Zika (ZIKV).	• “(...) Las infecciones congénitas son una de las principales causas de microcefalia. Recientemente, la infección por el virus Zika (ZIKV) durante el embarazo se informó como una causa.” • “(...) Las principales anomalías adicionales encontradas después del nacimiento fueron: foramen oval permeable en 16/35 (45,7%) casos, calcificaciones cerebrales en nueve (25,7%), conducto arterioso permeable en siete (20%), ventriculomegalia en cinco (14,3%), discrepancia en la longitud de la pierna en cuatro (11.4%), hallazgos oftalmológicos en cuatro (11.4%), disgenesia del cuerpo calloso en dos (5.7%) y artrogriposis en tres (8.6%).”
La asociación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia en Brasil 2015–2017: un análisis observacional de más de 4 millones de nacimientos (55)	No aplica	• “(...) Este estudio refuerza la evidencia de que la infección congénita por ZIKV, particularmente en los primeros 2 trimestres del embarazo, se asocia con microcefalia y con menos frecuencia con otros defectos congénitos.” • “(...) encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el Zika y la polidactilia, hipospadias, deformidades de los pies, hidrocefalia, y un grupo más grande de ojos, cabeza y cuello, y defectos cerebrales. Además, los defectos congénitos musculoesqueléticos también fueron significativos en el análisis de MM.”
Asociación de hallazgos ecográficos prenatales con resultados neonatales adversos entre mujeres embarazadas con infección por el virus del	Determinar si los resultados del examen ecográfico prenatal están asociados con resultados neonatales anormales en embarazos afectados por el virus del Zika.	• “Aunque la microcefalia fue uno de los defectos congénitos inicialmente asociados con el virus congénito del Zika, se han identificado anomalías cerebrales adicionales en su ausencia.” • “Había 41 de 91 neonatos (45%) con resultados anormales en el examen neonatal. Los hallazgos anormales más frecuentes en el examen neonatal fueron hipertensión (n a 12), convulsiones (n a 8), hipotonía (n a 6), microcefalia (n a 6), contracturas congénitas (n x 3) y características dismórficas (n a 3). De los 64 bebés que se sometieron a un examen ocular financiado, 8 (13%) se encontró que tenían hallazgos oftalmológicos consistentes con el síndrome de

Zika en Brasil (56)		Zika congénito. Tres de los 27 neonatos tuvieron pérdida auditiva cuando se les hizo una prueba de audición."
Lecciones aprendidas en el epicentro de la epidemia de zika congénita de Brasil: evidencia de 87 casos confirmados (57).	No aplica	• "(...) Todos los lactantes exhibieron una desproporción craneofacial, y los principales síntomas clínicos fueron espasticidad e irritabilidad. Algunos bebés con microcefalia severa exhibieron piel del cuero cabelludo redundante y anulación de los huesos, especialmente en la región occipital, configurando un occipital puntiagudo. Solo 3 bebés desarrollaron convulsiones durante su hospitalización de nacimiento. Dieciocho lactantes (21%) tenían artrogriposis, que se caracterizó por contracturas articulares aisladas o múltiples. Tres niños también presentaron parálisis diafragmática unilateral." • "(...) Se realizaron ecografías de la cabeza en 30 niños. Las calcificaciones cerebrales y el agrandamiento ventricular fueron los hallazgos más comunes." • "(...) la hipogyración cortical y la hipoplasia del cerebelo se encontraron con mayor frecuencia en la tomografía computarizada de la cabeza que las ecografías." • "(...) Se realizaron evaluaciones oftalmológicas en 82 (94%) lactantes. Se observaron hallazgos anormales en 33 (40,2%) pacientes, y 19 de estos 33 (57%) tenían hallazgos bilaterales. Los hallazgos más comunes fueron lesiones maculares en 29 (88%) y anomalías del nervio óptico en 4 (12%). Los hallazgos maculares incluyeron manchas pigmentarias focales en 12 pacientes y lesiones atróficas coriorretinianas en 13; 3 niños tenían ambos. El coloboma macular estuvo presente en 5 lactantes." • "(...) Setenta y un (82%) lactantes tenían microcefalia severa. Los lactantes pequeños para la edad gestacional tuvieron una puntuación HC Z significativamente más baja en comparación con los lactantes adecuados para la edad gestacional, lo que sugiere que el ZIKV afecta el crecimiento fetal, un patrón similar a otras infecciones virales congénitas." • "(...) Los 2 hallazgos más importantes en las tomografías computarizadas de la cabeza en nuestra serie fueron calcificaciones cerebrales (99%) y ventriculomegalia (94%)." • "(...) En nuestro estudio, se encontró hipogyración cortical global en el 82% de las tomografías computarizadas de la cabeza, y en 18 (22%) se observó lisencefalia, el trastorno más grave de la migración neuronal. Esto sugiere que la inflexión del ZIKV es responsable de la destrucción del cerebro fetal, así como de la interrupción en el desarrollo del cerebro."

		• “(...) Algunos estudios han asociado la infección por ZIKV con anomalías del desarrollo, como artrogriposis y microftalmia.” • “(...) Dieciocho bebés (21%) en nuestra serie tenían malformaciones asociadas, manifestadas como artrogriposis que involucra > 1 contracturas articulares de miembros superiores e inferiores, pie zambo y contractura de flexión de rodilla. Además, 3 de los 18 bebés con artrogriposis también tenían parálisis diafragmática derecha unilateral. Los 3 desarrollaron insuficiencia respiratoria progresiva y murieron.” • “(...) Se encontraron anomalías oftalmológicas en el 38% de los bebés evaluados, de acuerdo con Ventura et al., Quienes encontraron que 14 (58%) de los casos confirmados de CZS tenían hallazgos visuales anormales [25]. Esos autores comentaron que la afectación ocular fue significativamente más común en bebés nacidos de madres infectadas durante el primer trimestre y en bebés con HC más pequeña.”
--	--	--

Complicaciones Perinatales

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
La llegada del virus zika a Venezuela y su posible huella en la salud materna (15)	No Aplica	• “(...) en razón de que hay transmisión transplacentaria se ha descrito aumento en la incidencia de aborto y óbito fetal.” • “(...) Actualmente, se investiga su relación con partos pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).”
Toxoplasmosis cerebral congénita e infección por el virus del Zika y del chikunguña: reporte de un caso (72)	No aplica	• “(...) En la ultrasonografía realizada en la semana 23 de gestación, se observaron áreas ecogénicas densas en el parénquima cerebral periventricular del feto, con un índice de líquido amniótico normal y un hematoma extraplacentario.” • “(...) En la ultrasonografía de la semana 28 de gestación, se vio un crecimiento fetal asimétrico y disarmonico (percentil 22 para el peso fetal) y pérdida de tejido en la región fronto-parieto-temporal, ausencia de línea media a nivel frontal, presencia de tálamos y pedúnculos cerebrales con fenómeno disruptivo, medidas craneanas por debajo del segundo percentil para la edad gestacional (microcefalia), con placenta implantada en el fondo uterino e índice de líquido amniótico normal. El mismo 18 de enero, se practicó amniocentesis ante un probable

		trastorno de la migración neuronal. El 21 de enero de 2016 se reportaron los resultados para toxoplasma (IgG positiva, IgM negativa), rubéola (IgG positiva, IgM negativa) y HIV (prueba de Elisa negativa). En el hemoleucograma de esa fecha, se reportaron 7,67 leucocitos por 10 ml, 70,7 % de neutrófilos, 21,0 % de linfocitos, y hemoglobina de 11,9 g/dl. No había registro de pruebas para toxoplasma antes del embarazo.” • “(...) El feto presentaba una cabeza pequeña en relación con el resto del cuerpo (microcráneo). Se le practicó ultrasonografía diagnóstica cerebral transfontanelar, en la cual se evidenció malformación del sistema nervioso central, defecto disruptivo, cráneo pequeño con relación al tamaño de la cara, fontanela anterior reducida, ausencia total del hemisferio cerebral izquierdo, pequeño remanente cortical al occipital en el hemisferio derecho, y aumento anormal del hemisferio derecho con el ventrículo lateral comunicado con el espacio subaracnoideo periférico; no se observó hoz cerebral. También, se hizo una tomografía axial computadorizada en la que se observó una gran atrofia de ambos hemisferios cerebrales y disminución importante de su volumen; se logró apreciar, asimismo, algo de sustancia blanca con múltiples calcificaciones a su alrededor, y grandes higromas quísticos que ocupaban la mayoría de la bóveda craneana.”
Infección por virus Zika en el embarazo y el recién nacido (60).	No aplica	• “(...) En una revisión de 257 casos de infección probable en embarazadas 151 (59%) eran compatibles con la enfermedad y se confirmó Zika en nueve de ellos, ninguno necesitó hospitalización. En todos los casos se observó erupción máculo papular. Seis mujeres informaron síntomas en el primer trimestre, en estos hubo dos abortos espontáneos identificándose el virus en el material fetal. Hubo dos interrupciones voluntarias del embarazo; en una de ellas la resonancia magnética nuclear demostró atrofia cerebral y se aisló virus Zika en líquido amniótico obtenido por amniocentesis. En una finalizó el embarazo, obteniéndose un recién nacido con microcefalia. Los tres casos con síntomas en el segundo trimestre finalizaron el embarazo con recién nacidos vivos sanos. Hasta marzo de 2016 en 162 casos asintomáticos no se reportó transmisión fetal.” • “(...) La infección intrauterina por virus Zika produce muerte fetal, restricción del crecimiento intrauterino, oligoamnios, alteraciones en el estudio Doppler, microcefalia, y calcificaciones cerebrales.” • “(...) La microcefalia se asocia a infección por Zika sintomática en el primer y segundo trimestre del embarazo.”

		• “(...) Se recomienda un examen detallado de la anatomía fetal por ecografía obstétrica. Debe prestarse atención a los valores de circunferencia cefálica para determinar si estamos frente a una microcefalia(20,21). Es importante conocer que un elevado número de casos de microcefalia con diagnóstico intrauterino no se confirman al nacimiento. Cuando la circunferencia craneana es menor a menos 3 DE solo el 60% se confirma al nacimiento. La precaución y el seguimiento con ecografía cada 3 a 4 semanas es una aproximación adecuada. La realización de RNM intrauterina puede aportar nuevos datos sobre malformaciones encefálicas en el 65,4% de los casos. En 18,4% de los casos se observan alteraciones en la RMN con una ecografía normal. En 30% de los casos la RMN aporta datos que conducen a un cambio de conducta terapéutica.”
Infección del virus zika durante el embarazo (49).	No aplica	• “(...) Sin embargo, durante los dos primeros trimestres del embarazo es cuando se presenta el mayor riesgo de secuelas severas en el producto.” • “(...) Las anomalías van desde restricción en el crecimiento intrauterino hasta severas secuelas sobre el sistema nervioso central. Según estudios los hallazgos más frecuentemente encontrados son ventriculomegalia, microcefalia y calcificaciones intracraneales.”
Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal (14).	No aplica	• “(...) El VZ se ha asociado con muerte fetal, síndrome de Zika congénito y trastornos neurológicos como el síndrome de Guillain Barré.” • “(...) La asociación entre Zika y anomalías fetales ha requerido de estudios rigurosos y la evidencia actual sugiere que al igual que CMV, el VZ puede haber desarrollado distintas formas para superar la defensa trofoblástica, con una predilección única para atacar el tejido neuronal del feto, causando anomalías en el neuro-desarrollo.” • “(...) Si la infección ocurre entre el primer y el final del segundo trimestre, puede desencadenar alteraciones en el proceso de formación fetal; sin embargo, el período más crítico para la presencia de microcefalia es el primer trimestre. In útero, adicional a las malformaciones en el SNC, se puede evidenciar restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), muerte fetal o imágenes anormales en ultrasonografía.”
Epidemia del virus del Zika en mujeres embarazadas, República Dominicana, 2016-2017 (52).	• Describir las características de las mujeres embarazadas y los resultados del embarazo de las mujeres infectadas	• “(...) cuando se adquiere durante el embarazo, la infección se ha relacionado con la microcefalia fetal, el retraso del crecimiento intrauterino y las anomalías oftalmológicas en el bebé (9-12). Hay evidencia de que las anomalías neurológicas fetales son más graves cuando la infección ocurre al principio del embarazo, durante el desarrollo embriológico del sistema nervioso central.”

	con el virus del Zika durante el brote de República Dominicana en 2016-2017, según un informe retrospectivo. • Proporcionar resultados infantiles para mujeres embarazadas infectadas con el virus del Zika durante el brote de República Dominicana en 2016-2017, según un informe retrospectivo. • Determinar los factores asociados con los resultados del parto y las implicaciones clínicas de los hallazgos para las mujeres embarazadas infectadas con el virus del Zika durante el brote de República Dominicana en 2016-2017, según un informe retrospectivo.	• “(...) En el análisis crudo, las probabilidades de pérdida fetal aumentaron entre las mujeres con diagnóstico confirmado de Zika, las que se infectaron en el primer trimestre y las que tenían fiebre en el momento de la infección. Las probabilidades de parto prematuro también aumentaron en mujeres con fiebre en el momento de la infección. En los análisis ajustados multivariantes, las mujeres infectadas con el virus del Zika durante el primer trimestre eran más propensas a tener una pérdida fetal temprana (relación de probabilidades ajustada 5.9, IC del 95% 3.5–10.0) que el nacimiento a término, controlando la edad materna y la fiebre de los síntomas de la infección.” • “(...) Un total de 718 (91%) nacidos vivos, 24 (3%) terminó en IUFD, y 46 (6%) terminó en aborto espontáneo. Entre los nacimientos vivos, el peso medio del nacimiento fue de 3.175 g (IQR 2.722–3.402 g), y el 11% (78/718) nacieron prematuramente. En la mayoría de los nacimientos prematuros (72%), la madre adquirió la infección por el virus del Zika en el segundo o tercer trimestre.” • “(...) Rash y artralgia también fueron los síntomas más frecuentes en una cohorte de mujeres embarazadas con infección confirmada por el virus del Zika en Río de Janeiro, Brasil (27). El tipo de exantema más comúnmente descrito en nuestro estudio y otros fue erupción maculopapular (28). Del mismo modo, la erupción cutánea y la artralgia fueron los signos más frecuentes durante el brote del virus del Zika en la isla de Yap.”
Lesiones progresivas del sistema nervioso central en fetos microcefálicos con presunto síndrome congénito del virus del Zika (54)	Describir el patrón y la progresión de las lesiones del sistema nervioso central (SNC) en fetos microcefálicos con sospecha de infección por el virus del Zika (ZIKV).	• “(...) La mayoría de los casos de síndrome congénito por ZIKV tienen otros hallazgos ecográficos además de la microcefalia. Las anomalías del SNC relacionadas con el ZIKV se presentan principalmente como lesiones progresivas del SNC y una tasa de crecimiento más lenta de la cabeza fetal, y esto parece ser evidente solo a fines del segundo trimestre, incluso cuando ocurre una infección materna en el primer trimestre. Otros hallazgos ecográficos, como ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales y lesiones de destrucción de fosa posterior, también son comunes en este síndrome congénito.” • “(...) En un informe preliminar de una cohorte en Río de Janeiro, 72 mujeres embarazadas con diagnóstico de ZIKV en sangre, orina o ambas fueron seguidas para describir las manifestaciones clínicas en las madres y las repercusiones de

		la infección aguda por ZIKV en los fetos. Las anomalías fetales se detectaron mediante ecografía en 12/42 (29%) mujeres con ZIKV positivo, pero en ninguna de las 16 mujeres con ZIKV negativo. El informe describió anomalías fetales incluso cuando se produjo infección materna en el segundo o tercer trimestre.” • “(...) Según la OMS, el 80% de los casos de infección por ZIKV son asintomáticos 1 . Sin embargo, en nuestro estudio, la mayoría de las mujeres (86.5%) informaron antecedentes de enfermedad exantemática, 73.1% con prurito y alrededor del 45% con dolor de cabeza, artralgia y fiebre.” • “(...) Además de la microcefalia, se detectaron varias otras lesiones, incluida una alta tasa de ventriculomegalia (65.4%), calcificaciones cerebrales (44.2%) y anomalías de la fosa posterior (32.7%). El aumento de la ventriculomegalia durante el embarazo fue frecuente (26,9% de los casos).” • “(...) En casos de síndrome congénito por ZIKV, detectamos el desarrollo normal del parénquima cerebral hasta las 24 semanas. Después de este punto, observamos un crecimiento lento de HC, asimetría entre la circunferencia abdominal y la cabeza, exceso de piel en los pliegues nucales y frontales, destrucción de la megacisterna magna y el vermis cerebeloso, oclusión de la fontanela y lesiones posteriores de la fosa con hipoplasia cerebelosa (Dandy – Walker- como lesiones). Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren una destrucción cerebral tardía y progresiva durante el embarazo, a pesar de que la infección probablemente ocurrió en el primer trimestre en la mayoría de los casos.”
Asociación de hallazgos ecográficos prenatales con resultados neonatales adversos entre mujeres embarazadas con infección por el virus del Zika en Brasil (56)	Determinar si los resultados del examen ecográfico prenatal están asociados con resultados neonatales anormales en embarazos afectados por el virus del Zika.	• “(...) Las anomalías más frecuentes asociadas al Zika fueron las anomalías del SNC (10 de 92 fetos [11%]), incluyendo microcefalia, calcificaciones y ventriculomegalia. También se encontraron anomalías anormales de la arteria umbilical y del Doppler de MCA en 5 (5%) y 16 (17%) fetos, respectivamente, y a veces eran transitorios. Hubo 26 fetos con un hallazgo ultrasonográfico aislado de importancia desconocida. Todos los casos con un resultado anormal asociado a Zika en la ecografía tuvieron al menos 1 hallazgo ultrasonográfico sin asociación previa con la infección por Zika, con mayor frecuencia mediciones Doppler anormales.” • “(...) Los hallazgos ultrasonográficos específicos asociados con el resultado neonatal adverso incluyen anomalías del SNC, calcificaciones cerebrales, ventriculomegalia, restricción del crecimiento fetal y mediciones anormales de Doppler de MCA.” • “(...) De los 92 díadas madre-neonatos, 45 neonatos (49%) tuvo un resultado neonatal adverso (Table 2 en el Suplemento). Hubo 2 muertes perinatales. Una muerte fetal ocurrió a las 36 semanas de gestación.”

		• “(...) El otro fue una muerte neonatal que ocurrió el día 1 de la vida en un bebé con múltiples anomalías del SNC, hidrocefalia, artrogriposis y restricción grave del crecimiento fetal.”
--	--	--

Prevención

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
La llegada del virus zika a Venezuela y su posible huella en la salud materna-infantil (15)	No Aplica	• “(...) Es importante asegurar la asistencia de las embarazadas al cuidado y control prenatal.” • “(...) Las estrategias de prevención del mosquito incluyen el uso de camisas de manga larga y pantalones largos impregnados con insecticida, repelentes de insectos que contengan componentes seguros para las mujeres embarazadas, “(...) (con mallas antimosquitos y repelentes), extremar las medidas de control de vectores (eliminación de criaderos y fumigaciones adulticidas controladas) y para lograr avances en este particular, se deben mejorar los servicios públicos como: el suministro de agua potable y de electricidad, el adecuado drenaje de agua servida y recolección y depósitos de desechos.”
Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas (4)	No aplica	• “(...) La vacuna 17D de virus vivo atenuado contra la FA, que ha servido de modelo para el desarrollo de vacunas contra dengue, tiene algunas contraindicaciones importantes: no se recomienda su administración a mayores de 65 años, inmunosuprimidos o timectomizados, infantes hasta 9 meses y embarazadas.” • “(...) Aún no existe una vacuna de actividad comprobada contra ZIKV en estudios preclínicos, ni un tratamiento de eficacia comprobada. Para el desarrollo de una vacuna se presentan varias opciones: - Vacunas inactivadas. Ya existe este tipo de vacunas para otras enfermedades producidas por flavivirus. Para ellas no existe contraindicación de uso en embarazadas o inmunocomprometidos, pero para el zika se necesitan estudios especiales.” • “(...) Ha habido grandes avances en el desarrollo de vacunas. (...) En el caso del ZIKV, aún es limitado el conocimiento de los mecanismos de la infección y sus consecuencias a largo plazo, en adultos y en recién nacidos. Esas consecuencias clínicas, que son devastadoras, demandan el urgente desarrollo de vacunas y de otras medidas eficaces de prevención.”

Posible asociación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia - Brasil, 2015 (50).	No aplica	• “(...) Las estrategias de prevención establecidas por el Ministerio de Salud incluyen esfuerzos agresivos para eliminar las zonas de cría de mosquitos mediante la eliminación de recipientes de agua estancada, así como recomendaciones para medidas de protección personal, incluida la prevención de las picaduras de mosquitos entre las mujeres embarazadas mediante la aplicación de repelentes de insectos, el uso de camisas de manga larga y pantalones largos, y el uso de mosquiteros, así como la comunicación de riesgos y la movilización comunitaria (3). Las mujeres embarazadas y lactantes pueden usar todos los repelentes de insectos registrados por la EPA de acuerdo con la etiqueta del producto.” • “(...) Las mujeres embarazadas en las zonas afectadas por el virus del Zika deben protegerse de las picaduras de mosquitos mediante el uso de aire acondicionado, pantallas o mosquiteros cuando están en el interior, usando mangas largas y pantalones, usando ropa y equipo tratados con permetrina, y usando repelentes de insectos cuando están al aire libre. Las mujeres embarazadas y lactantes pueden usar todos los repelentes de insectos registrados por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA, por susten, por sustenes) de acuerdo con la etiqueta del producto.”
Infección por virus Zika en el embarazo y el recién nacido (60).	No aplica	• “(...) Las mujeres embarazadas que vivan en áreas endémicas pueden contraer el virus del Zika en cualquier trimestre del embarazo y por ello deberían evitar las picaduras de mosquitos. Evitar las picaduras mediante la utilización de métodos de barrera y el uso de repelentes autorizados con N,N-diethyl-meta-toluamida (DEET) o picaridina aptos en el embarazo y la lactancia” (...) “Si las parejas sexuales de las gestantes viven o viajaron a zonas endémicas o epidémicas para virus Zika deben utilizar métodos de barrera durante las relaciones sexuales.”
Infección del virus zika durante el embarazo (49).	No Aplica	• “(...) Las mujeres que viajen a lugares donde se han presentado infecciones por Zika deben de esperar al menos 8 semanas después de la exposición al virus o posterior al inicio de los síntomas (si fue infectada) para tratar de concebir. Si por el contrario fue el hombre el expuesto o infectado por el virus, espera 6 meses. Durante este periodo además recomiendan el uso de condón o no tener relaciones sexuales, ya sean vaginales, anales u orales.”

Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal (14).	No aplica	• “(...) evitar la exposición al vector (<i>A. aegypti</i>): Uso de camisa mangas largas y pantalones largos, estar en lugar con aire acondicionado y con medidas de protección para puertas y ventanas (toldillos), uso de permetrina en la ropa, uso de repelente de insectos los cuales también son seguros y efectivos durante el embarazo y lactancia, pero no se recomienda en bebés menores de dos meses de edad. Los viajeros que regresan de un área con Zika deben continuar con estas medidas por tres semanas.” • “(...) El condón puede prevenir la transmisión (vaginal, anal u oral) y debe ser usado en toda ocasión y no tener relaciones sexuales puede eliminar el riesgo de adquirir Zika por esta vía.” • “(...) Si la pareja viajó a un área endémica, y fue diagnosticado o tuvo síntomas, se recomienda el uso de condón o no tener relaciones sexuales por al menos seis meses después del inicio de síntomas. En caso que la pareja no haya tenido síntomas se sugiere realizar lo anterior al menos por ocho semanas.”
Lesiones progresivas del sistema nervioso central en fetos microcefálicos con presunto síndrome congénito del virus del Zika (54)	Describir el patrón y la progresión de las lesiones del sistema nervioso central (SNC) en fetos microcefálicos con sospecha de infección por el virus del Zika (ZIKV).	• “(...) Es importante enfatizar la necesidad de ecografías secuenciales. Durante un brote de ZIKV, la OMS recomienda una exploración en el primer trimestre (11–14 semanas), otra en el segundo trimestre (18–20 semanas) y una tercera a las 28–30 semanas 1 . Además, nuestros hallazgos sugieren la necesidad de una evaluación adicional después de 34 semanas, preferiblemente con Doppler obstétrico, para ayudar en la detección de problemas como la restricción del crecimiento fetal, el oligohidramnios y el riesgo de muerte fetal.”

Mecanismo de Infección

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas (4).	No aplica	• “El ZIKV tiene un neurotropismo significativo. Puede infectar y anular células del SNC, las neuronas y las células gliales. Las células progenitoras neuronales parecen ser su objetivo principal, con deterioro de la neurogénesis, muerte celular y, en consecuencia, microcefalia en recién nacidos. La reducción del tamaño del cerebro estaría directamente asociada con el desarrollo defectuoso de la corteza cerebral.”
Características de la estructura molecular de las proteínas E del	Comparar las estructuras moleculares de la proteína de envoltura	• “La infección por el ZIKV en el sistema nervioso central del feto en desarrollo (2) sugiere un efecto neuropático directo asociado con la inducción de la muerte neuronal de células indiferenciadas progenitoras con capacidad de

virus del Zika y E1 del virus de la rubéola y posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso (30).	E del virus del Zika (E-ZIKV) y de la E1 del virus de la rubéola (E1-RV), y plantear posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso asociadas con el ZIKV.	autorrenovación (5-8). Asimismo, la comprobación serológica de la infección por el ZIKV en pacientes con el síndrome de Guillain-Barré y los estudios de conducción nerviosa sugieren la presencia de una neuropatía axonal aguda (4,8,9). Aunque la detección del virus o su confirmación virológica se logra en menos del 50 % de los pacientes afectados por el síndrome (10), el hallazgo de anticuerpos IgG anti-glucolípidos, especialmente los dirigidos a gangliósidos, así como los datos epidemiológicos, clínicos y experimentales, también sugieren un neurotropismo y una neurotoxicidad viral directa del ZIKV en el sistema nervioso periférico (4,6,10); sin embargo, aún se desconocen los mecanismos celulares y moleculares del neurotropismo y la patogenia del virus, y de las alteraciones del sistema nervioso, incluidos la microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré." • "El desarrollo del fenotipo microcefálico y el síndrome de Zika congénito en el individuo en desarrollo, se explicaría por la participación de los receptores Axl en la infección por el ZIKV, lo cual induciría la muerte de progenitores neuronales (5,8)."
Infección del virus zika durante el embarazo (49).	No aplica	• "(...) Estudios en roedores y en placenta humana, corroboran la hipótesis que afirma que la infección materna conlleva afectación y daño placentario, seguido por la transmisión del virus al cerebro fetal donde lesiona las células neuronales progenitoras (y en menor magnitud a células neuronales en otros estados madurativos) alterando su capacidad de proliferación, migración y diferenciación, reduciendo así su viabilidad; lo que conlleva a un desarrollo cerebral defectuoso."
Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal (14).	No aplica	• "(...)“la infección del feto debería ocurrir durante el primer trimestre del embarazo, donde el trofoblasto es más permisivo para el VZ que en el tercer trimestre, debido a la inmadurez de las vellosidades del trofoblasto.” • " (...) Se ha encontrado que los receptores DC-SIGN, los receptores TAM (AXL y Tyro3) y, en menor medida los TIM-1, median la entrada viral.” • " (...) La microcefalia, se explica como el resultado de una depleción de la población de la glía radial y de las células madres neurales en el cerebro en desarrollo, ya sea por muerte celular o por diferenciación prematura.” • " (...) Las lesiones oculares asociadas con microcefalia (pigmentación focal moteada, atrofia corio-retinal, entre otras), pueden ser explicadas por la expresión del receptor AXL en las células que tienen una firma genética de células madres como las células de la zona marginal ciliar adyacente a la retina neural.”

Fiebre Amarilla

Epidemiología de la Fiebre Amarilla en Latinoamérica (binomio)

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Sin resultados	-	-

Defectos congénitos

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Sin resultados	-	-

Complicaciones Perinatales

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Sin resultados	-	-

Prevención

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Fiebre amarilla y disfunción multiorgánica. Reporte de tres casos (73).	No aplica	“La vacunación para fiebre amarilla es muy importante, la misma se realiza con virus vivos atenuados, en dosis única intramuscular, y está dirigida a personas inmunocompetentes mayores de 9 meses y menores de 60 años, que viven en zonas endémicas de la enfermedad, a quienes viajan a dichas zonas y para prevenir la propagación internacional.”
Fiebre amarilla, dos formas clínicas diferentes de una misma enfermedad. A propósito de 2 casos (74).	No aplica	“La tasa de letalidad es alta y debido a que no existe un tratamiento antiviral específico para la enfermedad, la prevención mediante la vacunación es crucial para reducir el riesgo de enfermedad y mortalidad”. “Hacemos hincapié en la necesidad de vacunar a todo viajero nacional o extranjero que visita la selva del Perú y a difundir esta recomendación.”
Desafíos para el control y tratamiento de la fiebre amarilla en Brasil (34).	No aplica	“(…) La vacuna contra la fiebre amarilla es muy eficiente para prevenir la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud recomienda la aplicación de una dosis de la vacuna, suficiente para garantizar la inmunidad y protección de por vida para viajeros a zonas endémica.”

Vacuna contra fiebre amarilla para viajeros chilenos a Brasil. Consideraciones prácticas (75).	No aplica	• “(...) se aconseja a los visitantes a regiones endémicas de FA que reciban la vacuna con anticipación.” • “(...) La vacuna contra la FA tiene por objetivo prevenir que los viajeros presenten manifestaciones graves de FA, las que tienen una muy elevada tasa de letalidad.” • “(...) La vacuna contra la FA es una vacuna viva atenuada, con riesgo de efectos adversos serios.”
--	-----------	--

Mecanismo de Infección

ESTUDIO	OBJETIVO ESTUDIO	DATOS EXTRAÍDOS
Informe del caso: probable transmisión de la cepa de la vacuna del virus de la fiebre amarilla a un bebé a través de la leche materna (76).	No aplica	• “(...) la vacunación contra la fiebre amarilla en madres lactantes de bebés menores de nueve meses de edad (...) La vacunación aún puede estar justificada para mujeres lactantes que residen en áreas endémicas durante un brote de fiebre amarilla, por ejemplo.” • “(...) Alternativamente, la lactancia materna podría evitarse durante el período de riesgo posterior a la vacunación. El inicio de la viremia puede ocurrir entre cuatro y diez días después de la vacunación primaria, con una duración promedio de dos (hasta cinco) días.” • “(...) los viajeros que están amamantando deben ser alentados a ajustar su itinerario para reducir o eliminar su riesgo de exposición (es decir, para evitar la necesidad de vacunación por completo) o posponer su viaje hasta que ya no estén amamantando y su bebé tenga la edad suficiente. Vacunarse con bajo riesgo de eventos adversos.”