

Guías Latinoamericanas de Infecciones Congénitas y Perinatales de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Parte II

Latin American Guidelines on Congenital and Perinatal Infections from the Latin-American Society of Pediatric Infectious Diseases (SLIPE). Part II

Liliana Noemí Vázquez¹, Jorge Enrique Gómez-Marín^{2,a}, Giannina Izquierdo Copiz³, Ximena Norero Vega⁴, Juan Pablo Calle Giraldo⁵ y Almudena Laris González⁶

¹Clínica y Maternidad Suizo Argentina. Buenos Aires, Argentina.

²Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío. Colombia.

³Hospital Exequiel González Cortés. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá.

⁵Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío. Facultad de Salud, Universidad del Valle. Colombia.

⁶Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México.

^a<https://orcid.org/0000-0001-6472-3329>

Fuentes de financiamiento: Documento realizado con financiación propia, sin fuentes de financiamiento externas.

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés para los contenidos del presente manuscrito.

Recibido: octubre de 2023

Resumen

Las infecciones perinatales son una causa de morbilidad, tanto fetal como neonatal, y que compromete la salud de la mujer embarazada, por lo que su diagnóstico, tratamiento, e intento de eliminación son una prioridad en América Latina y el Caribe. Este documento representa la segunda entrega realizada por expertos en la región dentro de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), brindando una mirada actualizada en el manejo de las infecciones congénitas y entrega herramientas para detectar posibles momentos estratégicos de intervención y cambio en el manejo de las infecciones congénitas.

Palabras clave: infecciones congénitas; infecciones perinatales; toxoplasmosis; citomegalovirus; virus herpes simplex; arbovirosis; SARS-CoV-2; COVID-19.

Abstract

Perinatal infections are a major cause of morbidity and mortality in the fetus, neonate, and the health of the pregnant woman. Diagnosis, treatment, and the search for elimination of these diseases are a priority in Latin America and the Caribbean. This document represents the second delivery by a group of experts in the region inside the Latin-American Society of Pediatric Infectious Diseases (SLIPE), presenting an up-to-date look into the management of congenital infectious diseases and give a tool to detect possible strategic scenarios and a change in the management of congenital infections in our region.

Keywords: congenital infections; perinatal infections; toxoplasmosis; cytomegalovirus; herpes simplex virus; arbovirus; SARS-CoV-2; COVID-19.

Correspondencia a:

Liliana Noemí Vázquez
liliananvazquez@gmail.com

Jorge Enrique Gómez-Marín
jegomez@uniquindio.edu.co

Toxoplasmosis congénita

Jorge Enrique Gómez-Marín

Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución cosmopolita causada por un protozoo de vida intracelular obligada, *Toxoplasma gondii*, el cual se estima que infecta alrededor de 30% de la población mundial^{1,2}. Existen diferencias en la prevalencia entre regiones las cuales se relacionan con aspectos climáticos, hábitos alimentarios, higiene y condición socioeconómica de la población³⁻⁵.

Para identificar los factores de riesgo de la infección humana y contar con medidas de prevención eficaces es importante conocer algunos aspectos básicos de su ciclo de vida. *Toxoplasma* tiene ciclo sexuado en las células intestinales de los felinos, incluyendo el gato doméstico; esto hace que, durante la primera infección, excrete millones de ooquistes con gran capacidad de diseminación e infección⁶. Gatos con inmunidad previa, usualmente a edades adultas, no vuelven a ser transmisores importantes^{7,8}. Una vez excretados los ooquistes, se conservan por meses en buenas condiciones de humedad y pueden ser arrastrados por las lluvias a fuentes hídricas y a la contaminación de poblaciones enteras, como ha ocurrido en Vancouver (Canadá), Coimbatore (India) y en varias ciudades de Brasil⁹, incluso cumpliendo las normas usuales de cloración del agua^{10,11}. Se ha recomendado utilizar otras medidas para garantizar la eliminación del parásito en el agua, como lo son el uso de luz ultravioleta, osmosis reversa o microfiltración¹⁰.

La otra forma de infección humana es mediante la ingesta de carne que contiene quistes tisulares con bradizoítos, ya sea cruda o cocinada de forma insuficiente^{8,12,13}. Un estudio multicéntrico europeo reportó que consumir carne a medio cocer explica 30 a 63% de las infecciones¹³. En Sudamérica se ha encontrado que el riesgo en mujeres gestantes para infección por *T. gondii* al consumir carne cruda o a medio cocer aumenta 13 veces (OR: 13,2; IC 95%: 1,3-132; $p = 0,01$)¹⁴. El consumo de agua del grifo sin hervir, puede representar hasta 50% de las infecciones durante el embarazo, según los análisis de fracción atribuible de riesgo¹⁰.

Son recomendaciones para las mujeres gestantes con IgG negativa: durante el embarazo deben enfatizar el lavado de manos y alimentos antes de comer o prepararlos, utilizar agua hervida para el lavado de vegetales que se consuman frescos, limpiar las superficies y utensilios de cocina que tuvieron contacto con carne cruda, ingerir carne bien cocida, y evitar el consumo de embutidos, fiambres de carne cruda, mariscos o mejillones. Es

también importante evitar el contacto con gatos menores de 6 meses de edad, utilizar guantes si se va a realizar algún trabajo que implique contacto con tierra y procurar siempre el consumo de agua hervida¹⁰

Toxoplasmosis gestacional y fetal

La toxoplasmosis congénita es una enfermedad parasitaria que aparece como resultado de una infección primaria durante el embarazo¹⁵. Aunque existen algunos reportes de casos luego de una reinfección, estos son excepcionales¹⁶⁻²⁰. Por ello, las medidas de salud pública deben ser dirigidas a la prevención y detección de las mujeres gestantes que adquieren la infección por primera vez durante la gestación. La frecuencia de infección primaria durante el embarazo varía de un país a otro, e incluso dentro del mismo país, lo cual puede explicar las diferencias durante la época lluviosa^{21,22}.

La identificación de la toxoplasmosis en las mujeres embarazadas requiere pruebas serológicas pues sólo 15-20% de ellas presentan síntomas característicos como fiebre, adenopatías, exantema maculopapular, odinofagia o mialgias²³. Si una madre se infecta durante la gestación, el riesgo de transmitirla al feto depende de la semana gestacional en la que ocurrió la primoinfección. En estudios europeos, el riesgo es menor de 1% si se adquirió durante las primeras cuatro semanas de gestación, pero puede aumentar hasta a 72% si la infección se presenta tardíamente en la semana 36²⁴. Cuando se comparan estas tasas entre continentes, se ha encontrado que pueden reducirse significativamente de acuerdo con la latitud geográfica. Es así como el estudio colaborativo de revisión sistemática sobre toxoplasmosis congénita (SYROCOT por sus siglas en inglés) encontró que el riesgo de transmisión disminuía significativamente a mayor latitud (OR = 0,71 para cada 5° de latitud mayor del sitio geográfico de la cohorte, 95% IC [0,53-0,96], $p = 0,03$), lo cual se puede explicar por la diferencia en virulencia entre las cepas en América del Sur y las de Europa o Norteamérica²⁵.

En lo que refiere a la probabilidad de síntomas en el recién nacido, esta es mayor si la madre adquiere la infección en las primeras 20 semanas de gestación²⁴. Las infecciones fetales del primer trimestre tienen mayor probabilidad de terminar en aborto; así, las infecciones entre las semanas 12-24, pueden llevar a hidrocefalia grave. En cambio, las que ocurren en las semanas 30-39, llevan a infecciones asintomáticas al nacer, con riesgo de desarrollar lesiones oculares más adelante²⁶. La historia natural de niños que se examinaron luego del nacimiento en Colombia y que no tuvieron tratamiento prenatal, muestra que 41% nacieron con hepato-esplenomeglia, 30% con compromiso ocular y 36% con compromiso neurológico²⁷. La mortalidad neonatal de la toxoplasmosis gestacional no tratada en el estudio multicéntrico colombiano llegó a 25%²².

Diagnóstico en la mujer embarazada

El diagnóstico durante el embarazo debe realizarse midiendo anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* desde el primer control prenatal (o idealmente antes de la concepción). Se deben medir de manera simultánea IgG e IgM, pues no es posible establecer un estado de inmunidad sin tener los resultados de ambos anticuerpos²³. La serología durante el control prenatal tiene como objetivo establecer conducta respecto a la presencia o la ausencia de anticuerpos. En caso de presencia de anticuerpos, se debe distinguir entre una infección previa o primoinfección²³. En caso de que ambas inmunoglobulinas (IgG e IgM) sean negativas, se debe educar sobre medidas de prevención y realizar el seguimiento serológico en busca de seroconversión²⁵. La periodicidad del seguimiento serológico varía según el país. En Colombia al igual que en Francia, se recomienda realizar controles serológicos mensuales, en Austria cada dos meses, y en Bélgica, Italia y Argentina cada tres meses, mientras que en Reino Unido y en Dinamarca debido a la baja frecuencia, no se realiza seguimiento. Existen varios análisis sobre el costo y beneficio del tamizaje y se indica que aún en sitios de baja prevalencia, la recomendación debe ser realizar los estudios serológicos²⁸⁻³¹. El seguimiento mensual es el que brinda mayor beneficio, pues la eficacia de espiramicina para reducir el porcentaje de transmisión del parásito al feto iniciado cuatro semanas luego de la seroconversión se ha ponderado en 58%, mientras que, si se inicia luego de ocho semanas, este efecto se reduce a 36%^{29,32,33}. La IgG tiene resultados muy sólidos y reproducibles si se hace con ELISA o métodos automatizados tales como la quimioluminiscencia (ELFA, Vidas, AxSYM, Immulite)³⁴. Para la IgG existen patrones de referencia que permiten establecer resultados en Unidades Internacionales por mililitro (UI/mL)³⁵. Con respecto a la IgM, es recomendable que se haga sólo con técnicas automatizadas³⁴, ya que los resultados son variables y se pueden expresar en unidades de absorbancia, unidades relativas o índices, no existiendo sueros patrón ni siendo posible reportar en unidades internacionales³⁴.

Las pruebas rápidas por inmunocromatografía pueden mejorar el acceso universal de pruebas diagnósticas para toxoplasmosis en el embarazo y tomar decisiones al lado del paciente sin tener que esperar resultados de laboratorio, por lo cual permiten iniciar tratamiento de manera inmediata^{36,37}. Estas pruebas son de bajo costo, se leen sin necesidad de equipos e identifican de manera segura cuando una mujer gestante tiene IgG e IgM anti-toxoplasma y así tomar decisión inmediata para inicio de tratamiento con espiramicina³⁷. Se debe advertir que su uso se restringe a quienes tienen pruebas en primer control negativas y se detecta durante el seguimiento mensual la seroconversión³⁷. Su inclusión en un programa

prenatal requiere contar con un sólido respaldo de pruebas confirmatorias como pruebas automatizadas para IgM y la IgG de avidez³⁷.

En la Figura 1 se muestra un flujograma diagnóstico para toxoplasmosis gestacional. Se debe anotar que la técnica de avidez de IgG anti-toxoplasma permite determinar si la infección tiene menos de cuatro meses de adquirida³⁸. Es muy importante realizar siempre pruebas de avidez simultáneamente con la IgM: si la avidez es baja con IgM positiva, es una infección que lleva menos de cuatro meses, y si la IgM es negativa y la avidez baja, se trata de una avidez baja persistente. En el caso de avidez alta e IgM positiva esto indica que la infección tiene más de cuatro meses^{38,39}. Puede presentarse una IgM positiva y una IgG negativa en el primer control, lo cual puede deberse a una infección inicial. Esto justifica el inicio de espiramicina y solicitar una IgG de control la semana siguiente: si la IgG sigue negativa en la nueva muestra, se trata de un falso positivo, que puede corroborarse si la IgM persiste positiva con una técnica distinta, que puede ocurrir en 5-30% de la población³⁴. Todas las mujeres embarazadas con IgM positivas por un falso positivo, deben seguirse mensualmente con IgG³⁴.

Diagnóstico prenatal

La técnica de reacción de la polimerasa en cadena-RPC (en inglés abreviada como PCR) permite saber en la muestra de líquido amniótico si el parásito ha pasado la barrera placentaria, indicando infección fetal⁴⁰. La amniocentesis se puede realizar a partir de la semana 18 de gestación y su importancia es que permite el diagnóstico temprano de la infección en el recién nacido, ya que su especificidad es cercana a 100%⁴¹. En muchas guías de práctica clínica, la RPC tiene como objetivo confirmar una infección fetal para decidir el cambio de espiramicina por pirimetamina sulfadoxina o pirimetamina sulfadiazina⁴¹. Se debe advertir a los padres que una prueba negativa no descarta una infección, ya que la sensibilidad de la prueba puede cambiar según el trimestre de embarazo: 56.9% en primer trimestre, 86% en el segundo trimestre y 75% en el tercero⁴¹. Una revisión sistemática documentó que la sensibilidad global de la RPC es de 83% con una especificidad de 98%⁴². Para reducir los falsos negativos se debe realizar por lo menos cuatro semanas luego de la seroconversión materna y aunque el tratamiento puede tener algún efecto en su sensibilidad, un estudio con 432 exámenes realizados después de tratamiento no encontró reducción significativa de la sensibilidad^{41,43}. Si la RPC es negativa, se recomienda continuar con espiramicina hasta el final del embarazo⁴¹.

La RPC en la actualidad se hace con metodología de tiempo real y se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios para reportes de tipo cualitativo, lo cual

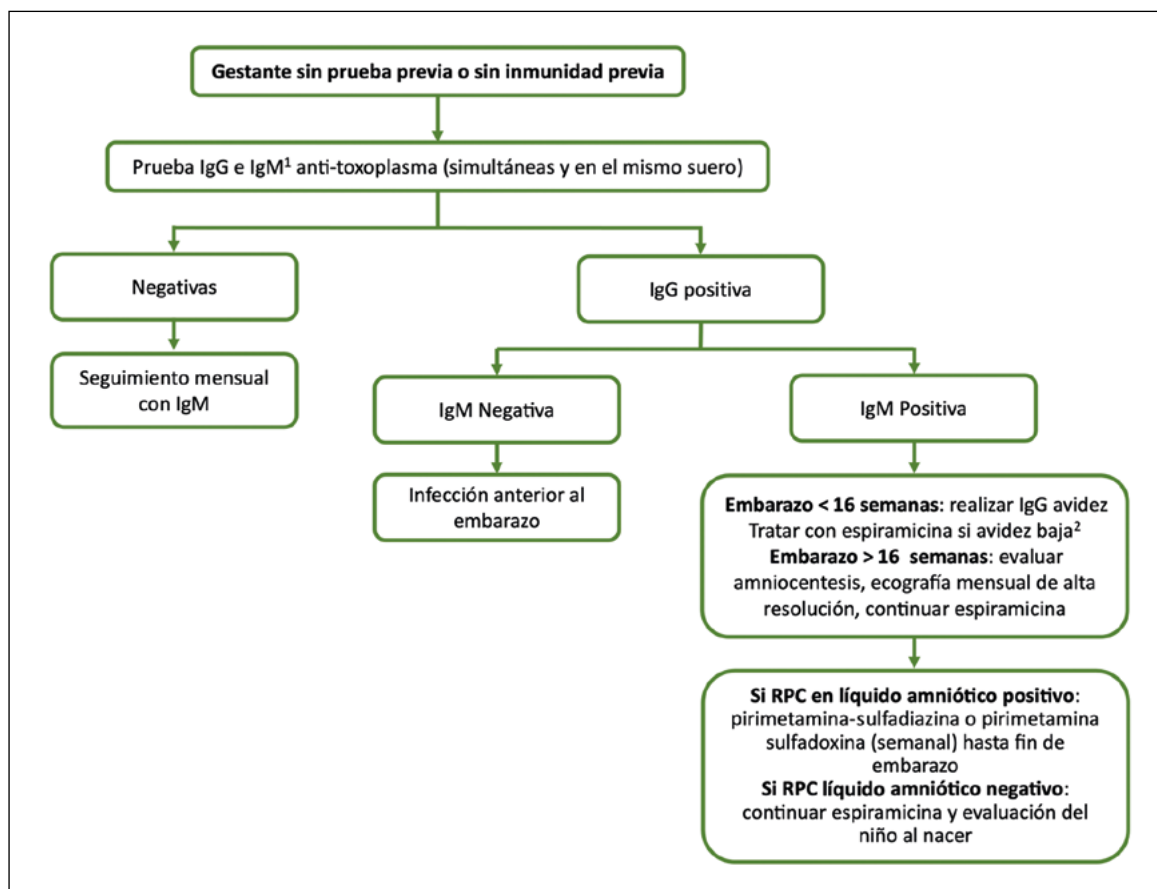


Figura 1. Flujograma diagnóstico recomendado para toxoplasmosis gestacional. ¹Usar pruebas automatizadas para IgM. ²Según punto de corte indicado por el laboratorio.

permite tomar decisiones con base en su resultado⁴². En algunos sitios especializados puede realizarse de manera cuantitativa, lo cual exige tener una curva estándar de ADN parasitario y permite obtener datos del número de copias y por lo tanto de la carga parasitaria, que permite establecer cuáles casos recibirán un tratamiento más enérgico, y exámenes ecográficos y de laboratorio con mayor frecuencia⁴⁴. Según un estudio brasileño, una carga parasitaria mayor a 20 parásitos por ml aumenta el riesgo de lesiones en dos veces⁴⁴.

Tratamiento en la mujer embarazada

Se debe ofrecer siempre el tratamiento con espiramicina cuando se encuentran criterios serológicos como seroconversión o IgM positivo²⁵. Se debe dar orientación a los padres indicando las variaciones que pueden ocurrir en el riesgo de transmisión. En todos los casos con criterios serológicos de infección durante el embarazo, se recomienda realizar vigilancia ecográfica mensual de alta resolución, amniocentesis luego de la semana 18 y estudios en el recién nacido. Si la estimación de la fecha

de infección no es posible, esta se debe hacer estimando el riesgo máximo probable restando cuatro semanas a la fecha del primer resultado de IgG.

Los esquemas recomendados varían según el momento de infección materna.

- *Infección detectada antes de las 18 semanas de gestación.* Se debe iniciar espiramicina 1 tableta (3 millones de unidades) cada 8 horas hasta terminar el embarazo. Si hubo amniocentesis con resultado positivo, se cambia a combinaciones con pirimetamina + sulfá (pirimetamina-sulfadoxina o pirimetamina-sulfadiazina). Espiramicina es muy bien tolerada y sin riesgo de toxicidad fetal. Se recomienda su uso con comidas.
- *Infección detectada luego de 18 semanas de gestación, confirmada por RPC, o presencia de signos ecográficos de infección fetal.* Pirimetamina-sulfadoxina 3 tabletas (25 mg de pirimetamina/500 mg de sulfadoxina) cada 8 días. Como alternativa, pirimetamina 50 mg dos veces día por dos días y luego 50 mg una vez al día con sulfadiazina 75 mg/kg una vez y luego 100 mg/

kg/día dividido en dos dosis (máximo 4 g/día) y ácido fólico 15 mg/día hasta el final del embarazo y una semana después de haber terminado pirimetamina. El ácido fólico, a diferencia del folínico, no tiene el mismo efecto y está contraindicado durante la toxoplasmosis pues revierte efecto de los inhibidores de folato²³⁾

Pirimetamina-sulfadoxina tiene mayor riesgo que pirimetamina-sulfadiazina de producir reacciones graves como síndrome de Stevens-Johnson⁴⁵. Sin embargo, pirimetamina-sulfadoxina se usa masivamente en 38 países de África para profilaxis de paludismo en el embarazo con pocos reportes de efectos adversos⁴⁵. En el caso del uso de la combinación fija pirimetamina-sulfadoxina no se deben dar con intervalos menores a 8 días, dados los riesgos elevados de reacciones alérgicas sí se hace con menor frecuencia⁴⁵⁾

Toxoplasmosis congénita

En América Latina se encuentra una frecuencia de toxoplasmosis de 1 en 200 a 1 en 1,000 recién nacidos, según los reportes en la literatura científica²⁷. La toxoplasmosis

congénita se manifiesta a través de un amplio rango de manifestaciones clínicas en el recién nacido, lo cual puede llevar a secuelas permanentes, siendo las más importantes la retino coroiditis y la hidrocefalia^{15,46,47}. El espectro clínico va desde una enfermedad leve autolimitada hasta coriorretinitis y encefalitis grave con calcificaciones o incluso hidranencefalia (Figura 2). Esta variabilidad en las manifestaciones clínicas se explica, tanto por diferencias en la virulencia de las cepas, como por la susceptibilidad del hospedero, vinculado con polimorfismos en genes responsables de la respuesta inmune, particularmente citoquinas⁴⁸⁻⁵⁰⁾

El conjunto de evidencia actual indica que los síntomas y las secuelas son mucho menos frecuentes en los hijos de madres que recibieron tratamiento prenatal al menos por un mes^{32,51,52}. Una consecuencia importante del tratamiento prenatal, que debe ser conocido por los pediatras, es que se reduce la frecuencia de marcadores como la IgM o IgA o la positividad de la RPC, por lo cual una negatividad en las primeras muestras no descarta una infección congénita y se requiere de un seguimiento de los títulos de IgG mensual para establecer si está o no presente⁵³⁻⁵⁵.

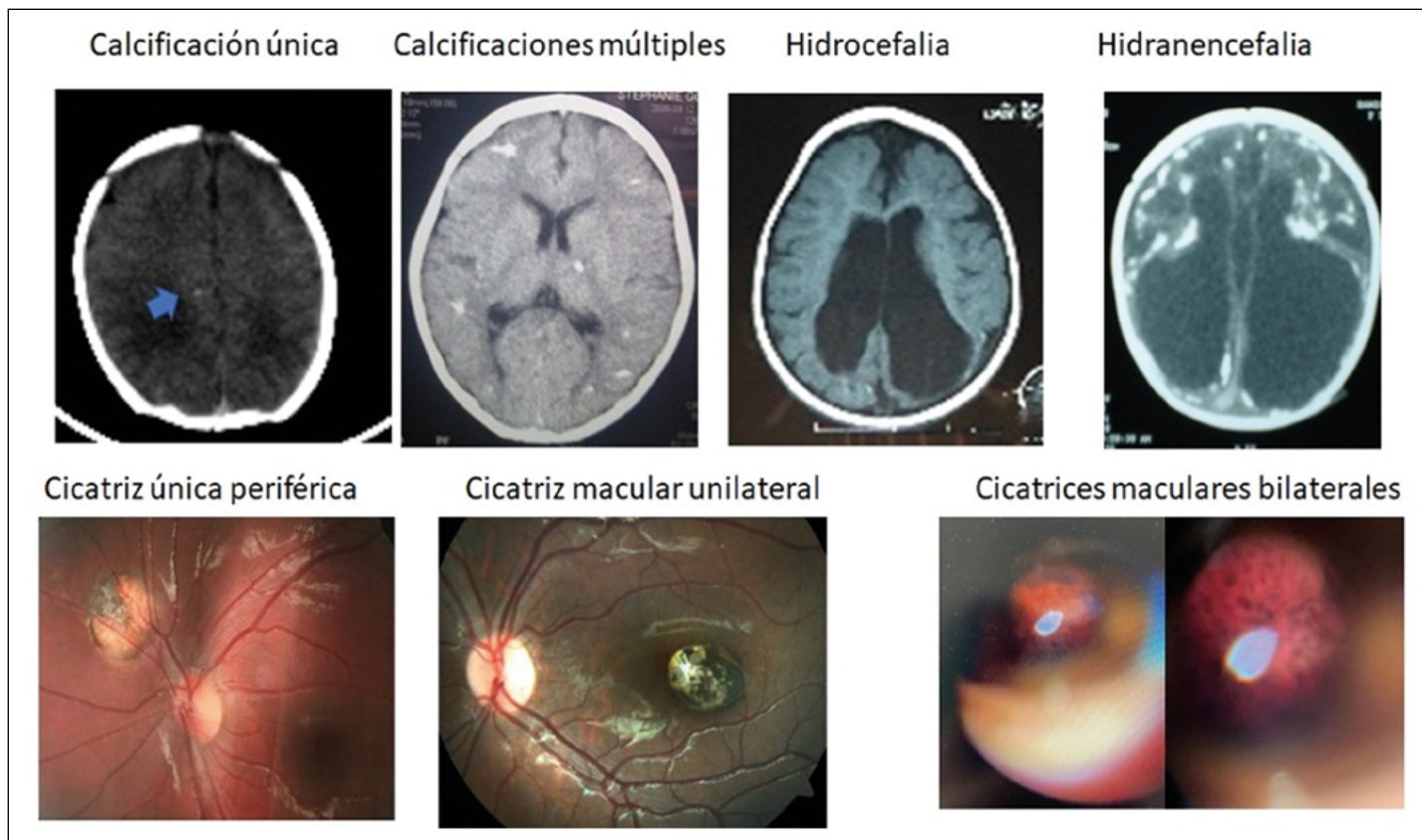


Figura 2. Espectro clínico de la toxoplasmosis congénita: diversidad de lesiones neurológicas y oculares.

Un porcentaje importante de los niños con infección congénita son asintomáticos al nacimiento (40% en Sudamérica) y las secuelas pueden tener aparición tardía con picos de presentación a los 4-6 años y en la pubertad; por ello, es indispensable realizar el diagnóstico de una infección asintomática al nacimiento⁵⁶. La coriorretinitis lleva a ceguera funcional del ojo afectado en 60% de los casos⁵⁷

Diagnóstico en el recién nacido

En pacientes donde se realizó una amniocentesis y se obtuvo una RPC positiva, se confirma el diagnóstico de toxoplasmosis congénita y el recién nacido debe iniciar tratamiento sin necesidad de esperar otros resultados^{41,58,59}.

La evaluación serológica del recién nacido incluye la solicitud de IgG (pareada con la madre, por IFI o por técnica automatizada), IgM e IgA para *T. gondii*. Se recomienda realizar luego del décimo día de vida, ya que existe el riesgo de falsos positivos por transferencia pasiva de anticuerpos maternos durante el parto cuando esta prueba se realizan la primera semana de vida⁶⁰.

Alrededor de 30% de los niños con infección congénita no tienen IgM ni IgA detectables, y deben continuar el seguimiento con IgG mensual^{60,61}.

La negativización de la IgG antes del año de vida excluye categóricamente el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

Existen otras pruebas diagnósticas descriptas como lo son la RPC y el Western Blot. La RPC en sangre no ha sido útil para detectar nuevos casos. Todos los niños con RPC positiva en sangre tuvieron marcadores serológicos de infección⁵⁵. En cambio, en LCR mostró mejor sensibilidad, y añade algunos casos con IgM o IgA negativas⁶². La realización de la punción lumbar en búsqueda de proteinorraquia y pleocitosis de predominio mononuclear, y el procesamiento de RPC específica, debe ser evaluada en el contexto de cada paciente.

El Western Blot ha demostrado ser una prueba útil para aumentar la posibilidad del diagnóstico en aquellos casos con IgM, IgA e incluso RPC negativas^{61,63}. Un análisis de costo efectividad de esta prueba para diagnóstico de infección congénita en Colombia, demostró que es una alternativa costo efectiva dependiendo de la disponibilidad a pagar por caso adicional⁶⁴. El centro de investigaciones biomédicas del Quindío (Colombia) ha desarrollado un criterio basado en análisis inmunodensitométrico de los resultados de Western Blot que identifica casos que no son identificados por otros criterios⁶³. Un ejemplo reciente se muestra en la Figura 3.

La madre tuvo seroconversión y fue tratada con espiramicina en el embarazo.

Dentro de la evaluación inicial se debe incluir hemograma completo, no solo como un valor basal para el seguimiento durante el tratamiento, sino también para evidenciar alteraciones hematológicas como eosinofilia,

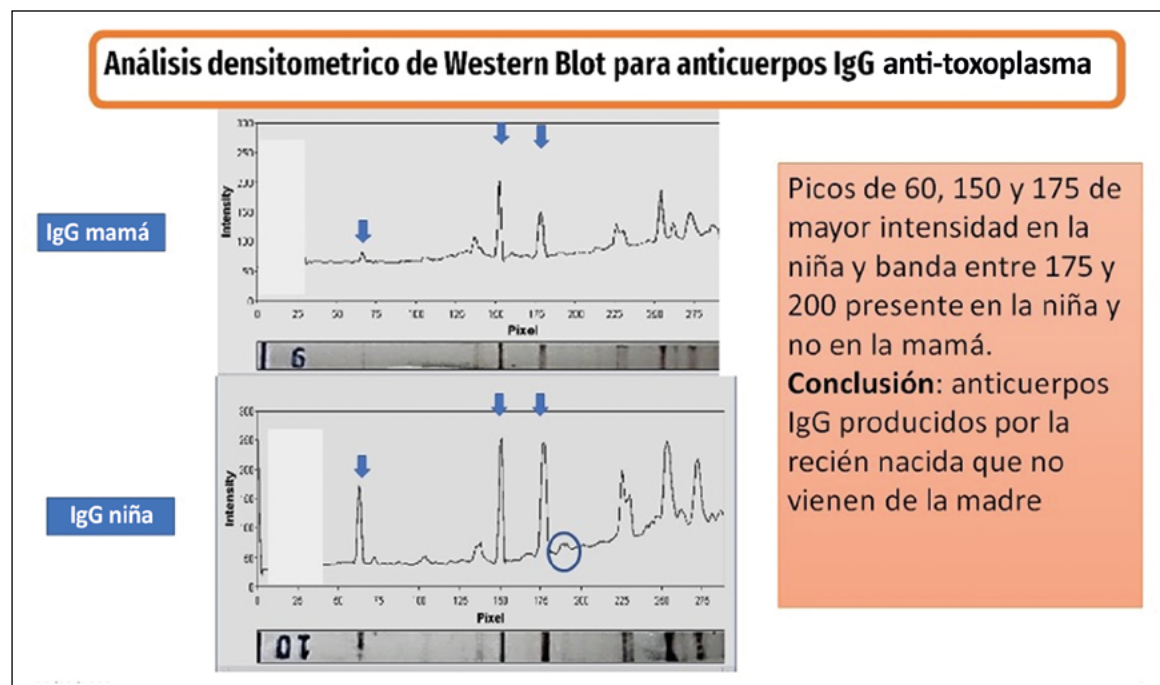


Figura 3. Caso de recién nacido con pruebas negativas para IgM e IgA al nacimiento.

trombocitopenia y anemia que pueden estar presentes en un niño sintomático^{47,65}.

Debemos agregar la realización de neuroimagen como ultrasonido transfontanelar o escanografía cerebral, siendo esta última más sensible en la detección de microcalcificaciones, la evaluación oftalmológica para identificar coriorretinitis y el tamizaje audiológico a través de potenciales evocados auditivos.

Los pacientes con controles serológicos y con RPC o Western Blot negativos en la evaluación inicial, deben tener seguimiento con IgG hasta la desaparición^{55,60,62,66}. Un algoritmo diagnóstico para el recién nacido es presentado en la Figura 4.

Finalmente, la decisión de tratar a un niño no se basa solamente en los resultados de pruebas diagnósticas, sino también de la presencia de síntomas compatibles con toxoplasmosis congénita, en el contexto de una madre con diagnóstico de toxoplasmosis aguda durante el embarazo (propuesta por la red europea de trabajo en toxoplasmosis congénita)⁶⁷.

Tratamiento del niño con toxoplasmosis congénita

Las combinaciones de pirimetamina más sulfadiazina o pirimetamina más sulfadoxina son las más eficaces para el tratamiento de la toxoplasmosis congénita^{56,68-70}. El grupo de Lyon⁷¹ recomienda los siguientes esquemas de acuerdo con la gravedad de los cuadros clínicos en el recién nacido, lo cual también en nuestra experiencia permite los mejores resultados:

- *Para formas graves* (hidrocefalia, más de tres calcificaciones cerebrales o coriorretinitis macular): pirimetamina 1 mg/kg/día durante 6 meses, luego 0,5 mg/kg/día por 6 meses más sulfadiazina 100 mg/kg/día dividido en dos dosis diarias durante un año con ácido folínico 10 mg tres veces a la semana o 25 mg dos veces por semana, durante un año.
- *Para formas asintomáticas o leves* se proponen dos protocolos. El *protocolo A* de pirimetamina 1 mg/kg/día por 2 meses, luego 0,5 mg/kg/día durante 10 meses con sulfadiazina 100 mg/kg/día, dividido en

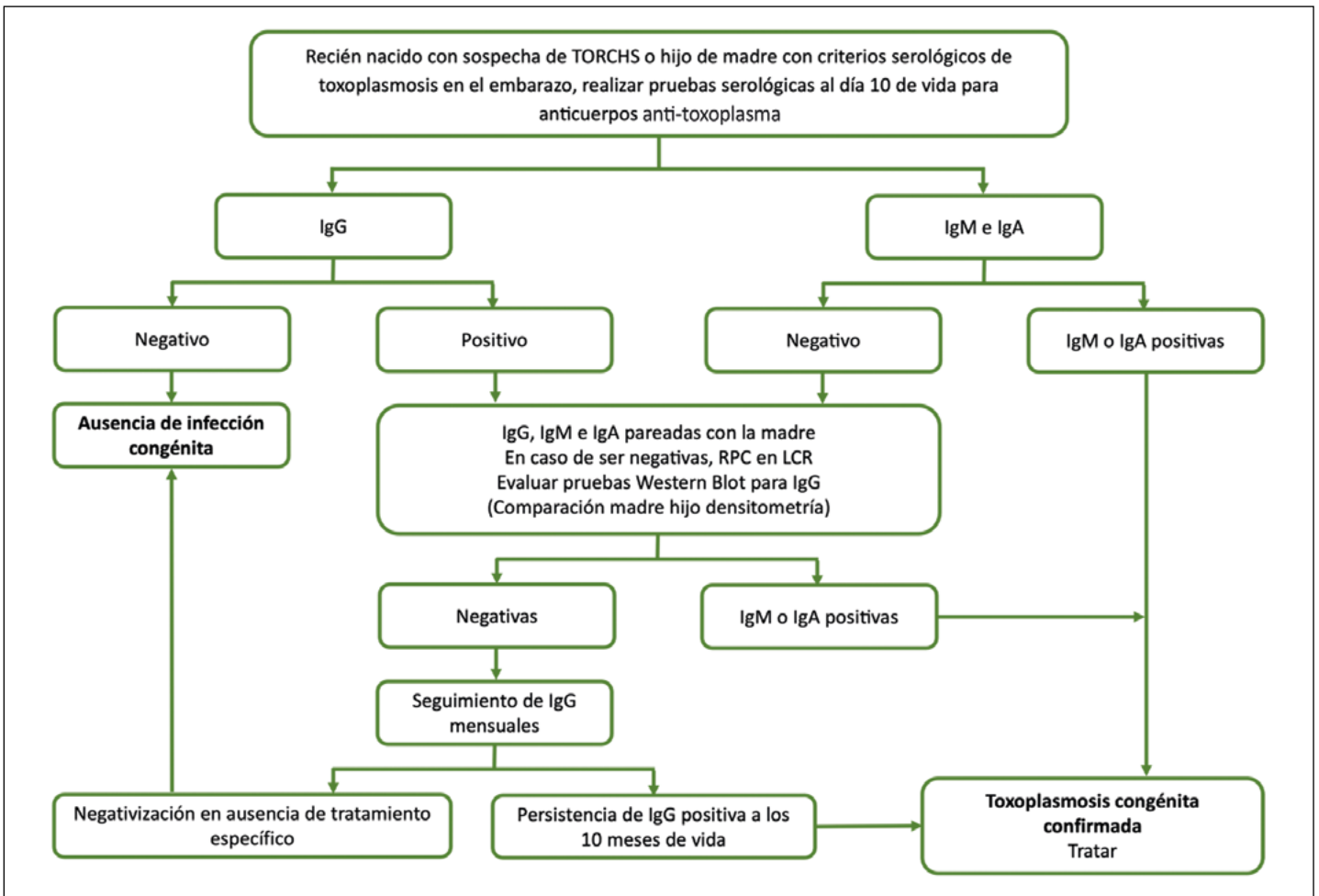


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita en el recién nacido.

dos dosis diarias por un año, más ácido fólico 10 mg tres veces por semana o 25 mg dos veces por semana, administrados todos estos medicamentos durante un año. Según las Guías de la Academia Americana de Pediatría (AAP) este tratamiento se puede suministrar a 1 mg/kg hasta los 6 meses y luego interdiario tres veces por semana^{56,71}.

- El régimen alternativo o *protocolo B*, que se justifica utilizar cuando hay dificultades en adherencia, disponibilidad o reacciones hematológicas como neutropenia, es pirimetamina-sulfadoxina, que viene en tabletas de 25 mg de pirimetamina y 500 mg de sulfadoxina, por lo cual se calcula la dosis con base a pirimetamina 1 mg/kg cada ocho días, con ácido fólico 10 mg tres veces por semana o 25 mg dos veces por semana durante un año⁷². La dosis semanal de la combinación de pirimetamina-sulfadoxina ha sido validada por estudios poblacionales de farmacocinética^{70,73,74}. Los autores franceses recomiendan iniciar con el régimen de pirimetamina-sulfadiazina siempre que sea posible por los primeros dos meses y luego continuar con el régimen de pirimetamina-sulfadoxina hasta completar el año.

Si las proteínas en LCR son ≥ 1 g/dL o si hay coriorreinitis activa, se debe administrar prednisona 0,5 mg/kg cada 12 horas durante el tiempo que exista la inflamación y luego de observar reducción en los signos de inflamación, se debe disminuir la dosis gradualmente durante una semana hasta su interrupción⁷¹.

El ácido fólico se debe iniciar 72 horas después de la primera dosis de pirimetamina -sulfadiazina o la pirimetamina-sulfadoxina⁶¹. En caso de no existir disponibilidad de ácido fólico, una posibilidad de reemplazo es la levadura de pan, media cucharadita en el tetero cada

dos días, la cual puede tener como efecto secundario distensión abdominal. Los esquemas de pirimetamina-sulfadiazina se relacionan con neutropenia como evento adverso, mientras que con pirimetamina-sulfadoxina es anemia^{45,69,75}.

En cualquiera de los dos esquemas de tratamiento se recomienda realizar conteo de leucocitos en sangre y hemoglobina en los días cero y 15 y luego cada mes. En caso de leucopenia, neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) o anemia (< 9 g/dL) se debe descontinuar el tratamiento transitoriamente, pero continuar el ácido fólico. También se debe realizar análisis citoquímico de orina para vigilar la aparición de proteinuria mientras se esté tratando con pirimetamina.

En la Tabla 1 se recopilan las dosis de los medicamentos y las formas de presentación, así como los medicamentos alternativos en caso de no disponibilidad o reacciones adversas de los medicamentos de primera línea. En el seguimiento se evalúa el desarrollo psicomotor, neurológico, y el comportamiento serológico que aporta evidencia de respuesta terapéutica (Figura 5). Se recomienda que, en los casos de toxoplasmosis congénita confirmada, la evaluación oftalmológica se realice cada 3-6 meses durante los primeros tres años de vida.

Se hicieron dos mediciones de concentraciones de sulfadoxina (SDX). La interrupción en el descenso y la elevación subsecuente de los títulos de IgG, coinciden con concentraciones no terapéuticas de SDX. Una vez se corrijen factores asociados a las bajas concentraciones de SDX, los títulos continúan descenso. Hay rebote inmunológico al interrumpir esquema al finalizar el año de tratamiento.

La derivación valvular ventrículo-sistémica temprana como tratamiento para la hidrocefalia es necesaria para lograr un buen desarrollo neurológico⁴⁷. En algunos casos

Tabla 1. Medicamentos de primera línea para toxoplasmosis congénita en el primer año de vida, dosis y formas de presentación

Medicamento	Dosis en niños	Presentación
Pirimetamina	2 mg/kg el primer día y seguir 1 mg/kg día por un año. (Alternativa 0,5 mg/kg día después de los 2 meses en las formas leves)	Suspensión (preparación magistral): Frascos de 25 ml a concentración de 1 mg/ml de pirimetamina. Disponibilidad en Colombia en preparación magistral: Fagron Calle 90 # 19 A – 49 - Of. 201 PBX: +57 1 743 5939 pedidos@fagron.com.co Bogotá-Colombia
Sulfadiazina	50 mg/kg dos veces al día (100 mg/kg/día) por un año	Cápsulas de sulfadiazina para disolver al momento de la administración a 50 mg/ml de sulfadiazina. Sulfadiazina no es estable en suspensión ⁸⁸ . El laboratorio de preparaciones magistrales debe certificar que es estable para aceptar preparaciones en suspensión
Ácido fólico	10 mg/cada dos días. Si presenta anemia, pasar a dosis diaria. Si persiste luego de un mes, suspender pirimetamina - sulfa y cambiar a segunda línea	Suspensión 5 mg/ml Tabletas por 15 mg

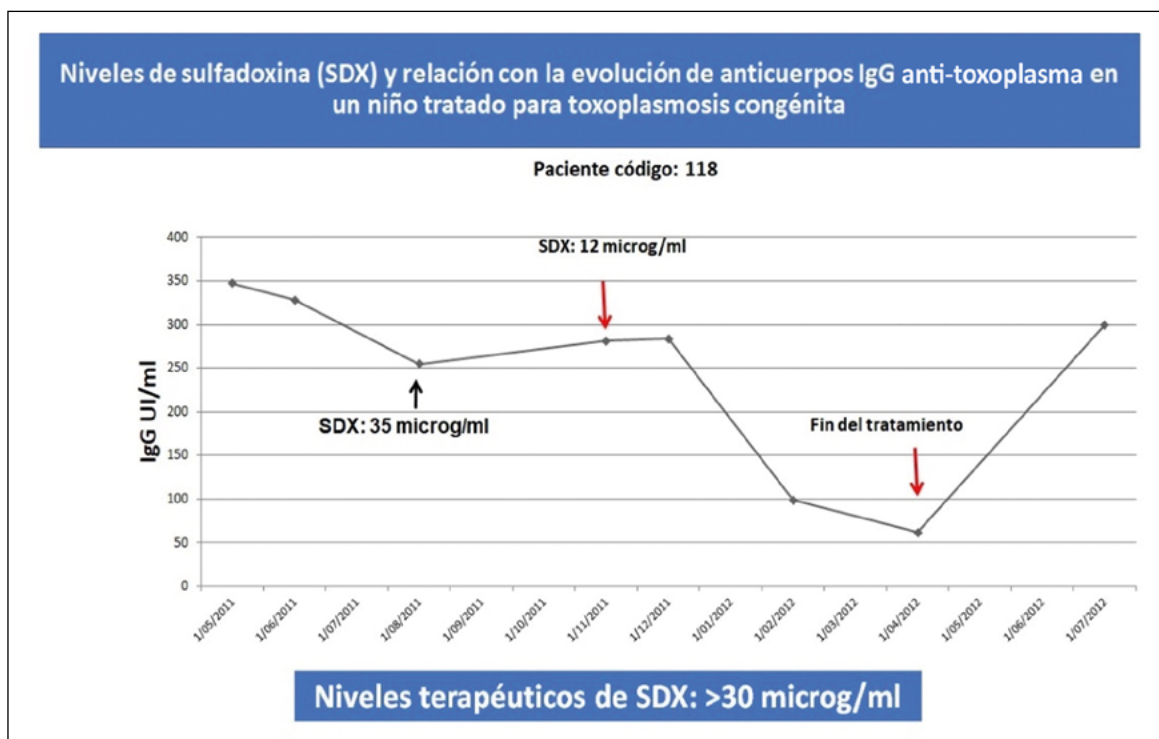


Figura 5. Evolución de anticuerpos para IgG anti-toxoplasma en un niño con infección congénita.

se puede presentar la reducción o desaparición de las calcificaciones cerebrales al año⁷⁶. La pirimetamina se suspende definitivamente si los neutrófilos son < 500 céls/mm³. Una alternativa es azitromicina 10 mg/kg/día durante 8 días al mes, hasta que se observe recuperación de los neutrófilos⁷⁷. Otra alternativa que aparece en la guía colombiana de toxoplasmosis congénita en caso de alergia a sulfas es la asociación de pirimetamina 1 mg/kg/día vía oral con clindamicina 20 mg/kg/día intramuscular, dividido en tres dosis en la fase aguda, y luego se cambia a clindamicina oral (clindamicina suspensión 75 mg = 5 mL) para mantenimiento hasta el primer año de vida²³.

También se ha propuesto como tratamiento alternativo el uso de cotrimoxazol, extrapolado de su uso en adultos con infección por VIH y toxoplasmosis cerebral; sin embargo, no existen estudios que analicen su eficacia en niños con toxoplasmosis congénita⁷⁸. Existe reporte de un caso tratado en combinación con azitromicina en China con buena respuesta (Tabla 2)⁷⁷.

En los niños con convulsiones se prefiere levetiracetam, pues el fenobarbital induce enzimas hepáticas que degradan la pirimetamina y no desplaza la unión de la sulfadiazina o sulfadoxina a la albúmina, como lo hace la fenitoína, ni produce toxicidad en médula ósea como puede observarse con carbamazepina⁴⁷.

Tabla 2. Medicamentos alternativos para toxoplasmosis congénita en niños en el primer año de vida

Medicamento	Dosis en niños	Presentación
Pirimetamina - sulfadoxina	Se da una dosis de carga de 2 mg/kg, según la pirimetamina el primer día y, luego, 1 mg/kg cada 8 días (dosis semanal) hasta el primer año de vida. Atención: no se debe dar en dosis diaria	Tabletas en combinación fija de 25 mg pirimetamina/500 mg sulfadiazina. Disponibilidad en Colombia: sulfadoxina-pirimetamina como genérico, el Falcidar® está discontinuado: BCN Medical Cra 65 N°10-77 teléfono: 6014176696
Azitromicina	10 mg/kg al día durante 8 días cada mes, por dos meses y, luego, se sigue un mes con tratamiento y un mes sin tratamiento	Tabletas 500 mg Suspensión 200 mg/5 ml

Prevención de la toxoplasmosis congénita

En Latinoamérica se resalta el papel de las primeras guías formales con recomendaciones GRADE, y evaluación socioeconómica, desarrolladas en el año 2012 por el Ministerio de Salud de Colombia, en conjunto con expertos en gineco-obstetricia y enfermedades infecciosas^{23,79}. Estas recomendaciones basadas en la evidencia fueron publicadas en el 2013 e incluyeron una evaluación costo beneficio que indicó que las pruebas mensuales durante la gestación y las pruebas confirmatorias en el recién nacido podían ser asumidas por la disponibilidad a pagar dentro del sistema de seguridad social colombiano⁶⁴. En el 2021, un análisis del impacto de la implementación demostró que las guías han generado beneficios positivos al mejorar la oportunidad y tratamiento de la toxoplasmosis gestacional, con reducción de casos graves y de secuelas en los niños⁸⁰. Luego de la implementación de las guías nacionales en el año 2013, todas las madres presentaron un diagnóstico serológico durante el embarazo, y se encontró inicio oportuno de tratamiento y reducción significativa de las formas graves en el grupo de niños con tratamiento prenatal⁸⁰. Los resultados obtenidos señalan la importancia y los beneficios en el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita basados en recomendaciones estandarizadas con calidad de evidencia⁸¹.

Infección por citomegalovirus

Giannina Izquierdo Copiz

Introducción

Citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita, con prevalencias que varían según región y nivel socioeconómico de la población estudiada, siendo en general entre 0,2 y 6%^{82,83} alrededor del mundo. La infección fetal puede ocurrir por una primoinfección materna (infección primaria) durante el embarazo o secundaria a una reactivación o reinfección viral (infección no primaria), con un riesgo de transmisión de 30 a 40% y de 1 a 2%, respectivamente⁸⁴. El 90% de los recién nacidos (RN) con infección congénita son asintomáticos al nacer y 5 a 15% de ellos desarrollarán secuelas a largo plazo como alteraciones del neurodesarrollo o hipoacusia neurosensorial (HNS)⁸⁵. El grupo de RN sintomáticos al nacer (10%) desarrolla al menos una secuela en 40 a 58% de los casos; siendo la hipoacusia la principal manifestación, constituyéndose el CMV congénito (CMVc) como el principal agente causal de sordera no genética en los niños (Figura 6). Esta puede diagnosticarse al nacer o desarrollarse durante la infancia y aproximadamente 50% de los niños con CMVc presentan deterioro o progresión de

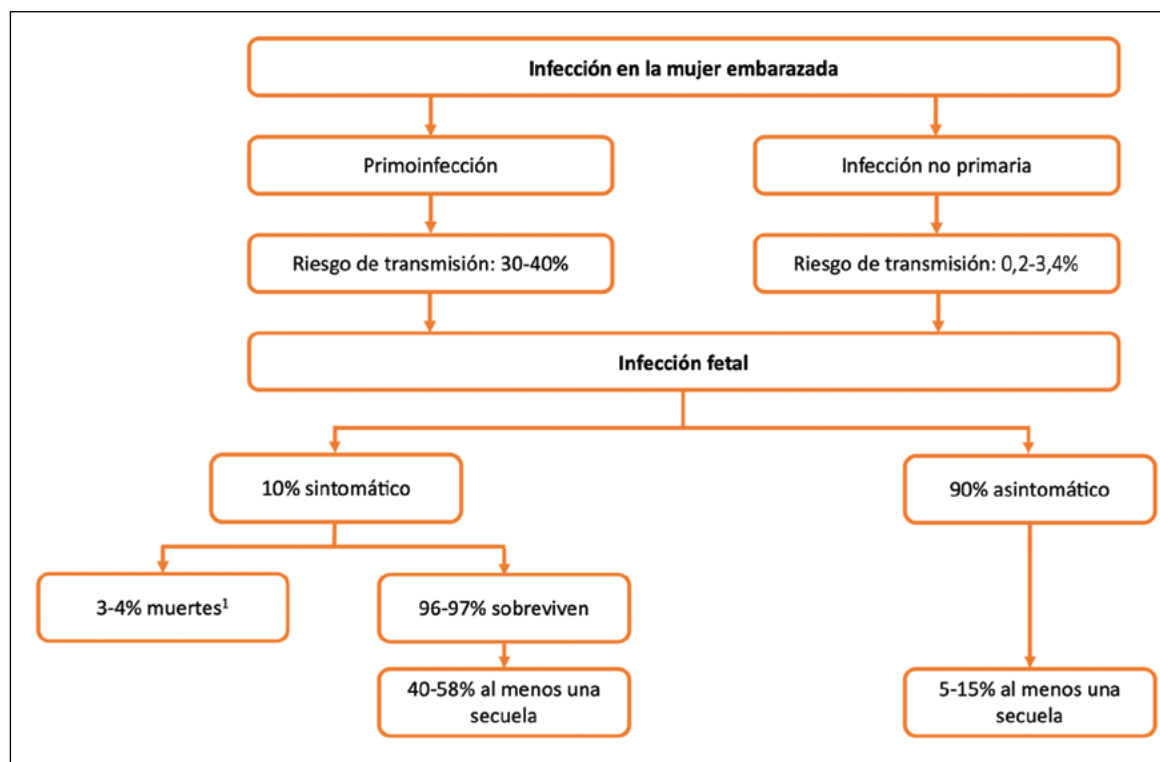


Figura 6. Riesgo de infección fetal y secuelas según el tipo de infección materna por citomegalovirus⁸⁸. ¹3-4% muertes: secundario a primoinfección materna durante el primer trimestre.

su trastorno auditivo, siendo fundamental el seguimiento a largo plazo de estos pacientes^{86,87}.

La prevalencia de la infección en la mujer embarazada depende de diversos factores, tales como la edad materna, condición socioeconómica y cultural, ubicación geográfica y contacto cercano con niños, siendo cerca de 86% a lo largo del mundo (83-89% IC 95%). En la población europea y norteamericana, fluctúa entre 50 y 70%, y en Asia, África y América Latina entre 90 y 100%^{82,89}. Chile describe seroprevalencias de 92-95%^{90,91} y Brasil sobre 98%⁹².

La “carga de enfermedad” o prevalencia de infección por CMV en el RN varía^{82,83} a lo largo del mundo. Existe una gran heterogeneidad en los estudios realizados en países en vías de desarrollo⁹³ con valores en Latinoamérica que fluctúan entre 0,6% en Panamá⁹⁴ y 8,4% en Colombia⁹⁵.

La relación entre la infección materna primaria o no primaria, y las infecciones fetales dependen de la tasa de seroprevalencia de las mujeres embarazadas⁸⁴. En poblaciones con alta seroprevalencia (mayores al 90%) casi todas las infecciones fetales son secundarias a infecciones no primarias maternas como ocurre en Latinoamérica. Es importante recalcar que, tanto la infección primaria como la no primaria, pueden generar compromiso fetal profundo y secuelas a largo plazo si estas ocurren durante el primer trimestre del embarazo⁹⁶.

Abordaje materno

La mayoría de las infecciones por CMV son asintomáticas en la mujer gestante o presentan síntomas inespecíficos. La infección primaria puede producir un síndrome mononucleósico con fiebre, linfadenopatías, linfocitosis relativa y/o aumento moderado de transaminasas⁹⁷.

El diagnóstico se puede realizar en el contexto de un cuadro clínico sugestivo (poco frecuente), por tamizaje serológico durante el embarazo o frente a hallazgos sospechosos de infección congénita en la ecografía fetal. El diagnóstico mediante estudios serológicos se basa en la determinación de IgG, IgM y la avidéz de las IgG.

- *IgG específicas*: Son detectables alrededor de tres semanas luego de comenzada la infección y persisten en bajas concentraciones de por vida. Una determinación de IgG positiva puede significar una infección aguda, una infección previa al embarazo, una reinfección o una reactivación. La seroconversión de IgG es diagnóstica de infección primaria⁹⁸.
- *IgM específicas*: Son detectables 7-12 días después de la infección primaria, aunque también pueden aumentar frente a una reactivación o reinfección, o representar una reacción cruzada frente a otros virus o enfermedades autoinmunes. Las IgM pueden persistir positivas por un largo período (hasta 6-12 meses). La sensibilidad es de 80-100%, y la especificidad fluctúa

entre 60 y 100%. Una prueba de IgM positiva debe interpretarse según el contexto clínico y epidemiológico de cada paciente⁹⁹.

- *Test de avidéz*: Se debe solicitar cuando la IgG y la IgM son positivas. Ayuda a diferenciar entre una infección primaria o no primaria. La avidéz aumenta a partir de los 4 a 5 meses de producida la infección. La alta avidéz, tiene muy buena sensibilidad y especificidad para definir infección previa de más de 5 meses. La baja avidéz tiene menor especificidad y este resultado debe ser interpretado cautelosamente en el contexto de cada paciente^{100,101}.

Escenarios serológicos posibles

- *IgG positiva / IgM negativa*: Infección previa. No se puede descartar reinfección reciente, la IgM puede aún no haberse positívizado (< 2 semanas). En caso de sospecha clínica considere repetir los estudios serológicos.
- *IgG negativa / IgM positiva*: Falso positivo de IgM o primoinfección en la que aún no se positiviza la IgG (< 4 semanas). Se recomienda repetir IgG en 3 a 4 semanas para evaluar la seroconversión materna. En caso de persistir una IgG negativa considere un falso positivo de IgM. La seroconversión de IgG es diagnóstica de infección primaria.
- *IgG positiva / IgM positiva*: considere una infección primaria, reinfección, o infección previa con falso positivo de IgM. Con una prueba de avidéz alta, se descarta infección primaria.

Reacción de polimerasa en cadena-RPC (usual PCR en inglés) por CMV en sangre materna

Por tratarse de un virus latente, hasta la fecha no existen puntos de corte definidos de la RPC por CMV cuantitativa en la mujer embarazada, por lo que su uso no está validado como herramienta diagnóstica durante el embarazo. Sin embargo, en algunos casos de complejidad diagnóstica, podría ser una herramienta cuyo resultado debe ser interpretado caso a caso¹⁰².

Amniocentesis

La detección de ADN viral por la técnica de RPC en el líquido amniótico confirma la infección fetal. La sensibilidad es de 90-95% y la especificidad de 97-100% cuando la muestra de líquido amniótico se toma al menos 8 semanas con posterioridad a la infección aguda materna, y luego de las 20 semanas de edad gestacional, lo que permite aumentar considerablemente la sensibilidad del estudio^{92,103}.

Imágenes

La ecografía fetal es un estudio no invasivo que puede identificar hallazgos sugerentes de infección fetal. Ha

de tenerse en cuenta su baja sensibilidad, alrededor de 20%¹⁰⁴, y que las alteraciones ecográficas fetales (Tabla 3) no son patognomónicas de infección por CMV.

El uso de la resonancia magnética (RM) como una técnica no invasiva y que no utiliza radiación ionizante, ha crecido en mujeres gestantes. En pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de infección por CMV, se puede utilizar a partir de la semana 32 de edad gestacional como estudio complementario al ultrasonido, tanto en el diagnóstico de alteraciones como en su evaluación pronóstica^{92,105}.

Tratamiento de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada

El tratamiento de la mujer embarazada con infección por CMV es aún tema de discusión. Varios trabajos publicados sobre el uso de valaciclovir oral e inmunoglobulina hiperinmune (GHI) específica para CMV han valorado la utilidad y eficacia de estos medicamentos; sin embargo, ninguno tiene actualmente evidencia suficiente para ser recomendado.

Los resultados publicados con GHI específica para CMV en mujeres con infección primaria durante el embarazo son controvertidos. Algunos de estos estudios observacionales han demostrado reducción significativa en la transmisión materno-fetal y en la gravedad de la infección congénita^{100,106}. Sin embargo, un ensayo aleatorizado con una dosis de 100 UI/kg cada cuatro semanas de GHI específicas, no mostró beneficio significativo en la transmisión materno-fetal (TMF) del CMV luego de la infección materna. En este estudio, la tasa general de infección congénita fue similar tanto para el grupo placebo como para el intervenido¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. No obstante, un

estudio no aleatorizado muy reciente que utilizó la GHI específica a dosis de 200 UI/kg cada dos semanas luego de una infección primaria en mujeres con menos de 20 semanas de gestación, sí previno la infección fetal¹⁰⁰. Estos datos contrastantes deben investigarse más a fondo en un ensayo clínico aleatorizado en una cohorte más grande.

Valaciclovir en altas dosis ha demostrado eficacia clínica en la prevención de la infección en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido¹⁰⁶. En mujeres embarazadas, se ha documentado buen pasaje transplacentario del medicamento, alcanzando concentraciones terapéuticas en sangre materna, fetal y en líquido amniótico, por lo que podría ser útil tanto para la prevención como para el tratamiento de la infección congénita¹⁰⁷.

En el estudio publicado por Shahar-Nissan y cols., utilizando valaciclovir 8 g/día, en mujeres embarazadas con infección primaria por CMV (periconcepcional o en el 1^{er} trimestre), se demostró disminuir la infección fetal de 29% (grupo placebo) a 12% (grupo de tratamiento) (OR: 0,29; 0,09-0,9).

El tratamiento con valaciclovir presenta algunas ventajas en comparación con la GHI específica para CMV, como lo es la vía de administración oral y su costo notablemente inferior. Los estudios a favor del uso de valaciclovir durante el embarazo para la prevención y el tratamiento de CMVc en mujeres que desean continuar con el embarazo están sugiriendo ser útiles, pero son pocos. Además, difieren tanto en el comienzo como la duración del tratamiento. Algunos utilizaron valaciclovir en el primer trimestre, otros desde el momento del diagnóstico sin contemplar la edad gestacional.

Mientras tanto, la propuesta de tratamiento con valaciclovir durante el embarazo debería quedar restringida

Tabla 3. Alteraciones ecográficas fetales relacionadas con infección congénita por Citomegalovirus

Alteraciones graves del SNC	Alteraciones leves del SNC	Alteraciones extracerebrales
Ventriculomegalia ≥ 15 mm	Ventriculomegalia >10 y < 15 mm	Hepatomegalia (lóbulo derecho > 40 mm)
Hiperecogenicidad periventricular	Adherencias interventriculares	Intestino hiperecogénico (ecogenicidad igual o mayor a hueso)
Dilatación tri o cuadventricular	Calcificaciones intracerebrales	Esplenomegalia (diámetro > 40 mm en segundo trimestre)
Microcefalia PC < 2 DS	Quistes subependimarios	Restricción crecimiento fetal
Cisterna magna > 8 mm	Quistes plexo coroideo	Oligoamnios
Hipoplasia de vermis	Calcificaciones de los vasos lenticuloestriados en los ganglios basales	Polihidramnios
Porencefalia		Ascitis
		Derrame pleural
		Hidrops
		Placentomegalia > 40 mm
		Calcificaciones hepáticas / quiste hepático

Abreviaciones: SNC, sistema nervioso central; PC, perímetro cefálico. Adaptado de: Leruez-Ville, M.; Ville, Y. Fetal cytomegalovirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;38:97-107.

a mujeres con infección primaria en el primer trimestre de la gestación, que desean continuar con el embarazo, considerando los riesgos de TMF y sus secuelas. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados con grandes cohortes de paciente para poder definir el momento de comenzar y la duración del tratamiento, y generalizar la indicación de su uso.

La confirmación de que el tratamiento con valaciclovir disminuye el riesgo de CMVc, probablemente modificará las indicaciones de pesquisa de CMV durante el embarazo.

Abordaje del recién nacido

El 90% de los RN nacen asintomáticos. Por ello, es fundamental tener un alto índice de sospecha de la infección congénita¹¹⁰. Se debe buscar CMVc en todos aquellos RN que tengan las siguientes situaciones:

- Antecedentes de infección materna conocida durante el embarazo (infección primaria o no primaria), frente a hallazgos en la ecografía prenatal compatibles con infección fetal y en aquellos RN con diagnóstico de infección fetal (RPC-CMV positiva en LA) en los cuales se debe confirmar la infección al nacer.
- Presencia de signos y síntomas compatibles con infección congénita (Tabla 4).
- Hijo de madre con infección por VIH, independiente de la etapa de la infección, carga viral, recuento de CD4 o terapia antiretroviral (TARV)¹¹¹.
- Fallo en el cribado auditivo universal.

- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU): Se recomienda el cribado en todo RN PEG severo, independiente de la causa, o con RN PEG no severo (p3-10) cuando se asocia a alguna alteración clínica o de laboratorio sospechosa⁹².

Diagnóstico en el recién nacido

El diagnóstico se realiza mediante la detección de ácidos nucleicos (RPC-CMV) o aislamiento viral en orina antes de los 21 días de vida^{112,113}.

La RPC-CMV en hisopado de saliva es una técnica que se ha utilizado en el cribado del RN, y es una prueba sencilla, donde la obtención de la muestra es inmediata y no invasiva. Requiere de la confirmación con una muestra en orina, dado el riesgo de falsos positivos secundarios a la eventual contaminación por CMV excretado en leche materna¹¹⁴.

No está recomendado el estudio serológico del RN (IgM e IgG) debido a que si bien la presencia de IgM positiva podría indicar una infección aguda¹¹⁵, puede ser falsamente negativa en cerca de 50% de los infectados. Su positividad se debe confirmar con técnicas moleculares y considerar que una IgM negativa no descarta el diagnóstico. Por otra parte, la presencia de IgG refleja el paso de anticuerpos maternos a través de la placenta¹¹⁶.

Cuando el diagnóstico de CMVc ocurre después de la tercera semana de vida, no es posible diferenciar en forma categórica una infección congénita de una infección postnatal.

Clasificación de la infección en el recién nacido

Existe controversia sobre la clasificación clínica de un RN con CMVc. La definición de RN sintomático varía entre los consensos publicados^{83,110}, siendo a la fecha “aquel RN con signos y síntomas presentes al examen físico” tales como PEG severo, microcefalia, petequias y/o hepato-esplenomegalia (Tabla 4). La principal diferencia entre ellos es la incorporación de la HNS aislada como parte del compromiso del SNC en el Consenso Europeo y sugiere realizar estudios adicionales para evaluar otros órganos¹¹⁰, a diferencia del Consenso Americano que considera como asintomático al RN con HNS unilateral⁸³.

La definición habitual¹¹⁸ basada en aspectos netamente clínicos, tiene limitaciones y puede llevar a la omisión de un porcentaje no menor de casos. Se debe realizar una evaluación clínica completa, con estudios de laboratorio e imágenes, para clasificar como sintomático o asintomático a un RN¹¹⁹.

Evaluación del recién nacido con infección confirmada

Evaluación clínica: Realizar examen físico completo, con énfasis en los hallazgos clínicos en piel y mucosas (ictericia, petequias), presencia de visceromegalia y/o

Tabla 4. Clasificación del recién nacido con infección congénita por citomegalovirus¹¹⁷

Recién nacido sintomático grave

Compromiso del Sistema Nervioso Central: alteración en el examen neurológico, microcefalia, alteraciones de las neuroimágenes compatibles, pleocitosis, proteinorraquia o presencia de ADN de citomegalovirus en líquido cefalorraquídeo, coriorretinitis y/o hipoacusia neurosensorial uni o bilateral, independiente de la severidad.

Compromiso órgano-específico grave o multiorgánico: sepsis viral, miocarditis, hepatitis grave, hepato-esplenomegalia, neumonía, enterocolitis, trombocitopenia profunda (< 25.000 plaquetas/mm³), síndrome hemofagocítico.

Recién nacido sintomático moderado

Compromiso moderado o persistente por más de dos semanas de un órgano-específico compatible con infección por citomegalovirus.

Recién nacido sintomático leve (área gris)

Compromiso de un órgano aislado y en forma transitoria, como aumento de transaminasas, leve hepatomegalia o trombocitopenia leve de resolución espontánea antes de dos semanas. o un RN pequeño para la edad gestacional grave, sin otra alteración.

Recién nacido verdaderamente asintomático

Aquel que después de una exhaustiva evaluación clínica oftálmica y audiológica, así como de exámenes de laboratorio e imágenes, no presenta hallazgos compatibles con enfermedad citomegálica congénita.

alteraciones oculares (Tabla 5)¹²⁰. Además, se debe realizar una evaluación antropométrica con peso/talla y circunferencia craneal (CC) y clasificar al RN en AEG/PEG y/o GEG. El examen neurológico debe ser realizado por un neurólogo infantil o un médico con experiencia en examen neurológico neonatal (para pesquisar hallazgos sutiles como letargia, hipotonía, hipertonia). También se debe evaluar la presencia de compromiso de conciencia, el tono axial, el control cefálico, los reflejos arcaicos y succión, y si presenta alteraciones vestibulares¹²¹.

Exámenes complementarios: Los exámenes recomendados para el estudio son hemograma completo con recuento plaquetario, pruebas de función hepática (GOT, GPT, GGT, bilirrubinemia total y directa), pruebas de función renal (creatinina sérica, nitrógeno ureico, orina completa), detección de ADN-CMV cuantitativa en sangre a través de RPC. Si bien este último análisis es discutible, ya que la carga viral (CV) de CMV al nacer depende del momento de la infección intrauterina y

del estado inmunológico del paciente, se ha observado que pacientes con viremia > 10,000 copias/ml tienen un riesgo cercano a 75% de presentar una enfermedad moderada-grave, y por lo tanto requerirán tratamiento antiviral¹²². No existe un valor de corte de CV que permita realizar la diferencia entre RN sintomáticos y asintomáticos. Una CV en sangre negativa no descarta el diagnóstico, ya que entre 10-20% de los RN no tienen viremia detectable^{123,124}.

Estudio de líquido cefalorraquídeo: La indicación de punción lumbar en el RN con CMVc es controversial. Si bien la pesquisa de ADN de CMV en LCR se ha relacionado con alteraciones del neurodesarrollo y se ha considerado como un marcador de compromiso del SNC, tiene baja sensibilidad¹²⁵. Un resultado positivo debe interpretarse como un paciente sintomático. Se recomienda realizar el estudio de LCR frente al escenario en que no se disponga de una evaluación exhaustiva del SNC que incluya RM, salvo que sea “evidentemente sintomático”.

Tabla 5. Definiciones operacionales, hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes en recién nacido con infección congénita por citomegalovirus¹¹⁸

Signos clínicos	Definición/Comentario	Frecuencia de presentación
Petequias o púrpura Exantema tipo “blueberry muffin”	Al nacer o en las primeras horas de vida, pueden persistir por varias semanas Secundario a focos de eritropoyesis extramedular intradérmica	50-75%
Ictericia	Puede estar presente desde el primer día de vida	40-70%
Hepatoesplenomegalia	Buscar dirigidamente el examen físico	60%
Pequeño para la edad gestacional	Peso de nacimiento menor al p10	40-50%
Microcefalia	Perímetro cefálico < 2 DS para la edad gestacional	21-50%
Signos neurológicos	Letargia e hipotonía	30%
	Crisis convulsivas	7-20%
	Reflejo de succión pobre	5-10%
Coriorretinitis	Evaluado dirigidamente por oftalmólogo	10-20%
Hallazgos de laboratorio		
Aumento de transaminasas	GPT > 80 U/L	83%
Hiperbilirrubinemia conjugada	Bilirrubina directa > 2 mg/dL	81%
Hemograma	Trombocitopenia: recuento de plaquetas < 100.000/mm ³	70%
	Anemia: hematocrito < 40% a los 0-7 días, < 35% entre los 8-14 días y < 30% entre los 15-28 días de vida	
	Neutropenia: RAN < 1.500 céls/μl	
	Neutropenia profunda: RAN < 500 céls/μl	
LCR	Proteinorraquia > 120 g/dL	46%
	Presencia de una RPC para CMV positiva	6-20%

Abreviaciones: CMV: citomegalovirus; RPC: reacción de polimerasa en cadena; LCR: líquido cefalorraquídeo; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; céls: células.

Evaluación por imágenes: Los estudios de neuroimagen son un importante elemento y marcador pronóstico en la infección por CMV. Entre los hallazgos más frecuentes de la ecografía cerebral se encuentran los quistes germinolíticos (26%), las calcificaciones periventriculares (23%) y la ventriculomegalia (6,5%). Esta tríada puede estar presente en casi un tercio de estos pacientes¹²⁶. Dado que la ecografía tiene limitaciones en la evaluación de la sustancia blanca y en la detección de anomalías corticales y de fosa posterior, la RM se ha indicado en forma más precoz y sistemática en el último tiempo^{127,128}. Los hallazgos más característicos son anomalías de la sustancia blanca (42%), malformaciones del desarrollo cortical (10%), e hipoplasia cerebelar (2,8%). El escenario ideal sería realizar RM a todos los RN con CMVc, ya que la presencia de las alteraciones descritas sería un indicador de enfermedad del SNC y, por lo tanto, de iniciar tratamiento antiviral.

Evaluación auditiva: Los RN con CMVc deben ser evaluados con potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT) automatizado¹²⁹. En el caso de que el paciente falle en dos oportunidades el estudio de PEAT, debe ser evaluado por el otorrinolaringólogo y realizar un PEAT clínico más una impedanciometría, que ayuda a descartar la hipoacusia de conducción por problemas del oído medio y confirma la HNS a la brevedad. En el caso de que las pruebas de cribado auditivo sean normales, el RN con CMVc debe continuar en seguimiento por otorrinolaringólogo con evaluación auditiva seriada (Figura 7)¹²⁶.

Evaluación oftalmológica: Se ha descrito alteraciones en la evaluación en cerca de 20% de los casos de RN con CMVc sintomáticos^{130,131}. La principal manifestación es la coriorretinitis, presente en 10-21%. Otros hallazgos son la hemorragia y cicatrices retinianas (13%) y la atrofia óptica (10%)^{118,130}.

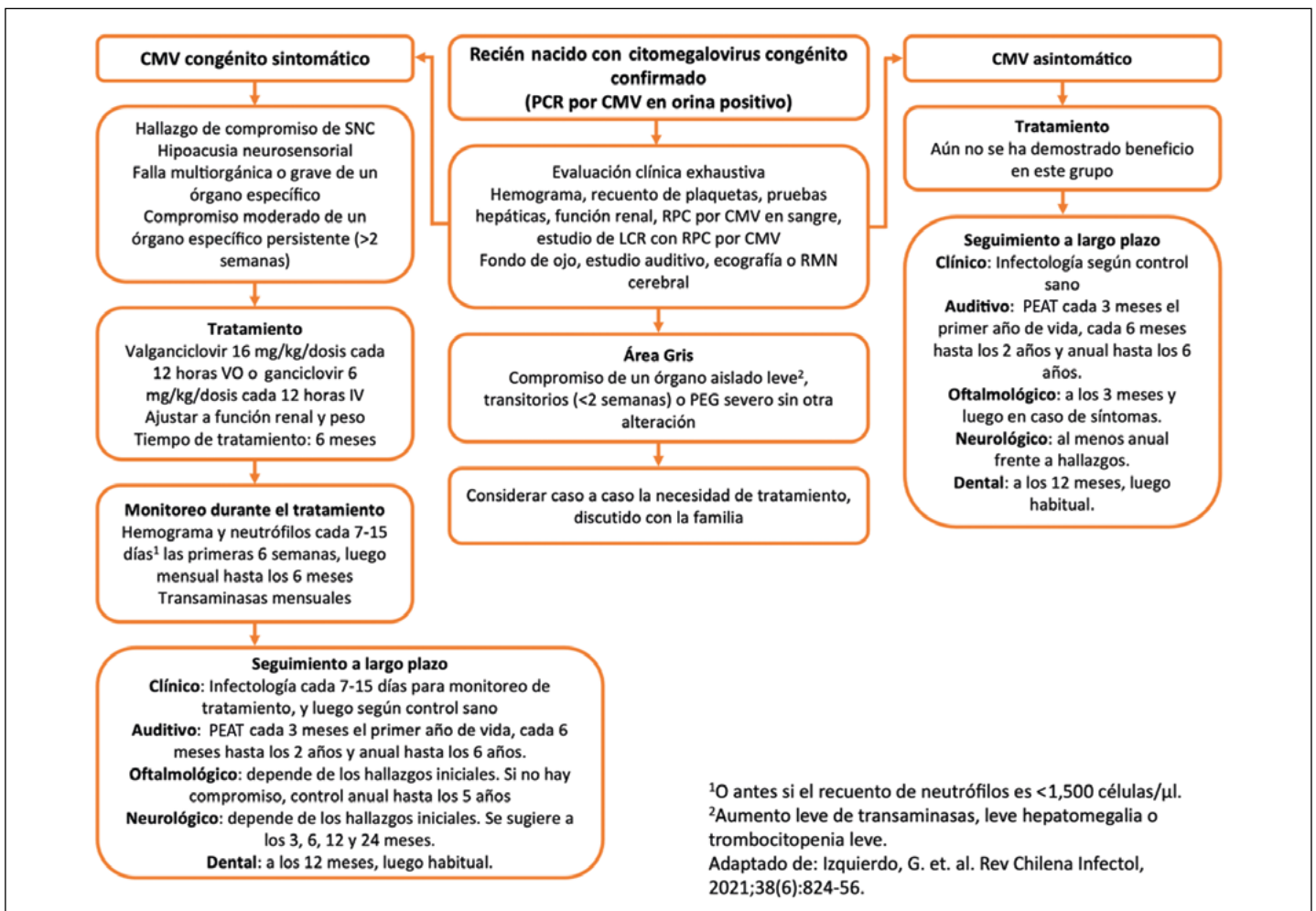


Figura 7. Algoritmo diagnóstico, tratamiento y seguimiento de recién nacido con infección congénita por citomegalovirus¹¹⁷. ¹O antes si el recuento de neutrófilos es <1,500 células/μl. ²Aumento leve de transaminasas, leve hepatomegalia o trombocitopenia leve.

Tratamiento del recién nacido

Se recomienda el tratamiento antiviral a todos los RN con CMVc sintomáticos moderados y graves. La indicación de tratamiento de los pacientes con CMVc leve (área gris), deben ser analizados caso a caso (Figura 7).

El tratamiento debe ser con valganciclovir (VGCV), y solo en casos donde no se pueda usar la vía oral o no se cuente con el medicamento, se puede utilizar ganciclovir (GCV) y pasar a VGCV tan pronto como sea posible. La dosis de VGCV es de 16 mg/kg/dosis cada 12 horas VO y la del GCV 6 mg/kg/dosis cada 12 horas IV (por vía central de elección). Se debe ajustar las dosis de antiviral según sea la función renal. La duración del tratamiento con VGCV debe ser de 6 meses y debe ser iniciado antes de los 30 días de vida.

Se describen eventos adversos como insuficiencia medular (neutropenia, anemia, trombopenia), elevación transitoria de transaminasas y compromiso de la función renal. La neutropenia es el más común, y se puede presentar en cualquier momento, siendo más frecuente durante las primeras seis semanas de tratamiento, por lo que se deben realizar controles seriados cada 7 a 15 días en este período y luego una vez al mes hasta completar el tratamiento. Si la neutropenia es < 750 céls/mm³, se debe disminuir la dosis de antiviral al 50% y controlar a la semana. Sin embargo, si la neutropenia es profunda (< 500 céls/mm³) se debe suspender hasta evidenciar alza. En general, los recuentos celulares comienzan a recuperarse dentro de los 3 a 7 días luego de la suspensión del fármaco. En pacientes con citopenias profundas, se puede considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos por una a tres dosis en días consecutivos, antes de ser necesario suspenderlo. El tiempo total de tratamiento se considera descontando los días de las interrupciones por neutropenia y no requiere reiniciar el tratamiento de cero. No se debe iniciar el tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es < 500 céls/mm³, si el de las plaquetas son < 25.000 /mm³ o si la hemoglobina < 8 g/dL¹²⁴.

Hasta ahora no hay evidencia que recomiende el tratamiento de los RN con CMVc “verdadero asintomático” luego de una evaluación exhaustiva como previamente está descrito.

Seguimiento

Clinico: Los controles clínicos deben ser realizados cada 7-15 días las primeras seis semanas y luego mensual hasta los seis meses para la evaluación de los exámenes solicitados e ir ajustando la dosis por peso si se encuentra en tratamiento con VGCV. Luego, según el control sano habitual, poniendo énfasis en la evaluación del desarrollo psicomotor y coordinar los controles con otorrinolaringología, oftalmología, neurología o dental según corresponda.

Auditivo: El seguimiento de un RN con CMVc que pasa el cribado auditivo al nacer (con PEAT automatizados) debe ser cada tres meses el primer año, cada seis meses el segundo año de vida y luego anual hasta al menos los 6 años. Posteriormente, se puede realizar una evaluación ante la sospecha de hipoacusia por parte de los cuidadores o médico tratante.

El seguimiento de un paciente con hipoacusia demostrada se realizará según las normativas de cada país o centro, intentando implementar la habilitación auditiva lo antes posible¹³².

Oftalmológico: Se recomienda la evaluación oftalmológica dependiendo de los hallazgos encontrados al nacer y al menos una vez al año hasta los 5 años en los RN sintomáticos. La aparición de lesiones oculares en los RN asintomáticos es extremadamente poco frecuente por lo que se recomienda un seguimiento a los 3 meses (si no se trata) y luego sólo en caso de aparición de síntomas¹³¹.

Neurológico: A largo plazo las principales secuelas neurológicas de la infección por CMVc son la HNS, la disfunción vestibular, el retraso del desarrollo psicomotor, trastornos del neurodesarrollo, la parálisis cerebral, discapacidad intelectual, microcefalia y epilepsia. Se han descrito trastornos del espectro autista con dos a tres veces más riesgo que en la población general, trastornos del lenguaje, aprendizaje y déficit atencional; sin embargo, aún se requieren más estudios prospectivos para atribuir su causalidad^{133,134}. Se recomienda realizar una evaluación neurológica y del neurodesarrollo a los 3, 6, 12 y 24 meses en RN con CMVc sintomático y en los RN asintomáticos, a los 12 y 24 meses y luego, según hallazgos de la evaluación pediátrica. Aquellos niños que tengan cuadros clínicos neurológicos establecidos como convulsiones o parálisis cerebral deben seguir los controles habituales según su neurólogo tratante.

Dental: En ocasiones se producen alteraciones del esmalte de la dentición primaria. Estos pacientes tienen alteración de la coloración del esmalte y una mayor tendencia a la presencia de caries¹³⁵, por lo que se recomienda una primera evaluación entre los 6-12 meses de vida y luego, según control habitual o según hallazgos.

Conclusiones

Esta propuesta aborda el manejo de la infección en el binomio, su enfrentamiento diagnóstico y terapéutico orientado al equipo de salud que atiende a mujeres embarazadas y RN con infección por CMV. Este documento considera la situación epidemiológica global y latinoamericana y la última evidencia publicada, además de que pretende dar recomendaciones para la evaluación

clínica y de laboratorio; establecer criterios de diagnóstico, proponer enfoques terapéuticos y establecer una propuesta para el seguimiento de esta enfermedad. Se ha puesto especial énfasis en entregar, de forma práctica, y con la mayor evidencia posible, las recomendaciones para el manejo del binomio con infección por CMV^{117,135}.

Infección neonatal por virus herpes simplex

Ximena Norero Vega

Introducción

La infección por el virus herpes simplex (VHS) genital en la mujer embarazada plantea un riesgo significativo para el recién nacido (RN). Es una infección poco frecuente, pero se asocia a una alta morbilidad y potencial mortalidad. Las infecciones genitales por el virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1) o tipo 2 (VHS-2) son de alta prevalencia en el mundo entero.

La incidencia estimada de infección neonatal por VHS oscila entre 3 y 30 por cada 100,000 nacidos vivos en los Estados Unidos de Norteamérica (E.U.A.)¹³⁶. En naciones como Países Bajos y Suiza se reportan incidencias de 1.65-3.2/ 100,000 nacidos vivos¹³⁷. Colombia, Costa Rica, México y Panamá reportan prevalencias de 30% de VHS-2 en mujeres menores de 30 años y de hasta 52% en mayores de 50 años¹³⁸.

Un estudio multicéntrico de más de 25,000 lactantes febriles con signos de infección del sistema nervioso central y edad inferior a 60 días, reportó una prevalencia de apenas 0,4%¹³⁹. La infección neonatal por VHS en este reporte alcanzó su punto máximo en la segunda semana de vida (1,25%) y disminuyó sustancialmente en el segundo mes de vida (0,25%).

A pesar de la baja prevalencia del VHS en lactantes, las pruebas y el tratamiento empírico a menudo están justificados en recién nacidos febriles, ya que se ha demostrado que el tratamiento temprano mejora la supervivencia y reduce las secuelas a largo plazo.

Aspectos clínicos

La transmisión materno fetal es variable. La primoinfección en la mujer al momento del parto o el mes previo confiere un alto riesgo de transmisión de la enfermedad al RN, ya que la carga viral (CV) es mayor que en casos de recurrencia, y la inmunoglobulina G (IgG) contra VHS no logra un pasaje transplacentario protector previo al nacimiento. Las lesiones genitales causadas por infección recurrente representan un riesgo menor de transmisión al RN, probablemente debido a la presencia de anticuerpos maternos protectores.

Según el estudio de Brown y cols.¹⁴⁰, el riesgo de transmisión de herpes neonatal fue de 57% en niños nacidos de mujeres con un primer episodio de herpes genital primario, 25% con un primer episodio de infección no primaria y 2% en hijos de madres con herpes genital recurrente. Este estudio también identificó otros factores asociados con un mayor riesgo de transmisión vertical, como el parto vaginal, interrupción de la barrera cutánea del recién nacido (uso de electrodos en el cuero cabelludo fetal u otra instrumentación invasiva), infección con VHS-1, presencia de VHS en el cuello uterino al momento del parto, y la rotura prolongada de membranas amnióticas.

El momento con más riesgo de transmisión es el parto, pero también puede ser post natal o intrauterina¹⁴¹. El VHS no se transmite a través de la leche materna. La adquisición posnatal se debe al contacto directo con una persona con excreción del virus a través de una lesión oro-labial u otra lesión cutánea. Debido a la creciente incidencia de infecciones genitales por VHS-1, la mayoría de las infecciones neonatales alrededor del mundo son causadas por VHS-1¹⁴².

A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, es una enfermedad de alta morbimortalidad.

Abordaje de la mujer embarazada

Cuando una persona sin anticuerpos previos contra el VHS 1 o 2 adquiere la infección, se produce lo que llamamos *primoinfección*. En caso de tener anticuerpos preexistentes para alguno de los virus, la aparición de nuevas lesiones genitales se denomina *infección recurrente*. Si se tiene anticuerpos preexistentes contra uno de los tipos de VHS (por ejemplo, contra VHS-1), pero se adquiere la infección por el otro tipo (por ejemplo, infección con VHS-2), se produce una *primoinfección no primaria*.

El riesgo de presentar un primer episodio de infección durante el embarazo es alrededor de 4%. Las mujeres con historia de infección previa al embarazo tienen mayor riesgo de recurrencia durante la gestación, principalmente en el tercer trimestre¹⁴³.

Un primer episodio de infección genital primaria o no primaria durante el embarazo puede ser problemático ya que al igual que en mujeres no embarazadas, la mayoría de estas infecciones genitales son asintomáticas y no llegan al diagnóstico etiológico. No sorprende que casi 80% de las madres de niños con infección neonatal no tengan antecedente de lesiones genitales¹⁴⁴.

Diagnóstico

El principal objetivo del diagnóstico en la mujer embarazada es indicar el tratamiento supresor, para disminuir el riesgo de recurrencia al momento del parto y prevenir la transmisión vertical.

Las mujeres embarazadas con antecedente de herpes genital confirmado, no requieren realizarse pruebas diagnósticas. Aquellas que presenten historia de úlceras genitales recurrentes deben ser estudiadas con una prueba para detección viral por reacción de polimerasa en cadena-RPC (sigla usual en inglés PCR) con una muestra tomada de las lesiones en el momento de la recurrencia.

La prueba serológica (IgG) para VHS 1 y 2 presenta reacciones cruzadas. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de la infección oral por VHS, una prueba positiva solicitada por pesquisa puede sobreestimar el diagnóstico de herpes genital.

Las pruebas serológicas son útiles para evaluar seroconversión cuando se tiene una previa negativa. Es el caso de una lesión genital sospechosa la seroconversión confirma el diagnóstico (puede tardar hasta seis semanas en positivizar). También es útil en el seguimiento de mujeres seronegativas con parejas discordantes.

No se recomienda la detección serológica rutinaria en mujeres embarazadas, ni los cultivos genitales antes del parto en pacientes asintomáticas con enfermedad recurrente, ya que no son útiles para predecir excreción viral al momento del nacimiento.

Tratamiento

Los fármacos antivirales recomendados son aciclovir y valaciclovir oral como se observan en la Tabla 6. En un primer episodio durante el embarazo, se recomienda el tratamiento por 7 a 10 días. En mujeres gestantes con antecedentes de herpes genital recurrente, se recomienda comenzar tratamiento a partir de las 36 semanas de edad gestacional y hasta el parto^{145,146}. El tratamiento de supresión reduce la necesidad de cesárea y el riesgo de transmisión vertical¹⁴⁷.

Vía de resolución del parto

Pacientes con lesiones genitales activas primarias o recurrentes o con síntomas prodrómicos y rotura de membranas, deberán tener un parto por cesárea tan pronto

como sea posible. También hay indicación de nacimiento por cesárea en mujeres que comiencen con trabajo de parto y refieran haber tenido herpes genital primario en las últimas 6 semanas¹⁴⁸. No hay evidencia de un tiempo límite, luego de la rotura de membranas más allá de la cual el feto no se beneficie del nacimiento por cesárea¹⁴⁹.

Abordaje del recién nacido

El momento de contagio da lugar a distintas formas clínicas del herpes neonatal. La infección neonatal se puede adquirir intraútero (5%), en el periparto (85%) o posparto (10%).

Se ha documentado que la transmisión intraútero (congénita), la cual es muy poco frecuente, ocurre principalmente en infecciones durante la gestación. Este modo de transmisión se presenta como una entidad clínica distinta caracterizada por una tríada de manifestaciones clínicas presentes en el nacimiento¹⁵⁰ con hallazgos *cutáneos* (lesiones activas, cicatrización, aplasia cutis, hiperpigmentación o hipopigmentación), hallazgos *neuroológicos* (microcefalia, calcificaciones intracraneales, hidranencefalia) y hallazgos *oculares* (coriorretinitis, microftalmía, atrofia óptica).

La transmisión neonatal periparto del VHS puede ocurrir cuando hay excreción del virus del tracto genital alrededor del momento del parto, mientras que la infección posparto (posnatal) puede ocurrir como resultado del contacto directo con lesiones bucolabiales o cutáneas. Las infecciones periparto y posparto adquiridas por VHS generan la misma probabilidad de infección y la misma gravedad. La infección neonatal adquirida se puede presentar como enfermedad de piel, ojos y boca (POB), de sistema nervioso central (SNC) o enfermedad diseminada (Tabla 7).

La presentación como tríada POB representa aproximadamente 45% de las formas clínicas de herpes neonatal. Por definición, no tiene compromiso del SNC ni sistémico. La enfermedad del SNC constituye alrededor de 30% y

Tabla 6. Tratamiento del herpes genital durante el embarazo¹⁴⁵

Indicación	Aciclovir	Valaciclovir
Infección primaria o primer episodio	400 mg/dosis, tres veces al día por 7-10 días	1 g/dosis, dos veces al día por 7-10 días
Infección recurrente	400 mg/dosis, tres veces al día por 5 días u 800 mg/dosis, dos veces al día por 5 días	500 mg/dosis, dos veces al día por 3 días o 1 g/dosis, una vez por día por 5 días
Tratamiento supresor	400 mg vía oral, tres veces al día, a partir de las 36 sem EG, hasta el parto	500 mg/dosis, dos veces por día, a partir de las 36 sem EG, hasta el parto
Enfermedad grave o diseminada	5-10 mg /kg/dosis, cada 8 h IV por 2-7 días. Luego continuar por VO (400 mg/dosis, tres veces al día, a completar 10 días de tratamiento)	

la enfermedad diseminada 25%. Ambas pueden tener o no compromiso cutáneo, y en el caso de diseminación, puede incluir hígado, pulmones, glándulas suprarrenales y tracto gastrointestinal¹⁵¹.

Aproximadamente dos tercios de los lactantes con infección diseminada también tienen afectación del SNC. Casi 50 % de los lactantes con herpes neonatal tienen compromiso del SNC, ya sea de forma aislada (enfermedad del SNC) o como parte de una enfermedad diseminada. Los pacientes con compromiso del SNC presentan signos clínicos como letargia, rechazo del alimento, hipotonía, irritabilidad e incluso convulsiones (encefalitis). Sólo la tercera parte de estos pacientes van a presentar lesiones cutáneas, haciendo difícil el diagnóstico temprano.

La presentación de POB y la enfermedad diseminada generalmente ocurren antes que la enfermedad del SNC. La presentación clínica de un cuadro de herpes neonatal diseminado suele ser indistinguible de una sepsis neonatal tardía. La presencia de lesiones cutáneas vesiculares son un componente clave para la sospecha diagnóstica, pero al igual que con la enfermedad del SNC, no siempre están presentes. Hasta 40% de los lactantes con enfermedad diseminada nunca desarrollan erupción vesicular cutánea durante el curso de su enfermedad.

El pronóstico de la infección se relaciona básicamente con la forma clínica de la enfermedad y el inicio temprano del tratamiento antiviral. La forma más benigna es la mucocutánea, aunque si el diagnóstico no es oportuno, puede progresar y diseminarse. Las formas diseminadas tienen mayor mortalidad y cuando hay compromiso neurológico los pacientes presentan alta probabilidad de secuelas graves (Tabla 7). Son considerados de mal

pronóstico neurológico aquellos pacientes con enfermedad del SNC que presentan RPC aún positiva en el líquido cefalorraquídeo (LCR) luego de tres semanas de tratamiento antiviral.

Las primeras manifestaciones de infección neonatal por el VHS pueden ser sutiles e inespecíficas. Se debe sospechar infección neonatal en RN y lactantes de hasta seis semanas de edad cuando se documentan los siguientes hallazgos clínicos¹⁴¹: vesículas mucocutáneas, enfermedad similar a la sepsis (fiebre o hipotermia, irritabilidad, letargo, dificultad respiratoria, apnea, distensión abdominal, hepatomegalia, ascitis), leucocitosis del LCR, convulsiones, signos neurológicos focales, alteraciones en neuroimágenes, neumonitis progresiva, trombocitopenia, transaminasas elevadas, hepatitis viral o insuficiencia hepática aguda, conjuntivitis, lagrimeo excesivo o síntomas oculares dolorosos, especialmente si es unilateral.

Menos de la mitad de los pacientes con las formas sistémicas y neurológicas del herpes neonatal presentarán lesiones cutáneas. El VHS puede imitar otras enfermedades, incluidas infecciones bacterianas (sepsis o meningitis) y virales (enterovirus). Ante la sospecha clínica de herpes neonatal, se recomienda realizar la evaluación diagnóstica e iniciar el tratamiento antiviral tempranamente.

Para el manejo de los niños recién nacidos asintomáticos, cuyas madres presenten lesiones genitales herpéticas activas, presentamos un algoritmo propuesto por el Dr. Kimberlin junto al Comité de Enfermedades Infecciosas, Comité de Fetos y Recién Nacidos de la Academia Americana de Pediatría. Esta sistemática brinda orientación sobre la estratificación del riesgo, el estudio diagnóstico y la terapia antiviral adecuada (incluido el uso de la

Tabla 7. Características clínicas de la infección por virus herpes simplex neonatal

	Piel, ojos y boca (POB)	SNC	Enfermedad diseminada
Frecuencia	45%	30–35 %	25%
Sitio de afección	Piel, ojos, boca	SNC (con o sin POB)	SNC, hígado, pulmón, glándula suprarrenal (con o sin POB)
Presentación clínica	Entre 9 y 11 días de vida (promedio). Más del 80% de los pacientes presentará lesiones cutáneas vesiculares o ulceradas. Lesiones orales (úlceras) y oculares	Es la presentación más tardía, entre la 2 ^{da} y la 3 ^{ra} semana de vida. Convulsiones, letargia, irritabilidad, pobre ingesta, <i>rash</i> , fiebre. Las lesiones cutáneas pueden estar presentes, pero el 35% nunca las desarrollará	Entre 9 y 11 días de vida (promedio) Encefalitis, falla hepática, falla respiratoria, CID. Las lesiones cutáneas pueden estar presentes, pero el 40% nunca las desarrollará.
Mortalidad con tratamiento adecuado	-	4%	29%
Neuro-desarrollo normal a los 24 meses del tratamiento	100%	20%	31%

SNC: sistema nervioso central. CID: coagulación intravascular diseminada.

terapia antiviral preventiva en ciertas situaciones de alto riesgo). Las modificaciones introducidas, tiene que ver con la metodología recomendada hoy que es el estudio por RPC (Figura 8)¹⁵².

Diagnóstico de la infección en el neonato

El diagnóstico se confirma por el aislamiento o detección por biología molecular (RPC) en muestras de lesiones en piel, hisopado de mucosas, suero o LCR, con o sin presencia de síntomas asociados. La RPC ha demostrado ser muy sensible, incluso más fiable que el cultivo viral para las infecciones del SNC y mucocutáneas. Un resultado de RPC positiva es altamente predictor de infección, pero un resultado negativo no elimina la posibilidad de la enfermedad; por lo tanto, si hay sospecha, la terapia antiviral debe ser iniciada o continuada.

Dentro de la evaluación diagnóstica se debe incluir la biometría hemática completa, hepatograma con control de transaminasas, bilirrubinemia total y directa, función renal, análisis citoquímico de LCR, cultivos de sangre y

LCR, evaluación por oftalmología, radiografía de tórax en niños con dificultad respiratoria, ultrasonografía abdominal en presencia de signos o síntomas abdominales, electroencefalograma y neuroimagen (resonancia magnética, tomografía computada o ultrasonido cerebral) en pacientes con enfermedad neurológica.

Tratamiento

Aciclovir es el fármaco de elección para el tratamiento de la infección neonatal. Se recomienda utilizar a una dosis de 60 mg/kg/día fraccionado cada ocho horas. Estas dosis ms altas que las recomendadas años atrás, han demostrado mejor pronóstico neurológico y redujeron la mortalidad al 4% en aquellos con enfermedad del SNC y a 30% con enfermedad diseminada¹⁵⁴. La duración recomendada es de 14 días sin compromiso del SNC y como mínimo 21 días cuando sí hay compromiso.

La mayor parte del aciclovir se elimina por vía renal, aunque el metabolismo hepático representa aproximadamente de 10 a 20% de la eliminación del fármaco. Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos

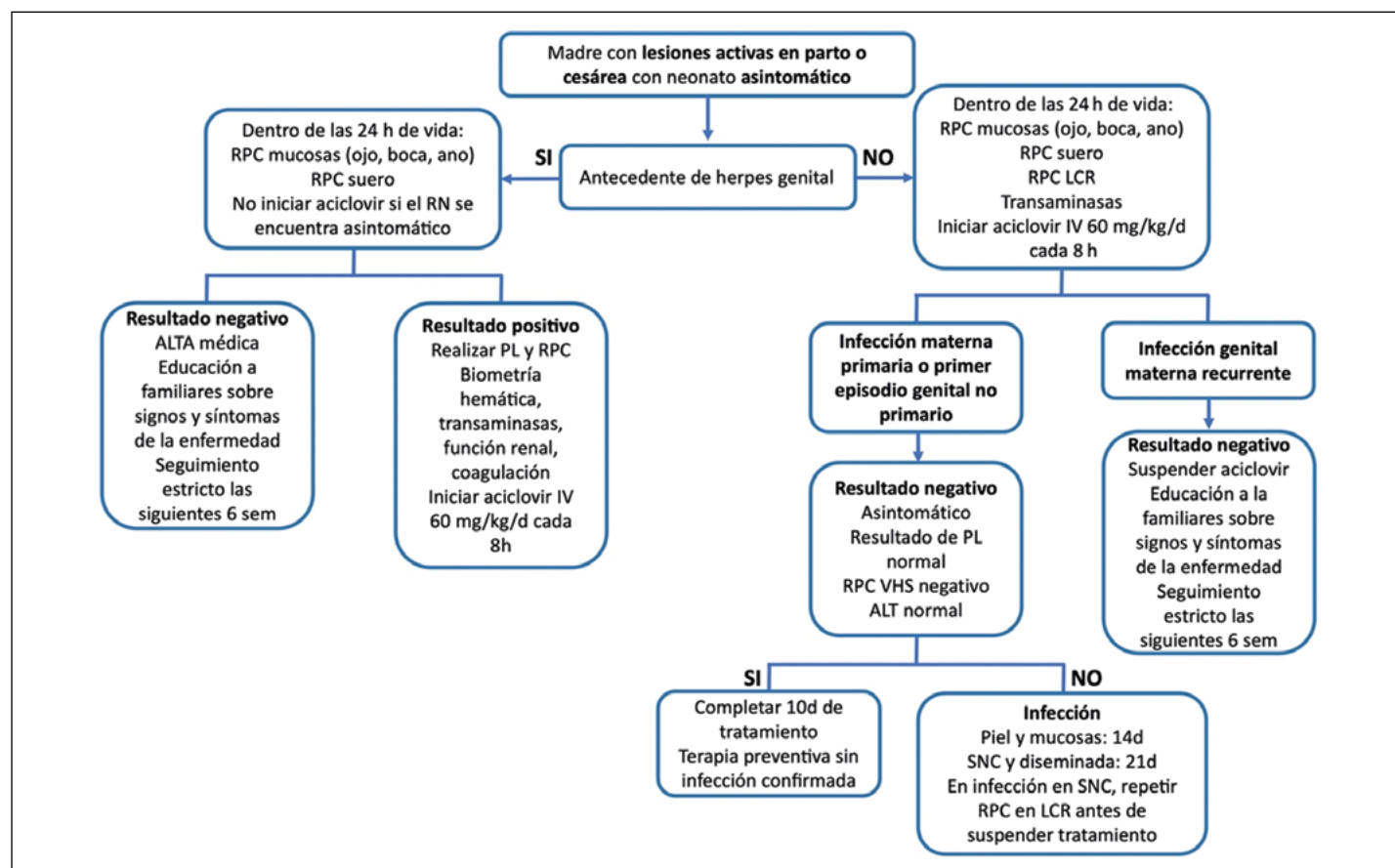


Figura 8. Manejo del recién nacido asintomático en riesgo para infección por virus herpes simplex^{152,153}. Abreviaturas: h: horas; RPC: reacción de polimerasa en cadena; RN: recién nacido; d: días; IV: intravenoso; LCR: líquido cefalorraquídeo; sem, semanas.

relacionados con el aciclovir son los críticamente enfermos y con disfunción orgánica, muchas veces como parte de las manifestaciones de la infección diseminada por HSV. El aciclovir se debe administrar en forma lenta y asegurándose una adecuada hidratación¹⁵⁵.

Los pacientes con infección del SNC deben ser reevaluados con RPC en LCR antes de finalizar el tratamiento. Con resultado negativo, se podrá suspender el tratamiento. Los pacientes que persistan con RPC positiva deben continuar tratamiento y ser revalorados semanalmente hasta su negativización.

Tratamiento supresor

Los pacientes que han presentado herpes neonatal tienen alto riesgo de recurrencia durante los primeros meses de vida. Un estudio aleatorizado y controlado con placebo en pacientes que presentaron herpes neonatal demostró que los pacientes que recibieron tratamiento supresor con aciclovir oral por seis meses, tuvieron menos recurrencias y mejor pronóstico neurológico que el grupo placebo¹⁵⁶.

El tratamiento supresor se recomienda luego de finalizado el tratamiento intravenoso (IV), en todas las formas clínicas de herpes neonatal a una dosis de aciclovir de 300 mg/m²/dosis vía oral cada 8 horas durante un mínimo de seis meses. La dosis diaria deberá ser revalorada de acuerdo con el crecimiento del lactante, y se debe planificar seguimiento hematológico con hemograma mensual luego de dos semanas de iniciado el aciclovir. Con neutropenias inferiores a 500 céls/mm³ se debe suspender temporalmente el aciclovir¹³⁷.

Los pacientes bajo tratamiento supresor pueden recurrir, y las familias deben ser alertadas para que consulten y puedan ser evaluados. En estos casos, no hay consenso en las conductas a tomar y cada caso debe ser individualizado.

Seguimiento

El seguimiento de los neonatos con infección por VHS debe ser multidisciplinario. Estos pacientes ameritan el seguimiento por neurología, ante riesgo de retraso del desarrollo psicomotor, microcefalia, paresia, espasticidad, epilepsia o dificultades en el aprendizaje^{157,158}. La evaluación oftalmológica debe buscar la presencia de ceguera cortical, cicatrices corneales y coriorretinianas, atrofia óptica, cataratas, necrosis retiniana aguda, así como alteraciones oculomotoras. Deben tener evaluación por fonología ante el riesgo de sordera neurosensorial, y evaluación por infectología para seguimiento antiviral y posibles recurrencias¹⁵⁹.

Prevención

La mayoría de los niños con herpes neonatal contraen la infección por contacto del VHS al momento del parto. Las estrategias para la prevención se deben focalizar en

reducir la exposición del recién nacido a las lesiones activas de VHS.

La identificación de las mujeres con herpes genital no es fácil, ya que muchas de ellas con infección recurrente por VHS desconocen el diagnóstico. Un interrogatorio dirigido buscando historia de lesiones genitales dolorosas y recurrentes (en ella y su pareja), pueden orientar la pesquisa diagnóstica. Las pruebas serológicas son de poca utilidad y no están recomendadas como parte de la evaluación en pacientes asintomáticas.

El tratamiento supresor en mujeres gestantes con herpes genital recurrente a partir de las 36 semanas de embarazo, sumado al nacimiento por cesárea en presencia de lesiones genitales activas (ya sean primarias o recurrentes), o con síntomas prodrómicos, son hoy las herramientas más importantes para disminuir el riesgo de herpes neonatal¹⁴⁰.

Para la prevención de la transmisión postnatal, se debe evitar el contacto cercano del recién nacido con personas con lesiones herpéticas activas, habitualmente periorales o de otra localización, como el panadizo herpético que con frecuencia pasa inadvertido. Cumplir con las precauciones de contacto y cubrir las lesiones en piel o mucosas para evitar el contagio.

Infección perinatal por Arbovirus

Juan Pablo Calle Giraldo

Zika

El virus Zika (ZIKV) es un virus ARN envuelto, de cadena simple, perteneciente a la familia *Flaviviridae* y debe su nombre a su descubrimiento en los Bosques Zika en Uganda en 1947¹⁶⁰. Hacen parte de esta familia otros virus de importancia clínica como el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo occidental y el virus del dengue, que dada su semejanza genética pueden presentar reacciones serológicas cruzadas entre ellos¹⁶¹. Esta enfermedad recibió máxima atención y preocupación reciente dado su diseminación internacional y la aparición de síndromes neurológicos y malformaciones congénitas asociadas. Con cerca de 130.000 casos en febrero de 2016, la OMS declaró el Zika como una emergencia de salud pública de atención internacional. La aparición después de varias décadas de una infección con impacto a nivel perinatal y causante de alteraciones graves neonatales desencadenó una búsqueda científica global para describir la fisiopatología de la infección y sus consecuencias (Figura 9)¹⁶².

Epidemiología

Inicialmente fue estudiado como patógeno en monos Rhesus, hasta que en 1962 se reporta el primer caso de infección humana. Hasta el año 2007 se habían reportado

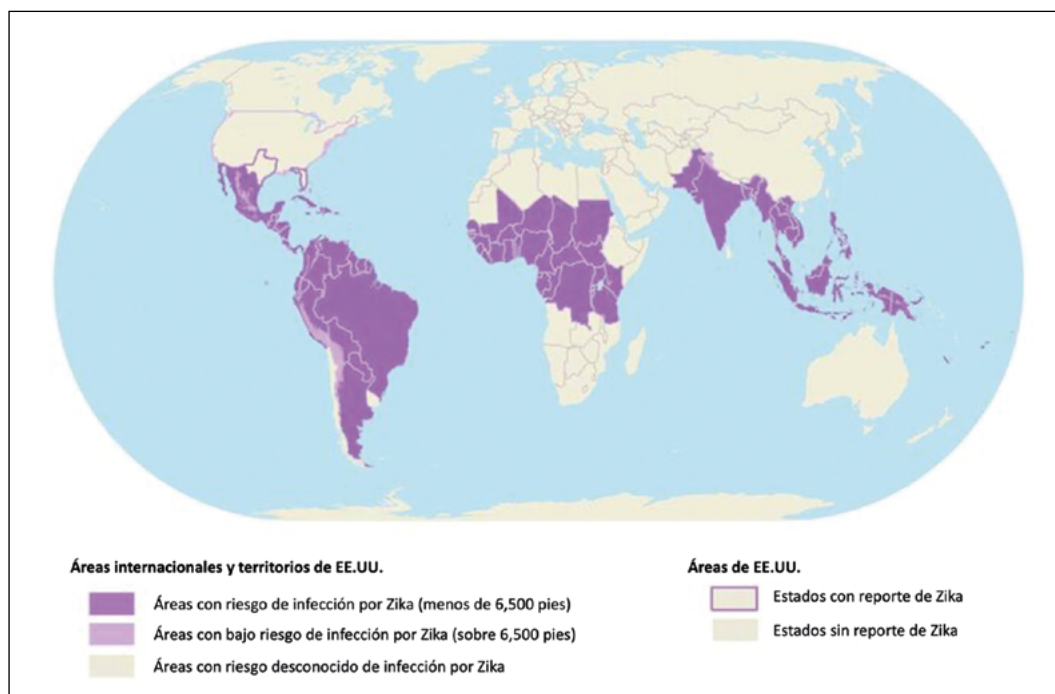


Figura 9. Distribución del Zika en el mundo y países afectados¹⁶³.

al menos 14 casos en África tropical, el sudeste asiático y algunas islas del Pacífico. En todos los casos produciendo una enfermedad febril benigna autolimitada¹⁶⁰. En el 2007 ocurre en Micronesia un primer brote con cerca de 5,000 casos confirmados¹⁶⁴. Estudios posteriores mostraron una tasa de afectación de 75% de la población. En 2013, en la Polinesia Francesa se presentaron más de 30,000 casos y estudios retrospectivos confirmaron los primeros informes de compromiso neurológico grave en pacientes adultos con síndrome de Guillain Barre¹⁶⁵. Sin embargo, es hasta el año 2015 cuando toma relevancia internacional al presentarse un brote de la enfermedad en Brasil, que rápidamente se diseminó por todo el continente americano¹⁶¹. En muy poco tiempo después del inicio de la epidemia, empezaron a reportarse complicaciones neurológicas como síndrome de Guillain Barré y mielitis transversa, además de un aumento inusitado en el norte brasileño de casos de microcefalia y defectos congénitos, que, por múltiples hallazgos epidemiológicos, histológicos y microbiológicos, establecieron la relación causal con ZIKV¹⁶⁶. En Brasil, el sistema de información de nacimientos reportó que la prevalencia de microcefalia pasó de 5,5 casos por 100.000 nacidos vivos entre 2000-2014, a 54,6 casos por cada 100,000 nacidos vivos, es decir, un incremento de 9,8 veces¹⁶⁷.

Varias teorías se han generado tratando de explicar el surgimiento de la epidemia en 2015. Una mutación genética que genera el cambio de un aminoácido en una

cadena polipeptídica viral detonó un incremento en la infectividad del virus. Esta mutación fue detectada justo antes del brote en la Polinesia Francesa. Se ha considerado un fenómeno de potenciación mediada por anticuerpos, dado la reactividad cruzada que presenta con otros flavivirus, en especial el virus del dengue. Otros datos han definido cambios en el comportamiento del vector, con un aumento de la actividad diurna en mosquitos infectados, probablemente por fenómenos de neuro excitación.

La transmisión del ZIKV en su ciclo urbano se da principalmente por la picadura de mosquitos infectados pertenecientes al género *Aedes* (*A. aegypti*, *A. africanus*, *A. albopictus*). Sin embargo, también se ha observado casos de transmisión por contacto sexual, transfusiones y trasplante de órganos^{168,169}. Se ha detectado material genético del virus en otros fluidos corporales como la saliva y orina, pero su capacidad de transmisibilidad e infección no ha sido determinada.

Fisiopatología fetal

La infección gestacional provoca una viremia transitoria de pocos días de duración mediante la cual se produce un paso transplacentario. El virus logra una vía libre para diseminarse en el feto en formación, alcanzando cargas virales muy altas en el cerebro fetal, tejido placentario y membranas fetales. La infección congénita puede ocurrir en cualquier trimestre de la gestación, pero los resultados de múltiples estudios señalan mayor afectación cuando

esta ocurre en etapas tempranas del embarazo como la organogénesis y la migración neuronal¹⁷⁰.

El virus tiene un tropismo hacia precursores neuronales, neuronas inmaduras y células madre pluripotenciales. La característica patogénica común es una disminución de la masa y el volumen neuronal del cerebro en formación, afectando también otros tejidos nerviosos fetales como la médula espinal¹⁷¹.

También se ha descrito el adelgazamiento y la disrupción estructural de la capa de células periventriculares que lleva a alteración del sistema ventricular. Estos daños precoces generan compromiso clínico profundo, configurando lo que se denomina síndrome de Zika congénito (SZC). Sin embargo, es notable cómo infecciones tardías también pueden impactar la diferenciación neuronal y en modelos animales se ha confirmado una disminución en el número total de neuronas cuando las infecciones son tardías. Esto parece explicar las alteraciones neuro cognitivas que se han presentado en pacientes con infecciones tardías y que al nacer no presentan el SZC¹⁷².

Infección por el virus del Zika en la mujer gestante

En torno al 80% de los casos de infección gestacional son asintomáticos, situación que dificulta el diagnóstico de manera temprana¹⁷³.

En las mujeres gestantes sintomáticas, las manifestaciones clínicas ocurren entre 3 a 14 días después de la picadura del mosquito, por un tiempo usual de 5 a 7 días. Los principales síntomas reportados son artralgia, conjuntivitis, mialgia, hiporexia, cefalea y brote cutáneo. Este, por lo general es máculo papular pruriginoso, de inicio en el tronco y diseminación distal, y está presente en 10% de los casos¹⁷⁰. La fiebre se presenta en 40% de las pacientes sintomáticas y por lo general es de bajo grado. Dichas manifestaciones clínicas pueden ser confundidas con infecciones por otros arbovirus como virus del dengue o virus chikungunya, lo que dificulta el diagnóstico. Es

prioritario en zonas endémicas tener un bajo umbral de sospecha clínica en pacientes gestantes con síntomas sugestivos, incluso la presencia de brote como único síntoma. Es importante estudiar a las mujeres gestantes asintomáticas, pero con evidencia durante su seguimiento ecográfico obstétrico de alteraciones sugestivas como microcefalia, ventriculomegalia, agenesia del cuerpo caloso o calcificaciones cerebrales^{161,170,173,174}.

La infección gestacional se ha asociado con pérdidas del embarazo; sin embargo, la tasa de abortos no ha sido determinada. Estudios prospectivos han presentado tasas desde 3 a 9,4%^{170,175} por abortos espontáneos, muertes intrauterinas, y partos prematuros con muerte perinatal temprana. Esto, sin contar las pérdidas generadas por interrupciones voluntarias. En modelos animales de primates no humanos, la infección por ZIKV al inicio del embarazo representa cerca de 26% de gestaciones no viables. Estas pérdidas pueden estar relacionadas con compromiso vascular placentario por hallazgos de infartos, isquemia y trombosis de las vellosidades placentarias¹⁷⁵.

Los casos de microcefalia y SZC están claramente asociados a infecciones tempranas, especialmente en el primer trimestre, aunque algunos de ellos también se presentan en infecciones más tardías, hasta la semana 24. Un estudio realizado en Colombia reporta que la tasa de eventos adversos relacionados con el ZIKV fue de 39%, comparado con 12,5% en el segundo trimestre y 12% en el tercero. El riesgo relativo de presentar eventos adversos asociados a la infección en el primer trimestre es 3,3 veces mayor que una infección tardía (Figura 10)¹⁷⁰.

Síndrome de Zika congénito

Aunque muchos síntomas son compartidos con otras infecciones perinatales, los síntomas en el SZC tienden a ser generalizados y de mayor intensidad. Las manifestaciones en el RN por SZC se pueden resumir en cinco grandes grupos¹⁶¹:

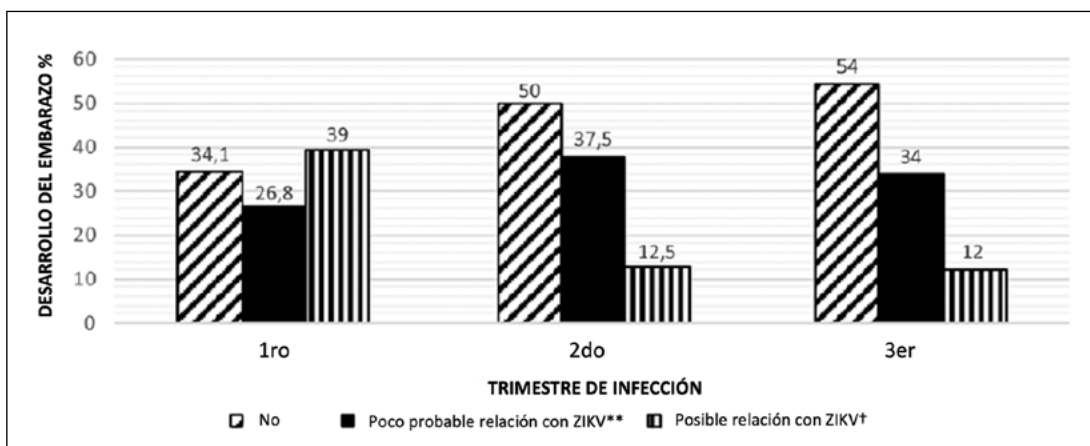


Figura 10. Riesgo de síndrome de Zika congénito según ocurrencia de la infección durante el embarazo¹⁷⁰. X2 para asociación entre trimestre de infección y desenlaces adversos = 14,9 (P: 0,005). **Desenlaces adversos de incierta relación con el virus Zika incluyendo una pérdida gestacional y 57 pacientes. †Desenlaces adversos posiblemente relacionados a Zika incluyendo 16 pérdidas gestacionales y 16 pacientes.

- *Cambios en la morfología del cráneo*

Los pacientes afectados presentan cuadros de microcefalia extrema, definida como un perímetro cefálico (PC) menor a 2 desviaciones estándar (DS). Además, es característica la depresión o colapso de los huesos de la parte superior del cráneo, con un occipucio prominente y escapo redundante. Estas alteraciones están asociadas con el pobre desarrollo cerebral y también por compromiso de los centros óseos en la formación del cráneo. Otras características son plenitud periorbitaria, pliegues epicánticos y retrognatia leve¹⁷⁶.

Estudios recientes han evidenciado que también puede presentarse microcefalia sin daño estructural evidenciado en las neuroimágenes. El impacto cognitivo de estos pacientes también es un tema de estudio. La tasa de microcefalia ha sido difícil de determinar con seguridad dado a la heterogeneidad de los estudios realizados, con reportes que van de 4,5 hasta 21% según la serie evaluada^{161,170,174}.

- *Alteraciones en la arquitectura cerebral*

Uno de los principales hallazgos es la presencia de calcificaciones cerebrales, principalmente subcorticales, que afectan principalmente los lóbulos frontales y parietales, menos frecuentemente a los lóbulos occipitales y temporales. Este compromiso subcortical puede ayudar a diferenciarlo de otro tipo de infecciones perinatales, ya que las calcificaciones en CMV son más periventriculares, en rubéola afectan principalmente los ganglios basales y en toxoplasmosis están aleatoriamente distribuidas en el tejido cerebral. En algunos casos menos frecuentes también se han reportado calcificaciones en ganglios basales, tálamo, corteza y periventriculares¹⁷⁷.

Dentro de otros hallazgos se ha observado la presencia de atrofia cortical y sustancia blanca, ventriculomegalia, anomalías de la migración neuronal (lisencefalia y polimicrogiria), agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, cerebelar y del cordón ventral.

Algunas series han reportado una tasa de hidrocefalia en 2% de los pacientes afectados, que ameritan la colocación de derivación ventrículo sistémica. Generalmente, los pacientes que requieren la colocación del dispositivo presentan un compromiso profundo, con disfunción motora, cognitiva, artrogriposis y compromiso visual y auditivo¹⁷⁸.

Para la evaluación del RN expuesto a ZIKV gestacional se han utilizado varias modalidades de imágenes. Por costo beneficio, el estudio más utilizado es la tomografía axial computarizadas (TAC) de cráneo que detecta múltiples alteraciones cerebrales y craneales con un costo bajo, pero con la dificultad de la exposición importante a radiación ionizante. El ultrasonido transfontanelar es un estudio rápido, económico y disponible en la mayoría de los centros, pero tiene menor sensibilidad para la detección de alteraciones neurológicas. La resonancia magnética

(RM) presenta la mejor diferenciación del tejido cerebral, aunque puede tener un rendimiento menor con respecto a detección de calcificaciones comparado al TAC. Este estudio requiere por lo general de sedación por tiempos más prolongados y es menos accesible. El reporte de alteraciones radiológicas ha variado de acuerdo con la serie reportada. Los estudios que reportan mayor evidencia de anomalías en TAC, RM o ultrasonografía lo hacen en 29% de los casos.

- *Anormalidades oculares*

Las anomalías oculares ocurren principalmente en el segmento posterior (22%). El hallazgo más frecuente es la presencia de moteado focal pigmentario retinal, seguido por atrofia coriorretinal, atrofia o hipoplasia del nervio óptico, incremento de la excavación del disco y coloboma. Se ha descrito anomalías de la función visual (11%) y de la motilidad extraocular (11%) como nistagmos y estrabismo. Menos frecuentemente, se ha documentado alteraciones de la cámara anterior (9%) con catarata y glaucoma, o errores de refracción (4%) con miopía y astigmatismo^{161,168,179}.

Las anomalías oculares, de igual forma son compartidas con múltiples infecciones perinatales; no obstante, hay hallazgos específicos que pueden ayudar a diferenciar un síndrome congénito de otro. En toxoplasmosis congénita, las lesiones son usualmente bilaterales, con lesiones activas o cicatrices retinales típicas, y con un moteado pigmentario que no sobrepasa el área de la atrofia coriorretinal. Las enfermedades por CMV y VHS congénitos exhiben manifestaciones con signos de inflamación ocular activa, no evidenciados en ZIKV. Además, las lesiones en CMV son similares a las causadas por *Toxoplasma gondii*, pero con palidez del disco óptico y menor pigmentación. En rubéola congénita, el moteado pigmentario es usualmente difuso comparado con el moteado focal del síndrome congénito por Zika. La hipoplasia y atrofia del nervio óptico son hallazgos poco relacionados con otro tipo de infecciones perinatales fuera del ZIKV¹⁷⁹.

- *Secuelas neurológicas*

Estas manifestaciones ocurren como consecuencia de las lesiones cerebrales o medulares primarias. Cabe resaltar la hipertensión, dada su aparición precoz, lo que la diferencia de otras infecciones perinatales. Otras alteraciones descritas son las convulsiones (15-50%), irritabilidad y llanto persistente (13-85,4%), hiperexcitabilidad e hiperreflexia (11%), sordera neurosensorial (8%), puños cerrados (4%), temblor distal (4%), manifestaciones extrapiramidales (56%), hipotonía (4%), encefalocele (4%), postura anormal (2%), alteración de reflejos motores (2%), hemiparesia (2%), hipoactividad (2%), hidrocefalia (2%), trastornos de succión/deglución y ceguera cortical (2%)^{161,170,179}.

En pacientes con epilepsia, las formas más comunes incluyen espasmos infantiles (72%), convulsiones focales motoras (21%) y episodios tónicos (4%). Se han evidenciado cambios en electroencefalograma (EEG) con descargas epileptiformes focales, multifocales, hipsarritmia y descargas de supresión¹⁷⁹.

Las alteraciones auditivas en recién nacidos afectados varían desde hipoacusia leve y transitoria hasta sordera neurosensorial con afectación bilateral. Todo recién nacido expuesto debe realizarse tamizaje auditivo y seguimiento. Estos hallazgos se han encontrado entre el 8 y 12% de infantes afectados.

A medida que los niños afectados por la infección perinatal han ido creciendo, han surgido nuevos desenlaces de gran relevancia clínica. Se ha descrito cómo pacientes que nacieron asintomáticos, sin compromiso del PC o manifestaciones de SZC, pueden presentar alteraciones neurocognitivas en su desarrollo. Incluso estas alteraciones parecieran ser más frecuentes cuando la infección es más tardía. Un reporte en Colombia evidenció un retraso en el desarrollo medido por la Scala de Bayley-II a los 18 meses de edad, en niños con evaluaciones neurológicas sin alteraciones en los primeros meses de vida pero que fueron expuestos a la infección perinatal. Este retraso fue nueve veces más frecuente cuando la infección ocurría en el tercer trimestre comparado con el primer trimestre gestacional, aumentando 8% por cada semana gestacional al tiempo de la exposición. Varias hipótesis han surgido para explicar estos hallazgos, pero pareciera que la infección tardía, aunque no afecte los precursores neuronales en un SNC ya formado, sí compromete las células aún en maduración y permiten una infección viral persistente en el tiempo, disminuyendo el número y la función neuronal¹⁸⁰.

- *Alteraciones musculoesqueléticas*

Alteraciones importantes del sistema músculo esquelético han sido reportadas en todas las series. En los hallazgos osteomusculares, se han evidenciado artrogriposis (26%), displasia de cadera (4%), pie equino (4%), pulgar cortical (2%), polidactilia (2%), contracturas en la mano/camptodactilia (2%), malposición de pies/contracturas (2%) y calcáneo prominente (2%)¹⁸¹.

Dentro de otras manifestaciones clínicas reportadas en estudios observacionales se encuentran otros hallazgos menos comunes y que aún no han sido confirmadas como una relación causal, pero que deben tenerse en cuenta en la valoración y enfoque de pacientes expuestos a Zika gestacional. Dentro de ellas están las alteraciones del sistema cardiovascular y en el sistema genitourinario con genitales ambiguos y criptorquidia bilateral. También, restricción del crecimiento intrauterino, disfagia y parálisis diafragmática unilateral^{170,176,178}.

Abordaje de la mujer gestante

Toda mujer que durante el embarazo presenta un cuadro clínico compatible o sospechoso de infección por virus Zika debe ser estudiada para diagnosticar la enfermedad. También está indicada en mujeres sin antecedentes de infección por virus Zika, que presenten alteraciones ecográficas sospechosas.

El diagnóstico de la infección, tanto en la mujer gestante como en el RN presenta ciertas dificultades. Los métodos serológicos detectan IgM específica mediante ELISA desde 4 a 5 días después de iniciados los síntomas hasta 12 semanas después. Debido a la alta tasa de reacciones cruzadas con otros flavivirus, las pruebas IgM con resultado positivo o no concluyentes deben ser confirmadas mediante técnicas de reducción en placa, solo disponibles en laboratorios de referencia, lo que disminuye la utilidad de las pruebas serológicas en zonas endémicas a otras arbovirosis como dengue. Aunque falsos negativos pueden ocurrir, un resultado negativo al menos una semana después del inicio de los síntomas es una fuerte evidencia en contra de la infección por Zika¹⁶¹.

El diagnóstico en la mujer embarazada está basado fundamentalmente en la detección de ARN viral a través de métodos moleculares, específicamente mediante reacción de polimerasa en cadena-RPC en tiempo real (sigla en inglés PCR-RT). El material genético puede ser detectado dos días después del inicio de los síntomas hasta siete días después. Las muestras de orina han mostrado mejor eficiencia diagnóstica y una ventana más amplia de detección hasta 40 días después. La recomendación actual es tomar en aquellos casos sospechosos, tanto IgM para Zika como PCR-RT en sangre y orina¹⁸².

Resultados positivos en mujeres gestantes obliga a descartar la infección fetal mediante PCR-RT en líquido amniótico, procedimiento de toma de muestra que puede ser realizado después de la semana 20. El diagnóstico del feto afectado es un desafío actual. Las muestras de líquido amniótico pueden producir resultados negativos en presencia de afectación fetal, asimismo, resultados positivos pueden ser obtenidos sin presencia de anomalías fetales. Por esto, el monitoreo estrecho a través de ultrasonografía fetal e incluso RM fetal es altamente recomendado para la búsqueda de malformaciones congénitas de manera precoz. Las mujeres afectadas requieren valoración y seguimiento por un equipo multidisciplinario dentro de los cuales debe tenerse en cuenta a Obstetricia, Neonatología, Infectología y Psicología. Ante posibles alteraciones congénitas mayores, que afecten el pronóstico y funcionalidad a largo plazo, podría ofrecerse la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) de acuerdo con la legislación vigente en cada país (Figura 11)^{161,182}.

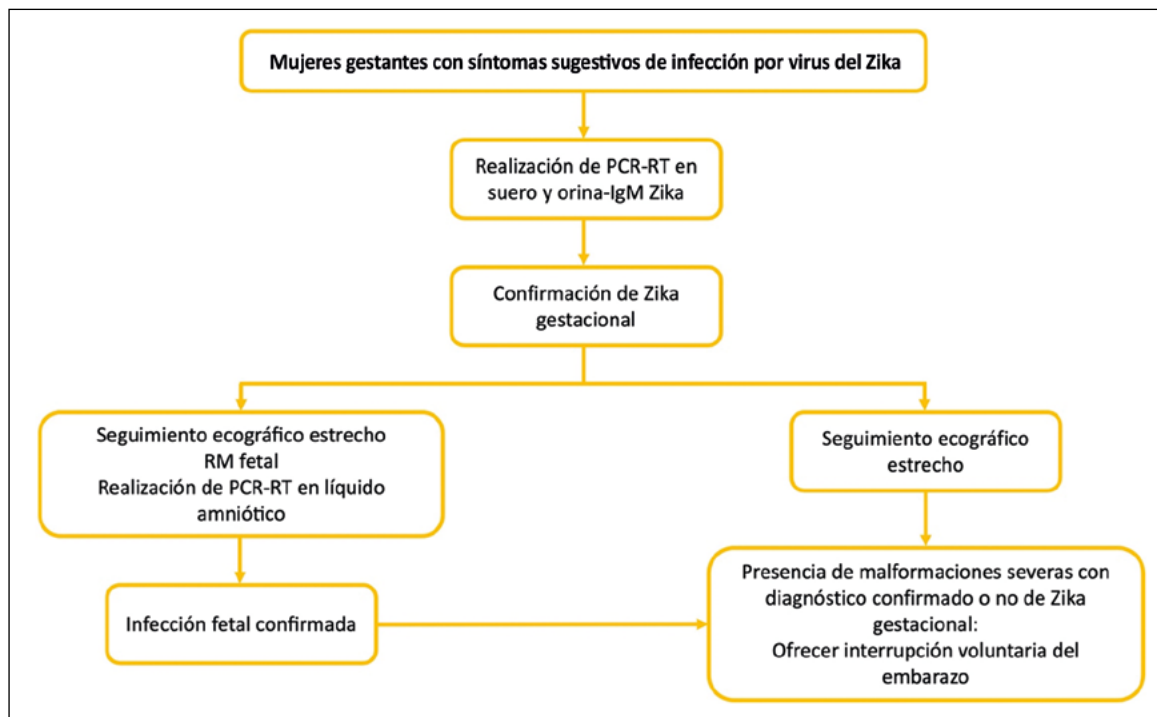


Figura 11. Diagnóstico y manejo de mujeres gestantes con enfermedad por Zika gestacional. Abreviaturas: PCR-RT: reacción en cadena de polimerasa en tiempo real; IgM: inmunoglobulina M; RM: resonancia magnética.

Manejo del recién nacido expuesto a infección gestacional por Zika

El diagnóstico en el RN consiste en el reconocimiento del material genético del virus mediante técnicas moleculares de RPC. Los métodos serológicos no tienen utilidad en el RN. Se recomienda el análisis de suero, orina y LCR mediante PCR-RT en RN expuestos o con sospecha clínica de infección por Zika en los primeros dos días de vida. Hay múltiples reportes que informan el aislamiento viral semanas a meses después del nacimiento. Si la infección materna es confirmada o altamente sospechada debido a manifestaciones clínicas o aparición de alteraciones ecográficas prenatales sugestivas, se recomienda una evaluación exhaustiva del RN con neuroimagen, valoración oftalmológica, tamizaje auditivo y valoración neurológica detallada. El seguimiento ambulatorio debe centrarse en la detección temprana de alteraciones neurocognitivas. Se ha detallado un algoritmo de diagnóstico, seguimiento y manejo tanto de la madre gestante como del RN con infección congénita por virus zika (Figura 12).

Tratamiento

No existe hasta el momento tratamiento específico para el ZIKV. Las recomendaciones de soporte incluyen hidratación adecuada, manejo de la fiebre con antipiréticos no AINES como acetaminofeno, y antihistamínicos para el tratamiento de la erupción y el prurito. El manejo

del SZC incluye un seguimiento multidisciplinario que incluya especialistas en enfermedades infecciosas, neurología infantil, fisiatría y rehabilitación, oftalmología y especialistas en audiología. El manejo debe centrarse en el inicio de terapias de rehabilitación integral y lograr un adecuado soporte nutricional de manera temprana.

Prevención

La prevención primaria consiste en evitar la picadura del mosquito y evitar la reproducción del vector. Dentro de las recomendaciones está el uso de ropa que cubra partes expuestas del cuerpo, y adecuadas barreras físicas como ventanas cerradas, pantallas y mosquiteros. También se recomienda el uso de repelentes en áreas de alto índice de mosquitos y evitar sumideros de aguas estancadas.

Dengue

El virus del dengue (DENV) pertenece a la familia *Flaviviridae*, produce una enfermedad febril exantemática asociada a la picadura de mosquitos y ha emergido como la arbovirosis más frecuente produciendo cerca de 100 millones de casos cada año. Presenta cuatro serotipos circulantes (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4); cada uno de ellos produce inmunidad homóloga específica y duradera para el mismo serotipo, y una heteróloga transitoria para el resto¹⁸³.

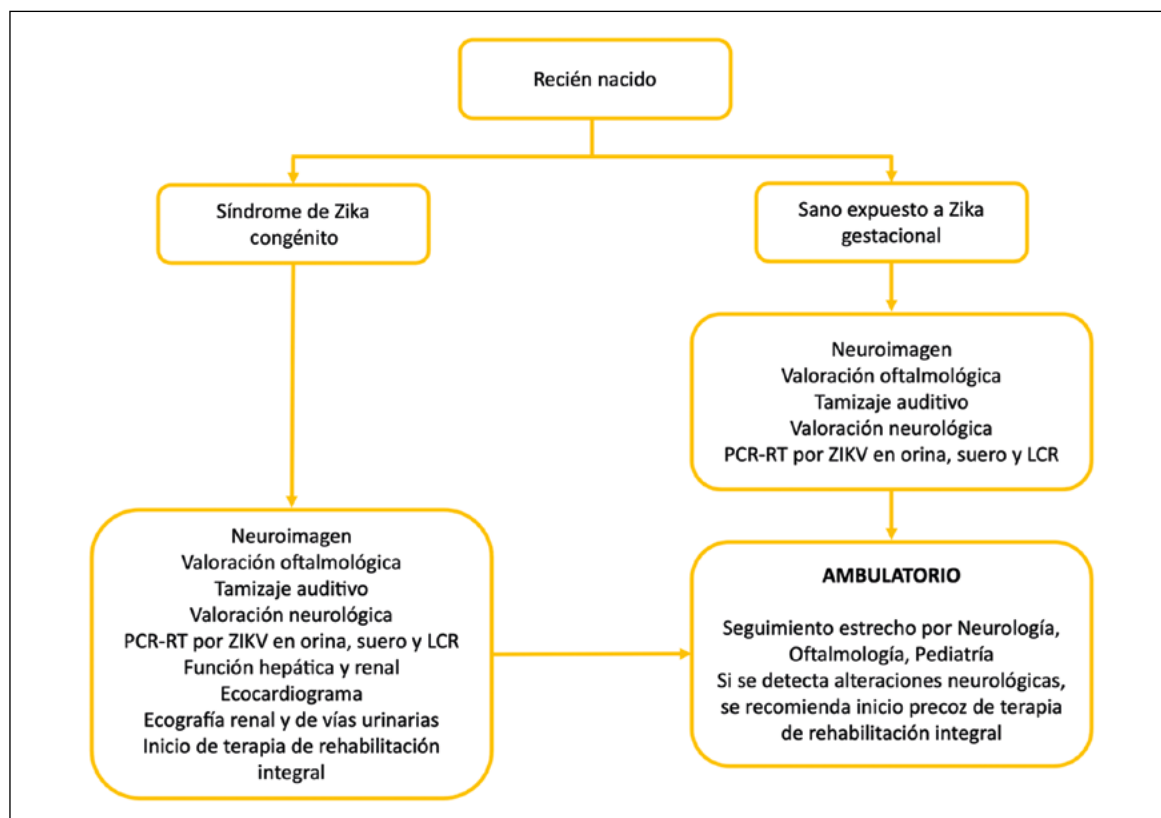


Figura 12. Diagnóstico y manejo del recién nacido expuestos a Zika gestacional. Abreviaturas: PCR-RT: reacción en cadena de polimerasa en tiempo real; LCR: líquido cefaloraquídeo; ZIKV: virus del Zika.

De crecimiento exponencial en las últimas décadas, es uno de los principales retos en Medicina Tropical hacia el futuro. El dengue tiene una amplia distribución en Latinoamérica asociado a la facilidad con la que el vector se ha adaptado a los cambios climáticos y humanos. El abultado número de casos ha permitido encontrar presentaciones inusuales, dentro de ellas la afectación perinatal.

Es importante resaltar que la literatura médica actual sobre el impacto de la infección en el embarazo y sus desenlaces clínicos obstétricos y neonatales es aún muy incipiente, acude a estudios observacionales pequeños, reportes y series de casos y algunos estudios comparativos.

Epidemiología

El DENV es transmitido en su ciclo urbano por la picadura de mosquitos del género *Aedes* (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*). El vector preferiblemente se reproduce en aguas estancadas y prolifera por debajo de los 2,200 metros de altura. No tienen un horario específico para alimentarse y son las hembras las que se alimentan de sangre. Cerca de 40% de la población mundial reside en áreas de alto riesgo de contraer la infección. En zonas de transmisibilidad se comporta como una infección endémica con picos epidémicos periódicos (Figura 13)¹⁸⁴.

El riesgo de infección por DENV durante la gestación no está determinado. Estudios en zonas endémicas como el sudeste asiático, han mostrado tasas de seroprevalencia de 94,7% en mujeres embarazadas. Sin embargo, de estas, solo 0,8% adquieren la infección durante el embarazo. Puede existir muchos diagnósticos errados y un gran subregistro de casos, dado que comparte un cuadro clínico muy similar con patologías más comunes en el embarazo como colestasis gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, síndrome Hellp (según sus siglas en inglés: consiste en hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y trombocitopenia) o Toxemia¹⁸³.

Infección por virus del dengue en la mujer gestante

A diferencia del ZIKV, no se ha asociado hasta ahora la infección por DENV con malformaciones congénitas, ni siquiera durante infecciones tan tempranas como la organogénesis. Algunos reportes de defectos del tubo neural no han podido ser corroborados¹⁸⁶.

Datos recientes evidencian que la infección por DENV puede predisponer a desenlaces adversos gestacionales. Dentro de ellos, los más evaluados han sido las pérdidas gestacionales. Un ensayo de casos y controles en 2016, efectuado por Paixao y cols., en cerca de 300.000 emba-

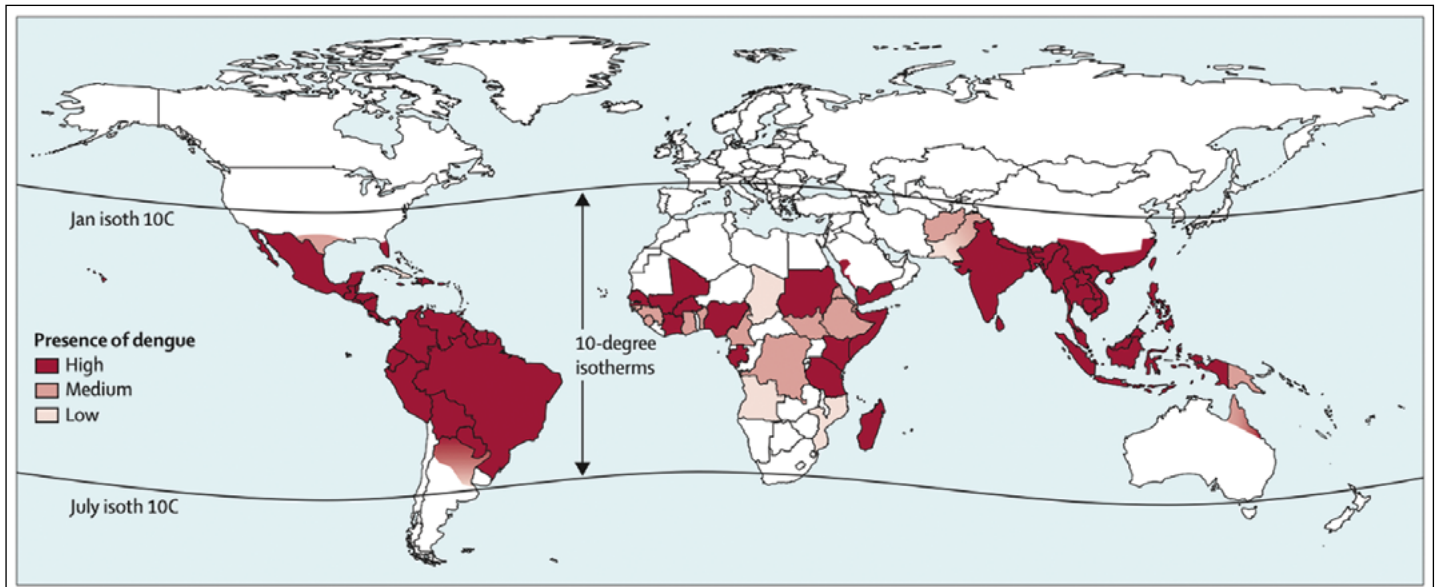


Figura 13. Distribución del dengue en el mundo de acuerdo a la latitud¹⁸⁵.

razos encontró un riesgo de pérdida gestacional 1,9 veces mayor cuando la madre había presentado infección sintomática por DENV. Además, encontró que el pico máximo de pérdidas ocurría hasta 20 días después del inicio de los síntomas en la mujer gestante, pero el riesgo se mantenía hasta el final del embarazo. En una serie prospectiva donde se siguieron 44 mujeres gestantes con infección confirmada por dengue, el 4,5% presentaron abortos, 9% mortinatos y hubo 4,5% de muertes neonatales. El parto pretérmino se presentó en 34% y los RN con bajo peso correspondieron a 29,5%^{186,187}.

Los mecanismos por los que la infección por DENV pueden llevar a pérdidas gestacionales no han sido clarificados, pero existen algunas hipótesis. Se menciona que el dengue grave en la madre tiene un efecto hemodinámico secundario en el feto (dengue severo). Además, la infección por DENV causa cambios que pueden afectar la placenta y tener un efecto directo en el feto. Sin embargo, no solamente la severidad es causante de complicaciones neonatales. En las series evaluadas, la mayoría de las pérdidas gestacionales se dieron en pacientes con cuadros de dengue sin signos de alarma.

El dengue durante el embarazo tiene un curso más grave que en la mujer no embarazada, y se ha descrito que puede cursar con mayor probabilidad de complicaciones como injuria renal aguda, necesidad de diálisis, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) e insuficiencia hepática. Cerca de 40% de las mujeres gestantes con dengue sintomático desarrollan signos de choque por dengue, confiriéndoles una mayor mortalidad, que puede llegar a ser tan alta como 15%. Se ha asociado también

un aumento en el número de infecciones bacterianas en el periodo post parto temprano, probablemente por un fenómeno de anergia inmunológica o viraje a un perfil TH inadecuado. Una infección activa durante el parto puede asociarse a trastornos hemorrágicos y sangrado post parto^{183,186,187}.

Dengue neonatal

Cuando la infección materna se produce la semana previa al nacimiento, el virus puede transmitirse por vía intrauterina, y a los pocos días de vida manifestarse como dengue neonatal (DN)^{188,189}.

El espectro clínico del dengue neonatal es amplio y va desde cuadros asintomáticos hasta dengue grave en sus tres presentaciones (Tabla 8).

El DENV en la mujer gestante genera una viremia de alrededor de siete días de duración (rango: 4-10 días), por lo que una infección tardía, previa al parto, permitiría la infección vertical del neonato. Siempre se deberá tener en cuenta la infección neonatal si la madre presentó sintomatología sugestiva de dengue en los 10 días previos al parto. La tasa de infección neonatal es desconocida, pero los estudios muestran tasas entre 2 y 8% de afectación neonatal¹⁸⁹.

Se ha descrito una relación inversamente proporcional entre la edad gestacional y la gravedad del cuadro. A menor edad gestacional es mayor la probabilidad de síntomas y cuadros graves. Esto al parecer, se explicaría por la ausencia de paso transplacentario de anticuerpos protectores, situando a los prematuros de menos de 33 semanas de gestación en gran desventaja y con alto riesgo

Tabla 8. Manifestación clínica del dengue neonatal

Inician por lo general en los primeros 10 días de vida. Con una media de cuatro días.
La fiebre ha sido la manifestación más común y se ha encontrado cerca de 90% de los RN sintomáticos. A resaltar, tiene una menor duración que en otras edades, con un promedio de tan solo 4 días, incluso múltiples casos han tenido un tiempo de duración de hasta un día.
Es común en neonatos sintomáticos la aparición inicial de exantema petequeial.
En los últimos días del cuadro, y cuando cede la fiebre se da la aparición de una erupción macular eritematosa generalizada, el llamado "mar rojo con islas blancas"
También es común la irritabilidad, el rechazo al alimento, y pueden presentarse síntomas gastrointestinales como vómito y diarrea
En la exploración de laboratorio se ha reportado trombocitopenia, leucopenia y aumento de las transaminasas lo que aumenta la dificultad para diferenciarlo con otros diagnósticos como la sepsis neonatal.

Tabla 9. Claves para el diagnóstico del dengue neonatal

La presencia de fiebre asociado a un rash petequeial, o exantemático con típicas "islas blancas en un mar rojo".
La presencia de fiebre asociado a elevación de transaminasas, hemoconcentración, trombocitopenia y fiebre materna
Cuadro febril en el neonato que no parece responder a manejo antimicrobiano, en el contexto de una enfermedad febril en la madre.

de compromiso grave¹⁹⁰. Por otra parte, la infección tan temprana, se ha teorizado que podría producir mayor riesgo de dengue grave en épocas posteriores de la vida, al tener anticuerpos heterólogos que aumentarían la multiplicación viral en un contexto de potenciación de la respuesta inmune mediada por anticuerpos¹⁸⁹.

En algunos casos el cuadro progresa hasta un dengue grave, con poliserositis (efusión pleural, ascitis), signos de hipoperfusión y compromiso hemodinámico. También se pueden presentar sangrados siendo el sistema digestivo el principal afectado. Existen casos reportados de sangrado en el SNC. Por último, dentro de los cuadros graves se debe estar muy atento a la aparición de enfermedad órgano específica con hepatitis, miocarditis y encefalitis siendo las más afectadas. Aunque hay un porcentaje de pacientes con cuadros muy graves que podrían fallecer, la mayoría de los neonatos se recuperan sin complicaciones¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

Diagnóstico y manejo del dengue neonatal

El abordaje clínico de estos pacientes por lo general inicia dentro del enfoque de sepsis neonatal, por lo que es importante tener pistas claves que orienten hacia el cuadro de dengue (Tabla 9).

Para realizar el diagnóstico en el recién nacido, contamos con métodos moleculares, como PCR-RT que tomada en sangre puede detectar material genético en los primeros días de la viremia, aunque con la dificultad de poca disponibilidad en algunos medios. En los primeros cinco días del cuadro, también se puede identificar la proteína NS1 dentro de las pruebas rápidas por inmunocromatografía¹⁹⁰. Posteriormente al quinto día, se puede solicitar IgM específica para dengue. Un resultado positivo tiene alto valor predictor positivo. También se puede determinar en muestras pareadas una seroconversión de IgG. La detección inicial de una prueba negativa, y una posterior positiva, tomada al menos dos semanas después, confirmaría el diagnóstico. La detección en los primeros días de vida de IgG positiva no tiene validez dado el paso transplacentario de anticuerpos maternos (Figura 14)¹⁸⁹.

Los pacientes con diagnóstico de DN pertenecen al grupo con riesgo de desarrollar dengue grave. Deben vigilarse estrechamente, idealmente en medio hospitalario, con un seguimiento dinámico y monitoreo continuo, al menos en unidades de cuidado intermedio. Requieren un manejo hídrico específico con líquidos isotónicos (para evitar caídas del flujo metabólico), en especial ante signos de bajo gasto o hipoperfusión. También debe realizarse un seguimiento con exámenes de laboratorio y detectar precozmente complicaciones hemorrágicas, caída abrupta de hemoglobina, caída de plaquetas, alteración de la función renal, hepática o del equilibrio electrolítico. En la fase resolutoria se debe tener precaución con los líquidos endovenosos y el volumen total, dado que esta fase tiene riesgo de sobrecarga pulmonar.

Chikungunya

El virus chikungunya (CHIKV) es un virus transmitido por artrópodos, perteneciente a la familia *Togaviridae* y al género *Alphavirus*, identificado inicialmente en África, donde se conocía su transmisión selvática y su ciclo urbano. En las últimas dos décadas presentó diseminación a otras latitudes. Existen tres linajes reconocidos con distribuciones geográficas específicas en Asia, Este-Central-Sur de África (ECSA) y África Occidental. Sin embargo, datos recientes evidencian que estos serotipos se han distribuido globalmente (Figura 15)¹⁸⁴.

Epidemiología

Es transmitido por los mosquitos hembra del género *Aedes* (*Aedes furcifer* y *Aedes africanus* en el ciclo selvático, *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en el ciclo urbano) siendo los primates no humanos su principal reservorio. Varios brotes epidémicos sucedieron desde su descubrimiento en Tanzania en 1952, afectando varias zonas del continente africano, así como el subcontinente indio y el sudeste asiático. En 2005 ocurrió el brote epidémico más

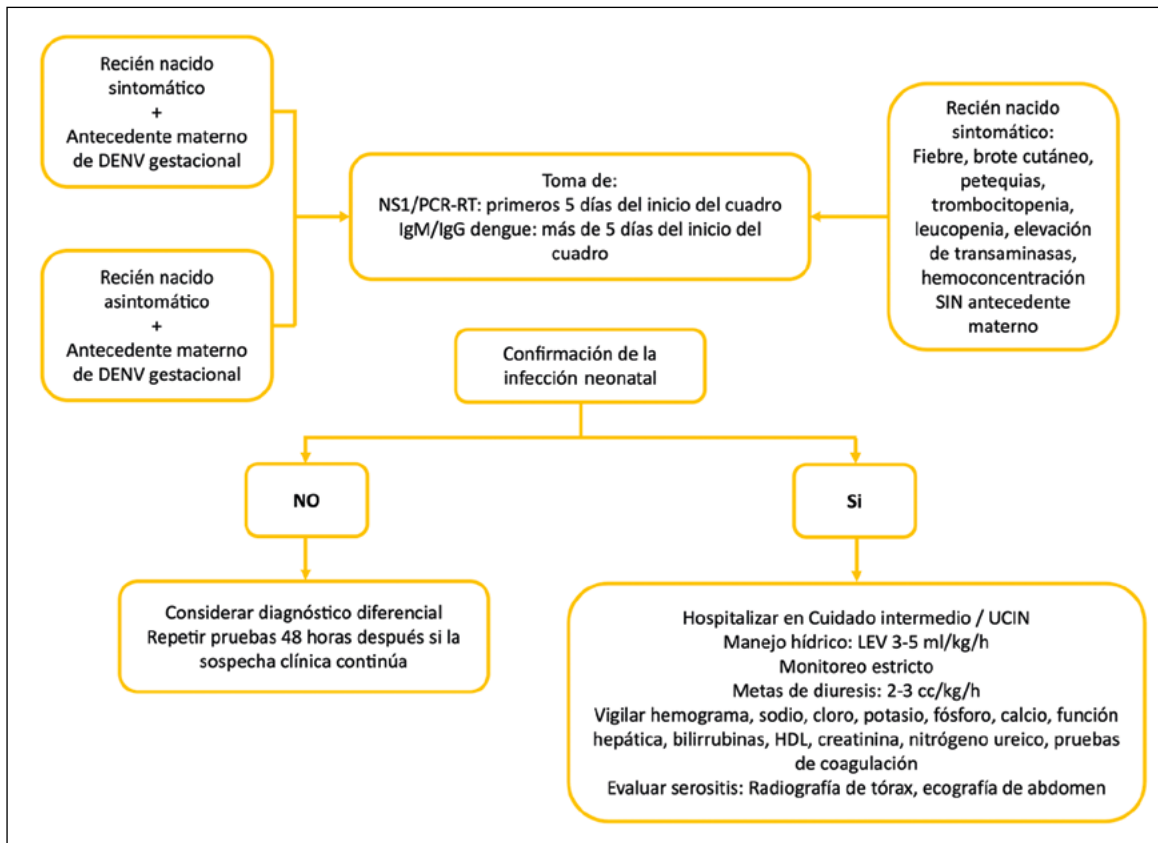


Figura 14. Diagnóstico y tratamiento del dengue neonatal. Abreviaturas: PCR-RT: reacción en cadena de polimerasa en tiempo real; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G; DENV: virus del dengue; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

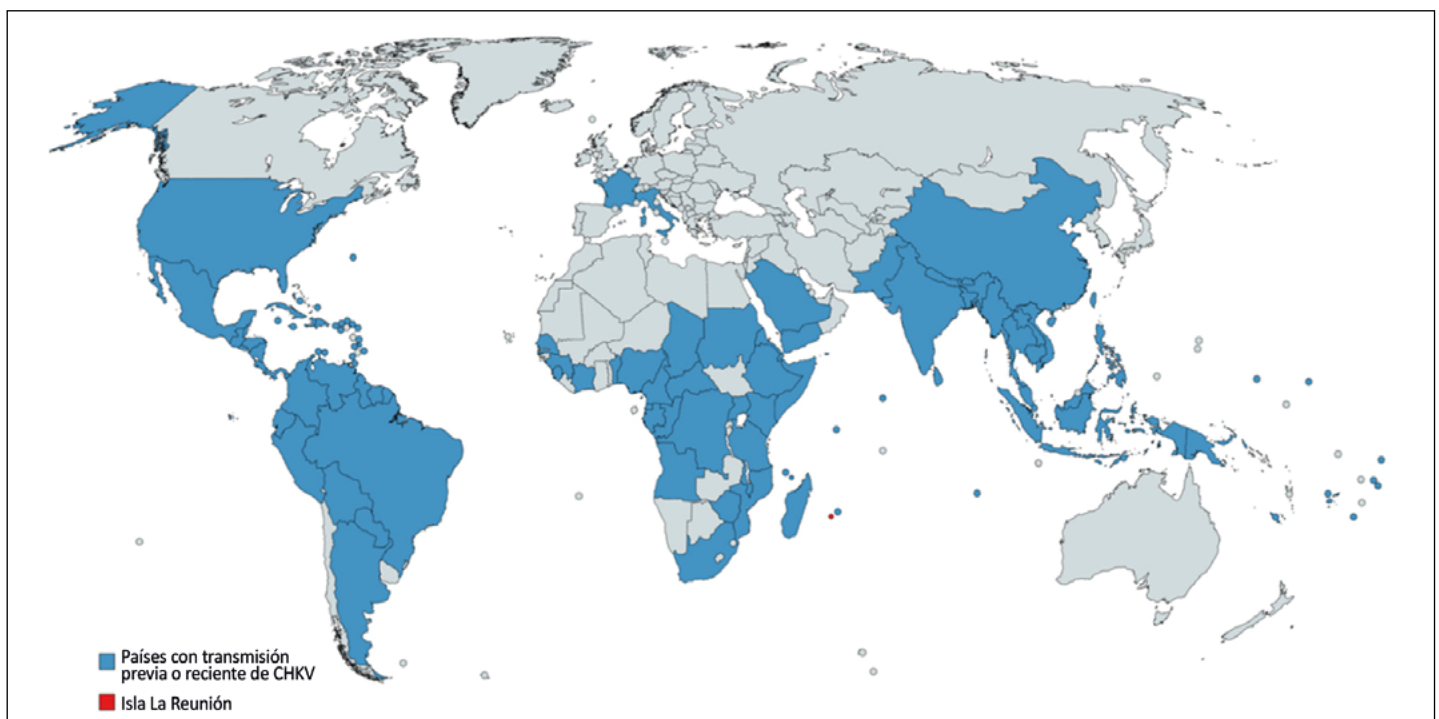


Figura 15. Distribución del virus chikungunya en el mundo¹⁹¹.

grande y mejor estudiado hasta antes de su diseminación global en la isla Oceánica de La Reunión. Es en 2013 cuando alcanza el Caribe americano y posteriormente se disemina por todo el continente alcanzando más de 1,5 millones de personas afectadas¹⁹²⁻¹⁹⁵.

La transmisión vertical fue observada desde el 2005 durante la epidemia que afectó a más de la tercera parte de la población de la isla francesa de La Reunión. Se pudo describir como el CHIKV tiene una afectación bimodal, con transmisión fetal en mujeres con gestación menor a 16 semanas, generando muerte intrauterina, abortos y otras pérdidas gestacionales; y una infección neonatal, con manifestaciones posteriores al nacimiento, alrededor de 10 días o menos antes del parto^{195,196}.

A diferencia de otras arbovirosis, es mucho menos común que las personas afectadas sean asintomáticas (3-28%) y los síntomas aparecen posterior a un periodo de incubación de entre 3-10 días¹⁸⁴.

La epidemia en la isla La Reunión, mostró cómo el CHIKV puede ser transmitido verticalmente en cerca de 50% de los casos cuando la mujer gestante presenta carga viral alta durante fases tempranas o cuando inicie trabajo de parto¹⁹⁷.

Infección por virus chikungunya en la mujer gestante

El CHIKV tiene un periodo de incubación corto de 3-7 días. Las mujeres gestantes afectadas sintomáticas tienden a presentar fiebre alta, cefalea, dolor lumbar, mialgias y exantema. El síntoma cardinal es la presencia de poliartralgias en la gran mayoría de pacientes, cuya gravedad permite diferenciar la enfermedad de otras arbovirosis e infecciones similares. Estas artralgias pueden persistir en el tiempo, incluso cuando ya se ha resuelto la enfermedad y tornarse en una afectación crónica muy incapacitante y que requiere manejo incluso con inmunosupresores. Igualmente pueden encontrarse manifestaciones atípicas y menos comunes como úlceras cutáneas, convulsiones, somnolencia y mio-

carditis. Algunos pacientes evolucionarán hacia una fase subaguda dominada por síntomas articulares, tendinosos y oculares y finalmente una minoría de pacientes persistirá con sintomatología crónica articular¹⁹⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico materno se realiza por detección de material genético mediante PCR-RT para CHIKV en sangre tomado en los primeros 10 días desde el inicio de los síntomas. También existen pruebas serológicas que detectan anticuerpos de tipo IgM. Dado que son virus de familias diferentes a DENV y ZIKV, y no comparten mucha semejanza genética, no hay reacciones cruzadas con estas otras arbovirosis. La positividad de una prueba molecular, de una IgM en sangre o la seroconversión de IgG, confirmarían el diagnóstico materno (Tabla 10)^{197,198}.

Chikungunya intrauterino

A diferencia del ZIKV, no han sido descritas de manera definitiva la presencia de malformaciones congénitas con el CHIKV en infecciones tempranas del embarazo. Sin embargo, de manera similar al DENV, si la infección gestacional ocurre en las primeras 16 semanas de embarazo, existe un mayor riesgo de pérdidas del embarazo. Se han descrito abortos y muertes intrauterinas, que pueden ocurrir entre 14 a 70 días después de la infección materna. También se han reportado casos de parto prematuro con muertes post natales^{193,195-197}.

Estos desenlaces han sido comprobados con la evidencia actual. Se ha detectado material genético del CHIKV por PCR-RT en sangre materna, dos semanas previas a la pérdida gestacional, y también recuperación de material genético del CHIKV en el líquido amniótico, la placenta y tejido cerebral de fetos mortinatos¹⁹⁹.

Los estudios que han seguido a las mujeres gestantes evidencian cómo una infección posterior a la semana 16 de gestación, pero alejada del momento del parto, pareciera no tener un impacto importante en el RN. Una serie de 88 mujeres gestantes evidenció en 74 pacientes infectadas durante este periodo que sus RN no mostraron ninguna manifestación clínica. Al contrario, en 10 pacientes que se infectaron cercanas al parto, todos los RN mostraron signos y síntomas de la enfermedad²⁰⁰.

Chikungunya neonatal

Se ha descrito una transmisión intraparto secundaria a una viremia materna en fases finales de la gestación, sin infección placentaria como tal. Dado que la viremia puede durar hasta 10 días, se ha considerado este como el tiempo de mayor riesgo antes del parto. Las tasas de transmisión materno fetal en la infección tardía gestacional han variado en las series, pero es indiscutiblemente alta, con porcentajes que alcanzan entre 27 y 48%²⁰¹. El parto por cesárea no previene la transmisión materno infantil por lo cual no debe ser recomendada su aplicación rutinaria.

Tabla 10. Diagnóstico de chikungunya en la mujer gestante

Aislamiento viral	Se debe tomar en suero en los primeros ocho días del inicio del cuadro. Se obtiene mediante cultivos celulares. Es una prueba de poca disponibilidad, solo realizada en laboratorios de referencia
Detección de ARN viral	Mediante PCR-RT, también debe tomarse en los primeros ocho días del cuadro durante la viremia.
Detección de IgM	Mediante ELISA tomado en suero materno en la fase aguda o de convalecencia
Aumento de títulos	De IgG o IgM cuatro veces del valor basal, en muestras pareadas, con una diferencia de al menos dos semanas entre pruebas

PCR-RT: reacción en cadena de polimerasa en tiempo real

Dentro de los desenlaces post natales tempranos adversos se han encontrado alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal y líquido amniótico teñido de meconio que pueden generar complicaciones obstétricas y neonatales^{194,201-203}.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los síntomas aparecen en la primera semana de vida. En una serie prospectiva de 191 mujeres gestantes con CHIKV confirmado por prueba molecular, todas afectadas en tercer trimestre, la tasa de afectación neonatal fue de 27,7%²⁰¹. La tasa de parto prematuro fue de 8,9% y no se observaron pérdidas gestacionales. La trombocitopenia se observó en 3,7% de los neonatos afectados. La duración de la fiebre en los neonatos afectados tuvo un promedio de tres días (rango 1-5 días), el promedio de hospitalización fue de 3,9 días (Rango 1-11 días). La tasa de miocarditis fue de 5,4%²⁰¹. En las Tablas 11 y 12 se han resumido los principales hallazgos clínicos. Entre otras manifestaciones neonatales reportadas se han comentado casos de choque séptico, dermatosis bulosa, hiperpigmentación, en especial del puente nasal (“nariz de Brownie”), hemorragia intracraneal, pericarditis, miocarditis, efusión pleural, dilatación coronaria, diarrea, y enterocolitis necrosante. Como dato relevante en los recién nacidos afectados, la conjuntivitis no es una manifestación frecuente, a diferencia de niños mayores y adultos, donde es uno de los síntomas más comunes^{192,193,201}. Se ha descrito además la presencia de trombocitopenia en 69% de los casos y elevación de aminotransferasas en 38% de ellos^{201,202}.

La infección neonatal en un porcentaje importante tiende a ser grave^{193,201}. La encefalopatía o encefalitis por CHIKV ocurre en más de la mitad de los casos que requieren cuidado intensivo. El compromiso del SNC fue asociado con un edema cerebral masivo evidenciado por RM. Igualmente se han detectado lesiones en la sustancia blanca con restricción a la difusión reversible, patrón que está asociado a la isquemia transitoria con edema citotóxico posterior, sin que implique la muerte neuronal. También se han reportado casos de meningoencefalitis con irritabilidad, abombamiento de fontanelas, convulsiones y afectación del estado de conciencia. Las alteraciones encontradas en el LCR han sido pleocitosis, con un conteo leucocitario menor a 200 céls/mm³, a expensas de linfocitos, con concentraciones de glucosa y proteínas normales. En un porcentaje importante puede haber positividad de las pruebas moleculares en el LCR. Otras manifestaciones graves comunes son la presencia de síndrome de distrés respiratorio del recién nacido (SDR),

Tabla. 11. Hallazgos clínicos de chikungunya neonatal reportados

Sepsis neonatal	93%
Fiebre	70-100%
Irritabilidad	98%
Rash	55-68%
Edema difuso de miembros inferiores	52%
Inestabilidad hemodinámica	17-51%
Hiperalgnesia/ Alodinia	46- 57%
Falla respiratoria	41%
Síntomas GI	24%
Dermatitis bulosa	10%
Meningoencefalitis	7,1%
Hiperpigmentación	2,4%
Miocarditis	1,8-5,4%

Tabla 12. Principales manifestaciones del chikungunya neonatal

Hallazgos clínicos	Manifestación
Neurológicos	Hipoactividad Irritabilidad Rechazo al alimento Encefalitis/ Encefalopatía Meningoencefalitis Convulsiones Hipotonía Hemorragia intra craneal
Dermatológicos	Erupción maculopapular Hiperpigmentación Dermatitis bulosa
Respiratorio	Apnea Falla ventilatoria
Hematológico	Trombocitopenia Coagulación intravascular diseminada
Cardiovascular	Inestabilidad hemodinámica Miocarditis Efusión pericárdica Pericarditis
Gastrointestinal	Enterocolitis Diarrea Mucositis Sangrado gastrointestinal
Musculoesquelético	Hiperalgnesia Edema difuso en miembros inferiores

Tabla 13. Claves para el diagnóstico de infección por CHIKV neonatal

RN febril/ con edema en pies, irritable, signos de meningoencefalitis
RN febril, madre con cuadro febril y artralgias
Cuadro de sepsis con manifestaciones articulares, pobre respuesta a esquema antimicrobiano
RN asintomático, pero con madre con cuadro altamente compatible o confirmado por laboratorio

miocarditis con afectación hemodinámica y coagulación intravascular diseminada. Las manifestaciones graves observadas en los RN afectados pueden estar en relación con las altas tasas de carga viral detectadas en este grupo de edad^{192,193,197,201,203}.

Diagnóstico

Dado que las manifestaciones clínicas son muy similares a la sepsis neonatal, el diagnóstico en el RN se convierte en un reto cuando la infección materna no ha sido diagnosticada. Existen pistas clínicas que pueden ayudar a orientar el diagnóstico y que tendrían indicados la toma de pruebas de laboratorio (Tabla 13).

El diagnóstico neonatal puede realizarse mediante detección de IgM contra CHIKV, dado que esta no atraviesa la barrera placentaria. La detección de IgG puede indicar infección neonatal o paso transplacentario de anticuerpos maternos por lo que no es útil para el diagnóstico. A diferencia de los *Flavivirus*, el CHIKV no presenta reacciones cruzadas con estos en las pruebas serológicas. A pesar de la utilidad de estas pruebas existen pocos equipos comerciales y su consecución se dificulta en nuestro medio. El diagnóstico en el RN expuesto, sintomático o asintomático, se debe realizar con la toma de PCR-RT para CHIKV tomado de suero del neonato en los primeros siete días de vida (idealmente los primeros cinco días)^{202,203}. En esta fase, las cargas virales son altas, de millones de copias, lo cual facilita su detección. De manera similar, se ha descrito la detección de material genético del virus en LCR, en pacientes que presenten manifestaciones neurológicas.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la infección neonatal. El manejo de los neonatos con CHIKV neonatal consiste en medidas sintomáticas y soporte en cuidado intensivo. Los antivirales no han demostrado tener utilidad alguna en cambiar el curso de la enfermedad, por lo que no son recomendados. Dado su presentación clínica, la mayoría de los neonatos reciben antimicrobianos ante la sospecha de sepsis neonatal. Se ha evidenciado una mortalidad cercana a 3,3% de neonatos afectados²⁰¹. Es prioritario realizar un seguimiento estrecho a estos

pacientes en sus primeros 10 días de vida dado la posibilidad de afectaciones graves. También se ha referido una morbilidad importante, con un porcentaje alto de pacientes que presentaron algún grado de discapacidad cognitiva, motora o visual que implica un programa de rehabilitación integral de manera precoz¹⁹⁹.

En momentos de epidemia, la afectación neonatal puede ser muy desafiante, principalmente por la alta tasa de afectación neonatal, el grave compromiso que puede producir en los recién nacidos sintomáticos, y el número elevado de discapacidades.

Pronóstico

En casos de transmisión perinatal de CHIKV son comunes las secuelas neonatales, incluyendo retraso neurocognitivo y microcefalia de desarrollo post natal. Se ha calculado hasta un 45% de pacientes con discapacidades cognitivas, comportamentales, motoras, visuales y auditivas en los niños gravemente afectados^{197,199}. El pronóstico de niños no infectados nacidos de madres infectadas por CHIKV en el embarazo es idéntico al de niños expuestos *in utero* a fiebre materna. Hasta el momento no hay evidencia de compromiso cognitivo subsecuente. Sin embargo, estos niños expuestos deben ser seguidos en el tiempo centrándose en su perímetro cefálico, desarrollo psicomotor y cognitivo.

Fiebre amarilla

El virus de la fiebre amarilla (FA) es un virus ARN de cadena sencilla, que hace parte de la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. La FA es transmitida al ser humano por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y otros mosquitos de los géneros *Aedes*, *Haemagogus* y *Sabethes*, que se encuentran generalmente a menos de 1.300 metros sobre el nivel del mar, con excepción del *Aedes* sp. que ha sido hallado ocasionalmente hasta los 2.200 metros de altura en las zonas tropicales de América y África (Figura 16)¹⁸⁴.

En el ciclo selvático, la FA es transmitida por mosquitos que pican a los monos infectados y pasan la infección a los humanos que viven o visitan las áreas selváticas. La FA es endémica en el entorno selvático del África subsahariana y las regiones tropicales de América del Sur. En el ciclo intermedio o de sabana, la infección se transmite a los humanos a través de mosquitos que pican a los monos infectados u otros humanos que viven o trabajan en las áreas fronterizas de la jungla en África. En el ciclo urbano, los mosquitos infectados transmiten la FA de persona a persona pudiendo causar grandes brotes en ciudades y suburbios. Los brotes de FA ocurren periódicamente en África y han ocurrido esporádicamente en América del Sur.

Ocasionalmente, los viajeros que visitan países endémicos de FA pueden llevar la enfermedad a países libres

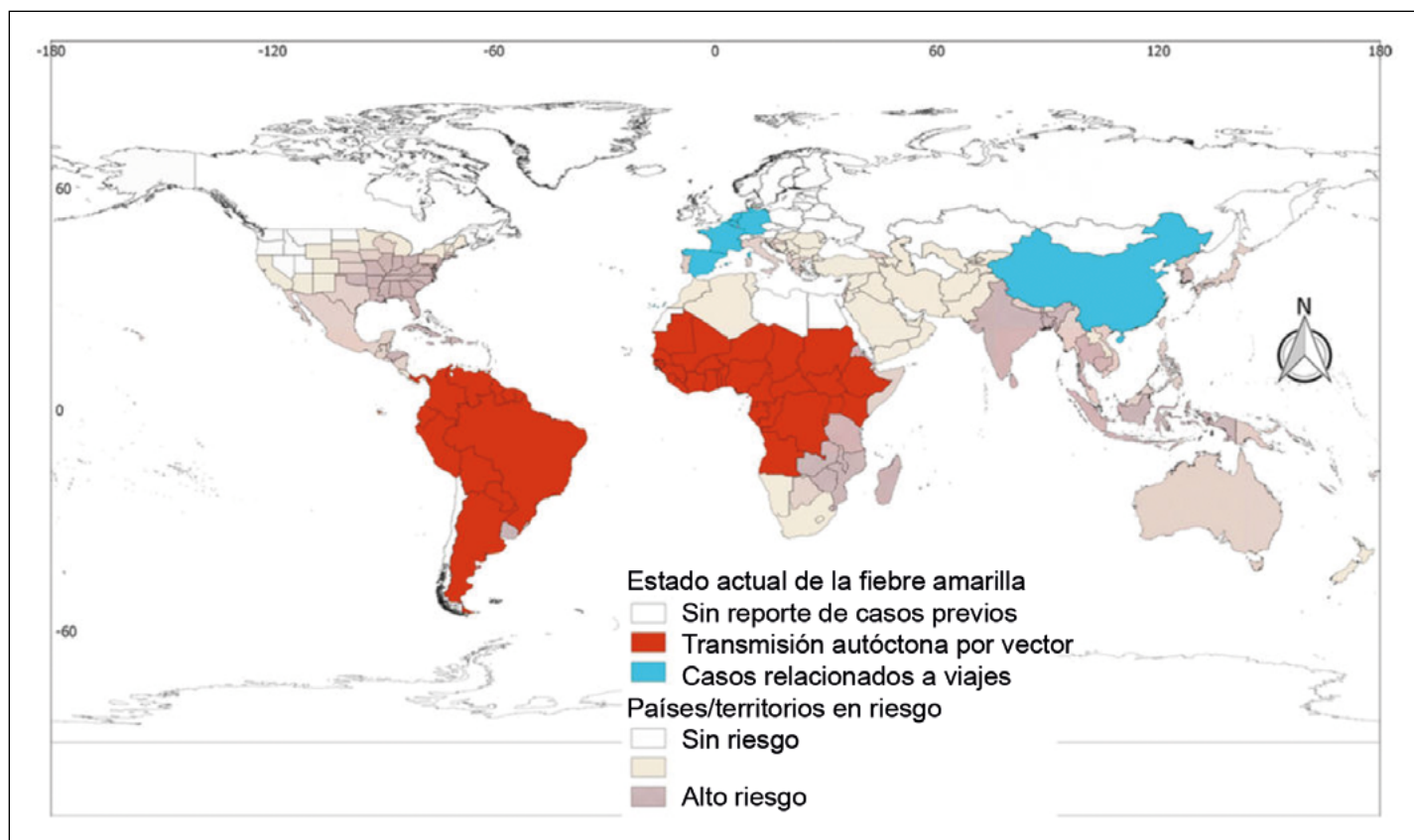


Figura 16. Casos de fiebre amarilla en el mundo²⁰⁴.

de FA, por lo que, para evitar la importación de la enfermedad, muchos países requieren prueba de vacunación contra la FA antes de viajar, particularmente si provienen o han visitado áreas endémicas de FA²⁰⁵.

Hay discrepancias entre el riesgo local de FA y la aparición de casos de FA. Las discrepancias son evidentes en el sur de E.U.A., México, países del Caribe, sur de África y Europa, el subcontinente indio y los países del sudeste asiático, así como Oceanía. Se destaca que mostrar las ocurrencias a nivel país exagera la distribución del virus en Argentina²⁰⁴.

Infección por fiebre amarilla en la mujer gestante

Después de un periodo de incubación de 3-6 días, se produce una enfermedad febril que puede manifestarse como un cuadro clínico leve, autolimitado y muy similar a influenza, hasta un compromiso grave con falla hepática, hemorragia pulmonar, insuficiencia renal y compromiso neurológico. El embarazo no agrava la evolución de la FA.

Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos, la mortalidad en casos de enfermedad grave puede alcanzar hasta el 67%²⁰⁶. En un modelo de regresión multivariable, los predictores de mortalidad fueron la edad avanzada,

el recuento elevado de neutrófilos ($> 4,000 \text{ cél/mm}^3$), el aumento de las enzimas hepáticas, y la carga viral alta ($> 5,1 \log \text{ copias/mL}$)²⁰⁷.

Diagnóstico

La fiebre amarilla es difícil de diagnosticar, especialmente durante las primeras etapas. Los pacientes que presentan manifestaciones graves pueden confundirse con malaria grave, leptospirosis, hepatitis viral (especialmente formas fulminantes), y otras fiebres hemorrágicas (infección por otros flavivirus, como el dengue hemorrágico). Las pruebas de RPC en sangre y orina pueden detectar el virus en las primeras etapas de la enfermedad, mientras que en etapas posteriores, se necesitan pruebas para identificar anticuerpos (ELISA y PRNT: neutralización por reducción en placas)²⁰⁸.

Impacto perinatal de la fiebre amarilla

A pesar de que se ha confirmado la transmisibilidad perinatal de la infección, en la literatura médica solo se han reportado tres casos: dos de los casos asociado a la vacunación materna durante el embarazo^{209,210}, un tercer caso con desarrollo de enfermedad grave y muerte²¹¹.

Vacunación contra la fiebre amarilla

Por tratarse de una vacuna a virus vivos, está desaconsejada su uso durante el embarazo. Debido a las altas tasas de letalidad del virus FA de tipo salvaje, la vacunación solo se recomienda después del sexto mes de embarazo si una epidemia es inminente o si la mujer embarazada viaja a áreas de riesgo¹⁸⁴.

A pesar de más de 60 años de uso, los datos sobre la seguridad de la vacuna contra FA durante el embarazo son escasos. Algunos estudios confirman la aparición de una cepa vacunal de viremia de corta duración con títulos bajos de anticuerpos después de la vacuna YF-17DD²¹². El virus de la vacuna podría afectar a la descendencia durante este episodio virémico. El riesgo de neurotropismo, junto con el riesgo de este grupo de edad de desarrollar encefalitis y la inmadurez del sistema nervioso central (SNC) fetal, refuerzan la necesidad de estudiar la seguridad de la vacuna contra la FA en mujeres embarazadas^{213,214}.

Algunos estudios asocian la vacunación en el primer trimestre con mayor riesgo de abortos²¹⁵. Sin embargo, no se dispone de información específica respecto a los efectos adversos de la vacuna contra la FA en el feto. La vacunación inadvertida durante el embarazo no es causa suficiente para su interrupción.

Contrariamente a un estudio previo, la seroconversión materna fue muy alta cuando la inmunización se realizó al inicio del embarazo. La vacuna aplicada durante el primer trimestre no parece causar malformaciones, complicaciones en el SNC, ni resultados perinatales adversos representados por partos prematuros o muertes perinatales. El seguimiento serológico de 12 meses no es concluyente y debe extenderse a 24 meses. La evaluación del riesgo de aborto espontáneo se vio obstaculizada por la presentación tardía en la clínica del estudio²¹⁵.

Está contraindicada en mujeres embarazadas y en lactantes bajo 9 meses de edad, a menos que el riesgo de contagio sea muy elevado. En lactantes por debajo de 4 meses de vida está formalmente contraindicada la inmunización, debido al riesgo de encefalitis secundaria.

En mujeres que amamanten se recomienda esperar 10 días luego de la vacunación para reiniciar la lactancia luego de pasado el período virémico.

Se considera efectiva una dosis a lo largo de la vida, por lo que no es necesaria la revacunación^{212,213,215}.

Infección por SARS-CoV-2

Laris González Almudena

Introducción

Desde los primeros reportes de la enfermedad a finales de 2019, más de 770 millones de casos y 6,9 millones de muertes han sido reportados en el mundo²¹⁶. Dado el subregistro considerable de la enfermedad, estas cifras

representan una pequeña fracción de la verdadera carga de la enfermedad²¹⁷. El exceso de mortalidad es un parámetro de la verdadera carga de defunciones asociadas de manera directa e indirecta a la pandemia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que entre 2020-2021, se produjeron cerca de 14,9 millones de muertes a nivel global sobre el valor esperado, en comparación con años prepandémicos, y 81% de estas defunciones ocurrieron en países de recursos medios²¹⁶.

Hasta agosto de 2023, momento en que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) dejó de recolectar datos a nivel nacional sobre la incidencia de COVID-19, se reportaron más de 193 millones de casos y 2,9 millones de muertes en la región de las Américas²¹⁸, los cuales representan aproximadamente 25% de los casos y más de 40% de las muertes en todo el mundo. De estos, aproximadamente 104 millones de casos y 1,8 millones de fallecimientos ocurrieron en Latinoamérica y el Caribe, donde Brasil, México, Perú y Colombia fueron los países con mayor número de defunciones notificadas. De acuerdo con lo reportado hasta agosto de 2023, aproximadamente 70% de la población del Continente ha recibido un esquema completo de vacunación contra SARS-CoV2; no obstante, esta cobertura no ha sido uniforme entre países, llegando a 95% en Puerto Rico y 92% en Chile, siendo de apenas 3% en Haití²¹⁹.

La pandemia por COVID-19 se ha caracterizado por oleadas de casos y defunciones ocasionadas por el surgimiento de distintas variantes de SARS-CoV-2 con creciente capacidad de transmisión y evasión de la inmunidad preexistente²²⁰⁻²²², lo que ha dificultado el control de la enfermedad mediante vacunación y medidas no farmacológicas, que siguen siendo clave para reducir la morbimortalidad.

La COVID-19 ha tenido un impacto desproporcionado en distintas poblaciones vulnerables, incluyendo adultos mayores, personas con sobrepeso u obesidad, individuos con inmunocompromiso, enfermedad cardiovascular o pulmonar crónica, así como otras comorbilidades y determinantes sociales de la salud, incluyendo la raza y el estrato socioeconómico²²³⁻²²⁵.

Aspectos clínicos

Infección por SARS-CoV-2 en la mujer embarazada

Si bien el cuadro clínico de la COVID-19 en mujeres gestantes es similar al descrito en la población general, el riesgo de enfermedad grave parece ser mayor que en mujeres no embarazadas en edad reproductiva, ya que se ha descrito una mayor frecuencia de hospitalización, admisión a unidades de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica y muerte en esta población²²⁶⁻²³⁰. El riesgo de desenlaces adversos es mayor en mujeres embarazadas de mayor edad, con obesidad, con otras comorbilidades, o que no han sido vacunadas^{226,231,232}.

La infección sintomática por SARS-CoV-2 aumenta el riesgo de complicaciones perinatales. Diversos estudios observacionales y revisiones sistemáticas han documentado un mayor riesgo de nacimiento prematuro en hijos de madres con la COVID-19 en comparación con mujeres sin la enfermedad, y con las tasas de prematuridad reportadas antes de la pandemia^{226,229,230,233-235}. Sin embargo, varios de los estudios que muestran dicha asociación no hacen distinción entre parto prematuro espontáneo y nacimiento prematuro iatrogénico dado el aumento en la frecuencia de cesáreas en mujeres positivas^{233,234}. Así mismo, se ha observado una asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y el riesgo de preeclampsia^{233,236} y óbito^{226,233,237,238}. Por otro lado, la evidencia existente no apoya una relación entre la COVID-19 durante el embarazo y el riesgo de aborto espontáneo o de malformaciones congénitas²³⁹⁻²⁴³.

Efectos de la infección materna en el recién nacido

La mayoría de RN de mujeres con infección por SARS-CoV-2 están sanos al nacimiento y tienen una evolución clínica favorable. Sin embargo, se ha descrito un pequeño aumento en el riesgo de patología respiratoria y la necesidad de cuidados neonatales en hijos de madres con infección por SARS-CoV-2 en el embarazo^{226,233,244} el cual podría ser atribuido en gran medida a la mayor frecuencia de nacimientos prematuros²³³.

Un análisis de dos bases de datos con información de más de 3.000 mujeres embarazadas con infección confirmada en E.U.A., Reino Unido y otros diez países, documentó una tasa de muerte neonatal temprana de 0,3%²³⁵, similar a la esperada con base en datos de Reino Unido y E.U.A. previos a la pandemia^{245,246}.

Transmisión vertical

La transmisión vertical de SARS-CoV-2 parece ser infrecuente^{234,247}. De acuerdo con el análisis de las dos grandes bases de datos previamente mencionadas, 1,8 a 2% de los RN de madres con infección confirmada por SARS-CoV-2 cursaron con infección neonatal²³⁵. Así mismo, 1,8% (IC 95% 1,2 a 2,5%) de 14,271 RN de madres con infección por SARS-CoV-2 incluidos en una revisión sistemática de la literatura médica cursó con infección diagnosticada por RPC²⁴⁸.

Como ocurre con otros patógenos de transmisión vertical, la infección puede ocurrir *in utero*, durante el parto o en el período postnatal. La transmisión *in utero* podría ocurrir por vía hematogénica o ascendente. La viremia en pacientes con la COVID-19 es infrecuente, pero es más común en aquellos con enfermedad grave^{249,250} y la infección placentaria ha sido descrita en casos aislados²⁵¹⁻²⁵⁴. Pocos casos bien documentados de transmisión *in utero* han sido reportados en la literatura científica²⁵³⁻²⁵⁶. No obstante, los neonatos pueden adquirir la infección de manera postnatal por exposición a secreciones respiratorias de sus padres u otros cuidadores infectados.

En un estudio de 176 neonatos con infección postnatal, los síntomas más frecuentemente reportados fueron fiebre (64%), intolerancia a la alimentación (26%), tos (22%) y taquipnea (19%). La diarrea, rinorrea, somnolencia o irritabilidad fueron reportadas en menos de 10% de los casos, y diez pacientes (6%) cursaron con miocarditis. Una cuarta parte de los neonatos requirió oxígeno suplementario y el 5% ameritó ventilación mecánica invasiva²⁵⁷.

Abordaje materno

El diagnóstico y tratamiento de las mujeres gestantes con infección por SARS-CoV-2 es equiparable al de los adultos en la población general. La evaluación de las pacientes con infección sintomática debe incluir la evaluación del estado clínico y de los factores de riesgo para enfermedad grave, incluyendo obesidad, enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal o hepática crónica, así como diabetes mellitus, enfermedades neurológicas e inmunodeficiencias primarias o adquiridas²⁵⁸. La mayoría de las pacientes pueden manejarse de manera ambulatoria. Sin embargo, requieren un seguimiento más estrecho dado el riesgo incrementado de complicaciones para la díada madre-hijo. La evaluación del bienestar fetal y de los signos y síntomas de trabajo de parto pretérmino deben ser parte de la evaluación obstétrica integral en pacientes con la COVID-19 grave o crítico.

El empleo de glucocorticoides (dexametasona 6 mg al día durante 10 días) reduce la mortalidad en adultos con requerimiento de oxígeno suplementario o ventilación mecánica²⁵⁹ y puede estar indicado también para inducir la maduración pulmonar fetal entre las 24 y las 34 semanas de edad gestacional.

La información sobre la eficacia y seguridad de los antivirales contra SARS-CoV-2 en mujeres gestantes es escasa²⁶⁰ y son pocos los ensayos clínicos en los que el embarazo no constituyó un criterio de exclusión (por ej: SOLIDARITY, RECOVERY). Una revisión sistemática publicada en enero de 2022 encontró 13 estudios observacionales incluyendo a 113 mujeres que recibieron remdesivir durante la gestación, reportándose mejoría en la condición clínica y desarrollo de transaminasemia como el evento adverso más frecuente²⁶¹. En una serie de casos de mujeres que recibieron nirmatrelvir/ritonavir entre las 4 y las 39 semanas de gestación, solo dos de 47 suspendieron el tratamiento por efectos adversos, y dos fueron hospitalizadas por enfermedades preexistentes²⁶².

El uso de antivirales puede considerarse en aquellas mujeres con factores de riesgo para enfermedad grave, considerando las comorbilidades y estado de vacunación, y tras una discusión de los potenciales beneficios y riesgos con las pacientes. En caso de que se decida emplear terapia antiviral, se prefiere el uso de remdesivir o nirmatrelvir/ritonavir y evitar el molnupiravir ante la posible toxicidad fetal por la frecuencia de mutaciones en el ARN viral²⁶³.

Vía de nacimiento y manejo del parto

La infección materna por SARS-CoV-2 no es indicación para la realización de cesárea en ausencia de indicaciones obstétricas para la misma, y el nacimiento por vía vaginal no incrementa el riesgo de infección neonatal en comparación con el nacimiento por cesárea, de acuerdo con los datos publicados hasta el momento actual^{247, 264}. La monitorización materna y fetal, así como otros procedimientos (aplicación de electrodos fetales, rotura de membranas, pinzamiento tardío del cordón umbilical, entre otros) deben llevarse a cabo de acuerdo con las indicaciones obstétricas habituales, independientemente de la infección materna.

Vacunación

Las vacunas disponibles contra SARS-CoV-2 han demostrado un excelente perfil de seguridad y de efectividad contra enfermedad grave y muerte en la población general. Si bien algunos efectos adversos graves han sido reportados con una frecuencia muy baja, como la miocarditis (predominantemente en hombres jóvenes que recibieron vacunas ARNm)²⁶⁵ y las complicaciones tromboticas asociadas a trombocitopenia (relacionadas con vacunas de vectores virales no replicantes)²⁶⁶. Ninguna de las vacunas inactivadas, ni aquellas basadas en ARN mensajero, en vectores virales no replicantes o en subunidades proteicas contiene viriones capaces de replicarse y de producir infección fetal secundaria a la aplicación de estos biológicos.

Si bien las mujeres embarazadas no fueron incluidas en los ensayos clínicos iniciales de las vacunas disponibles contra SARS-CoV-2, los datos observacionales que respaldan su seguridad muestran una frecuencia de desenlaces adversos maternos y neonatales simi-

lar a la reportada antes de la pandemia, incluyendo aborto espontáneo, óbito, nacimiento prematuro, peso bajo para la edad gestacional, anomalías congénitas y muerte neonatal, así como efectos adversos en la mujer gestante²⁶⁷⁻²⁷². La mayor proporción de la evidencia de seguridad en el embarazo publicada hasta el momento se refiere a las vacunas de ARNm (BNT162B2 y mRNA-1273), y existen también algunos datos en torno a las vacunas de vectores virales (AZD1222 y Ad26.CoV2.S)^{271,273}.

En cuanto a eficacia, la vacunación contra SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas confiere reducción en el riesgo de la enfermedad tanto grave como crítica²⁷⁴, así como una disminución en las muertes perinatales y el riesgo de hospitalización en lactantes en los primeros meses de vida^{275,276}. Diversos estudios de cohortes han demostrado que existe transferencia de anticuerpos maternos contra SARS-CoV-2 a través de la placenta y la leche materna, los cuales son capaces de conferir inmunidad pasiva en los primeros meses de vida de los RN^{270, 274, 277-279}.

Un estudio poblacional llevado a cabo en Escocia entre diciembre de 2020 y octubre de 2021 documentó una cobertura de vacunación en mujeres embarazadas sustancialmente menor a la de mujeres en edad reproductiva (32 vs. 77% con dos dosis en octubre 2021)²⁷⁵. En este estudio, 90% de las hospitalizaciones maternas asociadas a la COVID-19 y 100% de los óbitos y muertes neonatales ocurrieron en mujeres sin antecedente de vacunación contra SARS-CoV-2.

Otro estudio, llevado a cabo en hospitales pediátricos en E.U.A., mostró que la vacunación durante el embarazo con vacunas de ARNm disminuyó en 52% (IC 95%: 33-65%) la hospitalización en lactantes bajo 6 meses de edad en comparación con hijos de madres no vacunadas. Este beneficio fue mayor durante la circulación de la variante Delta (80%, IC 95%: 60-90%) en comparación con el período con predominio de Omicron (38%, IC 95%: 8 a 58%). Los únicos dos fallecimientos se documentaron en hijos de madres sin antecedente vacunal²⁷⁶.

En línea con la evidencia de eficacia y seguridad, todas las mujeres embarazadas planeando el embarazo o lactando que no hayan recibido un esquema de vacunación completo contra SARS-CoV-2, deben recibirlo o completarlo²⁸⁰. Esta recomendación es independiente de si la mujer gestante ha tenido previamente infección por SARS-CoV-2.

De acuerdo con las recomendaciones provisionales del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS, las mujeres gestantes pueden recibir cualquiera de las vacunas con autorización de uso de emergencia enlistadas en la Tabla 14, considerando que los beneficios de la vacunación exceden los potenciales riesgos²⁸¹. Dada la escasa experiencia con el adyuvante contenido en la vacuna Novavax

Tabla 14. Vacunas con autorización de uso de emergencia que pueden aplicarse a mujeres embarazadas de acuerdo con las recomendaciones provisionales del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS

Vacuna	Plataforma
Pfizer-BioNTech BNT162b2	ARN mensajero
Moderna mRNA-1273	ARN mensajero
Astra Zeneca AZD1222, SII COVISHIELD ChAdOx1-S	Vector viral recombinante, no replicante
Janssen Ad26.CO2V.5	Vector viral recombinante, no replicante
Sinopharm BIBP	Inactivada (células Vero)
Sinovac-Coronavac	Inactivada (células Vero)
Bharat Biotech COVAXIN	Inactivada
Novavax NVX-Co2373	Recombinante, con adyuvante "MatrixMTM"
Cansino Biologics CONVIDENCIA	Vector viral recombinante, no replicante

NVX-Co2373, se prefiere optar durante el embarazo por otras alternativas de vacunas autorizadas para uso de emergencia.

Se prefiere que las mujeres embarazadas reciban vacunas basadas en ARNm (BNT162B2 o mRNA-1273) dado que la mayoría de evidencia se encuentra en este grupo de vacunas²⁸⁰. En cuanto a las vacunas inactivadas, si bien no se cuenta con información clara de seguridad en mujeres gestantes, se sugiere sopesar los posibles riesgos con el beneficio de proteger a la mujer contra enfermedad grave.

Abordaje del recién nacido

Evaluación del recién nacido expuesto

Los RN de madres con infección por SARS-CoV-2 deben ser evaluados mediante RT-PCR de muestra respiratoria (hisopado nasofaríngeo con o sin hisopado faríngeo), idealmente en torno a las 24 horas de vida y, de ser negativa, de nuevo a las 48 horas de vida²⁸². Si se cuenta con los recursos diagnósticos suficientes, se prefiere contar siempre con ambas pruebas (a las 24 y 48 horas de vida) ya que una prueba inicial positiva pudiera deberse a la contaminación con fragmentos virales adquiridos durante el parto. La persistencia de la detección viral en muestras subsecuentes (o su detección en especímenes estériles, como sangre neonatal, muestras respiratorias inferiores o LCR) ayuda a distinguir esta situación de una verdadera infección neonatal^{282,283}.

La OMS ha publicado criterios para clasificar el momento de la infección vertical (*in utero*, intraparto o postnatal temprana) como confirmada, posible, improbable o indeterminada, con base en la evidencia microbiológica de exposición fetal *in utero* y de persistencia viral o respuesta inmunológica (Tablas 15, 16 y 17)²⁸².

Manejo del recién nacido expuesto y lactancia materna

Siempre que la salud de la madre y el hijo lo permitan, se recomienda el contacto piel con piel al nacimiento y el inicio temprano de la lactancia materna, así como el alojamiento conjunto, procurando siempre el uso correcto de mascarilla facial y la higiene de manos por parte de la madre y cualquier otro cuidador. Si bien algunas publicaciones han documentado detección de material genético de SARS-CoV-2 en leche materna, no se ha demostrado presencia de virus competente para la replicación y no se ha observado mayor riesgo de infección en neonatos alimentados al seno materno cuando existe uso de cubrebocas de buena factura (por ej.: N95) e higiene de manos por parte de la madre,

de acuerdo con lo reportado en distintos estudios de cohorte^{247,284}. Adicionalmente, se ha detectado anticuerpos contra SARS-CoV-2 en leche materna de mujeres vacunadas o con antecedente de infección, los cuales podrían proveer inmunidad pasiva al neonato²⁸⁵. Por todo lo anterior, se considera que los grandes beneficios de la lactancia materna superan al pequeño riesgo de infección neonatal²⁸⁶.

Evaluación y tratamiento del neonato con infección por SARS-CoV-2

Si bien el curso es benigno en la mayoría de los casos, los neonatos con infección por SARS-CoV-2 tienen una mayor probabilidad de requerir hospitalización y apoyo ventilatorio en comparación con lo observado en niños de mayor edad²⁵⁷. La gravedad de la enfermedad se clasifica dependiendo del requerimiento de oxígeno suplementario, soporte ventilatorio y fallas orgánicas²⁸⁷ como se describe en la Tabla 18. Los pacientes con enfermedad grave o crítica, con enfermedades subyacentes que aumentan el riesgo de deterioro clínico, y los neonatos con fiebre, ameritan hospitalización.

La evidencia en la cual basar las decisiones terapéuticas en neonatos con la COVID-19 es escasa, ya que los datos disponibles provienen en su mayoría de reportes y series de casos, o de evidencia generada en otros grupos etarios. El pilar del tratamiento es el manejo de soporte, manteniendo una adecuada oxigenación e hidratación, así como vigilancia de complicaciones y medidas de control de la transmisión por gotas y aerosoles. No existen hasta el momento antivirales contra SARS-CoV-2 aprobados en este grupo de edad. Remdesivir, un inhibidor de la ARN polimerasa de SARS-CoV2 esencial para la replicación viral, está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de E.U.A. (FDA por sus siglas en inglés) para lactantes hospitalizados o con factores de riesgo para enfermedad grave a partir de los 28 días de vida y 3 kg de peso²⁸⁸.

Como se mencionó previamente, el empleo de glucocorticoides ha demostrado una reducción en la mortalidad de pacientes adultos con la COVID-19 grave o crítico²⁵⁹ y existe amplia experiencia en su uso en neonatos con otras patologías. Sin embargo, en pacientes pediátricos y neonatales, debe individualizarse dada la escasez de evidencia en este grupo de edad, considerando beneficios y riesgos²⁸⁹, e idealmente darse en el contexto de un ensayo clínico.

Si bien la frecuencia de complicaciones tromboembólicas en neonatos se desconoce, estas afectan a aproximadamente 1 a 2% de niños hospitalizados con la COVID-19²⁹⁰ y debe considerarse el empleo de tromboprofilaxis con enoxaparina en neonatos con enfermedad grave o crítica^{289,291}.

Tabla 15. Categorización del momento de la transmisión madre-hijo de SARS-CoV-2. Infección intrauterina

Criterios	Infección intrauterina, Recién nacido vivo	
	Infeción materna durante el embarazo (sospechada, probable o confirmada)	
	Evidencia de exposición fetal intrauterina	Persistencia viral/ respuesta inmune
Confirmada	<p>≥ 1 de las siguientes muestras positivas para SARS-CoV-2 obtenidas antes de las 24 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - Tejido placentario (RT-PCR o HIS) - RT-PCR de muestra no estéril² - Serología IgM o IgA² 	<p>≥ 1 de las siguientes pruebas positivas para SARS-CoV-2 obtenidas a las 24-48 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹
Posible	<p>≥ 1 de las siguientes muestras positivas para SARS-CoV-2 obtenidas antes de las 24 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - Tejido placentario (RT-PCR, HIS, IHQ o microscopia) - RT-PCR de muestra no estéril² - Serología IgM o IgA 	<p>≥ 1 de las siguientes pruebas positivas para SARS-CoV-2 obtenidas a las 24-48 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra no estéril² O - Serología positiva para (IgM o IgA) en 24 h a <7 días de edad
Poco probable	<p>≥ 1 de las siguientes muestras positivas para SARS-CoV-2 obtenidas antes de las 24 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - Tejido placentario (RT-PCR, HIS, IHQ o microscopia) - RT-PCR de muestra no estéril² - Serología IgM o IgA <p>Todas las pruebas de exposición fetal llevadas a cabo son negativas para SARS-CoV-2</p>	<p>Todas las pruebas obtenidas a las 24-48 h negativas para SARS-CoV-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - RT-PCR de muestra no estéril² O - Serología negativa para (IgM o IgA) entre las 24 h y los 7 días de vida <p>≥ 1 de las siguientes pruebas positivas para SARS-CoV-2 obtenidas entre las 24 y 48 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - RT-PCR de muestra no estéril² O - Serología positiva para (IgM o IgA) entre las 24 h y los 7 días de edad
Indeterminada	<p>≥ 1 de las siguientes muestras positivas para SARS-CoV-2 obtenidas antes de las 24 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - Tejido placentario (RT-PCR, HIS, IHQ o microscopia) - RT-PCR de muestra no estéril² - Serología IgM o IgA <p>No se llevaron a cabo pruebas de exposición fetal intrauterina</p>	<p>No se llevaron a cabo pruebas de persistencia viral o respuesta inmune</p> <p>≥ 1 de las siguientes pruebas positivas para SARS-CoV-2 obtenidas entre las 24 y 48 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - RT-PCR de muestra no estéril² O - Serología positiva para (IgM o IgA) entre las 24 h y 7 días de edad

¹Muestra estéril: Líquido amniótico obtenido de manera estéril, sangre neonatal, líquido cefalorraquídeo o muestra respiratoria inferior. ²Muestra no estéril: Muestra respiratoria superior (ej: nasofaríngea o faríngea) u otras muestras no estériles. Abreviaturas: RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa; IHQ: inmunohistoquímica; HIS: hibridación *in situ*.

Tabla 16. Categorización del momento de la transmisión madre-hijo de SARS-CoV-2. Transmisión intraparto

Criterios	Transmisión intraparto	
	Ausencia de exposición fetal intrauterina	Exposición intraparto con persistencia viral/respuesta inmune
Confirmada	<p>≥ 1 prueba negativas para SARS-CoV2 obtenida en las primeras 24 h de vida (Todas las pruebas deben de ser negativas o se clasificará como exposición intrauterina)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - Tejido placentario (RT-PCR, HIS, IHQ o microscopía), RT-PCR de hisopado placentario - RT-PCR de muestra no estéril² - Serología IgM o IgA negativa 	<p>≥ 1 de las siguientes pruebas positivas para SARS-CoV-2 obtenidas entre las 24 y las 48 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - RT-PCR de muestra no estéril corroborada por una RT-PCR positiva en una segunda muestra no estéril entre las 48 h y los 7 días² <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serología IgM o IgA positiva entre los 7 y 14 días de vida, corroborada con una segunda muestra positiva obtenida dentro de los 10 días posteriores a la primera prueba
Posible	No se llevaron a cabo pruebas de exposición fetal intrauterina	<p>≥ 1 de las siguientes pruebas positivas para SARS-CoV-2 obtenidas entre las 24-48 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - RT-PCR de muestra no estéril corroborada por una RT-PCR positiva en una segunda muestra no estéril entre las 48 h y los 7 días de vida² <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serología IgM o IgA positiva entre los 7 y 14 días de vida, corroborada con una segunda serología obtenida dentro de los 10 días posteriores a la primera prueba
Poco probable	No se llevaron a cabo pruebas de exposición fetal intrauterina	<p>≥ 1 de las siguientes pruebas positivas para SARS-CoV-2 obtenidas entre las 24 y 48 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ con RT-PCR negativa en una segunda muestra entre las 48 h y los 7 días de edad - RT-PCR de muestra no estéril con una RT-PCR negativa en una segunda muestra no estéril entre las 48 h y los 7 días de edad² <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serología IgM o IgA positiva entre los 7-14 días con una segunda serología negativa obtenida dentro de los 10 días posteriores a la primera muestra

¹Muestra estéril: Líquido amniótico obtenido de manera estéril, sangre neonatal, líquido cefalorraquídeo o muestra respiratoria inferior. ²Muestra no estéril: Muestra respiratoria superior (ej: nasofaríngea o faríngea) u otras muestras no estériles. Abreviaturas: RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa; IHQ: inmunohistoquímica; HIS: hibridación *in situ*.

Conclusiones

La infección por SARS-Cov2 en mujeres embarazadas se ha asociado a un riesgo mayor de enfermedad grave en la madre, así como a desenlaces adversos para el feto o RN, incluyendo un aumento en la frecuencia de prematuridad y necesidad de cuidados neonatales.

La infección neonatal puede ocurrir *in utero*, durante el parto o en el postparto, o a través de exposición a gotas respiratorias de la madre u otros cuidadores enfermos. La transmisión *in utero* parece ser sumamente infrecuente, existiendo pocos casos bien documentados de la misma, y la frecuencia global de infección en recién nacidos de madres con SARS-CoV-2 es baja, reportada en torno al 1-2%. La infección materna por SARS-CoV-2 no contraindica el parto vaginal, el alojamiento conjunto ni la lactancia materna dados sus

claros beneficios y el hecho de que no se ha observado un aumento en el riesgo de infección neonatal cuando se implementan estas prácticas. No obstante, es importante el uso correcto de cubrebocas e higiene de manos por parte de la madre para disminuir el riesgo de transmisión al recién nacido.

Si bien la mayoría de neonatos con infección por SARS-CoV-2 tiene un curso clínico favorable, la progresión a enfermedad grave es más frecuente que en niños de mayor edad, por lo que la vigilancia clínica debe ser estrecha. El tratamiento de los neonatos es predominantemente de soporte, y se requiere el desarrollo de evidencia en este grupo de edad con respecto a la seguridad y eficacia de terapias antivirales e inmunomoduladoras, ya que hasta el momento se cuenta solo con reportes y series de casos para guiar la terapéutica en pacientes con enfermedad grave y crítica.

Tabla 17. Categorización del momento de la transmisión madre-hijo de SARS-CoV-2. Transmisión postnatal temprana

Criterios	Transmisión postnatal temprana	
	2. Ausencia de exposición fetal intrauterina	3. Exposición postnatal temprana con persistencia viral/respuesta inmune
Confirmada	<p>≥ 1 prueba obtenida en las primeras 48 h de vida negativas para SARS-CoV-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - Tejido placentario - RT-PCR de muestra no estéril² - Serología IgM o IgA negativa en las primeras dos semanas de vida 	<p>≥ 1 de las siguientes pruebas obtenidas después de las 48 h de vida positivas para SARS-CoV-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - RT-PCR de muestra no estéril corroborada por una segunda PCR positiva dentro de los 10 días tras la primera muestra² <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serología IgM o IgA positiva luego de los 14 días de edad que se corrobora con una segunda serología obtenida dentro de los 10 días posteriores a la primera prueba obtenida
Posible	No se llevaron a cabo pruebas de exposición fetal intrauterina	<p>≥ 1 de las siguientes pruebas obtenidas después de las 48 h de vida positivas para SARS-CoV-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - RT-PCR de muestra no estéril corroborada por una segunda PCR positiva en los 10 días tras la primera muestra² <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serología IgM o IgA positiva luego de los 14 días de vida, que se corrobora con una segunda muestra obtenida dentro de los 10 días posteriores a la primera prueba
Poco probable	No se llevaron a cabo pruebas de exposición fetal intrauterina	<p>≥ 1 de las siguientes pruebas obtenidas después de las 48 h de vida positivas para SARS-CoV-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra estéril¹ - RT-PCR de muestra no estéril corroborada por una segunda PCR positiva dentro de los 10 días posteriores a la primera muestra² <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serología IgM o IgA positiva luego de los 14 días de edad, con una segunda serología negativa obtenida dentro de los 10 días posteriores a la primera prueba
Indeterminada	No se llevaron a cabo pruebas de exposición fetal intrauterina	<p>≥ 1 de las siguientes pruebas obtenidas después de las 48 h de vida positivas para SARS-CoV-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR de muestra no estéril, NO corroborada con una segunda prueba² <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serología positiva para (IgM o IgA) luego de los 14 días de edad sin una segunda prueba

¹Muestra estéril: líquido amniótico obtenido de manera estéril, sangre neonatal, líquido cefalorraquídeo o muestra respiratoria inferior. ²Muestra no estéril: muestra respiratoria superior (ej: nasofaríngea o faríngea) u otras muestras no estériles. Abreviaturas: RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa; IHQ: inmunohistoquímica; HIS: hibridación *in situ*.

Tabla 18. Clasificación de la gravedad de COVID-19 en pacientes pediátricos

Clasificación de gravedad	Descripción
Leve	Síntomas limitados a la vía respiratoria superior, sin requerimiento de oxígeno suplementario.
Moderado	Manifestaciones clínicas o radiológicas de involucro de la vía respiratoria inferior, SIN requerimiento de oxígeno suplementario nuevo o superior al basal.
Grave	Requerimiento de oxígeno suplementario nuevo o superior al basal.
Crítico	Sepsis, falla multiorgánica o necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva

La vacunación contra SARS-CoV-2 es una herramienta fundamental de prevención dado el impacto negativo de la infección en la diada madre-hijo. Las vacunas han mostrado hasta el momento un buen perfil de seguridad, tanto en la población general como en mujeres embarazadas; sin embargo, la información disponible sobre seguridad en el embarazo se refiere principalmente a las vacunas de ARN mensajero, y en menor medida a aquellas basadas en vectores virales, siendo muy escasa para otras vacunas que se

encuentran en uso en nuestra región, como las vacunas inactivadas.

Es de suma importancia la generación de información más amplia en mujeres embarazadas, incluyendo los efectos sobre la madre, el embrión/feto y el RN. Las mujeres en edad reproductiva y gestantes no deben ser excluidas de los estudios de investigación de vacunas y tratamientos relevantes contra esta enfermedad, ya que la escasez de información, lejos de protegerlas, las pone en mayor riesgo.

Referencias bibliográficas

- 1.- Rahmanian V, Rahmanian K, Jahromi AS, Bokae S. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection: An umbrella review of updated systematic reviews and meta-analyses. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(8):3848-55 doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_753_20.
- 2.- Gomez-Marin J. Protozoología médica: Protozoos parásitos en el contexto latinoamericano2010.
- 3.- de Amorim Garcia CA, Orefice F, de Oliveira Lyra C, Gomes AB, Franca M, de Amorim Garcia Filho CA. Socioeconomic conditions as determining factors in the prevalence of systemic and ocular toxoplasmosis in Northeastern Brazil. *Ophthalmic Epidemiol*. 2004;11(4):301-17 doi: 10.1080/09286580490515170.
- 4.- Carellos EV, de Andrade GM, Vasconcelos-Santos DV, Januario JN, Romanelli RM, Abreu MN, et al. Adverse socioeconomic conditions and oocyst-related factors are associated with congenital toxoplasmosis in a population-based study in Minas Gerais, Brazil. *PLoS One*. 2014;9(2):e88588 doi: 10.1371/journal.pone.0088588.
- 5.- Velasco-Velasquez S, Celis-Giraldo D, Botero Hincapie A, Alejandro Hincapie E, Eira D, Sofia Cordero Lopez S, Marulanda Orozco N, et al. Clinical, socio-economic and environmental factors related with recurrences in ocular toxoplasmosis in Quindío, Colombia. *Ophthalmic Epidemiol*. 2021;28(3):258-64 doi: 10.1080/09286586.2020.1839509.
- 6.- Dubey JP, Cerqueira-Cezar CK, Murata FHA, Kwok OCH, Yang YR, Su C. All about toxoplasmosis in cats: the last decade. *Vet Parasitol*. 2020;283:109145 doi: 10.1016/j.vetpar.2020.109145.
- 7.- Shapiro K, Bahia-Oliveira L, Dixon B, Dumetre A, de Wit LA, VanWormer E, et al. Environmental transmission of *Toxoplasma gondii*: Oocysts in water, soil and food. *Food Waterborne Parasitol*. 2019;15:e00049 doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00049.
- 8.- VanWormer E, Carpenter TE, Singh P, Shapiro K, Wallender WW, Conrad PA, et al. Coastal development and precipitation drive pathogen flow from land to sea: evidence from a *Toxoplasma gondii* and felid host system. *Sci Rep*. 2016;6:29252 doi: 10.1038/srep29252.
- 9.- Dubey JP. Outbreaks of clinical toxoplasmosis in humans: five decades of personal experience, perspectives and lessons learned. *Parasit Vectors*. 2021;14(1):263 doi: 10.1186/s13071-021-04769-4.
- 10.- Bahia-Oliveira L, Gomez-Marin, J., and Shapiro, K. *Toxoplasma gondii* Disponible en: <https://www.waterpathogens.org/book/toxoplasma-gondii>: Global Walter Pathogen Project; 2017 [
- 11.- Lora-Suarez F, Rivera R, Trivino-Valencia J, Gomez-Marin JE. Detection of protozoa in water samples by formalin/ether concentration method. *Water Res*. 2016;100:377-81 doi: 10.1016/j.watres.2016.05.038.
- 12.- Kijlstra A, Jongert E. Control of the risk of human toxoplasmosis transmitted by meat. *Int J Parasitol*. 2008;38(12):1359-70 doi: 10.1016/j.ijpara.2008.06.002.
- 13.- Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenun PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ*. 2000;321(7254):142-7 doi: 10.1136/bmj.321.7254.142.
- 14.- Lopez-Castillo CA, Diaz-Ramirez J, Gomez-Marin JE. [Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in Armenia, Colombia]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2005;7(2):180-90 doi: 10.1590/s0124-00642005000200006.
- 15.- El Bissati K, Levigne P, Lykins J, Adlaoui EB, Barkat A, Berraho A, et al. Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):165 doi: 10.1038/s41426-018-0164-4.
- 16.- Chiebao DP, Pena HF, Passarelli D, Santin T, Pulz LH, Strefezzi RF, et al. Congenital Transmission of *Toxoplasma gondii* after experimental reinfection with brazilian typical strains in chronically infected sheep. *Front Vet Sci*. 2019;6:93 doi: 10.3389/fvets.2019.00093.
- 17.- Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Darde ML, Cohen R, Dumetre A, Yera H, et al. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis*. 2009;199(2):280-5 doi: 10.1086/595793.
- 18.- Mandelbrot L, Kieffer F, Wallon M, Winer N, Massardier J, Picone O, et al. [Toxoplasmosis in pregnancy: Practical Management]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021;49(10):782-91 doi: 10.1016/j.jogoh.2021.03.003.
- 19.- Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(9):e1333 doi: 10.1371/journal.pntd.0001333.
- 20.- Picone O, Fuchs F, Benoist G, Binquet C, Kieffer F, Wallon M, et al. Toxoplasmosis screening during pregnancy in France: Opinion of an expert panel for the CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(7):101814 doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101814.
- 21.- Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013;91(7):501-8 doi: 10.2471/BLT.12.111732.
- 22.- Gomez-Marin JE, de-la-Torre A, Angel-Muller E, Rubio J, Arenas J, Osorio E, et al. First Colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1195 doi: 10.1371/journal.pntd.0001195.
- 23.- Cortes JG JE, Silva PI, Arévalo L, Arevalo-Rodríguez I, Álvarez MI, Beltran S, Corrales IF, Mulleri EA, Ruiz G, Gomez PI. Guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección

- toxoplasmosis en el embarazo. *Infectio*. 2017;21(2) doi: <https://doi.org/10.22354/in.v21i2.654>.
- 24.- Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999;353(9167):1829-33 doi: 10.1016/S0140-6736(98)08220-8.
 - 25.- group Ss, Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369(9556):115-22 doi: 10.1016/S0140-6736(07)60072-5.
 - 26.- Garweg JG, Kieffer F, Mandelbrot L, Peyron F, Wallon M. Long-term outcomes in children with congenital toxoplasmosis-a systematic review. *Pathogens*. 2022;11(10) doi: 10.3390/pathogens11101187.
 - 27.- Gómez-Marin J. Congenital toxoplasmosis in South American children. *Scientia Medica (Porto Alegre)*. 2010;20(1):103-7. https://www.academia.edu/1203685/Congenital_toxoplasmosis_in_South_American_children
 - 28.- Petersen EA D, Mandelbrot L, Gomez-Marin JE. Protozoan Diseases: Toxoplasmosis. *International Encyclopedia of Public Health*. 2017;2:114-32 doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00361-1>.
 - 29.- Bobic B, Villena I, Stillwaggon E. Prevention and mitigation of congenital toxoplasmosis. Economic costs and benefits in diverse settings. *Food Waterborne Parasitol*. 2019;16:e00058 doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00058.
 - 30.- Prusa AR, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005648 doi: 10.1371/journal.pntd.0005648.
 - 31.- Binquet C, Lejeune C, Seror V, Peyron F, Bertaux AC, Scemama O, et al. The cost-effectiveness of neonatal versus prenatal screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS One*. 2019;14(9):e0221709 doi: 10.1371/journal.pone.0221709.
 - 32.- Wallon M, Peyron F. Effect of antenatal treatment on the severity of congenital toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):811-2 doi: 10.1093/cid/civ1035.
 - 33.- Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1223-31 doi: 10.1093/cid/cit032.
 - 34.- Plazas MI, Salamanca-Marin J, Torres-Morales E, Londono JC, Celis-Giraldo D, Gomez-Marin JE. Frequency of natural antibodies and concordance analysis for anti-toxoplasma IgM tests in Colombian sera of pregnant women. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022;103(4):115733 doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2022.115733.
 - 35.- Rijpkema S, Hockley J, Rigsby P, Guy EC, Toxoplasma Study G. Establishment of replacement International Standard 13/132 for human antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Biologicals*. 2016;44(5):448-55 doi: 10.1016/j.biologicals.2016.04.006.
 - 36.- Chapey E, Wallon M, Peyron F. Evaluation of the LDBIO point of care test for the combined detection of toxoplasmic IgG and IgM. *Clin Chim Acta*. 2017;464:200-1 doi: 10.1016/j.cca.2016.10.023.
 - 37.- Londono-Martinez JC, Velasco-Velasquez S, Cordero-Lopez S, Osorio MF, Celis-Giraldo D, Thibodeau J, et al. Evaluation of the acceptability of point of care diagnostic test for prenatal toxoplasmosis (translational research phase III). *J Infect Public Health*. 2023;16(1):15-24 doi: 10.1016/j.jiph.2022.11.023.
 - 38.- Torres-Morales EG-M, JE. Evaluación de una prueba Elisa IgG de avidéz para toxoplasma para el diagnóstico en el embarazo y correlación con IgM E IgA en el laboratorio del Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad del Quindío, 2008. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2008;59(3)
 - 39.- Findal G, Stray-Pedersen B, Holter EK, Berge T, Jenum PA. Persistent low *Toxoplasma* IgG avidity is common in pregnancy: experience from antenatal testing in Norway. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145519 doi: 10.1371/journal.pone.0145519.
 - 40.- Filisetti D, Yera H, Villard O, Escande B, Wafo E, Houfflin-Debarge V, et al. Contribution of neonatal amniotic fluid testing to diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(5):1719-21 doi: 10.1128/JCM.02358-14.
 - 41.- Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. 2010;115(4):727-33 doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d57b09.
 - 42.- de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, Guida L, Lopes Moreira ME. Performance of polymerase chain reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0149938 doi: 10.1371/journal.pone.0149938.
 - 43.- Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*. 1994;331(11):695-9 doi: 10.1056/NEJM1994091533111102.
 - 44.- Yamamoto L, Targa LS, Sumita LM, Shimokawa PT, Rodrigues JC, Kanunfre KA, et al. Association of parasite load levels in amniotic fluid with clinical outcome in congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):335-45 doi: 10.1097/AOG.0000000000002131.
 - 45.- Peters PJ, Thigpen MC, Parise ME, Newman RD. Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. *Drug Saf*. 2007;30(6):481-501 doi: 10.2165/00002018-200730060-00003.
 - 46.- Felin MS, Wang K, Moreira A, Grose A, Leahy K, Zhou Y, et al. Building programs to eradicate toxoplasmosis Part I: Introduction and overview. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(3):57-92 doi: 10.1007/s40124-022-00269-w.
 - 47.- McLeod RL J, Nobel AG, Rabiah P, Swisher CN, Heydemann PT, McLone D, et al. Management of congenital toxoplasmosis. *Current Pediatrics Reports volume*. 2014;2:166-94.
 - 48.- Mantilla-Muriel LE, Hernandez-de-Los-Rios A, Rincon M, de-la-Torre A, Murillo-Leon M, Cardona N, et al. Serotyping, host genes and cytokines response in human ocular toxoplasmosis. *Microb Pathog*. 2020;148:104465 doi: 10.1016/j.micpath.2020.104465.
 - 49.- Carneiro AC, Andrade GM, Costa JG, Pinheiro BV, Vasconcelos-Santos DV, Ferreira AM, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* revealed highly diverse genotypes for isolates from newborns with congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil. *J Clin Microbiol*. 2013;51(3):901-7 doi: 10.1128/JCM.02502-12.
 - 50.- Carneiro AC, Machado AS, Bela SR, Costa JG, Andrade GM, Vasconcelos-Santos DV, et al. Cytokine signatures associated with early onset, active lesions and late cicatricial events of retinochoroidal commitment in infants with congenital toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2016;213(12):1962-70 doi: 10.1093/infdis/jiw041.
 - 51.- Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010;7(10) doi: 10.1371/journal.pmed.1000351.
 - 52.- Zuluaga LM, Hernandez JC, Castano CF, Donado JH. [Effect of antenatal spiramycin treatment on the frequency of retinochoroiditis due to congenital toxoplasmosis in a Colombian cohort]. *Biomedica*. 2017;37(0):86-91 doi: 10.7705/biomedica.v37i2.2818.

- 53.- Guegan H, Stajner T, Bobic B, Press C, Olariu RT, Olson K, et al. Maternal anti-toxoplasma treatment during pregnancy is associated with reduced sensitivity of diagnostic tests for congenital infection in the neonate. *J Clin Microbiol.* 2021;59(2) doi: 10.1128/JCM.01368-20.
- 54.- Rodrigues IM, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. *BMC Infect Dis.* 2014;14:349 doi: 10.1186/1471-2334-14-349.
- 55.- Torres E, Rivera R, Cardona N, Sanchez V, Lora F, Gomez-Marín JE. Evaluation of IgG anti-toxoplasma avidity and polymerase chain reaction in the postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(6):693-5 doi: 10.1097/INF.0b013e31828807a4.
- 56.- Maldonado YA, Read JS, Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics.* 2017;139(2) doi: 10.1542/peds.2016-3860.
- 57.- de-la-Torre A, Lopez-Castillo CA, Gomez-Marín JE. Incidence and clinical characteristics in a Colombian cohort of ocular toxoplasmosis. *Eye (Lond).* 2009;23(5):1090-3 doi: 10.1038/eye.2008.219.
- 58.- Filisetti D, Sterkers Y, Brenier-Pinchart MP, Cassaing S, Dalle F, Delhaes L, et al. Multicentric comparative assessment of the bio-evolution *Toxoplasma gondii* detection kit with eight laboratory-developed PCR assays for molecular diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2015;53(1):29-34 doi: 10.1128/JCM.01913-14.
- 59.- Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, et al. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):797-802 doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.039.
- 60.- Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. *J Clin Microbiol.* 2001;39(6):2267-71 doi: 10.1128/JCM.39.6.2267-2271.2001.
- 61.- L'Ollivier C, Wallon M, Faucher B, Piarroux R, Peyron F, Franck J. Comparison of mother and child antibodies that target high-molecular-mass *Toxoplasma gondii* antigens by immunoblotting improves neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(8):1326-8 doi: 10.1128/CVI.00060-12.
- 62.- Olariu TR, Remington JS, Montoya JG. Polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(6):566-70 doi: 10.1097/INF.0000000000000256.
- 63.- Gallego-Marín C, Henao AC, Gomez-Marín JE. Clinical validation of a western blot assay for congenital toxoplasmosis and newborn screening in a hospital in Armenia (Quindío) Colombia. *J Trop Pediatr.* 2006;52(2):107-12 doi: 10.1093/tropej/fmi072.
- 64.- Chicaíza LG-M M, Oviedo S, Rincón C, Gómez-Marín J, Muller EA, Rubio-Romero J, Arévalo I, Gómez P. Cost Effectiveness of diagnostic strategies for opportune detection of *Toxoplasma gondii* in pregnant women Disponible en SSRN: <https://ssrn.com/abstract=2194572>: Chicaíza, Liliana and García Molina, Mario and Oviedo, Sandra and Rincón, Carlos and Gómez Marín, Jorge and Ángel Muller, Edith and Rubio-Romero, Jorge and Arévalo, Ingrid and Gómez, Pío, Cost Effectiveness of Diagnostic Strategies for Opportune Detection of *Toxoplasma gondii* in Pregnant Women (July 12, 2012). Documentos FCE CID Escuela de Economía N° 36 - Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Nacional de Colombia, 2013.
- 65.- Pomares C, Montoya JG. Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(10):2448-54 doi: 10.1128/JCM.00487-16.
- 66.- Mueller RAS, Frota ACC, Menna Barreto DD, Vivacqua DPF, Loria GB, Lebreiro GP, et al. Congenital toxoplasmosis: missed opportunities for diagnosis and prevention. *J Trop Pediatr.* 2021;67(1) doi: 10.1093/tropej/fmaa069.
- 67.- Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15(10):799-805 doi: 10.1007/BF01701522.
- 68.- Petersen E, Schmidt DR. Sulfadiazine and pyrimethamine in the postnatal treatment of congenital toxoplasmosis: what are the options? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2003;1(1):175-82 doi: 10.1586/14787210.1.1.175.
- 69.- Teil J, Dupont D, Charpiat B, Corvaisier S, Vial T, Leboucher G, et al. Treatment of congenital toxoplasmosis: safety of the sulfadoxine-pyrimethamine combination in children based on a method of causality assessment. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(6):634-8 doi: 10.1097/INF.0000000000001120.
- 70.- Villena I, Aubert D, Leroux B, Dupouy D, Talmud M, Chemla C, et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasmosis Group. *Scand J Infect Dis.* 1998;30(3):295-300 doi: 10.1080/00365549850160963.
- 71.- Wallon M, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: A Plea for a Neglected Disease. *Pathogens.* 2018;7(1) doi: 10.3390/pathogens7010025.
- 72.- Caro-Garzón JG-H C, Jaramillo-Giraldo T, Gómez-Marín J. Evaluation of the avidity test for the follow up on children treated for congenital toxoplasmosis during the first year of life. *Iatreia.* 2021;34(1):25-32. doi: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.70> doi: 10.17533/udea.iatreia.70.
- 73.- Chemla C, Villena I. Sulfadoxine-pyrimethamine combination in congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(3):349-50 doi: 10.1097/INF.0000000000001435.
- 74.- Trenque T, Simon N, Villena I, Chemla C, Quereux C, Leroux B, et al. Population pharmacokinetics of pyrimethamine and sulfadoxine in children with congenital toxoplasmosis. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(6):735-41 doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02077.x.
- 75.- Ben-Harari RR, Goodwin E, Casoy J. Adverse event profile of pyrimethamine-based therapy in toxoplasmosis: a systematic review. *Drugs R D.* 2017;17(4):523-44 doi: 10.1007/s40268-017-0206-8.
- 76.- Patel DV, Hoffels EM, Vogel NP, Boyer KM, Mets MB, Swisher CN, et al. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology.* 1996;199(2):433-40 doi: 10.1148/radiology.199.2.8668790.
- 77.- Li J, Zhao J, Yang X, Wen Y, Huang L, Ma D, et al. One severe case of congenital toxoplasmosis in China with good response to azithromycin. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):920 doi: 10.1186/s12879-021-06619-1.
- 78.- Rueda-Paez YV-R L, Quintero-Pimiento N, Pinilla-Plata A, Sayago-Silva J. Toxoplasmosis congénita, una mirada en la actualidad del tratamiento; revisión de la literatura. *MedUNAB.* 2019;22(1). <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/2612>.
- 79.- Gomez JE. Guía de práctica clínica para toxoplasmosis durante el embarazo y toxoplasmosis congénita en Colombia. *Infectio.* 2007;11(3):129-41. https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/148/183.
- 80.- Mejía-Oquendo M, Marulanda-Ibarra E,

- Gomez-Marin JE. Evaluation of the impact of the first evidence-based guidelines for congenital toxoplasmosis in Armenia (Quindio) Colombia: An observational retrospective analysis. *Lancet Reg Health Am.* 2021;1:100010 doi: 10.1016/j.lana.2021.100010.
- 81.- Amendoeira MRR, Millar PR. Congenital toxoplasmosis: the importance of implementing clinical practice guidelines. *Lancet Reg Health Am.* 2021;1:100023 doi: 10.1016/j.lana.2021.100023.
- 82.- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):86-102 doi: 10.1128/CMR.00062-12.
- 83.- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-e188 doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
- 84.- Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussières L, et al. Risk Factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection: a prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):398-404 doi: 10.1093/cid/cix337.
- 85.- Baquero-Artigao F, Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología P. [Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection]. *An Pediatr (Barc).* 2009;71(6):535-47 doi: 10.1016/j.anpedi.2009.07.029.
- 86.- Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2151-64 doi: 10.1056/NEJMra050700.
- 87.- Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Pierard D, et al. Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 2019;144(2) doi: 10.1542/peds.2018-3095.
- 88.- Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(5):355-63 doi: 10.1002/rmv.544.
- 89.- Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034 doi: 10.1002/rmv.2034.
- 90.- Vial P, Torres-Pereyra J, Stagno S, Gonzalez F, Donoso E, Alford CA, et al. [Serological study of cytomegalovirus, herpes simplex and rubella virus, hepatitis B and *Toxoplasma gondii* in 2 populations of pregnant women in Santiago, Chile]. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1985;99(5):528-38.
- 91.- Suárez M BH, Alarcón G, Aliaga P, Grunberg A, Diego S, et al. Virus del herpes simple y citomegalovirus en universitarias chilenas embarazadas. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP).* 1991;111(4)
- 92.- Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, et al. Seroconversion for cytomegalovirus infection during pregnancy and fetal infection in a highly seropositive population: “The BraCHS Study”. *J Infect Dis.* 2018;218(8):1200-4 doi: 10.1093/infdis/jiy321.
- 93.- Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.* 2014;22:44-8 doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.010.
- 94.- Estripeaut D, Moreno Y, Ahumada Ruiz S, Martínez A, Racine JD, Saez-Llorens X. [Seroprevalence of cytomegalovirus infection in puerperal women and its impact on their newborns]. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(2):135-9 doi: 10.1157/13098930.
- 95.- Rico A, Dollard SC, Valencia D, Corchuelo S, Tong VT, Laiton-Donato K, et al. Epidemiology of cytomegalovirus Infection among mothers and infants in Colombia. *J Med Virol.* 2021;93(11):6393-7 doi: 10.1002/jmv.26815.
- 96.- Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2019;69(9):1526-32. doi: 10.1093/cid/ciy1128.
- 97.- Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV, Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG.* 2003;110(6):572-7
- 98.- Torii Y, Yoshida S, Yanase Y, Mitsui T, Horiba K, Okumura T, et al. Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):205 doi: 10.1186/s12884-019-2360-1.
- 99.- Revello MG, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, van Helden J, Dickstein Y, Lipkin I, et al. Clinical evaluation of new automated cytomegalovirus IgM and IgG assays for the Elecsys(R) analyser platform. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(12):3331-9 doi: 10.1007/s10096-012-1700-0.
- 100.- Sellier Y, Guillemot T, Ville Y, Leruez-Ville M. Comparison of the LIAISON((R)) CMV IgG Avidity II and the VIDAS((R)) CMV IgG Avidity II assays for the diagnosis of primary infection in pregnant women. *J Clin Virol.* 2015;72:46-8 doi: 10.1016/j.jcv.2015.08.018.
- 101.- Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis.* 1997;175(4):944-6 doi: 10.1086/513996.
- 102.- Garrigue I, Doussau A, Asselineau J, Bricout H, Couzi L, Rio C, et al. Prediction of cytomegalovirus (CMV) plasma load from evaluation of CMV whole-blood load in samples from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2008;46(2):493-8 doi: 10.1128/JCM.01499-07.
- 103.- Donner C, Liesnard C, Brancart F, Rodesch F. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 1994;14(11):1055-9 doi: 10.1002/pd.1970141108.
- 104.- Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):380 e1-7 doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.052.
- 105.- Diogo MC, Glatter S, Binder J, Kiss H, Prayer D. The MRI spectrum of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2020;40(1):110-24 doi: 10.1002/pd.5591.
- 106.- Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, De Catte L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol.* 2016;26(10):3760-9 doi: 10.1007/s00330-015-4187-0.
- 107.- Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):715-23 doi: 10.1002/uog.20272.
- 108.- Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10253):779-85 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31868-7.
- 109.- Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, et al. Prevention of maternal-fetal transmission

- of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):383-9 doi: 10.1002/uog.19164.
- 110.- Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205-13 doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
- 111.- Ministerio de Salud Chile Programa Nacional de Prevención y Control de la infección por VIH/SIDA e ITS. Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y la Sífilis, 2013. <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v30n3/art04.pdf>
- 112.- Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008;41(3):192-7 doi: 10.1016/j.jcv.2007.10.015.
- 113.- Schlesinger Y, Halle D, Eidelman AI, Reich D, Dayan D, Rudensky B, et al. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):F371-4 doi: 10.1136/fn.88.5.f371.
- 114.- Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med.* 2011;364(22):2111-8 doi: 10.1056/NEJMoa1006561.
- 115.- Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol.* 1999;14(1):57-66 doi: 10.1016/s1386-6532(99)00016-5.
- 116.- Ohyama S, Fujioka K, Fukushima S, Abe S, Ashina M, Ikuta T, et al. Diagnostic value of cytomegalovirus IgM antibodies at birth in PCR-confirmed congenital cytomegalovirus infection. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13) doi: 10.3390/ijms20133239.
- 117.- Izquierdo G, Sandoval A, Abarzua F, Yamamoto M, Rodríguez JG, Silva M, et al. [Recommendations for the diagnosis and management of cytomegalovirus infection in pregnant woman and newborn infant]. *Rev Chilena Infectol.* 2021;38(6):824-56 doi: 10.4067/s0716-10182021000600824.
- 118.- Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11(2):93-9 doi: 10.1097/00006454-199202000-00007.
- 119.- Ronchi A, Zeray F, Lee LE, Owen KE, Shoup AG, Garcia F, et al. Evaluation of clinically asymptomatic high risk infants with congenital cytomegalovirus infection. *J Perinatol.* 2020;40(1):89-96 doi: 10.1038/s41372-019-0501-z.
- 120.- Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2013;57 Suppl 4:S178-81 doi: 10.1093/cid/cit629.
- 121.- Lawrence MM, Feind CR. Vestibular responses to rotation in the newborn infant. *Pediatrics.* 1953;12(3:1):300-6. PMID: 13099899.
- 122.- Smiljkovic M, Le Meur JB, Malette B, Boucoiran I, Minsart AF, Lamarre V, et al. Blood viral load in the diagnostic workup of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2020;122:104231 doi: 10.1016/j.jcv.2019.104231.
- 123.- Luck SE, Emery VC, Atkinson C, Sharland M, Griffiths PD. Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection. *J Clin Virol.* 2016;82:152-8 doi: 10.1016/j.jcv.2016.07.018.
- 124.- Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 2008;197(6):836-45 doi: 10.1086/528376.
- 125.- Troendle Atkins J, Demmler GJ, Williamson WD, McDonald JM, Iastas AS, Buffone GJ. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis.* 1994;169(6):1334-7 doi: 10.1093/infdis/169.6.1334.
- 126.- Gaur P, Ffrench-Constant S, Kachramanoglou C, Lyall H, Jan W. Is it not time for international guidelines to combat congenital cytomegalovirus infection? A review of central nervous system manifestations. *Clin Radiol.* 2020;75(8):644 e7- e16 doi: 10.1016/j.crad.2020.02.009.
- 127.- Blazquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Martinez de Aragon A, Baquero-Artigao F, Frick MA, Noguera-Julian A, et al. Role of magnetic resonance imaging and cranial ultrasonography in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(11):1131-7 doi: 10.1097/INF.0000000000002455.
- 128.- Smiljkovic M, Renaud C, Tapiero B, Lamarre V, Kakkar F. Head ultrasound, CT or MRI? The choice of neuroimaging in the assessment of infants with congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):180 doi: 10.1186/s12887-019-1562-z.
- 129.- Natale F, De Curtis M, Bizzarri B, Orlando MP, Ralli M, Luzzi G, et al. Isolated auditory neuropathy at birth in congenital cytomegalovirus infection. *Italian J Pediatrics.* 2020;46(1):3 doi: 10.1186/s13052-019-0767-y.
- 130.- Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS.* 2000;4(2):110-6 doi: 10.1067/mpa.2000.103870.
- 131.- Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, Ciardella A, Simonazzi G, Galletti S, et al. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017;97:59-63 doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
- 132.- Torrecillas V, Allen CM, Greene T, Park A, Chung W, Lanzieri TM, et al. Should you follow the better-hearing ear for congenital cytomegalovirus infection and isolated sensorineural hearing loss? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;162(1):114-20 doi: 10.1177/0194599819880348.
- 133.- Sakamoto A, Moriuchi H, Matsuzaki J, Motoyama K, Moriuchi M. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain Dev.* 2015;37(2):200-5 doi: 10.1016/j.braindev.2014.03.016.
- 134.- Topham JD, Miller JA, Wright GW, Turcich M, Vinson SS, Iovino I, et al. Inattention and hyperactivity in children with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus. *J Dev Behav Pediatr.* 2019;40(9):743-50 doi: 10.1097/DBP.0000000000000740.
- 135.- Stagno S, Pass RF, Thomas JP, Navia JM, Dworsky ME. Defects of tooth structure in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 1982;69(5):646-8
- 136.- James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(3):391-400 doi: 10.1016/j.idc.2015.05.001.
- 137.- Pinninti SG, Kimberlin DW. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3):F240-4 doi: 10.1136/archdischild-2013-303762.
- 138.- Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis.* 2002;186 Suppl 1:S3-28 doi: 10.1086/343739.
- 139.- Cruz AT, Freedman SB, Kulik DM, Okada PJ, Fleming AH, Mistry RD, et al. Herpes simplex virus infection in infants undergoing meningitis evaluation. *Pediatrics.* 2018;141(2) doi: 10.1542/peds.2017-1688.
- 140.- Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of

- herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003;289(2):203-9 doi: 10.1001/jama.289.2.203.
- 141.- Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol*. 2007;31(1):19-25 doi: 10.1053/j.semper.2007.01.003.
- 142.- Kropp RY, Wong T, Cormier L, Ringrose A, Burton S, Embree JE, et al. Neonatal herpes simplex virus infections in Canada: results of a 3-year national prospective study. *Pediatrics*. 2006;117(6):1955-62 doi: 10.1542/peds.2005-1778.
- 143.- Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KME, Vickerman P, Newman LM, et al. First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e300-e9 doi: 10.1016/S2214-109X(16)30362-X.
- 144.- Whitley RJ, Corey L, Arvin A, Lakeman FD, Sumaya CV, Wright PF, et al. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis*. 1988;158(1):109-16 doi: 10.1093/infdis/158.1.109.
- 145.- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187 doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- 146.- Management of genital herpes in pregnancy: ACOG Practice Bulletin/ACOG Practice Bulletin, Number 220. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):e193-e202 doi: 10.1097/AOG.0000000000003840.
- 147.- Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):836-43 doi: 10.1067/mob.2003.185.
- 148.- Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1376-85 doi: 10.1056/NEJMra0807633.
- 149.- Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM, Freeman MG, Fernandez RJ, Wheeler JH. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;110(6):825-37 doi: 10.1016/0002-9378(71)90580-1.
- 150.- Baldwin S, Whitley RJ. Intrauterine herpes simplex virus infection. *Teratology*. 1989;39(1):1-10 doi: 10.1002/tera.1420390102.
- 151.- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001;108(2):223-9 doi: 10.1542/peds.108.2.223.
- 152.- Kimberlin DW, Baley J, Committee on infectious diseases; Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics*. 2013;131(2):e635-46. doi: 10.1542/peds.2012-3216.
- 153.- Grupo de Trabajo de Infección Neonatal por virus herpes simplex de la Sociedad Española de Infectología P. [The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of neonatal herpes simplex infections]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;89(1):64 e1- e10 doi: 10.1016/j.anpedi.2018.01.004.
- 154.- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108(2):230-8 doi: 10.1542/peds.108.2.230.
- 155.- Kavaliotis J. Acyclovir therapy in neonates. *J Pediatr*. 1992;120(4 Pt 1):665 doi: 10.1016/s0022-3476(05)82515-6.
- 156.- Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1284-92 doi: 10.1056/NEJMoa1003509.
- 157.- Long SS, Pool TE, Vodzak J, Daskalaki I, Gould JM. Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):556-61 doi: 10.1097/INF.0b013e31820e3398.
- 158.- Kohl S. The diagnosis and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatr Ann*. 2002;31(11):726-32 doi: 10.3928/0090-4481-20021101-09.
- 159.- Caviness AC, Demmler GJ, Swint JM, Cantor SB. Cost-effectiveness analysis of herpes simplex virus testing and treatment strategies in febrile neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(7):665-74 doi: 10.1001/archpedi.162.7.665.
- 160.- Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, Saavedra S, Signor Ldel C. Phylogeny of Zika virus in Western Hemisphere, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(5):933-5 doi: 10.3201/eid2205.160065.
- 161.- Angueyra C, Abou Hatab H, Pathak A. Congenital cytomegalovirus and Zika infections. *Indian J Pediatr*. 2020;87(10):840-5. doi: 10.1007/s12098-020-03260-9.
- 162.- Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas Disponible en: [https://www.who.int/es/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](https://www.who.int/es/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations): Organización Mundial de la Salud; 2016 [
- 163.- Nandy AB, S. C. The epidemic that shook the world-The Zika virus rampage. *Exploratory Research and Hypothesis in Medicine*. 2017;2(3):43-56 doi: 10.14218/ERHM.2017.00018.
- 164.- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536-43 doi: 10.1056/NEJMoa0805715.
- 165.- Musso D, Bossin H, Mallet HP, Besnard M, Broult J, Baudouin L, et al. Zika virus in French Polynesia 2013-14: anatomy of a completed outbreak. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):e172-e82 doi: 10.1016/S1473-3099(17)30446-2.
- 166.- Faizan MI, Abdullah M, Ali S, Naqvi IH, Ahmed A, Parveen S. Zika Virus-induced microcephaly and its possible molecular mechanism. *Intervirology*. 2016;59(3):152-8 doi: 10.1159/000452950.
- 167.- Marinho F, Araujo VE, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MR, Lecca RC, et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(4):701-12 doi: 10.5123/S1679-49742016000400004.
- 168.- Vhp L, Aragao MM, Pinho RS, Hazin AN, Paciorkowski AR, Penalva de Oliveira AC, et al. Congenital Zika Virus infection: a review with emphasis on the spectrum of brain abnormalities. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(11):49 doi: 10.1007/s11910-020-01072-0.
- 169.- WHO guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus: executive summary Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311026/WHO-RHR-19.4-eng.pdf?ua=1>: Organización Mundial de la Salud; 2019 [
- 170.- Calle-Giraldo JP, Rojas CA, Hurtado IC, Barco C, Libreros D, Sanchez PJ, et al. Outcomes of congenital Zika virus infection during an outbreak in Valle del Cauca, Colombia. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(7):735-40 doi: 10.1097/INF.0000000000002307.
- 171.- Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):587-90 doi: 10.1016/j.stem.2016.02.016.

- 172.- Melo AS, Aguiar RS, Amorim MM, Arruda MB, Melo FO, Ribeiro ST, et al. Congenital Zika virus infection: beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol.* 2016;73(12):1407-16 doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3720.
- 173.- Pacheco O, Beltran M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus disease in Colombia - preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;383(6):e44 doi: 10.1056/NEJMoa1604037.
- 174.- Antoniou E, Orovou E, Sarella A, Iliadou M, Rigas N, Palaska E, et al. Zika virus and the risk of developing microcephaly in infants: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11) doi: 10.3390/ijerph17113806.
- 175.- Dudley DM, Van Rompay KK, Coffey LL, Ardeshtir A, Keesler RI, Bliss-Moreau E, et al. Miscarriage and stillbirth following maternal Zika virus infection in nonhuman primates. *Nat Med.* 2018;24(8):1104-7 doi: 10.1038/s41591-018-0088-5.
- 176.- Congenital Zika Syndrome & Other Birth Defects Disponible en: <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-syndrome-birth-defects.html>: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [
- 177.- Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS, Amorim MM, Batista AG, Chimelli L, et al. Congenital brain abnormalities and zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. *Radiology.* 2016;281(1):203-18 doi: 10.1148/radiol.2016161584.
- 178.- Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):288-95 doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3982.
- 179.- Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, Barros WB, Neves LM, Brasil P, et al. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(12):e0242367 doi: 10.1371/journal.pone.0242367.
- 180.- Lopez-Medina E, Rojas CA, Calle-Giraldo JP, Alexander N, Hurtado IC, Davalos DM, et al. Risks of adverse childhood outcomes according to prenatal time of exposure to Zika virus: assessment in a cohort exposed to Zika during an outbreak in Colombia. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(3):337-40 doi: 10.1093/jpids/piaa042.
- 181.- Matos MA, Nascimento M, Merriman JW. Orthopaedic approach to the congenital Zika syndrome. *Int Orthop.* 2021;45(3):559-64 doi: 10.1007/s00264-020-04521-0.
- 182.- Zorrilla CD, Garcia Garcia I, Garcia Fragoso L, De La Vega A. Zika virus infection in pregnancy: maternal, fetal, and neonatal considerations. *J Infect Dis.* 2017;216(suppl_10):S891-S6 doi: 10.1093/infdis/jix448.
- 183.- Mulik V, Dad N, Buhmaid S. Dengue in pregnancy: Review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;261:205-10 doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.035.
- 184.- Kimberlin DWB ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases / Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics 23 ed: American Academy of Pediatrics; 2021.
- 185.- Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet.* 2015;385(9966):453-65 doi: 10.1016/S0140-6736(14)60572-9.
- 186.- Brar R, Sikka P, Suri V, Singh MP, Suri V, Mohindra R, et al. Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(1):91-100 doi: 10.1007/s00404-020-05930-7.
- 187.- Paixao ES, Costa M, Teixeira MG, Harron K, de Almeida MF, Barreto ML, et al. Symptomatic dengue infection during pregnancy and the risk of stillbirth in Brazil, 2006-12: a matched case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):957-64 doi: 10.1016/S1473-3099(17)30366-3.
- 188.- Gupta S, Choudhury V, Gupta NP, Gupta V, Pandita A. Congenital dengue in neonate. *Clin Case Rep.* 2021;9(2):704-6 doi: 10.1002/ccr3.3627.
- 189.- Salgado DM, Rodriguez JA, Lozano Ldel P, Zabaleta TE. [Perinatal dengue]. *Biomedica.* 2013;33 Suppl 1:14-21. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1449>.
- 190.- Kerdpanich A, Watanaveeradej V, Samakoses R, Chummanvanakij S, Chulyamitporn T, Sumeksri P, et al. Perinatal dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2001;32(3):488-93. PMID: 11944704.
- 191.- de Lima Cavalcanti TYV, Pereira MR, de Paula SO, Franca RFO. A Review on Chikungunya Virus Epidemiology, Pathogenesis and Current Vaccine Development. *Viruses.* 2022;14(5) doi: 10.3390/v14050969.
- 192.- Arteta-Acosta CC-G JP, Guerrero-Martinez LF, Coronell-Rodriguez W. Perfil clínico y epidemiológico de neonatos con Chikungunya y Zika en Cartagena Colombia, 2014-2016. *Rev Enferm Infecc Pediatr.* 2018;30(124):1290-7. https://eipediatria.com/num_ants/abril-junio-2018/04_original.pdf.
- 193.- Contopoulos-Ioannidis D, Newman-Lindsay S, Chow C, LaBeaud AD. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(6):e0006510 doi: 10.1371/journal.pntd.0006510.
- 194.- Mondragon-Cardona AEV-G WE, Rodriguez-Morales AJ. Chikungunya congénito y neonatal. Problemas emergentes en pediatría en Latinoamérica. *Pediatría (Asunción).* 2015;42(2):149-51. <https://revistaspp.org/index.php/pediatria/article/view/82>.
- 195.- Ferreira F, da Silva ASV, Recht J, Guaraldo L, Moreira MEL, de Siqueira AM, et al. Vertical transmission of chikungunya virus: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249166 doi: 10.1371/journal.pone.0249166.
- 196.- Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y, et al. [Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus]. *Presse Med.* 2006;35(11 Pt 1):1656-8 doi: 10.1016/S0755-4982(06)74874-6.
- 197.- Gerardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med.* 2008;5(3):e60 doi: 10.1371/journal.pmed.0050060.
- 198.- Fritel X, Rollot O, Gerardin P, Gauzere BA, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):418-25 doi: 10.3201/eid1603.091403.
- 199.- Gerardin P, Samperiz S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri JL, et al. Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child Chikungunya virus infection: the CHIMERE cohort study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(7):e2996 doi: 10.1371/journal.pntd.0002996.
- 200.- Robillard PY, Boumahni B, Gerardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, et al. [Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women]. *Presse Med.* 2006;35(5 Pt 1):785-8 doi: 10.1016/s0755-4982(06)74690-5.
- 201.- Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Duenas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, Castillo JB. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis.* 2016;51:85-8 doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.009.
- 202.- Baquero-Latorre H. La fiebre de Chikungunya en el período neonatal. *Salud Uninorte.* 2015;31(3):642-50. <https://www.redalyc.org/pdf/817/81745378020.pdf>.
- 203.- Corrales-Martinez SCF C, Salgado D. Infección por chikungunya materno-fetal asociada con miocarditis neonatal. *Universitas Médica.* 2016;57(2):236-48. <https://www.redalyc.org/pdf/2310/231046892007.pdf>.
- 204.- Leta S, Beyene TJ, De Clercq EM, Amenu K, Kraemer MUG, Revie CW. Global risk mapping for major diseases transmitted by

- Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Int J Infect Dis.* 2018;67:25-35 doi: 10.1016/j.ijid.2017.11.026.
- 205.- Mulatu EF, A. Review: Yellow Fever. *RRJMHS.* 2018;7(3):15-21. <https://www.semanticscholar.org/paper/Review%3A-Yellow-Fever-Mulatu-Feyisa/fbf9f7dad132001dff171a2eae05951a711b815>.
- 206.- Ho YL, Joelsons D, Leite GFC, Malbouisson LMS, Song ATW, Perondi B, et al. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. *J Travel Med.* 2019;26(5) doi: 10.1093/jtm/taz040.
- 207.- Kallas EG, D'Elia Zanella L, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castineiras ACP, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):750-8 doi: 10.1016/S1473-3099(19)30125-2.
- 208.- Giancchetti E, Cianchi V, Torelli A, Montomoli E. Yellow fever: origin, epidemiology, preventive strategies and future prospects. *Vaccines (Basel).* 2022;10(3) doi: 10.3390/vaccines10030372.
- 209.- Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, Letson GW. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis.* 1993;168(6):1520-3 doi: 10.1093/infdis/168.6.1520.
- 210.- Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding - Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(5):130-2
- 211.- Diniz LMO, Romanelli RMC, de Carvalho AL, Teixeira DC, de Carvalho LFA, Ferreira Cury V, et al. Perinatal yellow fever: a case report. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(3):300-1 doi: 10.1097/INF.0000000000002051.
- 212.- Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou PM, Campinas Group on Yellow Fever Immunization During Pregnancy. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine.* 2006;24(9):1421-6 doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.033.
- 213.- Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, Tomori O, Calisher CH, Hurtgen X, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87(3):337-9 doi: 10.1016/0035-9203(93)90156-k.
- 214.- Robert E, Vial T, Schaefer C, Arnon J, Reuvers M. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine.* 1999;17(3):283-5 doi: 10.1016/s0264-410x(98)00051-6.
- 215.- Nishioka Sde A, Nunes-Araujo FR, Pires WP, Silva FA, Costa HL. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. *Trop Med Int Health.* 1998;3(1):29-33 doi: 10.1046/j.1365-3156.1998.00164.x.
- 216.- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard Disponible en: <https://covid19.who.int>: Organización Mundial de la Salud; 2023 [
- 217.- Collaborators C-CI. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet.* 2022;399(10344):2351-80 doi: 10.1016/S0140-6736(22)00484-6.
- 218.- Cumulative confirmed and probable COVID-19 cases reported by countries and territories in the region of the Americas Disponible en: <https://ais.paho.org/phi/viz/COVID19Table.asp>: Organización Panamericana de la Salud; 2022 [
- 219.- COVID-19 Vaccination in the Americas Disponible en: https://ais.paho.org/imm/IM_DosisAdmin-Vacunacion.asp: Organización Panamericana de la Salud; 2023 [
- 220.- Plante JA, Mitchell BM, Plante KS, Debbink K, Weaver SC, Menachery VD. The variant gambit: COVID-19's next move. *Cell Host Microbe.* 2021;29(4):508-15 doi: 10.1016/j.chom.2021.02.020.
- 221.- Jorgensen SB, Nygard K, Kacelnik O, Telle K. Secondary attack rates for omicron and delta variants of SARS-CoV-2 in Norwegian Households. *JAMA.* 2022;327(16):1610-1 doi: 10.1001/jama.2022.3780.
- 222.- Hachmann NP, Miller J, Collier AY, Ventura JD, Yu J, Rowe M, et al. Neutralization escape by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med.* 2022;387(1):86-8 doi: 10.1056/NEJMc2206576.
- 223.- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-6 doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
- 224.- Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med.* 2020;17(9):e1003321 doi: 10.1371/journal.pmed.1003321.
- 225.- Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucusky MS, Lange SJ, et al. Body mass index and risk for COVID-19-related hospitalization, intensive care unit admission, invasive mechanical ventilation, and death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(10):355-61 doi: 10.15585/mmwr.mm7010e4.
- 226.- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320 doi: 10.1136/bmj.m3320.
- 227.- Update to living systematic review on covid-19 in pregnancy. *BMJ.* 2022;377:o1205 doi: 10.1136/bmj.o1205.
- 228.- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-7 doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3.
- 229.- Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):77 e1- e14 doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1221.
- 230.- McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB, et al. Association of SARS-CoV-2 infection during pregnancy with maternal and perinatal outcomes. *JAMA.* 2022;327(20):1983-91 doi: 10.1001/jama.2022.5906.
- 231.- Kasehagen L, Byers P, Taylor K, Kittle T, Roberts C, Collier C, et al. COVID-19-associated deaths after SARS-CoV-2 infection during pregnancy - Mississippi, March 1, 2020-October 6, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(47):1646-8 doi: 10.15585/mmwr.mm7047e2.
- 232.- Galang RR, Newton SM, Woodworth KR, Griffin I, Oduyebo T, Sancken CL, et al. Risk factors for illness severity among pregnant women with confirmed severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection-surveillance for emerging threats to mothers and babies network, 22 state, local, and territorial Health Departments, 29 March 2020-5 March 2021. *Clin Infect Dis.* 2021;73(Suppl 1):S17-S23 doi: 10.1093/cid/ciab432.
- 233.- Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):522 e1- e11 doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.016.
- 234.- Huntley B, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of maternal and perinatal mortality and vertical transmission in pregnancies complicated by severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2020;136(2):303-12 doi: 10.1097/AOG.00000000000004010.

- 235.- Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):573-81 doi: 10.1002/uog.23619.
- 236.- Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68-89 e3 doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009.
- 237.- DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, Polen K, Ko JY, Meaney-Delman D, et al. Risk for stillbirth among women with and without COVID-19 at delivery hospitalization - United States, March 2020-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(47):1640-5 doi: 10.15585/mmwr.mm7047e1.
- 238.- Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021;193(16):E540-E8 doi: 10.1503/cmaj.202604.
- 239.- Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):391 e1- e7 doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.005.
- 240.- la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod.* 2021;36(1):40-7 doi: 10.1093/humrep/deaa311.
- 241.- Rotshenker-Olshinka K, Volodarsky-Perel A, Steiner N, Rubinfeld E, Dahan MH. COVID-19 pandemic effect on early pregnancy: are miscarriage rates altered, in asymptomatic women? *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(3):839-45 doi: 10.1007/s00404-020-05848-0.
- 242.- Jacoby VL, Murtha A, Afshar Y, Gaw SL, Asiodu I, Tolosa J, et al. Risk of pregnancy loss before 20 weeks' gestation in study participants with COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(4):456-7 doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.080.
- 243.- Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, et al. Birth and infant outcomes following laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1635-40 doi: 10.15585/mmwr.mm6944e2.
- 244.- Norman M, Naver L, Soderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, et al. Association of maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy with neonatal outcomes. *JAMA.* 2021;325(20):2076-86 doi: 10.1001/jama.2021.5775.
- 245.- Infant mortality (birth cohort) tables in England and Wales Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datasets/infantmortalitybirthcohorttablesinenglandandwales>: Office for National Statistics; 2023.
- 246.- Ely DM, Driscoll AK. Infant Mortality in the United States, 2018: Data From the Period Linked Birth/Infant Death File. *Natl Vital Stat Rep.* 2020;69(7):1-18. <https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr69/nvsr-69-7-508.pdf>.
- 247.- Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG.* 2020;127(11):1324-36 doi: 10.1111/1471-0528.16362.
- 248.- Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernandez-Garcia S, et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e067696 doi: 10.1136/bmj-2021-067696.
- 249.- Andersson MI, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, Baillie JK, Barnes E, Beneke T, et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. *Wellcome Open Res.* 2020;5:181 doi: 10.12688/wellcomeopenres.16002.2.
- 250.- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4 doi: 10.1001/jama.2020.3786.
- 251.- Patane L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100145 doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100145.
- 252.- Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100133 doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133.
- 253.- Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572 doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
- 254.- Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;192(24):E647-E50 doi: 10.1503/cmaj.200821.
- 255.- Von Kohorn I, Stein SR, Shikani BT, Ramos-Benitez MJ, Vannella KM, Hewitt SM, et al. In utero Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(6):769-71 doi: 10.1093/jpids/piaa127.
- 256.- Correia CR, Marcal M, Vieira F, Santos E, Novais C, Maria AT, et al. Congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate with severe Acute Respiratory Syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):e439-e43 doi: 10.1097/INF.0000000000002941.
- 257.- Akin IM, Kanburoglu MK, Tayman C, Oncel MY, Imdadoglu T, Dilek M, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of neonates with late-onset COVID-19: 1-year data of Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):1933-42 doi: 10.1007/s00431-021-04358-8.
- 258.- Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>: Centers for Disease Control and Prevention; 2023.
- 259.- Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704 doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- 260.- Taylor MM, Kobeissi L, Kim C, Amin A, Thorson AE, Bellare NB, et al. Inclusion of pregnant women in COVID-19 treatment trials: a review and global call to action. *Lancet Glob Health.* 2021;9(3):e366-e71 doi: 10.1016/S2214-109X(20)30484-8.
- 261.- Budi DS, Pratama NR, Wafa IA, Putra M, Wardhana MP, Wungu CDK. Remdesivir for pregnancy: A systematic review of antiviral therapy for COVID-19. *Heliyon.* 2022;8(1):e08835 doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e08835.
- 262.- Garneau WM, Jones-Beatty K, Ufua MO, Mostafa HH, Klein SL, Burd I, et al. Analysis of clinical outcomes of pregnant patients treated with nirmatrelvir and ritonavir for Acute SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2244141 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44141.
- 263.- Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, Dienemann C, Kocic G, Hillen HS, et al.

- Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 2021;28(9):740-6 doi: 10.1038/s41594-021-00651-0.
- 264.- Cai J, Tang M, Gao Y, Zhang H, Yang Y, Zhang D, et al. Cesarean section or vaginal delivery to prevent possible vertical transmission from a pregnant mother confirmed with COVID-19 to a neonate: a systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:634949 doi: 10.3389/fmed.2021.634949.
- 265.- Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA.* 2022;327(4):331-40 doi: 10.1001/jama.2021.24110.
- 266.- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-101 doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
- 267.- DeSilva M, Haapala J, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Daley MF, Getahun D, et al. Evaluation of acute adverse events after covid-19 vaccination during pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;387(2):187-9 doi: 10.1056/NEJMc2205276.
- 268.- Zaucha LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA Covid-19 vaccines and risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1533-5 doi: 10.1056/NEJMc2113891.
- 269.- Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2273-82 doi: 10.1056/NEJMoa2104983.
- 270.- Fu W, Sivajohan B, McClymont E, Albert A, Elwood C, Oglivie G, et al. Systematic review of the safety, immunogenicity, and effectiveness of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating individuals and their infants. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;156(3):406-17 doi: 10.1002/ijgo.14008.
- 271.- Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, Vesco KK, Ackerman-Banks C, Zhu J, et al. Receipt of COVID-19 vaccine during pregnancy and preterm or small-for-gestational-age at birth - eight integrated health care organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(1):26-30 doi: 10.15585/mmwr.mm7101e1.
- 272.- Goldshtein I, Steinberg DM, Kuint J, Chodick G, Segal Y, Shapiro Ben David S, et al. Association of BNT162b2 COVID-19 vaccination during pregnancy with neonatal and early infant outcomes. *JAMA Pediatr.* 2022;176(5):470-7 doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.0001.
- 273.- Hillson K, Clemens SC, Madhi SA, Voysey M, Pollard AJ, Minassian AM, et al. Fertility rates and birth outcomes after ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222) vaccination. *Lancet.* 2021;398(10312):1683-4 doi: 10.1016/S0140-6736(21)02282-0.
- 274.- Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun.* 2022;13(1):2414 doi: 10.1038/s41467-022-30052-w.
- 275.- Stock SJ, Carruthers J, Calvert C, Denny C, Donaghy J, Goulding A, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. *Nat Med.* 2022;28(3):504-12 doi: 10.1038/s41591-021-01666-2.
- 276.- Halasa NB, Olson SM, Staat MA, Newhams MM, Price AM, Pannaraj PS, et al. Maternal vaccination and risk of hospitalization for COVID-19 among infants. *N Engl J Med.* 2022;387(2):109-19 doi: 10.1056/NEJMoa2204399.
- 277.- Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest.* 2021;131(13) doi: 10.1172/JCI150319.
- 278.- Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *medRxiv.* 2021 doi: 10.1101/2021.03.07.21253094.
- 279.- Nir O, Schwartz A, Toussia-Cohen S, Leibovitch L, Strauss T, Asraf K, et al. Maternal-neonatal transfer of SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibodies among parturient women treated with BNT162b2 messenger RNA vaccine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(1):100492 doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100492.
- 280.- COVID-19 Vaccination considerations for obstetric-gynecologic care. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care>: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2023.
- 281.- Questions and Answers: COVID-19 vaccines and pregnancy Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-FAQ-Pregnancy-Vaccines-2022.1>: Organización Mundial de la Salud; 2022.
- 282.- Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2 Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1>: Organización Mundial de la Salud; 2021.
- 283.- McDevitt KEM, Ganjoo N, Mlangeni D, Pathak S. Outcome of universal screening of neonates for COVID-19 from asymptomatic mothers. *J Infect.* 2020;81(3):452-82 doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.037.
- 284.- Salvatore CM, Han JY, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(10):721-7 doi: 10.1016/S2352-4642(20)30235-2.
- 285.- Whited N, Cervantes J. Antibodies Against SARS-CoV-2 in human breast milk after vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Breastfeed Med.* 2022;17(6):475-83 doi: 10.1089/bfm.2021.0353.
- 286.- Breastfeeding and COVID-19 Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Breastfeeding-2020.1>: Organización Mundial de la Salud; 220.
- 287.- Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter interim guidance on use of antivirals for children with Coronavirus Disease 2019/ Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(1):34-48 doi: 10.1093/jpids/piaa115.
- 288.- Saikia B, Tang J, Robinson S, Nichani S, Lawman KB, Katre M, et al. Neonates with SARS-CoV-2 infection and pulmonary disease safely treated with remdesivir. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(5):e194-e6 doi: 10.1097/INF.0000000000003081.
- 289.- Auriti C, De Rose DU, Mondì V, Stolfi I, Tziaila C, On Behalf Of The Study Group Of Neonatal Infectious Diseases. Neonatal SARS-CoV-2 infection: practical tips. *Pathogens.* 2021;10(5) doi: 10.3390/pathogens10050611.
- 290.- Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 2021;138(2):190-8 doi: 10.1182/blood.2020010218.
- 291.- Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):3099-105 doi: 10.1111/jth.15073.