



Virus Zika en el embarazo

Zika Virus in pregnancy



¹**Dra. Estefanía Chaves Loaiza**

Hospital San Carlos, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2994-5740>

²**Dr. Romario Francisco Silva Díaz**

Hospital San Carlos, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0081-5229>

³**Dra. Johynny Bernarda Solis Solis**

Hospital San Carlos, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-6253-0707>

RECIBIDO

11/02/2020

CORREGIDO

05/03/2020

ACEPTADO

01/04/2020

RESUMEN

El virus del Zika es un flavivirus de la familia Flaviviridae. Fue aislado por primera vez en 1947, en el bosque de Zika en Uganda. Se identificó en América en 2014 en la Isla de Pascua, Chile. Múltiples estudios demuestran una fuerte asociación de la infección durante el embarazo y una predilección para el tejido neuronal, aumentando el riesgo de presentar malformaciones fetales, de las cuales la microcefalia ha sido el hallazgo predominante. Sin embargo, muchas otras manifestaciones clínicas e imagenológicas se pueden encontrar e incluir en el llamado síndrome de Zika congénito. La infección del feto debería ocurrir durante el primer trimestre, donde el trofoblasto es más permisivo para el virus Zika que en el tercer trimestre, período en el cual hay mayor producción de INF λ I, factor protector contra la infección por virus Zika. Por esta razón, la OMS lo declaró en 2016 como una emergencia de salud pública y de interés nacional.

PALABRAS CLAVE: Virus Zika; embarazo; anomalías congénitas; microcefalia; infección.

¹ Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina), cod. [MED15519](#).
tefi_chav22@yahoo.com

² Médico general, graduado de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina), cod. [MED16228](#).
romariosilvacr@hotmail.com

³ Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina), cod. [MED13428](#).
johynny@gmail.com



ABSTRACT

The Zika virus is a flavivirus of the Flaviviridae family. It was first isolated in 1947, in the Zika forest in Uganda. It was identified in America in 2014 on Easter Island, Chile. Multiple studies show a strong association of the infection during pregnancy and a predilection for neural tissue, increasing the risk of fetal malformations, of which microcephaly has been the predominant finding. However, many other clinical and imaging manifestations can be found and included in the so-called congenital Zika syndrome. Infection of the fetus should occur during the first trimester, where the trophoblast is more permissive for the Zika virus than in the third trimester, a period in which there is greater production of INF λ I, a protective factor against Zika virus infection. For this reason, WHO declared it a public health and national interest emergency in 2016.

KEYWORDS: Zika virus; pregnancy; congenital abnormalities; microcephaly; infection.

INTRODUCCIÓN

El virus Zika (VZIK) es un flavivirus de la familia *Flaviviridae*. Aislado por primera vez en 1947 en los bosques de Uganda. Sus primeros casos reportados en América se dieron en la Isla de Pascua en Chile y en Brasil, en los años 2014 y 2015 respectivamente. Su principal método de transmisión es a través de vectores, principalmente *Aedes aegyti* y *Aedes albopictus*.

El brote se pudo deber además al efecto del cambio climático, el calentamiento global y a la mano del hombre, que propician hábitat adecuados para la multiplicación de los vectores. Afecta tanto a hombres como mujeres, de todos los grupos etarios. En las áreas en las que existe riesgo de infección por VZIK, el virus ha estado teniendo un efecto teratogénico en los embarazos durante muchos años, pero no se ha logrado reconocer el impacto.

La mayoría de los afectados cursan asintomáticos y los que desarrollan

síntomas suelen ser leves. La afección con VZIK en las mujeres embarazadas representa una problemática mayor debido a que se evidenció afectación tanto en la madre, como también en el feto, manifestando malformaciones fetales específicas predominantemente neurotrópicas principalmente durante el primer trimestre, incluyendo aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y microcefalia. Por este motivo, la OMS lo declaró como una emergencia de salud pública y de interés nacional en el año 2016.

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es mencionar las malformaciones fetales que se han asociado con esta infección, definir las características que deben cumplir para el diagnóstico en la gestante y mencionar las recomendaciones de prevención más relevantes con base en la Organización Panamericana de Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

MÉTODO

Para el presente artículo de revisión bibliográfica, se estudiaron 24 diferentes fuentes bibliográficas que comprenden entre los años 2014 al 2019, seleccionados de bases de datos como ResearchGate, PubMed, Medline, Scielo, Google Scholar y ScienceDirect. Se utilizaron las revistas médicas de Archivo Pediátrico Uruguay, Acta Médica Perú, Revista Médica Chile, Revista Facultad Nacional de Salud Pública, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, Revista Médica Gt, Revista Pediatría Panamá, Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento, New England Journal of Medicine, PLOS Medicine y Journal of Experimental Medicine. Se aplicaron palabras clave como “embarazo”, “virus Zika”, “anomalías congénitas” y sus homónimos en inglés. Se incluyeron estudios de países como Guatemala, Panamá, Ecuador, Brasil, Territorios Franceses en América, Chile, Uruguay, Perú y Colombia. Por otro lado, la mayoría de los artículos de revisión bibliográfica, también incluyeron estudios poblacionales, donde la muestra más pequeña fue de 22 pacientes y la más grande de 546 pacientes y así como artículos de revisión de casos clínicos. De la totalidad de los artículos en revisión, 11 de ellos fueron en su idioma original en inglés y 13 de ellos en español.

ANTECEDENTES

El VZIK es una enfermedad zoonótica emergente (1). Fue aislado por primera vez en 1947, durante un estudio sobre la fiebre amarilla a partir de la sangre de un macaco rhesus (especie de mono) que

había sido colocado en el bosque de Zika en Uganda (2) y permaneció en relativa oscuridad durante casi 70 años (3). Se creía que no afectaba a los humanos, hasta que en 1953 en Nigeria se confirmó la infección viral en 3 personas enfermas. Además, se realizó una encuesta serológica en la que participaron residentes de múltiples áreas de Uganda que reveló una seroprevalencia del 6,1% de anticuerpos contra el virus Zika, lo que sugería que la infección humana era frecuente (3). Desde el 2007 ha causado varios brotes, inicialmente en isla Yap en Micronesia, descrito como el primer brote reportado fuera de Asia y África (4,5); 2013 y 2014 en Polinesia Francesa y 2015 en América del Sur (6) en donde hubo por primera vez una epidemia de una enfermedad viral leve en Brasil y luego en otros países de América Latina y el Caribe, de los cuales la mayoría de casos son Guatemala, Honduras y El Salvador, mientras que Costa Rica y Nicaragua son los que menos casos presentan (5). A mediados de ese mismo año se reportó un aumento inesperado de casos de recién nacidos con microcefalia, en las mismas áreas en las que el VZIK fue reportado por primera vez. Para mediados de febrero 2016, se habían registrado más de 4300 casos de microcefalia, por lo que la OMS lo declaró como emergencia de salud pública y de interés nacional (3,7). A razón del aumento en los casos de microcefalia y otras malformaciones fetales asociado al brote del VZIK, se han realizado múltiples estudios que aseguran la fuerte asociación de la infección durante el embarazo y el riesgo de presentar malformaciones fetales asociadas.

VIA DE TRANSMISIÓN

El principal mecanismo de infección del VZIK es a través del mosquito en un ciclo de transmisión hombre – mosquito - hombre. Sin embargo, también existen transmisiones verticales (intrauterina o perinatal) y horizontales (contacto sexual, transfusiones sanguíneas o por exposición en el laboratorio).

Ha sido aislado en vectores del género *Aedes*; entre ellos *A. africanus*, *A. apicoargenteus*, *A. luteocephalus*, *A. vitattus*, *A. furcifer*, *A. aegypti* y *A. albopictus* (8); siendo los últimos dos de mayor importancia ya que están ampliamente distribuidos por todo el mundo tropical y subtropical como los principales causantes de brotes de infección por VZIK (3).

Se ha descrito la transmisión sexual, principalmente del hombre a sus parejas, ya que se ha encontrado la persistencia viral en semen (9), incluso se ha detectado ARN viral hasta 62 días después de la aparición de los síntomas (3). Aunque todavía no se ha informado de la transmisión del VZIK a través de una transfusión de sangre, es probable que ocurra, dada la transmisión de otros flavivirus relacionados a través de esta vía (3).

Durante el brote de VZIK en Brasil asociado al elevado número de casos de microcefalia surgió el cuestionamiento sobre la transmisión vertical; la información que apoya este mecanismo y el rol del VZIK en el desarrollo de malformaciones congénitas incluye la detección ARN en líquido amniótico, placenta y tejidos cerebrales fetales o en lactantes en quienes se detectó microcefalia (9). La transmisión perinatal se debe sospechar en pacientes menores de dos semanas de vida, que la

madre viva o haya visitado un área endémica dentro de las dos semanas antes del parto y que el recién nacido cumpla con al menos dos de las siguientes alteraciones: fiebre, brote cutáneo, conjuntivitis y artralgias (10). La transmisión a través de la leche materna todavía no ha sido descrita, por lo cual la lactancia materna no está contraindicada (11,12).

MECANISMO DE DEFENSA PLACENTARIO

La placenta humana tiene varias líneas de defensa, las cuales van desde una barrera física de sincitios multinucleados a una respuesta innata y adaptativa. La infección del feto debería ocurrir durante el primer trimestre, donde el trofoblasto es más permisivo para la infección del VZIK, debido a la inmadurez de sus vellosidades, diferencias en la composición de la placenta, no solo de las capas del trofoblasto sino también de células del mesénquima, macrófagos específicos de la placenta (células de Hofbauer) y fibroblastos que responden de manera diferente al interferón λ I. Además, está condicionada por las características del individuo y del embarazo. El interferón tipo III (INF λ I) juega un factor protector contra la infección del VZIK, es producido por el sincitiotrofoblasto placentario predominantemente al final del embarazo, por lo cual hay menor riesgo de infección durante esta etapa de la gestación (11).

MANIFESTACIONES MATERNAS

La infección produce síntomas comunes en las embarazadas que usualmente son

leves y con una duración menor a una semana como rash macular o papular que usualmente es maculopapular y pruriginoso, fiebre que usualmente es de corta duración y bajo grado, artritis o artralgia, conjuntivitis no purulenta, mialgias, cefalea, dolor retroocular, edema y vómito (3,13). El síndrome de Guillain-Barré también ha sido descrito en relación a este virus (7,10).

Se estima que el 80% de las infecciones por VZIK son asintomáticas (3,11,13). El periodo de incubación es de 2 a 14 días aproximadamente (2,8,14).

MANIFESTACIONES FETALES Y DEL RECIÉN NACIDO

Las manifestaciones fetales y en el recién nacido se pueden adquirir principalmente si la infección ocurre durante el primer trimestre (15,16). El riesgo de anomalías fetales cerebrales congénitas asociados al VZIK en el embarazo puede ser de alrededor de 50 veces mayor que en las que no tienen la infección (7).

El VZIK tiene una predilección única para atacar el tejido neuronal del feto (neotropismo) que causa anomalías en el neurodesarrollo. En una autopsia realizada en un óbito en donde se confirmó infección del VZIK, no se detectó la presencia del virus en otros órganos fetales aparte del cerebro. La localización de la señal de inmunofluorescencia y la apariencia morfológica de las calcificaciones se asemejaban a estructuras neuronales destruidas, hallazgos que refuerzan la teoría de su neotropismo (17). En estudios de laboratorio, el VZIK ha demostrado cruzar la placenta y

replicarse en células cerebrales humanas (7).

El mecanismo por el cual produce alteraciones neurológicas es aún desconocido sin embargo existen dos hipótesis: la primera es que accede directamente al cerebro y daña su desarrollo por la vía placentaria; la segunda hace referencia al efecto directo del virus sobre la placenta, probablemente interrumpiendo la señal de síntesis molecular de proteínas, neuropéptidos, ARN no codificante o citocinas en las capas externas de la placenta (vellosidades coriónicas), lo que podría causar o contribuir a la microcefalia (11).

Aunque la infección temprana y la viremia prolongada se asocian con anomalías congénitas, ninguna de las dos es esencial porque la patología cerebral se produce a pesar de que la infección sea tardía y sin viremia prolongada (18).

Entre los embarazos en que se confirmó la infección por el VZIK, identificados en el primer, segundo y tercer trimestre, los porcentajes de fetos o bebés con posibles defectos congénitos asociados con el virus fueron 8%, 5% y 4%, respectivamente (15,19).

Las anomalías identificadas mediante ultrasonografía o resonancia magnética incluyen la atrofia cortical o subcortical (lisencefalia) y asimetría, hidranencefalia, ventriculomegalia, alteraciones de la migración neuronal, calcificaciones cerebrales, anomalías en el flujo cerebral o de ambas arterias umbilicales, hidrops fetal, artrogriposis, talipes, oligo o anhidramnios y estructuras cerebrales anormalmente formadas o ausentes como el cuerpo calloso, tálamo,

protuberancia y vermis cerebeloso (10,20).

El examen físico post natal pone en evidencia un exceso de piel en el cuero cabelludo sugestivo de un síndrome de disrupción en el crecimiento del cerebro dando lugar a un colapso del cráneo. Más adelante, los recién nacidos pueden desarrollar irritabilidad, hipertonía, hiperreflexia, pie equino varo, disfagia, artralgias, fiebre, brote cutáneo, conjuntivitis y convulsiones. La severidad de estas últimas va a depender del área cerebral afectada.

Las artralgias en el recién nacido son difíciles de evaluar, pero debe considerarse cuando hay irritabilidad, incapacidad o rechazo para movilizar alguna extremidad activa o pasivamente, o dolor a la palpación de la articulación. Las alteraciones más comunes a nivel oftalmológico son las manchas pigmentarias focales de la retina, atrofia coriorretiniana e hipoplasia del nervio óptico. Aunque también se pueden observar alteraciones de la mácula y pérdida de reflejo en la fovea (ver **TABLA 1**) (10-12,21). Se identificó un 7% de riesgo de defectos neurológicos y oculares posiblemente asociados con la infección por VZIK (21).

La microcefalia se explica como el resultado de la depleción de la glia radial y de las células madre neurales en el cerebro en desarrollo, ya sea por la muerte celular o por la diferenciación prematura (11). Es importante tener en cuenta que las principales causas de microcefalia son las causas genéticas, infecciones del grupo TORCH, exposición a tóxicos ambientales y teratógenos como alcohol, plomo y mercurio, desnutrición y las enfermedades metabólicas; por lo que

deben considerarse estas etiologías junto al VZIK como parte de los diagnósticos diferenciales (12).

Los embarazos infectados con títulos intermedios o altos de anticuerpos contra el VZIK tuvieron un mayor riesgo de dar a luz a lactantes microcefálicos en comparación con aquellos con títulos más bajos ($p < 0,0001$) (18). Un elevado número de casos con diagnóstico intrauterino no logran ser confirmados al nacimiento.

Cuando la circunferencia cefálica es menor de -3 DE solo el 60% logra confirmarse al nacimiento. Se debe considerar como microcefalia cuando la circunferencia cefálica sea menor de -2 DE a las 24 horas postparto, según referencias estandarizadas de acuerdo a edad gestacional y sexo como recomienda la OMS y la OPS (12). En los casos reportados de microcefalia, la infección materna documentada por el VZIK ocurrió con mayor frecuencia entre las 7 y 13 semanas de gestación, pero en algunos casos ocurrió hasta las 18 semanas de gestación (2). La microcefalia puede ser detectada por vía ultrasonográfica a partir de la semana 29 (11).

Se le llama síndrome de Zika congénito a la infección por que ha demostrado hallazgos clínicos y de técnicas de imagen de los ya mencionados previamente, tanto fetales como neonatales (11).

El riesgo global de defectos congénitos evidentes incluido en la definición actual del síndrome fue del 3,1%. Se evidenció un mayor riesgo para síndrome de Zika congénito, anomalías neurológicas y oculares cuando la infección ocurre a edades gestacionales tempranas (21).

TABLA 1. Manifestaciones fetales y del recién nacido

Examen físico	Oculares	Imagenológicas
Microcefalia Hipertonía Hiperreflexia Cutis girata Irritabilidad Tremor y/o convulsiones Artrogriposis Pie equino varo / talipes Bajo peso para la edad gestacional Artralgias Fiebre Conjuntivitis no supurativa Mialgias Rash maculopapular	Atrofia coriorretiniana Atrofia macular Hipoplasia del nervio óptico Alteración de la papila óptica Pérdida del reflejo foveal Subluxación del lente Coloboma del iris Manchas pigmentarias focales de la retina	Calcificaciones cerebrales Alteración de la migración neuronal Lisencefalia Ventriculomegalia Hidranencefalia Hidrops fetal Anomalías del flujo cerebral y/o arterias umbilicales Oligo / anhidramnios Pie equino varo / talipes Artrogriposis
Fuente: Torres Alcý. Enfermedad por virus de Zika y sus complicaciones neurológicas. Revista Pediátrica Panamá. 2017. Coronell-Rodríguez Wilfrido, Arteta-Acosta Cindy, Suárez-Fuentes M. Alejandra, Burgos-Rolon M. Cecilia, Rubio-Sotomayor M. Teresa, Sarmiento-Gutiérrez Michelle et al . Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. Rev. chil. infectol.		

DIAGNÓSTICO

La detección de ácido nucleico viral (ARN) por medio de una prueba de reacción de cadena de polimerasa de transcriptasa reversa (PCR-TR), proporciona un diagnóstico definitivo, pero se requiere una alta viremia que dura menos de una semana desde el inicio de la infección y en muchos casos la viremia es transitoria, por lo que se prefiere realizar durante la primera semana de infección y no se recomienda después de ésta. Se puede realizar en suero o en orina donde puede ser detectado durante algunos días más (3,6,10).

La detección de anticuerpos IgM por medio del ensayo inmunoenzimático de captura de IgM (MAC-ELISA) es el método de elección después de la primera semana de inicio de los síntomas (3). Es necesario considerar que las

pruebas serológicas tienen alta reacción cruzada con otros flavivirus, por lo cual debe realizarse una buena interpretación de un resultado IgM positivo, en el contexto de una zona endémica (11), requiriéndose confirmación por medio del test de anticuerpos neutralizantes para VZIK (3,8,18).

El método diagnóstico en la paciente embarazada con sospecha de infección aguda por VZIK va a depender del momento de la presentación clínica:

- En la mujer gestante que se sospeche infección aguda por el VZIK, se debe ordenar PCR-TR en la primera semana después del inicio de los síntomas y pruebas serológicas como IgM por ELISA de captura. En caso de ser positiva alguna de ellas se recomienda realizar PCR-TR en líquido amniótico y ultrasonido de detalle anatómico. En caso de ser negativas y primer

ultrasonido obstétrico normal, se debe de dar seguimiento clínico y de imagen. En caso de encontrar anomalías en el ultrasonido se debe realizar amniocentesis para realizar PCR-TR para confirmación del diagnóstico (11,12).

- En la mujer gestante asintomática de viaje en zona endémica, se recomienda efectuar PCR-TR en suero y orina dentro de las dos semanas posteriores a la exposición (11,12).
- En la mujer gestante que vive en zona endémica, se recomienda realización de IgM como parte de control prenatal en los dos primeros trimestres. Si el resultado es positivo, se sugiere realización de PCR-TR. Por otro lado, si el resultado fuera ambiguo o no concluyente, se debe confirmar mediante el test de anticuerpos neutralizantes para VZIK (11).

No existen hallazgos clínicos o radiológicos que sean patognomónicos para el diagnóstico de la infección por VZIK (11).

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

A continuación, se describen algunas de las recomendaciones según la OPS y OMS para las mujeres embarazadas o con planes de embarazo más relevantes.

- Uso de mosquiteros impregnados o no con insecticida, uso de ropa que cubra las extremidades, emplear alambre de malla en puertas y ventanas tanto en enfermos, no enfermos o en viajeros (22).
- Educar al paciente y a su familia sobre las medidas de disminución de vectores para así disminuir su

contacto con los enfermos y prevenir el contagio (22).

- Abstenerse a realizar viajes a zonas de transmisión activa en cualquier período del embarazo, pero principalmente durante el primer trimestre (14).
- Parejas que vuelven de zonas endémicas y que desean mantener las relaciones sexuales deben evitar el embarazo utilizando métodos de barrera por al menos seis meses posteriores a su regreso, o abstenerse durante este período (14).
- Parejas con mujeres embarazadas que vuelven de zonas endémicas, deben abstenerse de relaciones sexuales o utilizar métodos de barrera hasta la terminación del embarazo (14).
- Promover la consulta precoz y repetida de toda embarazada con síntomas de virosis, el manejo de los casos dentro de parámetros de alto riesgo, la detección mediante pruebas de alta precisión de la infección, la notificación y el seguimiento de todo embarazo que se produzca en las zonas del hábitat del zancudo (poblaciones por debajo de 2200 msnm) (23).
- Uso de repelentes autorizados con N,N-diethyl-meta-toluamida (DEET) o picardina aptos en el embarazo y la lactancia (12,24).

CONCLUSIONES

La infección por VZIK ha ganado relevancia en los últimos años. Puede afectar a cualquier grupo poblacional, y generalmente cursa de forma asintomática. Sin embargo, el desarrollo de una infección por VZIK en mujeres

embarazadas representa el mayor riesgo ya que no solo afectará a la madre, sino también al producto de la gestación.

Debido a la producción de INF λ I, la infección es menos frecuente hacia el tercer trimestre de embarazo, sin embargo, no excluye la posibilidad de infección.

El VZIK tiene tendencia al neurotropismo. Presenta gran cantidad de hallazgos que lo pueden caracterizar como síndrome de Zika congénito, pero dentro de sus manifestaciones más importantes y que la llevaron a ser declarada como emergencia de salud pública están la microcefalia, la restricción del crecimiento intrauterino y el aborto espontáneo.

El diagnóstico definitivo lo proporciona la detección de PCR-TR mediante pruebas de laboratorio. Es importante mencionar que no existen hallazgos clínicos o de imagen que se consideren patognomónicos de la infección por VZIK. No se recomienda la realización de pruebas diagnósticas si el resultado materno fue negativo con ultrasonido

prenatal normal y examen físico neonatal normal.

Se recomienda el seguimiento a largo plazo de los pacientes afectados como de aquellos asintomáticos que estuvieron expuestos a la infección.

Las recomendaciones de prevención por parte de la OPS y OMS son amplias y todas importantes. En esta revisión sólo se mencionaron las que se consideraron por los autores más relevantes para no saturar la revisión, sin embargo, no se debe restar importancia a las no mencionadas, por lo que se recomienda al lector la revisión de las otras recomendaciones por medio de las páginas oficiales de estas instituciones.

Finalmente, el VZIK y sus consecuencias siguen siendo un reto para la salud pública que requiere un gran esfuerzo por parte de las autoridades y de la población en general, pero ya no representa una amenaza tan alta para la salud pública mundial según la quinta reunión del comité de emergencias convocada por la directora general de la OPS.

REFERENCIAS

1. Araneda Sazo D. Zika en embarazo y resultado perinatal. Revista médica (Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala) [Internet]. 2019. 158(1):7-10. [citado 14 Enero 2020]; Disponible en: <http://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/113>
2. Perret Cecilia. Virus Zika, ¿culpable o inocente?. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2016 Abr [citado 2020 Ene 14]; 33(2): 189-190. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000200008>.
3. Petersen L, Jamieson D, Powers A, Honein M. Zika Virus. New England Journal of Medicine [Internet]. 2016 [citado 11 Diciembre 2019];374(16):1552-1563. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr1602113>
4. Mattar V S, González T M. Now is the time for the Zika virus. Revista Mvz Córdoba [Internet]. 9 may 2015 [citado 3 feb 2020];20(2):4511-2. <https://doi.org/10.21897/rmvz.53>

5. Núñez E, Vásquez M, Beltrán-Luque B, Padgett D. Virus Zika en Centroamérica y sus complicaciones [Internet]. Scielo.org.pe. 2016 [citado 11 Enero 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000100008
6. Driggers R, Ho C, Korhonen E, Kuivanen S, Jääskeläinen A, Smura T et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. New England Journal of Medicine [Internet]. 2016 [citado 11 Diciembre 2019]; 374(22):2142-2151. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1601824>
7. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo O, Martínez-Vega R, Porgo T, Haefliger A, Broutet N, Low N. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barré Syndrome: Systematic Review. PLOS Medicine. 2017 [accesado el 12 de Diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207634/>
8. Carvajal, Ana C.; Peña, Saúl O.; Oletta L., José Félix. Infección por Virus Zika (VZIK): Arbovirosis emergente en las Américas. Medicina Interna, [S.l.], v. 31, n. 1, ene. 2015. ISSN 4434396. Fecha de acceso: 05 enero 2020. Disponible en: <http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/40>
9. Mysorekar I, Diamond M. Modeling Zika Virus Infection in Pregnancy. New England Journal of Medicine [Internet]. 2016 [citado 11 Diciembre 2019]; 375(5):481-484. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr1605445>
10. Torres Alcý. Enfermedad por virus de Zika y sus complicaciones neurológicas. Revista Pediátrica Panamá. 2017. 46 (2): 41-45. [citado 19 Enero 2020]; Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/08/848275/41-45.pdf>
11. Coronell-Rodríguez Wilfrido, Arteta-Acosta Cindy, Suárez-Fuentes M. Alejandra, Burgos-Rolon M. Cecilia, Rubio-Sotomayor M. Teresa, Sarmiento-Gutiérrez Michelle et al. Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2016 Dic [citado 2020 Feb 03]; 33(6): 665-673. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000600009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000600009>
12. Morales Mario, Sobrero Helena, Mayans Eduardo, Borbonet Daniel. Infección por virus Zika en el embarazo y el recién nacido. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2016 Dic [citado 05 Feb 2020]; 87(4): 374-383. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492016000400010&lng=es.
13. Aspilcueta-Gho Daniel, Benites Villafane Carlos, Calderón Sánchez Martín Menel, Calderón Yberico José Gilmer. Infección por zika en el Perú: de amenaza a problema de salud. Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2017 Ene [citado 05 Enero 2020]; 63(1): 57-64. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322017000100007&lng=es
14. Acuña G, Perret C. ¿En qué consiste la infección humana por virus Zika?. Revista medica Chile, 2016. [citado 10 Enero 2020]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v144n10/art12.pdf>

15. Honein M. Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection during Pregnancy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 [citado 11 Diciembre 2019];378(11):1055-1056. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1801398>
16. Parrales Pinargote LT, Gavilánez Macías EL, Sornoza Pin AA, Amen Carrillo SV, Riofrio Pinargote CA, Jaime Hernández NK. Aspectos clínicos y epidemiológicos de los casos de zika en mujeres embarazadas del Cantón Jipijapa. *RECIMUNDO* [Internet]. [citado 1 feb 2020]; 2(2):782-93. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/278>
17. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 [citado 11 Diciembre 2019];374(10):951-958. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600651>
18. Robbiani D, Olsen P, Costa F, Wang Q, Oliveira T, Nery N et al. Risk of Zika microcephaly correlates with features of maternal antibodies. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2019 [citado 19 Diciembre 2019];216(10):2302-2315. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31413072>
19. Shapiro-Mendoza C, Rice M, Galang R, Fulton A, VanMaldeghem K, Prado M et al. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy — U.S. Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2017 [citado 12 Diciembre 2019];66(23):615-621. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28617773>
20. Robles M, Ramirez W, Duran Y. INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA EN MUJERES EMBARAZADAS. *uct* [Internet]. 5 de abril de 2019 [citado 28 de enero de 2020];0(1):5. Disponible en: <https://www.uctunexpo.autanabooks.com/index.php/uct/article/view/52>
21. Hoen B, Schaub B, Funk A, Ardillon V, Boullard M, Cabié A et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 [citado 11 Diciembre 2019];378(11):985-994. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709481>
22. Organización Panamericana de Salud (OPS)/ Organización Mundial de la Salud (OMS). Alerta epidemiológica. Infección por virus Zika; mayo 2015 [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2016 [citado el 13 de enero 2020]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&qid=30077+&Itemid=999999&lang=es
23. Rizo-Gil, Alberto. La epidemia del zika beneficia a la salud materna?. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública. Researchgate.net* (2016). [citado 08 Enero 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/307740008_La_epidemia_del_zika_beneficia_a_la_salud_materna
24. Karwowski M, Nelson J, Staples J, Fischer M, Fleming-Dutra K, Villanueva J et al. Zika Virus Disease: A CDC Update for Pediatric Health Care Providers. *PEDIATRICS*. 2016;137(5) [citado 13 Enero 2020]; DOI: 10.1542/peds.2016-0621. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/5/e20160621>