CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Consultorio Médico grupo del Sol, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra.Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg.Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr.Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com

ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedaddemedicosdeamerica@hotmail.com
https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html

Revista Médica Sinergia
Vol.4 Num:12 , Diciembre 2019 , e311

doi: https://doi.org/10.31434/rms.v4i12.311
correo: revistamedicasinergia@gmail.com

Zika en el embarazo: revisión bibliográfica de normativas vigentes

Zika Virus during pregnancy: literature review of current guidelines

[1]Dr. Oscar Cerdas Salas
Investigador independiente, San José, Costa Rica
https://orcid.org/0000-0002-4197-646X

[2]Dra. Mayarí Cerdas Vargas
Investigadora independiente, San José, Costa Rica
https://orcid.org/0000-0003-4470-6382

RECIBIDO	CORREGIDO	ACEPTADO
23/10/2019	11/11/2019	23/11/2019

RESUMEN

El virus del Zika es una enfermedad emergente, causada por un arbovirus y transmitida de manera vectorial y sexual, la misma ha tenido una rápida diseminación en el continente americano abarcando 33 países diferentes. Existe una alta morbilidad en niños nacidos de madres quienes se infectaron del virus del Zika durante la gestación, lo cual acarrea un alto costo para los servicios de salud. Ante el desconocimiento de la patogénesis del virus del Zika en la embarazada, las normativas nacionales e internacionales se concentran en recomendaciones para la prevención de la picadura del mosquito en poblaciones vulnerables y en protocolos de diagnóstico y seguimiento rápidos para las mujeres embarazadas que contraen la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: virus Zika, embarazo, arbovirus, Aedes aegypti, Aedes albopictus, microcefalia, servicios preventivos de salud, prevención de enfermedades

ABSTRACT

Zika virus is considered an emergent disease caused by an arbovirus and transmitted via mosquito and sexually. It has had fast dissemination in the American continent with confirmed cases in over 33 different countries. The virus has a high morbidity in children born to mothers who suffered the disease during pregnancy causing a high cost of care in health services. The pathogenesis by which the virus attacks de fetus is mostly unknown therefore national and international guidelines focus on prevention of the disease by vector control and strict protocols for diagnosis and follow-up of

[1]Médico especialista en ginecología y obstetricia. Decano de Posgrados UCIMED, cod. MED2544
ocerdas@hotmail.com

[2]Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
cod. MED16317 .
mayari_cv@hotmail.com

pregnant women who acquire the disease.

KEYWORDS: Zika virus, pregnancy, arbovirus, Aedes aegypti, Aedes albopictus, microcephaly, preventive health services, preventive programs.

INTRODUCCIÓN

Un estudio realizado en 1947 sobre la fiebre amarilla reportó el primer aislamiento de un nuevo virus, a partir de la sangre de un macaco Rhesus que se ubicaba en el Bosque de Zika en Uganda (1). El virus Zika permaneció invariable casi 70 años; hasta que en el lapso de tan solo 1 año, el virus fue introducido en Brasil desde las Islas del Pacífico y se extendió rápidamente por las Américas (2). Se convirtió en una de las primeras enfermedades infecciosas vinculada a defectos de nacimiento en humanos descubierta en más de medio del siglo. El 1 de febrero del 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote del virus Zika como una emergencia de salud pública de importancia internacional y actualiza permanentemente las recomendaciones relacionadas a la vigilancia por el virus incluyendo la vigilancia de síntomas neurológicos y anomalías congénitas, así como la orientación sobre el seguimiento a embarazadas y recién nacidos en zonas en donde esté circulando el virus.

Este artículo describe la comprensión actual de la epidemiología, transmisión, características clínicas y diagnóstico de la infección por el virus Zika con un énfasis en la mujer embarazada. Adicionalmente, se revisaron las normativas nacionales publicadas por las autoridades correspondientes con el objetivo de determinar si las mismas se apegan a las recomendaciones internacionales.

MÉTODO

Para realizar este artículo se consultó la literatura en las bases de datos Google Scholar y PubMed utilizando palabras claves como: Zika Virus, embarazo y virus del zika, arbovirus en el embarazo. Dentro de los resultados se eligieron artículos con menos de 5 años de antigüedad donde se discutieran métodos de prevención de la picadura, así como el manejo de la mujer embarazada infectada. Adicionalmente se realizó una revisión de las normativas nacionales publicadas por la CCSS y el Ministerio de Salud.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus del Zika es un flavivirus de la familia Flaviviridae. Fue identificado por primera vez en America en Marzo del 2015, cuando se dió un brote de una enfermedad exantemática en Bahia, Brazil. Los reportes epidemiológicos del Ministerio de Salud de Brazil estiman que de Febrero a Diciembre del 2015 hubo 1.3 millones de casos sospechosos. En Octubre 2015, Colombia reporta su primer caso sospechoso del virus Zika. Para marzo 2016, el virus se había propagado a 33 países y territorios de América (3). Para Septiembre 2015, investigadores en Brasil notaron un aumento en el número de casos de recien nacidos con microcefalia en las áreas donde se habían reportado casos del virus Zika. A mediados de febrero del

2016 ya se habían reportado 4300 casos de microcefalia (4).

El virus Zika se identificó en Costa Rica desde la semana epidemiológica número 9 con los primeros casos identificados en el cantón de Nicoya provincia de Guanacaste. Según el Boletín Epidemiológico número 23-2018 publicado por el Ministerio de Salud de Costa Rica el 23 de noviembre 2018, el cantón del país con mayor número de casos de Zika reportados corresponde a Pococí con 103 casos, seguido por el cantón de Siquirres con 46 casos. En el año 2018 se confirmaron 10 mujeres embarazadas con Zika, 1 síndrome congenito y/o microcefalia asociado a Zika, 2 infecciones congenitas por Zika y 0 síndromes neurológicos asociados a Zika. Cabe resaltar la drastica disminución en casos confirmados de mujeres gestantes, teniendo en el 2017 112 casos confirmados (5).

TRANSMISIÓN DEL VIRUS ZIKA

En ambientes urbanos y suburbanos, el virus Zika es transmitido de humano a un mosquito vector y posteriormente a un humano sano. Se ha identificado que la mayoría de los brotes del virus han sido causados por dos especies de *Aedes*, el *Aedes aegypti* (*A.aegypti)* y el *Aedes albopictus* (*A.albopictus*) (6). Se ha detectado que el A. albopictus es el vector dominante en climas temperados como el sur de Brazil y el Norte de Argentina, asi como en zonas con elevaciones mayores a 2000msnm esto facilitado por su tolerancia al frio (7). Además, se ha observado Zika en mosquitos culex capturados en zonas endémicas (7). El *A. aegypti* tiene alta capacidad vectorial porque se alimenta principalmente de seres humanos, a menudo pica a varios humanos en una sola comida, su picadura en imperceptible, pica durante el día y vive en estrecha asociación con la vivenda humana (8).

Recientes pruebas indican que el virus Zika puede ser transmitido de la madre al feto durante el embarazo. Se ha documentado la presencia del virus en saliva, lágrimas, leche materna y orina, sin embargo la capacidad de contagio por estas vías no ha podido ser confirmada (9).

El RNA del virus se ha identificado en el líquido amniótico de madres cuyos fetos tuvieron anomalías cerebrales detectadas por ultrasonido. También, se ha identificado en el tejido cerebral y las placentas de los niños que nacieron con microcefalia y murieron poco después del nacimiento, así como en los tejidos de los abortos espontáneos. Se desconoce la frecuencia, los factores de riesgo para la transmisión y cuándo es más vulnerable el feto durante el embarazo (10,11). Se ha reportado también la transmisión sexual del virus Zika a las parejas de viajeros masculinos quienes adquirieron el virus Zika mientras estaban en zonas endémicas. No se han determinado los factores de riesgo ni la duración del riesgo de transmisión sexual. Las partículas víricas y ARN viral se han encontrado en el esperma y el ARN viral se ha detectado hasta 62 días después del inicio de los síntomas (12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 80% de las personas infectadas con el virus Zika son

asintomáticas, siendo la infección leve, aún con el desarrollo de síntomas clínicos. La mortalidad por lo general es rara incluyendo su hospitalización (13). No se han descrito diferencias clínicas entre una mujer gestante y otra que no lo está. Tras la picadura del mosquito infectado, los síntomas usualmente aparecen entre el 2 a 7 días despúes. Ver **TABLA 1.**

TABLA 1. Síntomas de Zika
Principales síntomas de infección por Virus Zika
Fiebre entre 37.2 C y 38 C
Mialgias y/o artralgias
Astenia
Edema en miembros inferiores
Exantema maculopapular pruriginoso
Conjuntivitis no purulenta
Cefalea
Síntomas menos frecuentes
Dolor retro-orbitario
Anorexia
Dolor abdominal
Vómito, diarrea
Fuente: Ministerio de Salud Costa Rica [Internet] Protocolo De Vigilancia De Enfermedad Por Virus Zika Y Sus Principales Complicaciones. Diciembre 2016.

Se han estudiado otros síntomas menos frecuentes y poco específicos, por ejemplo hematospermia, hipoacusia transitoria y sangrado subcutáneo.

La sintomatología es autolimitada, lográndose mantener por un periodo de 4 a 7 días, (13) sin embargo las artralgias pueden persistir por más de un mes (4). Se debe sospechar enfermedad por virus Zika ante cualquier caso de febriles eruptivos en los cuales se descarten diagnosticos diferenciales como Dengue, Chikungunya y Sarampión por medio de los laboratorios correspondientes.

El virus Zika se ha vinculado a casos de microcefalia, la cual definimos como una disrupción del desarrollo neurológico causando un perímetro cefálico en el feto o recién nacido de dos desviaciones estándar por debajo del normal para la edad y el género (14). De acuerdo a lo expuesto por Honein et Al (15), la posibilidad de cambios orgánicos en fetos de madres infectadas por Zika es de un 6%, sin embargo, si la infección ocurre durante el primer trimestre esta incidencia puede aumentar a 11% ya que sucede en el momento de mayor diferenciación celular. Además de microcefalia, se ha determinado el Síndrome Congénito asociado a infección por el virus del Zika, el cual consiste en una serie de signos y síntomas que se desarrollan en el tiempo, dentro de los cuales pueden estar: disfagia, artrogriposis, sordera y ceguera de variable severidad. Por lo expuesto anteriormente es importante dar seguimiento y consejería a todo hijo de madre que sufrió infección por virus del Zika durante el embarazo, independientemente si este muestra alteraciones al nacimiento o no (16).

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL ZIKA

El control del vector es la medida mas efectiva de evitar la infecion por Zika, sin embargo, esto ha demostrado ser una labor complicada debido a la poca colaboración de la población en general y la alta capacidad del vector de adaptarse

a condiciones adversas. El mosquito tiene varias adaptaciones en su comportamiento que le caracterizan: vuela bajo (no mas de 1.5m sobre el piso) por tanto la es importante reducir el área de piel expuesta cubriendo pies, piernas y manos. El mosquito es atraído a ropa oscura por lo que se aconseja el uso de colores claros. Se encuentra más activo entre las 9 am- 4 pm, prefiriendo temperaturas mayores a 28 grados celcius y siendo practicamente inactivo a temperaturas menores de 18 grados (6).

Se ha comprobado la eficacia y seguridad de repelentes como el DEET y la picardina en las mujeres embarazadas. El uso del repelente es más efectivo si se utiliza debajo de la ropa y si se habita en zonas calientes, debe reaplicarse más veces durante el día. Se recomienda el uso de condones de látex en todas las relaciones sexuales si la pareja masculina ha visitado un área endémica. Es importante asistir tempranamente al control prenatal y si presenta síntomas acudir al médico o servicio de salud. En Costa Rica, la Caja Costaricense del Seguro Social (CCSS) implementó en el año 2018 y hasta el momento de esta revisión, el programa para prevención del Zika en las embarazadas. Este programa trata de abastecer a las mujeres gestantes en zonas de riesgo un kit el cual consta de: dos frascos de repelentes, un mosquitero, 30 preservativos masculinos y 15 preservativos femeninos. Además, se les da educacion básica sobre eliminación de vectores (16).

DETECCIÓN EN LA EMBARAZADA

Es importante comprender las definiciones de caso sospechoso, caso probable, caso confirmado y caso descartado como propuestas por los lineamientos de la CCSS (13).

1. Caso sospechoso: Paciente que presente exantema maculo-papular pruriginoso y al menos dos o más de los siguientes signos o síntomas: fiebre, conjuntivitis, artralgias, mialgias y edema peri-articular y que en las 2 semanas anteriores a la aparición de los síntomas tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del virus Zika o que tenga antecedente de contacto sexual con persona que reside o viajó a área con transmisión local del virus sin protección en las 2 semanas previas a la aparición de los síntomas.
2. Caso probable: Cualquier caso sospechoso sin hallazgos que lo asocien a otras causas o agentes, y no se cuente con resultado de laboratorio de PCR o que no sea concluyente.
3. Caso Confirmado: Cualquier caso sospechoso en donde se detecta, mediante la técnica de PCR la presencia del virus en alguna de las muestras.
4. Caso Descartado: Caso sospechoso en donde no se detectó la presencia del virus mediante PCR, en ninguna de las muestras óptimas

Para la atención de una embarazada por un profesional de la salud, se debe cumplir con lo establecido en la Norma de Atención a la Embarazada de Bajo Riesgo Obstétrico. Cualquier embarazada con sospecha de infección por Zika se debe enfatizar en:

- Definir edad gestacional correctamente

- Medir altura uterina
- Valorar líquido amniótico
- Valorar frecuencia cardiaca fetal y movimientos fetales
- Evaluar la antomía fetal por ultrasonografía

Es importante que a las mujeres embarazadas que viven en lugares donde hay brote por Zika se le realice un ultrasonido a las 28 a 32 semanas aunque no presenten síntomas ya que la capacidad diagnóstica para microcefalia secundaria aumenta luego de las 28 semanas de gestación. En este y todos los ultrasonidos previos se buscaran hallazgos sugestivos de cambios asociados al Zika, por ejemplo: disminución en la circumferencia cefalica, dilatación de los ventriculos cerebrales, calcificaciones parenquimatosas, periventriculares o basales, dilatacion del espacio subaracnoideo y artrogriposis (13).

DIAGNÓSTICO

Los pasos para hacer diagnóstico son iguales para las embarazadas como en la población general.

1. Clínico: implica sospecha clínica por la aparición de uno o más de los sintomas descritos previamente en el contexto de un paciente que haya visitado zonas con reportes de casos de Zika.
2. Clínico diferencial: cuando otras infecciones que causen exantema y fiebre hayan sido descartados según lineamientos vigentes.
3. Vigilancia del virus Zika basada en el laboratorio: El centro Nacional de Referencia de Virología (CNRV) del INCIENSA es el laboratorio responsable de coordinar la vigilancia virológica del virus Zika. Para hacer diagnostico del virus la prueba más confiable hasta el momento es la técnica molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (8).

- Muestra: Tomar una muestra de suero a los pacientes que cumplan con la definición de caso sospechoso y que tengan 5 días o menos del inicio de los síntomas (fase aguda). El momento óptimo de tomar muestra es al tercer día.

a) paciente con caso sospechoso y 5 dias o menos de sintomatologia: 2ml de muestra de suero y de orina.

b) paciente con caso sospechoso entre 6 - 10 días de evolución se toma solo muestra de orina.

También es posible el diagnostico a traves de examenes serológicos para dectectar los anticuerpos IgM del virus Zika. Esto se hace con ELISA o inmunofluorescencia en el séptimo día de inicio de los sintomas.

Sin embargo, este metodo no es tan efectivo para hacer diagnostico ya que existe una alta probabilidad de hacer reacción cruzada con otros flavivirus (dengue, fiebre amarilla), dando un falso positivo (8).

Adicional, cualquier caso sospechoso, se debe notificar inmediatamente y realizar la investigación epidemiológica del caso en las 24 horas posteriores a su notificación. Eso incluye barrido para la búsqueda de más casos sospechosos en un radio de 150metros alrededor del caso (13).

Hasta el momento, no se ha desarrollado

un examen de laboratorio que permita una detección precoz o más exacta del virus en la paciente gestante, por lo que no se han implementado cambios en los laboratorios rutinarios que se realizan durante el control prenatal (15).

CONDUCTA TERAPÉUTICA EN GESTANTES CON ZIKA

Podemos separar las mujeres embarazadas en cuatro grupos diferentes:

a) Mujeres embarazadas sin manifestaciones clínicas de Zika
b) Mujeres embarazadas con rash
c) Mujeres embarazadas con Zika confirmado
d) Mujeres embarazadas con fetos con alguna alteracion asociada a Zika

En el primer grupo de mujeres, es imperativo la educación y orientación sobre la profilaxis de la picadura de mosquito como mencionada anteriormente. Además, debido a la confirmación de la transmision del Zika por via sexual, las recomendaciones más radicales dictan el uso de preservativo durante todas las relaciones sexuales durante el embarazo, debido principalmente a que la mayor parte de las infecciones son asintomaticas y a que se desconoce el tiempo de eliminación del virus por via seminal (12).

Hasta el momento, no se ha documentado necesidad de cambiar la frecuencia de las citas del control prenatal. Internacionalmente se recomiendan minimo tres ultrasonidos durante el embarazo, uno entre la semana 10-14 para confirmar edad gestacional, el segundo entre la semana 18-24 para un perfil morfológico del feto y el último entre la semana 28-34.

Respecto al segundo grupo, debido a que hasta el 80% de las infecciones son asintomaticas, se ha catalogado el rash como el signo clinico de alarma que debe orientarnos a descartar no solo Zika sino otros arbovirus y enfermedades exantemáticas.

Por lo tanto, toda paciente que presente especialmente rash, pero tambien cualquier otra sintomatología compatible con Zika debe someterse a las pruebas diagnósticas como fueron descritas previamente.

Respecto al tercer grupo, a la fecha de realización de esta revisión bibliográfica no se ha descrito tratamiento antiviral específico para el control o manejo de la infección por Zika, por tanto, el manejo se limita a tratamiento sintomático.

El tratamiento de elección para control sintomático será el acetaminofén a dosis de 500mg a 1 g, cada 6 u 8 horas, dosis máxima de 4 gramos por dia. Hasta que infección concomitante con dengue no sea descartada, queda prohibido el uso de ácido acetil salicilico y AINES (15). En caso de presentar prurito se puede considerar el uso de productos tópicos ya que existe experienica clínica que sugiere que se tratan de productos seguros. Se puede aplicar loción de calamina o crema acuosa a base de mentol. En caso que no resulten efectivas las cremas tópicas, el tratamiento sistémico con anti-histamínicos tiene un alto nivel de seguridad, de manera que se recomienda usar Loratadina VO de 5 a 10mg cada 12 horas.

Se recomienda finalmente el aislamiento

de la persona infectada por lo menos durante los primeros 7 días de iniciados los síntomas, para evitar la picadura de mosquito y prevenir el contagio a otras personas.

El cuarto grupo de pacientes corresponde a aquellas cuyos fetos tienen alguna alteracion asociada a Zika, en estas pacientes, el manejo debe ser en el tercer nivel de atención por especialista, idealmente con un equipo multidisplinario incluyendo pruebas genéticas para descartar otras causas de microcefalia así como seguimiento con especialistas en perinatología. Además es importante el apoyo psicologico a los padres de dichos fetos en la comprensión y aceptación del diagnóstico (15).

PARTO Y LACTANCIA

Hasta el momento no hay contraindicaciones para parto vaginal en mujeres con Zika confirmado o en fetos con microcefalia, aunque se recomienda que el recién nacido sea atendido por un equipo multidisciplinario integrado por pediatra, neonatólogo, enfermería, infectólogo pediatra y neurólogo pediatra. También se recomienda el estudio histopatológico de la placenta y del cordón umbilical para confirmar la presencia del virus (17).

A pesar que el virus Zika se ha identificado en la leche materna, la infección neonatal por esta vía no se ha demostrado, por lo que se recomienda mantener la lactancia materna en estos casos en vista que los beneficios de la lactancia materna superan los riesgos teóricos de la transmisión del virus a través de la misma.

CONCLUSIÓN

El virus del Zika como enfermedad de reciente aparición presenta un reto para la comunidad cientifica. La informacion sobre el virus se encuentra en constante actualización y por lo tanto, las guías se encuentran en constante cambio.

A falta de datos suficientes sobre el virus del Zika, especialmente en embrazadas, queda claro que el principal factor a reforzar es la prevención de la picadura, así como el control de vectores. Se debe reforzar la educación a la población sobre la importancia de eliminación de criaderos, tomar medidas de precaución con medios físicos así como la prevención de la transmision de la enfermedad por vía sexual. Se hace hincapié en el apoyo psicosocial a la mujer embarazada con diagnóstico de Zika, así como la importancia de dar un manejo interdisiplinario en un tercer nivel de atención para así garantizar el mejor control prenatal y postparto que se le pueda brindar. A nivel nacional, encontramos un panorama positivo en cuanto a la implementación de programas que activamente previenen la transmisión del virus y educan a las comunidades de zonas endémicas para la correcta eliminación de potenciales criaderos. Contando con un laboratorio nacional de referencia como el INCIENSA se logran hacer diagnósticos expeditos y las mujeres embarazadas con Zika son efectivamente referidas a tercer nivel de atención para el protocolo establecido. Consideramos que las normativas estipuladas por las instituciones nacionales son adecuadas, pero no deben ser descuidadas debido a la rapida aparición de nueva literatura a nivel internacional.

REFERENCIAS

1. Ministerio De Salud Costa Rica [Internet] Diciembre 2016. Lineamientos Nacionales Para El Abordaje Integral De La Mujer Embarazada Y El Recién Nacido, Relacionado Con La Infección Del Zika.[Citado septiembre 2019] Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/3054-lineamientos-nacionales-para-el-abordaje-integral-de-la-mujer-embarazada-y-el-recien-nacido-relacionado-con-la-infeccion-del-zika/file

2. Zara AL, Santos SM, Fernandes-Oliveira ES, Carvalho RG, Coelho GE. Aedes aegypti control strategies: a review. Epidemiol Serv Saude [Internet] 2016[citado septiembre 2019];25(02):391–404.https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000200017

3. Caja Costarricense del Seguro Social. [Internet] CCSS noticias, CCSS 2019. [citado el 9 septiembre 2019] Disponible en: https://www.ccss.sa.cr/noticias/servicios_noticia?urgente-poblacion-debe-tomar-medidas-para-prevenir-casos-de-microcefalia-asociados-al-virus-zika.

4. Song, B.-H., Yun, S.-I., Woolley, M., & Lee, Y.-M. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. Journal of Neuroimmunology [Internet]. 2017 Jul [citado septiembre 2019]308, 50–64.DOI: https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001

5. Ministerio de Salud Costa Rica [Internet] Noviembre 2018][citado julio 2019] Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/boletines/3947-boletin-epidemiologico-no-23-2018-zika-chikungunya-y-dengue/file

6. Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, et al. Differential susceptibilities of Aedes aegypti and Aedes albopictus from the Americas to Zika virus. PLoS Negl Trop Dis [Internet] 2016 Mayo [citado septiembre 2019];10(3):e0004543.https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004543

7. Klase ZA, Khakhina S, Schneider ADB, Callahan MV, Glasspool-Malone J, Malone R. Zika Fetal Neuropathogenesis: Etiology of a Viral Syndrome. PLoS Negl Trop Dis [internet] Agosto 2016 [citado octubre 2019] 10(8): e0004877.https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004877

8. Gubler DJ. The Global Emergence/Resurgence of Arboviral Diseases As Public Health Problems. *Archives of Medical Research*. 2002 07;33(4):330-342. https://doi.org/10.1016/s0188-4409(02)00378-8

9. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016 01;47(1):6-7. https://doi.org/10.1002/uog.15831

10. Grischott F, Puhan M, Hatz C, Schlagenhauf P. Non-vector-borne transmission of Zika virus: A systematic review. Travel Med Infect Dis[Internet] Agosto 2016 [citado septiembre 2019];14(04):313–330.https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.07.00

11. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat. *New England Journal of Medicine*. 2016 02 18;374(7):601-604. https://doi.org/10.1056/nejmp1600297

12. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V. Potential Sexual Transmission of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*. 2015 02;21(2):359-361. https://doi.org/10.3201/eid2102.141363

13. Ministerio de Salud Costa Rica [Internet] Protocolo De Vigilancia De Enfermedad Por Virus Zika Y Sus Principales Complicaciones. Diciembre 2016. [citado septiembre 2019]. Dispoinible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/3186-protocolo-de-vigilancia-de-enfermedad-por-virus-zika-y-sus-principales-complicaciones/file.

14. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, Goldsmith C, Hale G, Ritter J, Rollin D, Shieh W, Luz KG, Ramos AMDO, Davi HPF, Kleber de Oliveria W, Lanciotti R, Lambert A, Zaki S. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. *MMWR. Morbidity and Mortality*

Weekly Report. 2016 02 19;65(06):159-160. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6506e1

15. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, Ahmad N, Macdonald J, Evert N, Bingham A, Ellington SR, Shapiro-Mendoza CK, Oduyebo T, Fine AD, Brown CM, Sommer JN, Gupta J, Cavicchia P, Slavinski S, White JL, Owen SM, Petersen LR, Boyle C, Meaney-Delman D, Jamieson DJ, . Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *JAMA*. 2017 01 03;317(1):59. https://doi.org/10.1001/jama.2016.19006

16. Caja Costarricense del Seguro Social [Internet] CCSS noticias Mayo 2019 [citado el 9 septiembre 2019] Disponible en:https://www.ccss.sa.cr/noticias/servicios_noticia?urgente-poblacion-debe-tomar-medidas-para-prevenir-casos-de-microcefalia-asociados-al-virus-zika

17. Duarte G, Moron A, Timerman A, Fernandes C, Mariani Neto C, Almeida Filho G, Werner Junior H, Espírito Santo H, Steibel J, Bortoletti Filho J, Andrade J, Burlá M, Silva de Sá M, Busso N, Giraldo P, Moreira de Sá R, Passini Junior R, Mattar R, Francisco R. Zika Virus Infection in Pregnant Women and Microcephaly. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*. 2017 05;39(05):235-248. https://doi.org/10.1055/s-0037-1603450