

Enfermedades tropicales y embarazo: revisión narrativa

Tropical diseases and pregnancy: Narrative review

Ana Carvajal¹, Carlos Cabrera Lozada², Jelv Gómez³

RESUMEN

Las enfermedades tropicales son enfermedades transmitidas generalmente por vectores, predominantes en regiones donde el hábitat de los insectos es apropiado para su subsistencia, la condición de gestante al ser una población vulnerable no escapa de estas patologías, ni de las posibles implicaciones sobre el producto de la gestación, por tal razón se desarrollan las enfermedades como: malaria, dengue, chikungunya, zika y Chagas; su relación con el embarazo, la conducta a tomar, las complicaciones más frecuentes, la afectación fetal en lo morfológico, intelectual y en su desarrollo, para concluir con un cuadro de diagnóstico diferencial donde se pudieran categorizar.

Palabras clave: *Enfermedades tropicales, embarazo, malaria, dengue, chikungunya, zika y Chagas.*

SUMMARY

Tropical diseases are diseases generally transmitted by vectors, predominant in regions where the habitat of insects is appropriate for their subsistence, the vulnerable population with the pregnancy condition does not escape from these pathologies, nor the possible implications on the product of pregnancy, for this reason, diseases such as malaria, dengue, chikungunya, Zika, and Chagas are studied; their relationship with pregnancy, clinical management, most frequent complications, and fetal affectation in the morphological, intellectual and development of the fetus, to conclude with a differential diagnosis table where they could be categorized.

Keywords: *Tropical diseases, pregnancy, malaria, dengue, chikungunya, Zika, and Chagas.*

INTRODUCCIÓN

El uso del término de enfermedades tropicales (ET), está relacionado con aquellas patologías infecto-contagiosas de frecuente presentación en regiones tropicales, conocidas por su mayor humedad (1). Se han caracterizado a dichas

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.11>

ORCID: 0000-0002-6332-3654¹
ORCID: 0000-0002-3133-5183²
ORCID: 0000-0003-4833-5160³

¹Médico especialista en Infectología y Gerencia de Servicios de Salud. Coordinadora del curso de ampliación de Infecciones en las embarazadas. Universidad Central de Venezuela, MD. PHD. ²Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Director del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela. Academia

Nacional de Medicina, Miembro Correspondiente Nacional. Puesto 16.

³Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, Medicina Materno Fetal. Coordinador de investigación del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

Autor de correspondencia: carloscabreralozada@gmail.com

Recibido: 30 de octubre 2021
Aceptado: 2 de diciembre 2021

entidades, como enfermedades transmitidas por vectores, dada la transmisión de los diferentes agentes causales (virus, bacterias o parásitos) del reservorio natural al huésped humano a través de vectores, como la picadura de insectos.

Entre los vectores presentes en Venezuela, tenemos el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus*, en el caso de las arbovirosis como dengue, chikungunya y zika; *Anopheles darlingi*, *Anopheles nuñeztovari* y *Anopheles aquasalis*, en el caso de la malaria; triatomíneos hematófagos como *Rhodnius prolixus*, *Panstrongylus geniculatus* y *Triatoma maculata*, en el caso de la Enfermedad de Chagas (ECh), entre otras ET (2,3). Las ET en la gestación, están fuertemente asociadas con mayor frecuencia de complicaciones maternas, defectos congénitos en el recién nacido, así como una mayor incidencia de resultados perinatales adversos, entre los que destacan la prematuridad, el crecimiento fetal restringido y trastornos del aprendizaje y desarrollo, en menor medida se ha descrito la muerte fetal anteparto, el aborto y la transmisión vertical (2,3).

Durante el embarazo, aumenta la susceptibilidad a infecciones debido a los mecanismos de adaptación inmunológica, al parecer bajo la influencia de las modificaciones gravídicas en el sistema endocrinológico, relacionadas con la inmunosupresión celular en la gestante con predominio de la respuesta humoral Th2 sobre la Th1 celular (2,3). Entre las ET se han documentado las complicaciones relacionadas con su presencia sobre el binomio madre-feto en la malaria, zika y chikungunya. Las ET representan un 17 % de las enfermedades de etiología infecciosa, causa de letalidad en más de un millón de casos anualmente, en aumento en relación a factores como pobreza extrema y cambios climáticos (1,4).

Además de las diarreas infecciosas, se describe de 20 a 30 % de ingresos a las unidades de cuidados intensivos (UCI) en los países tropicales por malaria, dengue, fiebre tifoidea, infección por *Rickettsia* y leptospirosis (5).

Frecuencias y ET

Tenemos en el caso del dengue que cada año se dan 400 000 000 de casos globalmente en

120 países, 100 000 000 de ellos sintomáticos, lo que la convierte en prioridad de la vigilancia epidemiológica (5-12). Para 2021, se reportaron 728 831 casos de arbovirosis, 673 148 (92,3 %) casos de dengue en la Región de las Américas, con una tasa de incidencia acumulada de 68 casos por 100 000 habitantes. En cuanto a chikungunya (8), se reportaron 49 671 casos (6,82 %), con una tasa de incidencia acumulada de 5 casos por 100 000 habitantes. Con respecto a zika (8), se registraron 6012 casos (0,83 %), con una tasa de incidencia acumulada de 0,6 casos por 100 000 habitantes. El 83 % de los casos de dengue corresponde a Brasil, así como el 97 % de los casos de chikungunya y el 85 % de los casos de zika.

En cuanto a la malaria, para el 2020, se reportaron 228 millones de casos de malaria a nivel global con 409 000 muertes (13-15). En la Región de las Américas se registraron 900 000 casos, con una incidencia de 6 casos por cada 1 000 habitantes y mortalidad de 0,4 por cada 1 000 habitantes (12).

En cuanto a la ECh en la Región de Las Américas, donde se presentan la gran mayoría de los casos reportados mundialmente, se registran 30 000 nuevos casos cada año, 12 000 muertes en promedio y 8 000 recién nacidos se infectan durante la gestación (16-22). Es endémica en 21 países de la región, afectando a un estimado entre 6 a 11 millones de personas, con 70 millones de personas en riesgo de contraerla (16-22). El 70 % de los afectados no saben que están infectados. También se estima, que en las Américas hay más de un millón de mujeres en edad fértil que podrían estar infectadas (17).

Actualidad epidemiológica de las ET

La enfermedad por el virus del dengue se considera endémica en la mayoría de las regiones tropicales, incluyendo Venezuela, donde pese a las dificultades operativas se mantienen los esfuerzos para la vigilancia epidemiológica (5-12). Por su parte el virus zika emergió de su foco original en el África Subsahariana, como una extensa epidemia en 2013 desde la Polinesia Francesa, llegando el mismo año a la Región de las Américas y extendiéndose masivamente en los años 2015 y 2016 para luego ir decreciendo

paulatinamente la incidencia de casos (6,7,9).

A la fecha se han descrito casos de infección por el virus zika en 87 países. En forma similar, el virus chikungunya reemergió en 2005-2006 después de un silencio epidemiológico de 30 años causando una epidemia masiva en las islas del Océano Índico y África Oriental, seguida de su diseminación a Asia, la región del Pacífico, América y Europa en 2013 (9).

Desde el año 2020, se registró circulación simultánea del virus del dengue y otras arbovirosis, en paralelo a la transmisión activa del virus de SARS-CoV-2 en los países y territorios endémicos en la Región de las Américas, incluyendo la coinfección (6). La gravedad y pronóstico de estos pacientes coinfectados, aún no es clara. Por otro lado, ha avanzado vacunación contra la COVID-19 regionalmente, con flexibilización escalonada y progresiva de las medidas de salud pública en varios países. Sin embargo, debe considerarse los escenarios muy heterogéneos según la capacidad de prevención y vigilancia epidemiológica, sumado a los cambios climáticos estacionales relacionados con la temporada de huracanes y tormentas en los países del Caribe, Centroamérica y la Costa Este de Estados Unidos.

En la región de las Américas, entre las semanas epidemiológica 1 a 22 de 2021 (8), se registró un descenso de 58 % con respecto a la incidencia acumulada en el mismo período en el año 2020 (728 831 vs 1 734 951 casos), cuando inició la pandemia por la COVID-19 (8). Para 2021, la tasa de incidencia es de 13,97 casos por cada 100 000 habitantes (10). También se documentaron tres muertes en lo que va de año. La tasa de incidencia en Venezuela de dengue en 2020 fue de 15,78 casos por cada 100 000 habitantes, con una letalidad de 0,176 % (11). Los países con tasas de incidencia más altas en esta Subregión son: Perú (85 casos por 100 000 habitantes), Ecuador (66 casos por 100 000 habitantes) y Bolivia (47 casos por 100 000 habitantes) (8).

Se observa una disminución de 46,1 % en los casos de dengue reportados (9 475 casos), pero la tasa de letalidad se elevó en un 18,9 % en comparación al mismo periodo de 2019 (0,148 %) y a la tasa de letalidad en la subregión Andina (0,056 %) y en la Región de las Américas (0,037 %). De los 4 serotipos de dengue, que difieren filogenética y antigénicamente entre sí,

se han reportado los serotipos 2, 3 y 4.

Cabe destacar que las cifras oficiales de dengue y otras ET en Venezuela, siempre han sido cuestionadas de un subregistro oculto de gran magnitud, dada las deficiencias de los sistemas de vigilancia epidemiológica, así como amplias limitaciones operativas para la detección oportuna de casos sospechosos, para posterior confirmación y notificación respectivas.

Según el reporte de la Oficina de Naciones Unidas para la Coordinación de Asuntos Humanitarios (12), al 5 de septiembre de 2020, el acumulado de casos probables en Venezuela de chikungunya fue de 52, con dos casos confirmados, representando una disminución del 57,7 % comparado con el mismo periodo del año 2019. En cuanto al virus zika, se reportaron 21 casos probables, sin ningún caso confirmado, representando una disminución del 62,5 % comparado con el mismo periodo de 2019 (56 casos).

En cuanto a la malaria en la Región de las Américas, en los últimos 20 años se ha presentado una reducción de 40 % en los casos (de 1 500 000 a 900 000), de 57 % en la incidencia (de 14 a 6 por cada 1 000 habitantes), y de 50 % en tasa de mortalidad por 1 000 habitantes (de 0,8 a 0,4) (12). En Venezuela, la situación es crítica ya que se registraron 467 000 casos con 126 muertes para 2020, siendo 53 % de los casos de malaria en América, con una mortalidad de 73 % de la región, mientras que 59 % de la población del país se encuentra en riesgo de padecer la enfermedad (10-12).

Las cinco especies de *Plasmodium* descritas en humanos son: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*. Los causantes del 95 % de todas las infecciones de malaria, son *P. falciparum* y *P. vivax*, siendo el *Plasmodium falciparum* asociado en mayor medida a letalidad. En Venezuela están presentes tres especies: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*.

Para el 2021, el estado Bolívar que representa aproximadamente el 80 % de los casos del país desde la semana epidemiológica 1 hasta la 33 de 2021 (15 a 21 de agosto), reportó un total de 56 273 casos confirmados de malaria en el

Estado Bolívar. Según reportes, los municipios que concentran un mayor número de casos son: Sifontes donde se registraron 15 698 casos (27,9 %), Bolivariano de Angostura con 8 608 casos (15,3 %) y Sucre con 7 993 (14,09 %) (12).

En cuanto a la ECh, denominada también tripanosomiasis americana, ha sido calificada como una “enfermedad silenciosa y silenciada”, no solo por su lenta evolución clínica y frecuentemente asintomática, sino también, porque afecta principalmente a poblaciones desfavorecidas, con acceso restringido a la atención de salud y otros servicios básicos (16-22).

La ECh en Venezuela es un problema de riesgo, que afecta a aproximadamente 6 millones de personas en 14 entidades federales; siendo los estados más afectados Trujillo, Lara, Portuguesa y Barinas, a causa de su geografía característica de pie de monte, zonas cafetaleras y construcción de viviendas con techos de bahareque y paja, proporcionando así mayores ventajas para la infestación por los vectores triatominos hematófagos (19,20). Si bien no se ha descrito seroprevalencia en población general en el último quinquenio, se estima por estudios de principios de la década pasada que pudiera llegar hasta a un 9 %, con mortalidad en brotes recientes en Barinas de hasta 12 % (19).

En Venezuela, se ha descrito recientemente una seroprevalencia de *Trypanosoma cruzi* menor a 1 % en un estudio de 300 gestantes de la ciudad de Caracas, pese a factores de riesgo presentes en un 50 % de los casos, tales como como contacto con vectores y viviendas cercanas a vegetación, contrario a la seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* que se encontró en un 31,66 % (21). En el Distrito Capital, el vector principal es el *Panstrongylus geniculatus* (poco eficiente como transmisor de la enfermedad), mientras que a nivel nacional lo es el *Rhodnius prolixus*. La existencia de la vía oral de transmisión, ha cobrado relevancia recientemente ante la aparición de brotes de la enfermedad (18).

La migración humana de otras áreas endémicas, llevando reservorios domésticos y vectores infectados con el parásito en cuestión; la urbanización desorganizada, la deforestación y la irrupción en ciclos silvestres son elementos de riesgo que explicarían la emergencia y

reemergencia en Venezuela (19-22).

Es un desafío enorme de salud pública, buscar estrategias sobre cómo abordar los casos de ECh, en medio de la pandemia por la COVID-19, dado que la enfermedad cardiovascular preexistente aumenta la vulnerabilidad a la COVID-19 (22). La coinfección con SARS-CoV-2 y *Trypanosoma cruzi* es posible. Se ha planteado que existe la posibilidad que el SARS-CoV-2, junto con la respuesta inmunitaria del huésped provoquen un estado inflamatorio sistémico potencialmente acelerante de la progresión de la ECh. Es posible que la COVID-19, así como los fármacos para tratar la enfermedad, funcionen como disparadores para la aparición de arritmias, insuficiencia cardíaca, o el desarrollo de un evento trombo-embólico.

En Venezuela, aunado a la falta de publicación de los boletines epidemiológicos del Ministerio del Poder Popular de la Salud (MPPS) en el último quinquenio, más allá de reportes de casos aislados, no existen datos que permitan estimar la incidencia de ET como dengue, malaria, zika, chikungunya, así como la ECh en la gestación (2,3,23-25).

DESARROLLO

Malaria y embarazo

El embarazo, se asocia con tasas más altas de parasitemia, anemia grave, hipoglucemia y edema pulmonar agudo comparado con la malaria en no embarazadas. La malaria en el embarazo es un factor importante que contribuye a la morbilidad y la mortalidad, lo que resulta en aproximadamente 100 000 muertes neonatales y 10 000 muertes maternas al año (26). Los síntomas y las secuelas de la malaria en el embarazo varían según la gravedad de la transmisión y los niveles de inmunidad. En las áreas con transmisión de malaria de moderada a alta llamada “transmisión estable” (áreas caracterizadas por un patrón de prevalencia constante, con poca variación de un año a otro), las gestantes residentes en estos lugares parecen tener una inmunidad adquirida alta; por lo tanto, son paucisintomáticas durante la infección (27).

En áreas con baja transmisión de la malaria, donde la población generalmente tiene poca

inmunidad, las personas en general, incluyendo las gestantes parecen tener baja inmunidad mediada por anticuerpos a la infección, es más probable que desarrollen un síndrome de malaria grave; compromiso cerebral, hipoglucemia y dificultad respiratoria. En tales regiones, la malaria se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal, prematuridad y bajo peso al nacer. Tanto las primigrávidas como las multigrávidas son igualmente susceptibles (28). La malaria asociada al embarazo representa un importante problema de salud pública, que conduce a malos resultados tanto para la madre como para el recién nacido, incluida la mortalidad materna, la anemia materna, el aborto espontáneo, la muerte fetal, el bajo peso al nacer y el parto prematuro (29).

Las embarazadas infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que se infectan con malaria corren un mayor riesgo de sufrir todos los resultados adversos de la malaria durante el embarazo. Adicionalmente, las embarazadas coinfectadas tienen más probabilidades de tener infecciones sintomáticas de paludismo, anemia, malaria placentaria y bajo peso al nacer (30).

En tiempos de pandemia COVID-19, la infección por el SARS-CoV-2 puede coexistir con otros agentes infecciosos, y la malaria no es la excepción. En la actual pandemia de la COVID-19, en el denominado “hotspot” (punto de peligro o conflicto) de malaria en América Latina, como es el Estado Bolívar (31), la coinfección del SARS-CoV-2 y *Plasmodium* se ha presentado por lo menos en cuatro casos de gestantes. Es necesario descartar la presencia del parásito malarístico en embarazadas con la COVID-19 que persisten febriles, especialmente en aquellas que residen en las zonas endémicas de la enfermedad. Recordemos que la malaria en nuestro país, se ha extendido más allá de las zonas conocidas tradicionalmente como endémicas.

Las investigaciones de malaria y embarazo en Venezuela son limitadas. En el municipio Sifontes, estado Bolívar, durante los años 2005 y 2006, Gómez y col. (32), realizaron un estudio epidemiológico descriptivo tipo transversal donde fueron seguidas un total de 449 gestantes. La incidencia de malaria en embarazadas fue

de 27,4 %, cercano al 35 % de incidencia del África Subsahariana, región de mayor incidencia global de malaria en el embarazo (15): 87 % por *Plasmodium vivax*, 12,2 % por *Plasmodium falciparum* y 0,8 % por infecciones mixtas (32).

Estas infecciones ocurrieron mayormente en el segundo trimestre (41,5 %). El 71,5 % de las embarazadas con malaria presentaron síntomas de la enfermedad y 26,2 % presentaron anemia. Se registró una mayor proporción de abortos en las embarazadas infectadas con *P. vivax*. De los datos obtenidos de 91 nacimientos, 3,3 % correspondieron a recién nacidos de bajo peso (32).

Al extrapolar los hallazgos del trabajo retrospectivo de Morao y col. en la Maternidad “Concepción Palacios” (3) en el que se registraron 4 casos entre enero de 2010 a julio de 2015, periodo en el que hubo 48 000 nacimientos vivos (33), se puede calcular los casos de malaria gestacional como 0,8 por cada 10 000 nacidos vivos.

En el Hospital Universitario de Caracas, Quijada y Boulanger (34), realizaron un estudio retrospectivo sobre malaria y embarazo atendidas en dicho hospital entre enero de 1999 hasta junio de 2017, el cual no registró el número de nacimientos vivos durante el periodo estudiado. Destacó la triada clásica fiebre, escalofríos y sudoración; el *Plasmodium vivax* (76,8 %) fue el más frecuente; 62,5 % de los casos correspondieron a malaria no complicada; 42,9 % de las gestantes tuvieron anemia; 33,3 % de los productos presentaron prematuridad, bajo peso al nacer y oligohidramnios (34).

En el Complejo Hospitalario Universitario “Ruíz y Páez”, estado Bolívar, entre febrero y octubre de 2019, Romero y col. (35), realizaron un estudio retrospectivo en gestantes atendidas en ese lapso, 37 de las 52 embarazadas analizadas estaban infectadas con *P. vivax*. La edad osciló entre los 15 y los 39 años. La infección por malaria se diagnosticó en un 63,4 % de los casos, en el tercer trimestre del embarazo. Aunque la malaria no complicada fue la más frecuente, el 30 % (13/52) tenía anemia grave. Una alta proporción de mujeres estudiadas, presentaron al menos una complicación durante el embarazo o el parto en un 44 % de las pacientes. Se registró aborto espontáneo en cuatro mujeres y se observaron

tres muertes fetales. Seis mujeres tuvieron un parto prematuro sin más complicaciones (35).

El diagnóstico etiológico de la malaria es muy importante, define el tratamiento específico de acuerdo a la especie de la malaria identificada. La evaluación microscópica de un frotis de sangre periférica permite la visualización directa del parásito en los glóbulos rojos infectados y es el estándar de oro del diagnóstico. Sin embargo, es subjetivo y requiere un alto nivel de habilidad del observador, en el frotis de sangre periférica se identifica la especie, la gota gruesa es un método de concentración, permite diagnosticar la infección, especialmente en pacientes con bajas parasitemias, no discrimina la especie, dato muy importante para el tratamiento específico antimalárico (36,37).

Las pruebas de diagnóstico rápido ofrecen una alternativa útil a la microscopía en situaciones en las que no se dispone de un diagnóstico microscópico confiable, son kits de prueba para detectar antígenos derivados de los parásitos de la malaria. Estas pruebas inmunológicas (“inmunocromatográficas”), suelen utilizar un formato de tira reactiva o casete y proporcionan resultados en 2 a 15 minutos (38).

La prueba de diagnóstico rápido, usualmente utilizada, se basa en la identificación de la proteína rica en histidina (hrp2) para el diagnóstico de *P. falciparum* y la proteína lactato deshidrogenasa (LDH) para el diagnóstico de *P. vivax*. Por tanto, la desventaja de este método es la no detección de infecciones por *P. falciparum* con delección y mutación en el gen Pfhrrp-2 (39). El diagnóstico molecular por PCR se considera el método ideal para identificar infecciones mixtas, así como la mono infección por *P. falciparum* y *P. vivax*, que pueden pasar por alto con el diagnóstico clásico. Sin embargo, es un método costoso y usualmente, no disponible en países de recursos limitados (40). Otros métodos diagnósticos utilizados son los histológicos, microscopía electrónica, inmunofluorescencia (37,38).

Se están desarrollando métodos innovadores, como el analizador automatizado Sysmex XN-30, que utiliza citometría de flujo de fluorescencia para detectar y cuantificar directamente los glóbulos rojos infectados por parásitos. Con este método, se informa la parasitemia en porcentaje, así como el número absoluto de glóbulos rojos

infectados, asimismo, los diagramas de dispersión proporcionan una imagen visual de los grupos de glóbulos rojos parasitados. Los resultados reportados por el XN-30, se correlacionan con microscopía y el analizador demuestra 100 % de sensibilidad y especificidad (41).

La detección de parásitos maláricos en la placenta suele ser más frecuente que la detección del parásito en sangre periférica. Se han descrito factores de riesgo para la malaria placentaria como los grupos etarios de adolescentes y adultos jóvenes, curso durante primera o segunda gestación, ausencia de control prenatal, y la no utilización de mosquiteros. A su vez, la malaria placentaria se asocia con anemia materna y bajo peso al nacer (42). Durante la malaria placentaria, los eritrocitos infectados por *P. falciparum* son secuestrados en la placenta, causando problemas de salud tanto para la madre como para el feto. La adherencia específica está mediada por la proteína VAR2CSA, que se une al sulfato de condroitina placentario en proteoglicanos de sulfato de condroitina en el sincitio placentario (43).

Los hallazgos histológicos de la malaria placentaria son el estándar de oro para el diagnóstico en la embarazada en el posparto. En la fase de infección aguda o activa, los eritrocitos infectados se acumulan en el espacio intervelloso. En la siguiente fase, llamada ahora infección crónica, se acumulan células inflamatorias maternas, en particular monocitos-macrófagos que contienen pigmento de la malaria (hemozoína) (44).

La placenta constituye una barrera importante para evitar la malaria congénita, no obstante, es mandatorio descartarla, en los niños de madres que han sufrido la enfermedad durante la gestación. La malaria congénita, es poco frecuente, debe diferenciarse de la infección adquirida en forma natural. El efecto más frecuente de la malaria en el embarazo es la anemia en el recién nacido. La malaria grave en las gestantes se presenta con cualquiera de las especies de *Plasmodium*, aunque la mayor gravedad se asocia a *P. falciparum*, especialmente en personas no inmunes que viven en áreas de baja transmisión o de transmisión inestable. No tratada adecuadamente posee una mortalidad de 100 % en las primeras 24-48 horas; con el tratamiento oportuno, esta disminuye al 15 %-20 % (36).

Las gestantes con malaria tienen mayor riesgo de presentar formas más graves de enfermedad que las no gestantes, deben ser consideradas como embarazo de alto riesgo obstétrico (ARO) y manejadas por un equipo multidisciplinario, conformado por especialistas en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal, medicina interna, infectología, microbiología, hematología, en las áreas donde no exista especialista deberá ser remitida a un centro donde pueda ser evaluada periódicamente (45).

Independientemente de la especie parasitaria causante de la infección y de la edad gestacional, el medicamento a administrar como primera línea terapéutica para el tratamiento de la malaria grave en embarazadas es el artesunato inyectable, el cual deberá administrarse por vía parenteral, sin demora. Si no se dispone de artesunato, en la gestación avanzada se prefiere el arteméter a la quinina, dado que esta última se asocia a un riesgo de hipoglicemia del 50 % (45). El artesunato es embriotóxico en estudios en animales, motivo de preocupación especialmente en el primer trimestre del embarazo, sin embargo, estudios posteriores en humanos no han mostrado efectos teratogénicos (46,47). Los derivados de la artemisina (artesunato y arteméter) son activos frente a todas las fases del ciclo asexual intraeritrocítico y gametocitocidas, con efecto comprobado ante el *P.falciparum* multirresistente.

En el tratamiento de la malaria por *P.falciparum* no complicada en la gestante, se disponen de diferentes drogas antimaláricas que deben ser indicadas conjuntamente con los expertos. La cloroquina es el tratamiento de elección en la malaria por *P. vivax* no complicada, esta droga es considerada segura para las embarazadas, debe ser indicada en el tratamiento inicial y de forma profiláctica, una vez a la semana hasta la finalización del embarazo y durante los seis meses que dura la lactancia materna exclusiva (45-47).

La primaquina droga antimalárica esencial en la cura radical de la malaria por su acción esquizonticida tisular y gametocida, se asocia a anemia hemolítica en la madre y en el recién nacido en presencia de G-6 PDH, la misma está contraindicada en la gestación y durante los seis meses que dura el período exclusivo de la lactancia materna. Al finalizar esta, la madre debe recibir un tratamiento completo de cloroquina y

primaquina, con el fin de erradicar completamente el parásito y evitar recaídas por los hipozoitos (formas durmientes del parásito que se alojan en los hepatocitos) (45).

La resistencia del *Plasmodium* a las drogas antimaláricas, es un factor a tener en cuenta, en pacientes que no mejoran, la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina y a otras drogas antimaláricas ha sido descrito ampliamente (48). Por otro lado, la resistencia del *P. vivax* es un fenómeno creciente (49).

La lumefantrina y la mefloquina son esquizontizadas hemáticas de acción rápida con similitud estructural a la quinina y cloroquina, clasificados como derivados de quinolina (45,50), utilizados en combinación con el artémeter para tratamiento de *P.falciparum* (44). La clindamicina posee acción antimalárica esquizontizada por acción ribosomal de síntesis de proteínas, se utiliza como esquizontizada en combinación con quinina, como un efecto de muerte retardada, dado una expresión en el genoma deficiente en las subsiguientes generaciones de esquizontes (50).

Se han descrito otros fármacos cuyo uso no se recomienda durante el embarazo actualmente, dado el éxito terapéutico de los derivados de artemisina, por falta de estudios durante el embarazo, la resistencia malarica o embriotoxicidad demostrada/potencial, entre los cuales están amodiaquina, piperquina (derivados de quinolina), sulfadoxina, pirimetamina, proguanil (antifolatos), doxiciclina (antibiótico) o atovacuona (hidroxinaftoquinona) (45,50).

Según las pautas de tratamiento del MPPS (50), para tratar la malaria no complicada producida por *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae* en gestantes, la indicación es la administración de cloroquina a razón de 10 mg/kg de peso corporal por vía oral diariamente durante dos días y luego 5 mg/kg de peso corporal el tercer día, para una dosis total de 25 mg/kg de peso corporal repartido en tres días. Posterior a un episodio de malaria aguda por *P. vivax* o *P. ovale* en gestantes, se recomienda continuar solo con cloroquina a razón de 5 mg/kg de peso corporal una vez a la semana, hasta la culminación del embarazo y mantener el esquema en la madre hasta que el niño cumpla los seis meses de lactancia materna exclusiva (50).

El tratamiento de la malaria no complicada

producida por *P. falciparum*, durante el primer trimestre del embarazo, tiene como primera línea terapéutica la combinación de sulfato de quinina a razón de 10 mg/kg de peso corporal cada ocho horas durante siete días, más clindamicina a razón de 10 mg/kg de peso corporal cada doce horas durante siete días. La segunda línea terapéutica es la combinación de artémeter 20 mg, más lumefantrina 120 mg (tabletas) por rangos de peso a razón de 60 mg/360 mg cada doce horas durante 3 (tres) días si el peso es de 25-34 kg, o 80 mg / 480 mg cada doce horas durante tres días si el peso es mayor de 35 kg (50).

El tratamiento de la malaria no complicada producida por *P. falciparum*, durante el segundo y tercer trimestre del embarazo es la combinación de artémeter 20 mg, más lumefantrina 120 mg por rangos de peso a razón de 60 mg /360 mg cada doce horas durante tres días si el peso es de 25-34 kg, o 80 mg/480 mg cada doce horas durante tres días si el peso es mayor de 35 kg (50).

El tratamiento de la malaria grave durante el embarazo, en todos los trimestres del embarazo por cualquier especie de *Plasmodium*, tiene como primera línea terapéutica al artesunato parenteral 2,4 mg/kg de peso corporal, se administran 3 dosis a las 0, 12 y 24 horas. si el paciente no puede tolerar la medicación por vía oral, continuar con la administración del artesunato por vía parenteral, a la dosis señalada según el peso cada 24 horas hasta que haya tolerancia oral, por un máximo de siete días. En el momento en que el paciente tolere la vía oral, se deberá suspender la administración de artesunato parenteral e iniciar tratamiento por vía oral con la terapia completa con artémeter, más lumefantrina por tres días (50).

La segunda línea terapéutica en la malaria grave es el artémeter, debiendo administrarse con solución glucosada al 5 % o glucofisiológica en perfusión endovenosa, con monitoreo continuo de glicemia. La primera dosis, a razón de 3,2 mg/kg de peso corporal por dosis. La segunda dosis, 24 horas después de la primera dosis se administrará la dosis de mantenimiento a razón de 1,6 mg/kg de peso corporal por dosis cada 24 horas. Si el paciente no puede tolerar la medicación por vía oral, continuar con la administración del artémeter por vía intramuscular hasta que haya tolerancia oral a la dosis de mantenimiento señalada cada 24 horas, por un máximo de cinco días (50).

En el momento que el paciente tolere la medicación por vía oral, si la infección es causada por *P. falciparum*, se indicará un esquema completo de artémeter, más lumefantrina por tres días. Si la infección es causada por *P. vivax*, se indicará esquema de cloroquina a 25mg/kg de peso corporal por 3 días, 10 mg/kg de peso corporal días 1 y 2, 5 mg/kg de peso corporal día 3 (50).

En caso de no contar con artesunato ni artémeter, se utilizará diclorhidrato de quinina. La dosificación dependerá del peso del paciente, y se administrará a razón de 10 mg/kg de peso corporal por dosis separadas por intervalos de 8 horas en combinación clindamicina a razón de 10 mg/kg de peso corporal por dosis cada 12 horas, por vía endovenosa. En el momento en que el paciente tolere la medicación por vía oral, se completarán los siete días de tratamiento con sulfato de quinina por vía oral a razón de 10 mg/kg de peso corporal cada ocho horas, más clindamicina por vía oral a razón de 10 mg/kg de peso corporal cada doce horas durante siete días (50).

En los casos de infecciones mixtas no complicadas por *P. falciparum* y *P. vivax*, se emplean las líneas terapéuticas recomendadas para *P. falciparum* (50).

Dengue y embarazo

La enfermedad por el virus dengue, puede ser producida por cada uno de los 4 serotipos del virus: serotipo 1 (DENV-1), serotipo 2 (DENV-2), serotipo 3 (DENV-3) y serotipo 4 (DENV-4). Las manifestaciones clínicas del dengue más frecuentes en las embarazadas han sido fiebre, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retro orbitario, es decir, similares a los de la población general con dengue. No obstante, las características fisiológicas del embarazo pueden dificultar el diagnóstico. Hay que tener en cuenta que la erupción no se presenta en todos los casos. La gestante con dengue puede presentar sangrado, lo cual puede ser confundido con aborto en el primer trimestre del embarazo (51).

Las embarazadas con dengue sin signos de alarma, por lo general tienen un parto y puerperio normales. El dengue con signos de alarma y el dengue grave, son las presentaciones con mayor

asociación a crecimiento fetal retardado y a muerte materna, aunque la última es infrecuente cuando la paciente se trata adecuadamente (51,52).

Los síntomas del dengue sin signos de alarma incluyen: náuseas y/o vómitos, rash, cefalea, dolor retro ocular, mialgias / artralgia, petequias o prueba del torniquete positivo y leucopenia. El dengue con signos de alarma se presenta generalmente posterior a la efervescencia de la fiebre, caracterizado por: dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, serositis, sangrado de mucosas, letargo o irritabilidad, hipotensión postural, hepatomegalia y aumento progresivo del hematocrito. En el dengue grave observamos shock, sangrado grave y falla multiorgánica (52,53).

Los médicos encargados de la atención de las gestantes deben estar familiarizados, no solo con los síntomas clásicos del dengue, sino también con los signos de alarma y de gravedad. Identificación temprana de los mismos evitan las muertes en el binomio madre -hijo. La letalidad del dengue puede ser hasta un 7 %, la más elevada en comparación con zika y chikungunya. La coinfección de dengue con la COVID-19 ha sido descrita. Por otro lado, la serología del SARS-CoV-2 puede dar resultados falsos positivos con el dengue (53).

En caso de requerirse una cesárea, se recomienda administrar anestesia general. No se recomienda la anestesia raquídea o epidural, porque requiere punción, una complicación importante en torno al parto es el sangrado uterino, particularmente si se realizan procedimientos quirúrgicos que pueden asociarse con hemorragia grave. Los reportes de transmisión vertical del dengue son variables, en todo caso se alertará al servicio de neonatología la presencia de dengue materno, en virtud de que el RN puede presentar la enfermedad hasta 12 días después de nacido (51-54).

Los expertos señalan que, a pesar, del incremento de dengue en los últimos años, se han publicado pocas investigaciones rigurosas sobre las consecuencias de esta enfermedad durante el embarazo. Hay una falta de estudios comparativos y los estudios informados (principalmente informes de casos y series de casos) son propensos al sesgo debido a la naturaleza retrospectiva de la recopilación de datos, los criterios de definición

para el dengue agudo y el ajuste inadecuado para posibles factores de confusión, en particular antecedentes obstétricos (51-54).

Machado y col. (54), fueron los primeros en establecer la asociación definitiva entre el embarazo y el dengue grave, compararon los resultados en 99 embarazadas con 447 no embarazadas en edad reproductiva y encontraron un mayor riesgo de dengue grave en las embarazadas con tendencia a una mayor mortalidad (3 % vs. 1,1 %).

Un estudio realizado el año 2010, para evaluar el impacto de la infección por dengue en los resultados del parto, incluyó una revisión sistemática de 30 estudios publicados (19 informes de casos, 9 series de casos y 2 estudios de comparación) (55). Los informes de casos examinados mostraron altas tasas de partos por cesárea (44,0 %) y preeclampsia (12,0 %), mientras que la serie de casos mostró tasas elevadas de parto prematuro (16,1 %) y parto por cesárea (20,4 %). Un estudio comparativo encontró un aumento en el bajo peso al nacer entre los recién nacidos de mujeres con infecciones por dengue, en comparación con los recién nacidos de mujeres no infectadas (54).

El dengue es endémico en Venezuela y se presenta en epidemias de intensidad variable, no obstante, se carece de estudios en nuestro país sobre la caracterización clínica y los efectos adversos de la enfermedad durante la gestación (2,55).

En relación con el diagnóstico etiológico, los anticuerpos IgM dirigidos contra el virus del dengue generalmente se desarrollan durante la primera semana de la enfermedad, pueden dar falso positivo con otros flavivirus como el virus zika. Las pruebas de neutralización por reducción de placa (PRNT) son ensayos cuantitativos que miden los anticuerpos neutralizantes específicos del virus, sin embargo, el uso histórico de un título cuatro veces más alto por PRNT podría no discriminar entre los anticuerpos del virus del dengue y del zika durante la enfermedad aguda, especialmente después de infecciones secundarias por flavivirus (56).

La prueba recomendada para diagnóstico de dengue, zika y chikungunya; en aquellos entornos donde pueden coexistir estos virus es la prueba

molecular RT-PCR (57). En el diagnóstico definitivo del dengue, también es útil la detección del antígeno de la proteína no estructural 1 (NS1) del virus, el cual se puede detectar en el suero con una frecuencia y duración similar a las del ARN del virus del dengue (58).

El estándar de oro para el diagnóstico de las arbovirosis es el cultivo viral, sin embargo, esta prueba es costosa, laboriosa y de poco acceso en entornos de ingresos bajos (59). No obstante, cuando estamos en presencia de un brote de una probable infección viral, de etiología desconocida, es importante la identificación del agente causal con este método. Es preciso tener en cuenta que la viremia se presenta, generalmente los primeros cinco a siete días desde el inicio de la enfermedad aguda (57).

Las gestantes con sospecha de dengue deben ser hospitalizadas y atendidas por un equipo multidisciplinario, la hidratación, transfusión de hemoderivados, monitoreo de los parámetros hematológicos, pruebas hepáticas, así como el monitoreo fetal forman parte del tratamiento y manejo del dengue (35,50). La evaluación por el servicio de UCI en las embarazadas con dengue que presenten signos de alarma y dengue grave son fundamentales (51).

Chikungunya y embarazo

El período de incubación de la enfermedad es de 2 a 12 días producida por el virus chikungunya (VCHIK), generalmente de 2 a 7 días, las manifestaciones clínicas frecuentes para sospechar fiebre chikungunya son presencia de artralgias (acompañadas o no de sinovitis/artritis) y fiebre. Los síntomas en la etapa aguda incluyen artralgias de gravedad variable, que pueden postrar al paciente y limitar sus movimientos. Las artralgias y/o artritis se presentan principalmente en pequeñas articulaciones de manos, pies y muñecas, rodillas, hombros, codos y columna vertebral también pueden ser afectadas. Las artralgias y/o artritis generalmente son simétricas, es usual el compromiso de varias articulaciones (60).

Aproximadamente un 50 % de los pacientes presentan erupción máculo-papular, en la fase aguda también suele presentarse debilidad, cefalea, astenia, pérdida del apetito e insomnio.

La mayoría de los pacientes se recuperan en 7 a 10 días, un porcentaje variable evolucionan a la forma subaguda y crónica de la enfermedad (60). Los grupos de riesgo para enfermedad atípica incluyen: neonatos (con o sin síntomas) de madres con viremias durante el parto o en los últimos 4 días antes del parto, menores de 1 año, mayores de 65 años, personas con comorbilidades (diabetes, hipertensión, insuficiencia renal crónica, o enfermedades cardiovasculares, VIH-SIDA, tuberculosis, cáncer, pacientes con enfermedades hematológicas) (61).

La enfermedad atípica se presenta en un porcentaje muy bajo, con predilección, aunque no exclusiva, de los grupos mencionados anteriormente. Las manifestaciones atípicas suelen ser graves siendo las más frecuentes: encefalitis, convulsiones, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, falla renal, falla respiratoria, manifestaciones oculares diversas, hiperpigmentación y erupción bulosa (62).

Según estudios publicados en la isla La Reunión (63), los síntomas de VCHIK en las embarazadas, son similares a su contraparte no embarazada, evidenciándose en algunas series manifestaciones articulares y dermatológicas en mayor proporción que la fiebre. De 658 gestantes infectadas por el VCHIK, la infección se produjo durante el primer trimestre en 15 %, en el segundo en 59 % y en el tercero en 26 %. Los signos y síntomas maternos más frecuentes fueron: fiebre (62 %), artralgia (93 %), cefalea (54 %), edema (54 %), diarrea (12 %), aftas (9,6 %), epistaxis o gingivorragia (9,0 %) y erupción cutánea (76 %) (63).

La chikungunya puede ser de curso subagudo y crónico, con persistencia principalmente de las manifestaciones articulares, estos casos deben ser evaluados y seguidos conjuntamente con medicina interna y/o reumatología (63,64).

Desconocemos cuantas embarazadas han sido afectadas por el VCHIK en nuestro país. En el Hospital Universitario de Caracas (HUC), desde agosto de 2014 hasta noviembre de 2014 (64), se evaluaron 12 embarazadas con enfermedad parecida a chikungunya, las que fueron incluidas pese a la ausencia de confirmación virológica, por corresponder los criterios clínicos de fiebre, artralgias y/o artritis de pequeñas articulaciones, con o sin erupción maculo-papular, más criterios

epidemiológicos de contacto comunitario o familiar a contactos con clínica compatible para chikungunya, 9 fueron de cuidados ambulatorios y 3 hospitalizadas (64).

El rango de edad fue de 19 a 37 años, 50 % en el primer trimestre del embarazo y 50 % en el segundo, 75 % eran multíparas, comorbilidad asociada fue observada en 3 pacientes: VIH 1, displasia de cadera 1; hipertensión arterial más diabetes gestacional 1. En las hospitalizadas el rango de hospitalización fue de 1 a 33 días, la causa de ingreso: artritis en rodilla, diabetes gestacional e hipertensión arterial y enfermedad atípica: 1 caso respectivamente cada una (64). En la Figura 1 se presenta una de las embarazadas con chikungunya, evaluadas en el HUC.

Carvajal y col. (65), reportaron 3 casos de embarazadas con diagnóstico confirmado de



Figura 1. Rash máculo papular en una mujer con 15 semanas de embarazo compatibles con infección por el virus de chikungunya. Hospital Universitario de Caracas. Agosto de 2014. Cortesía de Ana Carvajal, con autorización.

VCHIK, quienes presentaron manifestaciones atípicas que ameritaron ingreso en UCI. Caso 1, primigesta, 24 años, gestación de 37 semanas más 5 días, se realizó cesárea por presentar hipoxia, taquicardia, hipotensión y disnea, síntomas que mejoraron al evacuar el útero, el recién nacido presentó transmisión vertical de VCHIK. Caso 2, primigesta, 25 años, 25 semanas

de embarazo gemelar, ingresó por amenaza de parto pretérmino e infección urinaria, fiebre y mioartralgias generalizadas, presentó además taquipnea, taquicardia, deterioro neurológico, dolor retro esternal e hipoxia, se realizó cesárea de emergencia, obteniendo un mortinato y un recién nacido con comorbilidades asociadas a prematuridad extrema, presentándose muerte neonatal a las 48 horas. La paciente permaneció hospitalizada en UCI durante tres días. El caso 3, femenino de 19 años, 20 semanas de gestación, presentó hospitalización prolongada, disnea, persistencia de la fiebre, poliartritis grave persistente y rash, taquicardia, disnea y serositis. Admitida en UCI durante 10 días. La paciente no presentó complicaciones obstétricas. Todas las pacientes egresaron en buenas condiciones clínicas (65).

Los criterios de hospitalización de VCHIK en gestantes, además de los signos de alarma cuando están presentes, incluyen: enfermedad de base descompensada, domicilio lejano, y último mes de embarazo o fecha cercana a su finalización. Si la gestante no se hospitaliza, la sugerencia es realizar control regular en 24 a 48 horas. Es importante descartar dengue y otras arbovirosis, realizar control de plaquetas, especialmente al desaparecer la fiebre (66). La infección perinatal se presenta especialmente en la etapa perinatal, cuando la gestante presenta la enfermedad en los últimos cinco a seis antes de la culminación del embarazo, los estudios han mostrado que la transmisión vertical hasta un 48,7 %, los recién nacidos expresan síntomas alrededor de un 50 %, la enfermedad puede ser grave en el recién nacido, pudiendo presentar fiebre, rash, irritabilidad, encefalopatía e incapacidad persistente (67).

En general la mortalidad causada por el VCHIK es muy baja, excepto en pacientes con enfermedad atípica, en algunos casos la mortalidad puede llegar a 10 % y se incrementa con la edad (62,63,65).

En la Figura 2 podemos observar rash máculo papular en un recién nacido con chikungunya congénita, cuya madre presentó la enfermedad en fecha cercana a la culminación del embarazo.

El tratamiento de fiebre chikungunya no complicada se basa en el uso de analgésicos para mitigar el dolor, preferiblemente con acción antipirética para reducir la fiebre. Similar al



Figura 2. Rash Máculo papular en recién nacido con fiebre chikungunya congénita. Hospital Central de Maracay. Estado Aragua. Venezuela. Año 2014. Cortesía de Rafael Navas, con autorización.

dengue el uso de ácido acetilsalicílico está contraindicado (62-67).

En enfermedad grave y/o complicada el tratamiento se realizará en conjunto con un equipo multidisciplinario. En la fase crónica de la enfermedad en casos seleccionados, se han utilizado varias aproximaciones de tratamiento incluyendo esteroides. En esta etapa el cuidado por el reumatólogo y fisiatra es fundamental en la mitigación del dolor y rehabilitación de los pacientes (62-67).

Zika y embarazo

El período de incubación desde la infección hasta el inicio de la enfermedad por el virus Zika (VZIK) es de unos días a 2 semanas. El virus se transmite principalmente por el mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, potencialmente por sangre, adicionalmente las rutas de transmisión vertical y sexual son de gran importancia para la salud sexual y reproductiva (68,69).

Los principales síntomas de la enfermedad incluyen: fiebre de bajo grado ($<38,5^{\circ}\text{C}$), artritis/artralgias y en algunas ocasiones inflamación de las articulaciones, principalmente en las pequeñas articulaciones de las manos y pies, erupción maculo-papular que a menudo se extiende desde la cara al cuerpo, conjuntivitis no purulenta bilateral, no observada en todos los pacientes, síntomas inespecíficos generales como mialgia, astenia y cefalea. La mayoría de los casos de infección por VZIK son asintomáticos, por cada persona

sintomática hay 4 casos asintomáticos. Más de 80 % de los casos de VZIK son asintomáticos. La enfermedad en las embarazadas es similar a su contraparte no embarazada (69,70).

La falta de signos y síntomas de la infección por el virus del Zika no implica necesariamente protección contra posibles complicaciones, como la microcefalia en los fetos y el síndrome de Guillain - Barré en los adultos. En un estudio realizado en Estados Unidos el año 2016 (enero-septiembre), entre las mujeres con evidencia de laboratorio de infección por el virus del Zika, no hubo diferencia en la prevalencia de defectos de nacimiento en recién nacidos entre madres asintomáticas o sintomáticas (71). La enfermedad comparte características clínicas con el dengue y la chikungunya, pero los síntomas son menos graves, a diferencia del dengue las manifestaciones hemorrágicas están prácticamente ausentes (72). Se han descrito manifestaciones cardiovasculares, como arritmias, miocarditis, entre otras (73).

El VZIK se ha relacionado con defectos de nacimiento clínicos graves, en particular la microcefalia. Se ha demostrado que la infección por ZIKV de las células madre neurales fetales humanas produce la inhibición de la vía de señalización esencial para el desarrollo del cerebro, lo que conduce a una neurogénesis defectuosa y una activación aberrante de la autofagia. El VZIK presenta tropismo de células progenitoras neurales, en el cerebro embrionario o embrionario/fetal detiene el crecimiento, proliferación, migración y diferenciación de las células neuronales, con graves consecuencias para el neurodesarrollo (74). La transmisión vertical se ha asociado con el aborto espontáneo y la muerte fetal intrauterina, y también con malformaciones congénitas en los recién nacidos, incluida, entre otras, la microcefalia.

El síndrome de zika congénito (SZC), es uno de los efectos más temidos en los recién nacidos que han sido expuestos al virus zika intra-útero, numerosos estudios han mostrado la asociación de la enfermedad materna con este síndrome, durante la epidemia que afectó a las Américas durante los años 2015-2016. El SZC se presenta especialmente en el primer trimestre del embarazo y en menor proporción en los otros trimestres (75,76).

Entre las manifestaciones del SZC están la microcefalia (definida como circunferencia cefálica menor a dos desviaciones estándar), lisencefalia con o sin atrofia cerebral, calcificaciones cerebrales, hidranencefalia, hidropesía fetal, hipoplasia cerebelosa y ventriculomegalia, manchas pigmentarias focales en la retina, pigmentación macular, atrofia coriorretiniana, hipoplasia del nervio óptico, pérdida del reflejo foveal, artrogriposis, pie equino varo, displasia congénita de cadera y anomalías genitales. Algunas de estas anomalías cerebrales condicionan a alteraciones auditivas y/o visuales, trastornos del neurodesarrollo y aprendizaje o síndrome convulsivo (75,76).

En Venezuela no existen datos oficiales al respecto, un estudio realizado por Marín y col. (76), en el HUC, informó la evolución de 28 pacientes, cuyas madres fueron sospechosas de haber presentado zika durante la gestación, el diagnóstico fue confirmado en 32,2 % de las madres, 39,3 % de las madres presentaron clínica sugestiva y 8 no presentaron síntomas. Prevalció el sexo femenino con 53,6 %, el 60,7 % de los pacientes presentaron microcefalia.

Se observaron malformaciones esqueléticas artrogriposis, pie equino varo, afecciones oculares. Un 28 % de los expuestos no se observaron malformaciones. Los autores señalan que otros diagnósticos causantes de microcefalia como CMV, rubeola y toxoplasmosis no pudieron ser realizados en todos los pacientes (76).

En relación con el diagnóstico, el ARN del VZIK se detecta en el suero desde aproximadamente 2 días antes hasta cinco a siete días después del inicio de la enfermedad, sin embargo, la detección del ácido nucleico del VZIK puede prolongarse en embarazadas. El ARN del VZIK también se puede detectar en otros fluidos corporales (sangre total, orina, saliva, líquido amniótico, semen y leche materna), algunos informes sugieren que el ARN viral se puede encontrar en niveles más altos o durante más tiempo en algunos casos en estos especímenes (71,72). El diagnóstico se realiza principalmente por biología molecular, RT-PCR en la etapa febril durante los primeros cuatro a cinco días de la enfermedad, se han desarrollado plataformas para el diagnóstico diferencial de zika, chikungunya y dengue (77).

Los anticuerpos IgM dirigidos contra el

VZIK generalmente se desarrollan durante la primera semana de la enfermedad, la serología puede dar resultados falsos positivos con otros flavivirus como el dengue. Consideraciones sobre otros métodos diagnósticos en relación con la neutralización en placa y cultivo, son similares al dengue (56).

El tratamiento es sintomático; para disminuir la fiebre, el malestar general y las artralgias, el paracetamol es la droga de elección. La prevención del zika, similar a enfermedades transmitidas por mosquitos, se basa en las medidas de salud pública en el control de los vectores, uso de mosquiteros y de repelentes permitidos en el embarazo. La transmisión por vía sexual dada la presencia del virus en el semen, puede suceder al tener sexo vaginal, anal y oral, y/o al compartir juguetes sexuales, incluso en portadores asintomáticos (69,70,78).

El VZIK puede transmitirse por vía sexual incluso entre parejas estables (78). La transmisión sexual exige intervenciones profilácticas específicas, incluido el uso de condones masculinos o femeninos, especialmente entre parejas en situación de riesgo y que planifican un embarazo. Para que sean efectivos, los condones deben usarse en todo momento cada vez que tenga sexo vaginal, anal, y oral, debiendo evitar el uso de juguetes sexuales.

Enfermedad de Chagas y embarazo

El *Trypanosoma cruzi* es el agente causante de la ECh, la transmisión del *T. cruzi* ocurre por la picadura de triatominos en el ambiente natural, este patógeno también se transmite de manera congénita, o por transfusiones de sangre, donación de órganos, accidentes de laboratorio e ingestión oral (79). En los últimos años, la ECh ha surgido como un problema de salud importante en países endémicos y no endémicos (79,80). A nivel mundial más de 2 millones de mujeres en edad fértil se estima que están infectadas con *T. cruzi*, y entre el 1 % y el 10 % de los recién nacidos nacen infectados (80).

En relación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la mayoría de las embarazadas presentan la forma crónica y por ende son asintomáticas. La forma aguda es poco frecuente, excepto en la forma oral, donde los pacientes

son sometidos a una alta carga del *T. cruzi*. La fase aguda de la ECh, ocurre durante las primeras semanas después de la infección, suele ser subclínica y no diagnosticada, ya que los pacientes están asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general, hepatoesplenomegalia. En esta etapa, también puede ocurrir manifestaciones cardíacas como arritmia, insuficiencia cardíaca y derrame pleural (81,82).

La presencia de las mismas es indicativa de un peor pronóstico. La fase aguda la enfermedad, puede ser confundida inicialmente con el dengue, sin embargo, la persistencia de la fiebre más allá de siete días, obliga al médico a investigar otras causas de fiebre asociada a ET, como malaria, ECh, leptospirosis, fiebre tifoidea, entre otros diagnósticos (81-83).

En la infección natural puede observarse el signo de Romaña, debido a la picadura del triatomino, en la zona peri orbitaria, la cual ocurre, usualmente durante la noche (Figura 3).

La fase crónica de la enfermedad de Chagas tiene 2 formas: indeterminada y determinada. La forma indeterminada ocurre después de la fase aguda y puede durar décadas o toda la vida sin síntomas, puede progresar a la forma determinada, que incluye el desarrollo de miocardiopatía, enfermedad digestiva o cardio digestiva (82,83).



Figura 3. Signo de Romaña en paciente femenina, 12 horas después de picadura de triatomino. Hospital Universitario de Caracas. Año 2018. Cortesía de Ana Carvajal y Génesis Bravo, con autorización.

La descripción de las manifestaciones clínicas por ECh aguda en las embarazadas es limitada, en Venezuela, Noya y col. (83) reportaron un brote de Chagas agudo por transmisión oral, incluyendo un caso de transmisión vertical en una mujer con 24 semanas de gestación, el cual terminó en muerte fetal.

La transmisión vertical de la ECh, se produce especialmente cuando las gestantes se infectan en forma aguda y / o presentan una infección reactivada. Igualmente, las embarazadas en tratamiento inmunosupresor o infectadas con el VIH, transmiten la infección al recién nacido con mayor frecuencia, es conocido que ambas situaciones pueden reactivar la enfermedad. En la forma crónica de la enfermedad la transmisión vertical es considerablemente menor. La vía transplacentaria hematogena es la única posibilidad de transmisión prenatal o perinatal, otras vías de transmisión son poco probables. La transmisión por leche materna es excepcional (84-86).

El diagnóstico de la ECh es complejo, usualmente requiere que sean positivas dos pruebas diagnósticas. En la fase aguda o en reactivación de la enfermedad, el *T. cruzi*, puede ser observado en frotis de sangre periférica, o en otros tejidos como líquido pericárdico o líquido cefalorraquídeo. Otros métodos utilizados para el diagnóstico son la detección de IgG e IgM por ELISA, RT-PCR, hemaglutinación o inmunofluorescencia, histología, microscopía electrónica (87,88).

El diagnóstico y el tratamiento de pacientes con infección aguda de Chagas o la forma crónica indeterminada pueden disminuir el riesgo de miocardiopatía, transmisión vertical y muerte (89,90).

Para el manejo de los casos, diagnóstico y tratamiento se requiere de personal experto en esta enfermedad. Hay muy pocas drogas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, tradicionalmente se ha usado el benznidazol a 5-7 mg/kg de peso corporal, en dos dosis por vía oral, durante 30-90 días, actúa alterando la nitrorreducción del parásito, ADN, lípidos y proteínas, con efecto tripanocida; Nifurtimox a 8-10 mg/kg de peso corporal, en 2-3 dosis vía oral, durante 90-120 días, el mecanismo de acción tripanocida está relacionado con la generación de

productos de la reducción de oxígeno, el *T. cruzi* es deficiente en mecanismos de detoxificación, lo que lo hace susceptible al estrés oxidativo (89,90).

Ambos fármacos están contraindicados por la Organización Mundial de la Salud durante el embarazo, dado efecto teratogénico y mutagénico en estudios en animales, con ausencia de estudios en humanos. Se ha descrito baja tasa de curación parasitológica en fase crónica (menor a 30 %), por lo que el riesgo-beneficio no está justificado durante la gestación (91).

El tamizaje para investigar *T. cruzi* en toda embarazada residente en zonas de prevalencia de Chagas es mandatorio, el estudio del recién nacido de madres seropositivas al parásito, con el consiguiente seguimiento y realización de pruebas diagnósticas para el descarte de la enfermedad es fundamental, el tratamiento durante el primer año de vida se correlaciona con la curación de la enfermedad casi en el 100 % de los casos (88-91).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las arbovirosis como dengue, zika y chikungunya es muy importante, estas entidades pueden afectar a las embarazadas en grado variable de grave y complicaciones, por ello los profesionales que se encargan de su cuidado han de estar sensibilizados y familiarizados con los síntomas y signos de dichas entidades (2,66,69,81,82). Si bien es cierto que algunos síntomas predominan en alguna de estas enfermedades, en la práctica puede resultar difícil diferenciarlas, especialmente si hay circulación simultánea de los virus que las causan. Por otro lado, puede haber coinfección de estas entidades con otros agentes patógenos, incluyendo el SARS-CoV-2 (8,72,73,77), lo cual complica, aún más, el diagnóstico.

El dengue es endémico en nuestro país, de modo que siempre debe estar presente en la aproximación inicial en una embarazada que presente fiebre, erupción, mialgias y/o artralgias. Por supuesto, el panorama es bastante complejo, en vista de que otros virus como el CMV, rubeola y Epstein- Barr, entre otros, pueden cursar con fiebre, erupción y manifestaciones musculoesqueléticas. La malaria por *P. vivax* puede cursar con plaquetopenia y ser diagnosticadas

inicialmente como dengue, aunque puede haber coinfección con ambas patologías (2).

Desde el punto de vista clínico la sintomatología de estas enfermedades se puede solapar haciendo difícil el diagnóstico entre ellas, por lo que es necesario contar con métodos diagnósticos específicos para confirmar el diagnóstico, o si existe una coinfección. Por otro lado, las cinco enfermedades que hemos considerado en ese escrito pueden tener diferentes grados de afectación en la madre, el feto y el recién nacido (Cuadro 1), lo cual enfatiza aún más, la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial en estas entidades (2).

CONCLUSIONES

Cuadro 1

Diagnóstico diferencial entre dengue, chikungunya, zika, malaria y ECh (2, 59, 62, 66, 69, 77, 81-83)

Características	Dengue	Chikungunya	Zika	Malaria	Enfermedad de Chagas
Gravedad de la enfermedad en la embarazada	Puede ser grave	Puede ser grave (formas atípicas)	80 % asintomática 20 % síntomas leves.	Puede ser grave	Chagas agudo: grave Chagas crónico: asintomático
Evolución adversa del embarazo.)	Si	Si	Si	Si	Si
Transmisión en el recién nacido (RN)	En el periparto/ infrecuente	En el periparto/ 48-50 % ó menos	Principalmente en todos los trimestres, pero es mayor en el primero.	Malaria congénita (infrecuente)	Agudo: Crónico.
Malformaciones congénitas	No descritas	No descritas	Síndrome de zika congénita	No	No
Abortos /óbito fetal/mortinato	Si	Si	Si	Si	Si
Transmisión por lactancia materna	Ha sido documentada, pero es excepcional	No	No	No	Posible en la fase aguda (rara)
Lactancia materna permitida	Si	Si	Si	Si	Si

En base a la evidencia se puede concluir que las ET y la gestación son un desafío epidemiológico y clínico que amerita un esfuerzo mancomunado e integrado por el equipo de salud perinatal y la gerencia de salud encargada del desarrollo de los programas dedicados a su investigación, vigilancia epidemiológica, prevención, diagnóstico y tratamiento. Los cambios fisiológicos del embarazo afectan

el curso de las diferentes ET, de igual forma, pueden alterar de forma grave la salud del binomio madre-feto. Existen esfuerzos loables, aunque limitados en nuestro medio, que nos permiten mantener en la formación profesional los avances del conocimiento sobre el cuidado de dichas entidades, así como tener herramientas que garanticen la calidad de atención y cuidado requeridos.

El deber ser en el tiempo por venir es no descuidar la investigación clínica y epidemiológica de las ET, en tiempos de pandemia por la COVID-19, más allá de la potencial coinfección, bajar la guardia puede traer consecuencias nefastas en las cifras de morbimortalidad materno fetal a corto, mediano y largo plazo.

Se recomienda realizar estudios clínicos y epidemiológicos de las ET en el embarazo, enfocada en determinar, al menos *a priori*, la incidencia de ET durante el embarazo y su impacto sobre los resultados perinatales en Venezuela, así como la efectividad de las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento, implementadas en la atención dispensada al binomio madre-feto. El progreso en la calidad y cantidad de la evidencia disponible es un paso necesario en el camino a disponer de capacitación clínica y epidemiológica que mejore la respuesta del equipo de salud perinatal.

REFERENCIAS

- Romero I, Amador C, Padilla C, Benítez L. Riesgos maternos, reproductivos y perinatales de las enfermedades tropicales: Dengue. *Rev Avances en Salud*. 2020;4(1):41-49.
- Carvajal A, Hernández M, Ortiz A, Puche D, Pérez J, Larrázabal N, et al. Consenso de infecciones en embarazadas. *Bol Venez Infectol*. 2014;25(2):69-119.
- Morao A, Flores G, Escudero P, Cabrera C, Alcázar B, Zúñiga K. Complicaciones materno-fetales en la malaria gestacional. *Rev Latin Perinat*. 2016;19(2):107-112.
- Cuadros T. El cambio climático y sus implicaciones en la salud humana. *Ius Inkarrri*. 2018;6:329-342.
- Karnad D, Richards G, Sampaio G, Amin P; Council of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Tropical Diseases in the ICU: A syndromic approach to diagnosis and treatment. *J Crit Care*. 2018;46:119-126.
- Wilder A, Lindsay S, Scott T, Eong E, Gubler D, Das P. The Lancet Commission on dengue and other Aedes-transmitted viral diseases. *Lancet*. 2020;395(10241):1890-1891.
- Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet Lond Engl*. 2019;393:350-633.
- Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica. Arbovirosis en el contexto de COVID-19. Washington (DC): OPS [Internet]; 2021 [actualizado 02 de julio de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/90898/download?token=aDoIdhoj>.
- Vouga M, Chiu Y, Pomar L, de Meyer S, Masmejan S, Genton B, et al. Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: Pre- and post-travel advice and clinical management. *J Travel Med*. 2019;26(8):taz077.
- Souquett M. Venezuela suma más de 4 000 casos de dengue en 2021. Caracas: Efecto Cocuyo [Internet]; 2021 [actualizado 26 de agosto de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://efectococuyo.com/salud/dengue-venezuela-pandemia-2021/>.
- Oficina de Naciones Unidas para la Coordinación de Asuntos Humanitarios. Venezuela -junio-julio 2021. Informe de situación. Caracas: OCHA [Internet]; 2021 [actualizado 12 de noviembre de 2020; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://reports.unocha.org/es/country/venezuela-bolivarian-republic-of/card/2W0a2shhf/>.
- Oficina de Naciones Unidas para la Coordinación de Asuntos Humanitarios. Venezuela -junio-julio 2021. Informe de situación. Caracas: OCHA [Internet]; 2021 [actualizado 13 de septiembre de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://reports.unocha.org/es/country/venezuela-bolivarian-republic-of/card/4nANPbkK6o/>.
- Organización Panamericana de la Salud. Indicadores Básicos. Washington (DC): OPS [Internet]; 2021 [actualizado 20 de septiembre de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://opendata.paho.org/es/indicadores-basicos/tablero-de-los-indicadores-basicos>.
- Vozdeamerica.com [Internet]. Se dispara mortalidad por malaria en Venezuela. Washington (DC): VOA; 2021 [actualizado 21 de mayo de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.vozdeamerica.com/a/episode_se-dispara-mortalidad-por-malaria-en-venezuela-316386/6040046.html.
- World Health Organization. World Malaria Report 2020. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2020 [consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/9789240015791-double-page-view.pdf?sfvrsn=2c24349d_10.

16. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad de Chagas. Washington (DC): OPS [Internet]; 2021 [consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>.
17. Organización Panamericana de la Salud. Día Mundial de la Enfermedad de Chagas 2021. Washington (DC): OPS [Internet]; 2021 [consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/2021-03/2021-cde-dia-mundial-chagas-nota-conceptual_0.pdf.
18. Carvajal A, Oletta J, Peña S, Godoy O, Walter C, Barreto A, et al. Todo lo que usted debe saber sobre la enfermedad de Chagas. Caracas: Alianza Venezolana por la Salud [Internet]; 2021 [actualizado 08 de junio de 2019; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1_KXYr1I3YZ1SNBrLzfFRdLPRbxt1xNbA/view.
19. Servicio Autónomo Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldón". Guía para el Diagnóstico, Atención y Manejo Clínico de la Enfermedad de Chagas en Venezuela. Caracas: SVMi [Internet]; 2014 [actualizado 19 de febrero de 2015; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://svmi.web.ve/wh/documentos/Guia_Chagas_2015.pdf.
20. Carrasco H. Situación del Chagas en Caracas. Caracas: UCV [Internet]; 2019 [actualizado 08 de junio de 2019; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.ucv.ve/atencion_chagas#:~:text=Estas%20cifras%20tambi%C3%A9n%20son%20alarmantes,Barinas%2C%20a%20causa%20de%20sus.
21. Mendoza D, Quintero A, Alarcón de Noya B, Díaz Z, Mauriello L, Colmenares C, et al. Toxoplasmosis y Enfermedad de Chagas: seroprevalencia y factores de riesgo en embarazadas del HUC. *Bol Venez Infectol*. 2020;31(1):29-36.
22. Mendoza I, Mendoza B I, Morr I, Finizola V, González K. Comité de Cardiología Tropical de la Sociedad Venezolana de Cardiología. Día mundial de la Enfermedad de Chagas el 14 de abril. Caracas: Sociedad Venezolana de Cardiología [Internet]; 2021 [actualizado 10 de abril de 2021; consultado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://svcardiologia.org/es/informacion/notas/537-dia-chagas.html>.
23. Cabrera C, Uzcategui O. Muerte materna: causas médicas, sociales y políticas públicas. *Tiempo y Espacio*. 2020;38(74):273-323.
24. Faria N, Da Silva R, Kraemer M, Souza R, Sequetin M, Hill S, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016;352: 345-349.
25. Moreira W, Goncalves J, Lugo C, Gómez J. Hallazgos en neurosonografía fetal y transfontanelar en pacientes afectados durante la gestación por el virus Zika: Reporte de casos. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017;77(3):225-232.
26. Conroy AL, McDonald CR, Kain KC. Review Malaria in pregnancy: Diagnosing infection and identifying fetal risk. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(11):1331-1342.
27. Cutts JC, Agius PA, Zaw Lin, Powell R, Moore K, Draper B, et al. Pregnancy-specific malarial immunity and risk of malaria in pregnancy and adverse birth outcomes: A systematic review. *BMC Med*. 2020;18(1):b14.
28. Nosten F, Ter Kuile F, Maelankirri L, Decludt B, White NJ. Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Trans-R Soc Trop Med Hyg*. 1991;85(4):424-429.
29. Moore KA, Simpson JA, Scoullar MJL, McGready R, Fowkes FJI. Quantification of the association between malaria in pregnancy and stillbirth: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1101-e1112.
30. Wumba RD, Zanga J, Aloni MN, Mbanzulu K, Kahindo A, Mandina MN, et al. Interactions between malaria and HIV infections in pregnant women: A first report of the magnitude, clinical and laboratory features, and predictive factors in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *Malar J*. 2015;14:82.
31. Grillet ME, Moreno JE, Hernández-Villena JV, Vincenti-González MF, Noya O, Tami A, et al. Malaria in Southern Venezuela: The hottest hotspot in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(1):e0008211.
32. Gomez E, Lopez E, Aché A. Malaria y embarazo: Parroquia San Isidro, municipio Sifontes, estado Bolívar, Venezuela, años 2005-2006. *Invest Clín*. 2009;50(4):455-464.
33. Cabrera C. Muerte materna: Aspectos médicos, sociales y políticas públicas [Tesis Doctoral]. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 2019.
34. Quijada Nava B E, Boulanger Luna J M. Malaria en el embarazo: diagnóstico, evolución y tratamiento [Trabajo Especial de Grado]. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 2018.
35. Romero M, Leiba E, Carrión-Nessi FS, Freitas-De Nobrega DC, Kaid-Bay S, Gamardo ÁF, et al. Malaria in pregnancy complications in Southern Venezuela. *Malar J*. 2021;20(1):186.
36. Villegas L, Sandoval M, Carvajal A, Hernández N, Orihuela R, Rivera M, et al. Consenso de Malaria. Puerto Ordaz: Sociedad Venezolana de Infectología [Internet]; 2006 [consultado 09 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.svinfectologia.org/images/stories/Consenso%20malaria006.pdf>.
37. Tangpukdee N, Duangdee C, Wilairatana P, Krudsood S. Malaria diagnosis: A brief review. *Korean J*

- Parasitol. 2009;47(2):93-102.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria Diagnosis. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2021 [consultado 02 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/diagnosis.html.
 39. Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in endemic settings. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(5):399-407.
 40. Pacheco C, Moreno J, Herrera F. Molecular Detection and Species Determination of Malaria Parasites, Venezuela. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(2):355-357.
 41. Pillay E, Khodajji S, Bezuidenhout BC, Litshie M, Coetzer TL. Evaluation of automated malaria diagnosis using the Sysmex XN-30 analyser in a clinical setting. *Malar J.* 2019;18(1):15.
 42. Omer SA, Idress HE, Adam I, Abdelrahim M, Noureldein AN, Abdelrazig AM, et al. Placental malaria and its effect on pregnancy outcomes in Sudanese women from Blue Nile State. *Malar J.* 2017;16(1):374.
 43. Ayres Pereira M, Mandel Clausen T, Pehrson C, Mao Y, Resende M, Daugaard M, et al. Placental Sequestration of Plasmodium falciparum Malaria Parasites Is Mediated by the Interaction Between VAR2CSA and Chondroitin Sulfate A on Syndecan-1. *PLoS Pathog.* 2016;12(8):e1005831.
 44. Uneke CJ. Impact of placental Plasmodium falciparum malaria on pregnancy and perinatal outcome in Sub-Saharan Africa. Part III: Placental malaria, maternal health, and public health. *Yale J Biol Med.* 2008(81): 1-7.
 45. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Programa nacional de eliminación de la malaria. Pautas de tratamiento para la malaria. Caracas: MPPS [Internet]; 2017 [consultado 01 de octubre de 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34490/9789806678057_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 46. Kovacs SD, Rijken MJ, Stergachis A. Treating severe malaria in pregnancy: A review of the evidence. *Drug Saf.* 2015;38(2):165-181.
 47. Al Khaja KAJ, Sequeira RP. Drug treatment and prevention of malaria in pregnancy: A critical review of the guidelines. *Malar J.* 2021;20(1):62.
 48. Blasco B, Leroy D, Fidock DA. Antimalarial drug resistance: linking Plasmodium falciparum parasite biology to the clinic. *Nat Med.* 2017;23(8):917-928.
 49. Ocan M, Akena D, Nsobya S, Kanya MR, Senono R, Kinengyere AA, Obuku EA. Persistence of chloroquine resistance alleles in malaria-endemic countries: a systematic review of burden and risk factors. *Malar J.* 2019;18(1):76.
 50. Rubio E. El tratamiento de la malaria [Trabajo Fin de Grado]. Madrid, España: Universidad Complutense; 2017.
 51. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. Washington (DC): OPS [Internet]; 2015 [consultado 09 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232>
 52. Htun TP, Xiong Z, Pang J. Clinical signs and symptoms associated with WHO severe dengue classification: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):1116-1128.
 53. Harapan H, Ryan M, Yohan B, Abidin RS, Nainu F, Rakib A, et al. Covid-19 and dengue: Double punches for dengue-endemic countries in Asia. *Rev Med Virol.* 2021;31(2):e2161.
 54. Machado CR, Machado ES, Rohloff RD, Azevedo M, Campos DP, De Oliveira RB, et al. Is pregnancy associated with severe dengue?. A review of data from the Rio de Janeiro surveillance information system. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2217.
 55. Pouliot S, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek K, Breart G, et al. Maternal Dengue and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(2):107-118.
 56. Sharp TM, Fischer M, Muñoz-Jordán JL, Paz-Bailey G, Staples JE, Gregory CJ, et al. Dengue and Zika Virus Diagnostic Testing for Patients with a Clinically Compatible Illness and Risk for Infection with Both Viruses. *MMWR Recomm Rep.* 2019;68(1):1-10.
 57. Pabbaraju K, Wong S, Gill K, Fonseca K, Tipples GA, Tellier R. Simultaneous detection of Zika, Chikungunya and Dengue viruses by a multiplex real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol.* 2016;83:66-71.
 58. Lai SC, Huang YY, Shu PY, Chang SF, Hsieh PS, Wey JJ, et al. Development of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Rapid Detection of Dengue Virus (DENV) NS1 and Differentiation of DENV Serotypes during Early Infection. *J Clin Microbiol.* 2019;57(7):e00221-19.
 59. Medina F, Medina JF, Colón C, Vergne E, Santiago GA, Muñoz-Jordán JL. Dengue virus: isolation, propagation, quantification, and storage. *Curr Protoc Microbiol.* 2012;27:15D.2.1-15D.2.24.
 60. Carvajal A. Fiebre Chikungunya. *Med Interna (Caracas).* Fiebre Chikungunya. 2013;29(4):198-210.
 61. Organización Panamericana de la Salud. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Washington (DC): OPS [Internet]; 2011 [consultado 09 de octubre de 2021]. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/CHIKV_Spanish.p.
 62. Torres JR, Leopoldo Córdova G, Castro JS, Rodríguez L, Saravia V, Arvelaez J, et al. Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere:

- A Venezuelan experience. *IDCases*. 2014;2(1):6-10.
63. Fritel X, Rollot O, Gérardin P, Gaüzère B, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya Virus Infection during Pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(3):418-425.
 64. Carvajal A, Monsalve L, Figueredo A, Villarroel E, Salazar A, Pacheco C, et al. Enfermedad parecida a Chikungunya en 12 embarazadas del Hospital Universitario de Caracas (HUC) Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2016;124(4):316-321.
 65. Carvajal A, Gómez S, Monsalve L, Caraballo L, Agüero A, Strauss R, et al. Atypical Chikungunya during pregnancy: Report of the Venezuela final Experience. *GJPHM*. 2017;6(3):1-8.
 66. Salam N, Mustafa S, Hafiz A, Chaudhary AA, Deeba F, Parveen S. Global prevalence, and distribution of coinfection of malaria, dengue and chikungunya: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18(1):710.
 67. Gérardin G, 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 Réunion. *PLoS Med*. 2008;5(3):e60.
 68. Duarte G, Miranda AE, Bermudez XPD, Saraceni V, Martinez-Espinosa FE. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: Zika virus infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54(Suppl 1):e2020609.
 69. Carvajal A, Peña S, Oletta López J F. Infección por el virus Zika: arbovirosis emergente en las Américas. *Med Interna (Caracas)*. 2015;31(1):8-15.
 70. Carvajal A. Infección por el virus Zika y embarazo. *Med Interna (Caracas)*. 2015;31(1):167-176.
 71. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA*. 2017;317(1):59-68.
 72. Fong IW. Chikungunya Virus and Zika Virus Expansion: An Imitation of Dengue Virus. *Emerging Zoonoses*. 2017:101-130.
 73. Mendoza I, Morr I, Meza Y, Martinez N, Torres J, Nahir Y, et al. Arbovirus, Miocarditis e Insuficiencia Cardíaca. *Tribuna del investigador*. 2018;19(1):97-108.
 74. Liang Q, Luo Z, Zeng J, Chen W, Foo SS, Lee SA, et al. Zika Virus NS4A and NS4B Proteins Dereglulate Akt-mTOR Signaling in Human Fetal Neural Stem Cells to Inhibit Neurogenesis and Induce Autophagy. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):663-671.
 75. Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, Barros WB, Neves LM, Brasil P, Wakimoto MD. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(12):e0242367.
 76. Marín I, Anny G, Sánchez, Reyes M, García J, Torrealba R, et al. Síndrome congénito asociado a virus Zika. *Bol Venez Infectol*. 2019;30(1):65-72.
 77. Costa J, Ferreira EC, Santos C. COVID-19, Chikungunya, Dengue and Zika Diseases: An Analytical Platform Based on MALDI-TOF MS, IR Spectroscopy and RT-qPCR for Accurate Diagnosis and Accelerate Epidemics Control. *Microorganisms*. 2021 30;9(4):708.
 78. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. El virus del Zika. Transmisión sexual y prevención. Atlanta (GA); 2021[consultado 28 de noviembre de 2021]. Disponible en:<https://www.cdc.gov/zika/es/prevention/sexual-transmission-prevention.html>
 79. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas Disease in the United States: A Public Health Approach. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1): e00023-19.
 80. Oliveira I, Torrico F, Muñoz J, Gascon J. Review Congenital transmission of Chagas disease: A clinical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(8):945-956.
 81. Pinto AY, Valente SA, Valente Vda C. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(6):454-460.
 82. Alarcón de Noya B, Veas J, Ruiz-Guevara R, Martín A, Rojas C, Machado I, et al. Evaluación clínica y de laboratorio de pacientes hospitalizados durante el primer brote urbano de enfermedad de Chagas de transmisión oral en Venezuela. *Rev Patol Trop*. 2013;42:177-186.
 83. Noya BA, Pérez-Chacón G, Díaz-Bello Z, Dickson S, Muñoz-Calderón A, et al. Description of an oral Chagas disease outbreak in Venezuela, including a vertically transmitted case. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(8):569-571.
 84. Scapellato PG, Bottaro EG, Rodríguez-Brieschke MT. Mother-child transmission of Chagas disease: Could coinfection with human immunodeficiency virus increase the risk? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(2):107-109.
 85. Cevallos AM, Hernández R. Review Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission. *Biomed Res Int*. 2014;2014:401864.
 86. Rios L, Campos EE, Menon R, Zago MP, Garg NJ. Epidemiology and pathogenesis of maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi* and a case for vaccine development against congenital Chagas disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(3):165591.
 87. Balouz V, Agüero F, Buscaglia CA. Chagas Disease Diagnostic Applications: Present Knowledge and Future Steps. *Adv Parasitol*. 2017;97:1-45.

ENFERMEDADES TROPICALES Y EMBARAZO

88. Rossi Spadafora MS, Céspedes G, Romero S, Fuentes I, Boada-Sucre AA, Cañavate C, et al. *Trypanosoma cruzi* necrotizing meningoencephalitis in a Venezuelan HIV⁺-AIDS patient: Pathological diagnosis confirmed by PCR using formalin-fixed- and paraffin-embedded tissues. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2014;2014:124795.
89. Francisco AF, Jayawardhana S, Olmo F, Lewis MD, Wilkinson SR, Taylor MC, et al. Challenges in Chagas Disease Drug Development. *Molecules*. 2020;25(12):2799.
90. Carlier Y, Altchek J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):e0007694.
91. Unidad de Infecciones Perinatales, Servicio de Medicina Materno-Fetal, Hospital Clínic de Barcelona. Enfermedad de Chagas y Gestación. Barcelona, España: Hospital Clínic de Barcelona [Internet]; 2014 [consultado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/chagas%20y%20gestaci%C3%B3n.pdf>.