

Dengue perinatal: Reporte de caso

Perinatal Dengue: A case Report

Ramiro Manzano Núñez MD^a, James Alejandro Zapata MD^b,
Herney A. García-Perdomo MD, MSc, EdD, PhD^c, Diego A. Gomez MD^c,
Mónica A. Solís Velasco MD^c

^aCentro de Investigaciones Clínicas - Fundación Valle del Lili

^bUniversidad Libre, Cali, Colombia

^cUniversidad del Valle, Cali, Colombia

Recibido el 6 de octubre de 2016; aceptado el 13 de abril de 2017

Resumen

Introducción: El dengue perinatal es una patología de la que poco se sabe, los reportes disponibles describen riesgo de resultados perinatales adversos. **Objetivo:** Reportar un caso de dengue perinatal, como diagnóstico diferencial de sepsis neonatal, que debe tenerse en cuenta en zonas endémicas. **Caso clínico:** Recién nacido de una mujer de 23 años quien a las 36 semanas de gestación presentó cuadro de dengue con antígeno Non-Structural Protein 1 (NS1) positivo y anticuerpos anti-dengue negativos. Al sexto día de enfermedad dio a luz a un recién nacido sano, quien, al segundo día de vida, presentó fiebre sin otros hallazgos patológicos al examen físico, asociado a trombocitopenia severa (17.900 plaquetas/uL) y aumento de la proteína C reactiva, antígeno viral NS1 positivo e inmunoglobulina G (IgG) anti dengue positiva. Fue manejado con antibióticoterapia con ampicilina y gentamicina por protocolo de la institución para sepsis neonatal probable. El neonato mostró mejoría clínica, con estabilidad hemodinámica y aumento significativo de plaquetas, siendo dado de alta. **Conclusiones:** El dengue en el embarazo trae consigo el riesgo de resultados perinatales adversos, particularmente bajo peso al nacer y parto pre-término. Los hijos de madres diagnosticadas con dengue al final del embarazo deberían ser observados estrechamente con realización de hemograma seriado en los primeros días de vida, debido al riesgo de transmisión vertical.

Palabras clave:

Dengue,
virus dengue,
Trasmisión vertical
Antígeno Non-
Structural Protein I

Abstract

Introduction: Few reports are available about perinatal dengue, with controversial results in regards the risk of perinatal outcome. **Objective:** To report a case of perinatal dengue as a differential diagnosis with neonatal sepsis, which must be considered in endemic areas. **Clinical case:** Male newborn of a 23 year-old female, who presented a Non-Structural Protein 1 (NS1) antigen positive to dengue at 36 weeks of gestation and negative anti-dengue antibodies. At day six of the illness a healthy newborn

Keywords:

Dengue;
Dengue virus;
Vertical transmission
Non-Structural Protein
I Antigen

Correspondencia:
Ramiro Manzano Núñez MD
ramiro.manzano@correounivalle.edu.co

was born. On the second day of life the neonate presented fever with no other pathological findings on the physical exam, associated with severe thrombocytopenia (17,900 platelets/uL), increased C-reactive protein, a positive NS1 antigen, and positive anti-dengue immunoglobulin G (IgG). He was treated with ampicillin and gentamicin according the Institution protocol of neonatal sepsis. The newborn showed clinical improvement, with hemodynamic stability and significant increase of platelets, receiving the medical discharge. **Conclusions:** Dengue in pregnancy produces the risk of adverse perinatal outcomes, particularly low birth weight and preterm delivery. Children of mothers diagnosed with dengue at the end of pregnancy should be observed closely with serial hemograms during child's first days of life, due to the high risk of vertical transmission.

Introducción

El dengue es una enfermedad causada por el virus del Dengue (DENV), miembro de la familia Flaviviridae. Cuenta con 4 serotipos diferentes (DENV 1-4) y es transmitido a los humanos principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*. Es un problema de salud pública global¹. Se encuentra en zonas rurales y urbanas y se estima que 3.900 millones de personas están a riesgo de ser infectadas en un aproximado de 128 países¹.

La incidencia es más alta en niños y adolescentes², no obstante, también se presenta en adultos y embarazadas; por lo que la transmisión materno-fetal, aunque infrecuente, debe tenerse en cuenta³.

La aparición de dengue en el embarazo se ha reportado en la literatura desde 1958. En Latinoamérica existen pocas descripciones acerca de esta condición. El primer reporte fue hecho en 1981 en Cuba, cuando en 52 mujeres con enfermedad por dengue se observaron 4 casos de recién nacidos con inmunoglobulina M (IgM) positiva⁴.

En el año de 1994 Figueredo y cols.⁵ describieron 10 casos de dengue materno al final del embarazo en los que se confirmó la presencia de IgG en sangre neonatal. Se concluyó que hubo transferencia de anticuerpos al feto a través de la placenta, sin anomalías fetales.

Un estudio retrospectivo realizado en la Guayana Francesa confirmó en el 3% de los recién nacidos la transmisión materno-fetal del virus pocos días después del parto, y, encontró que el 40% de las mujeres con diagnóstico de dengue tuvieron parto pretérmino⁶.

En el año 2003 Restrepo y cols.⁷ realizaron un estudio de cohortes prospectivo en Colombia, en el que se incluyeron 39 gestantes con dengue y 39 sin dengue con el objetivo de determinar los efectos adversos del virus en el embarazo y el recién nacido. Se encontró que en el grupo de mujeres expuestas al virus hubo mayor riesgo de manifestaciones hemorrágicas, sin desenlaces negativos significativos para los neonatos.

Algunos estudios han demostrado que la infección por dengue en el embarazo aumenta los resultados adversos en el recién nacido^{8,9,10,11}. Revisiones sistemáticas de la literatura han asociado la infección de las gestan-

tes por dengue a parto pre-término, bajo peso al nacer y muerte fetal y perinatal^{8,12}. Por otro lado, se describe que la mayoría de casos de infección por dengue no presentan efectos deletéreos en el embarazo¹³. Sin embargo, las consecuencias de la infección por dengue en las madres y sus fetos no se pueden afirmar con certeza debido al limitado número de estudios comparativos.

Los casos reportados en la literatura muestran la importancia de sospechar la enfermedad en las embarazadas, pues a pesar de que el riesgo de transmisión vertical es bajo¹⁴, la prevalencia de la infección congénita podría generar una demanda importante de los servicios de salud en las zonas endémicas de la enfermedad.

En el neonato tiene un amplio espectro de presentación, desde una infección asintomática¹⁵, pasando por un cuadro de fiebre, exantema y trombocitopenia^{4,16}, hasta llegar a causar un síndrome de choque por dengue¹⁷, hemorragia cerebral y muerte.

El diagnóstico en el período perinatal se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio. De contar con disponibilidad, se puede confirmar con RT-PCR para el virus o por la presencia de anticuerpos en los neonatos. El tratamiento al igual que en otras edades se basa en adecuado soporte, manejo de líquidos y control de las complicaciones¹⁶.

El objetivo del presente artículo es reportar un caso de dengue perinatal, como diagnóstico diferencial de sepsis neonatal, que debe tenerse en cuenta en zonas endémicas.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, hijo de una mujer de 23 años de edad en su tercera gestación, con antecedente de 2 abortos por causa desconocida. A las 36 semanas de gestación su madre consultó al servicio de urgencias obstétricas por un cuadro clínico de fiebre y malestar general asociado a epistaxis. Al examen físico se encontró un exantema eritematoso generalizado sin signos evidentes de sangrado, sin alteración en sus signos vitales, ni otros hallazgos patológicos. Los exámenes de sangre maternos en las primeras 24 h mostraron

trombocitopenia, antígeno viral NS1 (Non-Structural Protein 1) positivo y anticuerpos anti-dengue negativos. La madre se hospitalizó para su observación.

Al sexto día de enfermedad (tercero afebril) y teniendo 37 semanas de gestación, inició trabajo de parto. Se obtuvo neonato de sexo masculino con APGAR 8 de 10 al minuto, peso 3.040 g, talla 49 cm, perímetro cefálico 33 cm. El recién nacido no presentó alteraciones en su adaptación neonatal y permaneció las primeras 24 h de vida junto a su madre.

En su segundo día de vida, el neonato presentó temperatura axilar de 38,5 °C con demás signos vitales en rangos de normalidad y sin otros hallazgos patológicos al examen físico. Los exámenes de control mostraron descenso de plaquetas y aumento de la proteína C reactiva. Por antecedente materno de síndrome febril se hospitalizó en la unidad de cuidados intermedios neonatales, se inició tratamiento antibiótico con ampicilina y gentamicina por protocolo de la institución para sepsis neonatal probable, se continuó lactancia materna y se adicionaron líquidos endovenosos para mantener un adecuado soporte.

En su tercer día de vida el neonato presentaba buen estado general, sin nuevos picos febriles, con adecuados parámetros hemodinámicos, ligero descenso de plaquetas y con pruebas para dengue que reportaron antígeno NS1 positivo e inmunoglobulina G (IgG) anti dengue positiva. En su quinto día de vida presentó trombocitopenia severa (17.900 plaquetas/uL) (figura 1) por lo que se inició monitorización estrecha.

En el día séptimo de vida se suspendió el tratamiento antibiótico tras completar lo sugerido por el protocolo de la institución, al igual que los fluidos endovenosos y se continuó lactancia materna exclusiva. El neonato mostró mejoría clínica con tolerancia a la vía oral, estabilidad hemodinámica y un aumento significativo de plaquetas. En el día 11 de vida fue dado de alta.

Discusión

Actualmente existe una creciente preocupación por los casos de dengue en las mujeres gestantes debido al mayor riesgo de complicaciones en esta población y a los posibles resultados perinatales adversos por la transmisión vertical.

Hasta el momento no se conoce el mecanismo por medio del cual la infección materna impacta el resultado fetal. Sin embargo, se han postulado tres mecanismos de enfermedad que estarían implicados en las repercusiones fetales: 1) la diseminación hematogena secundaria a la infección materna, dando lugar a la transmisión a través de la placenta; 2) la viremia que aumenta el riesgo de transmisión del virus debido al intercambio de sangre durante el parto y 3) la presen-

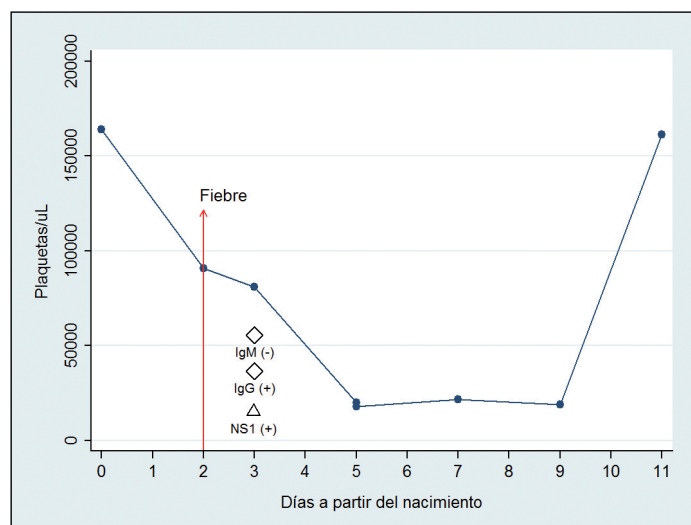


Figura 1. Representación esquemática de la tendencia en los paraclínicos del neonato. Cada punto (unido por la línea azul) representa el valor de plaquetas diario del neonato. En el segundo día desarrolló fiebre. En el tercer día tuvo seropositividad para dengue.

cia de dengue grave en la madre, que directamente altera la función placentaria afectando al feto sin que este tenga infección viral real¹⁶.

Se sabe que la infección por dengue causa la activación de una respuesta inmunológica caracterizada por la producción aumentada de citoquinas pro-inflamatorias como interleukinas^{4,12} y factor de necrosis tumoral alfa^{18,19}; estas citoquinas actúan a nivel uterino, estimulando la producción de proteínas activadoras del útero que a su vez desencadenan el inicio de las contracciones uterinas, terminando en el inicio del trabajo de parto^{15,20}. Adicionalmente, la trombocitopenia y la extravasación de líquidos causados por el dengue pueden llevar a injuria de la circulación placentaria e hipoxia, con consecuencias para el feto como la restricción del crecimiento y la muerte fetal²¹.

Se ha planteado que el riesgo de transmisión vertical podría ser mayor en madres que se encuentran cerca del término, con enfermedad sintomática o de mayor severidad y con infecciones concomitantes^{9,14}. En los casos más severos de infección, la posibilidad de transmitir la infección al feto es más alta debido al daño endotelial y al consecuente aumento de la permeabilidad vascular que permiten el paso del virus a través de la placenta^{9,19}. En el caso reportado la madre se presentó cerca del término y durante la fase febril de la enfermedad, lo que pudo haber favorecido la transmisión.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad en el recién nacido y el lactante pueden ser variables y esto dificulta la predicción del desenlace que tendrá cada paciente. La carga de los casos más severos de la enfermedad cae sobre los lactantes²². En estos es común en-

contrar valores de plaquetas y hematocrito más bajos que en pre-escolares y casi el 51% de ellos tendrá niveles de plaquetas por debajo de 80.000 mm^3 ²³. Por esta razón, se ha recomendado la observación intrahospitalaria hasta la primera semana de vida de los neonatos hijos de madres con dengue debido al alto porcentaje de ingresos durante el parto¹⁶.

Britez y cols.¹⁶ reportaron una serie de casos de 10 neonatos que desarrollaron la enfermedad, hijos de madres diagnosticadas con dengue en el parto. Todos los recién nacidos presentaron fiebre y el 90% presentaron trombocitopenia moderada a severa. El antígeno NS1 fue positivo en nueve casos y la IgM en cuatro. En promedio, los síntomas iniciaron en el sexto día de nacimiento. En el caso presentado hubo antígeno NS1 positivo y la trombocitopenia se presentó en el quinto día de enfermedad.

Adicionalmente, se ha reportado que las manifestaciones hemorrágicas de la enfermedad son más frecuentes en lactantes²⁴ y que los casos de mayor severidad se presentan entre los 4-7 meses de edad, etapa en la que hay mayor riesgo de convulsiones y daño hepático^{22,25}. En el caso reportado, el recién nacido presentó trombocitopenia severa pero no tuvo manifestaciones hemorrágicas y el cuadro fue autolimitado.

El grado de severidad de la enfermedad podría explicarse siguiendo la hipótesis de Guzmán y Halstead²⁶. En esta se describe que la enfermedad severa en neonatos y lactantes con infección primaria, se produce por un fenómeno conocido como la potenciación dependiente de anticuerpos (ADE: antibody-dependent enhancement) de monocitos y macrófagos que son infectados a través de sus receptores Fc por los complejos inmunes que se forman entre el DENV y anticuerpos no neutralizantes. Esta infección suprime la respuesta inmune innata, facilita la infección intracelular y aumenta la respuesta de citoquinas y quimioquinas, impulsando la enfermedad e incrementando el riesgo de síndrome de shock por dengue²⁶.

Se han identificado al menos 135 arbovirus causan enfermedad en humanos²⁷. De éstos, los virus del Zika (ZIKV) y Chikungunya (CHIKV) han tomado gran relevancia por su rápida propagación y por el mayor riesgo de causar complicaciones severas neonatales y fetales principalmente microcefalia²⁸.

Los síntomas de las tres infecciones (Dengue, ZIKV y CHIKV) son similares. El diagnóstico en los primeros días de vida es complejo debido a que el cuadro clínico se puede confundir con otras causas de sepsis neonatal. Calvo y cols.²⁹ reportaron 8 casos de pacientes pediátricos con sospecha diagnóstica de dengue o Chikungunya con el objetivo de comparar el diagnóstico presunto basado en los hallazgos clínicos con el diagnóstico diferencial hecho mediante pruebas de laboratorio. En esta serie se incluyeron 8 casos, 7 de los cuales eran neo-

natos. Todos los pacientes tuvieron diagnóstico confirmado de infección por dengue, chikungunya o infección simultánea. Los síntomas más comunes fueron la erupción cutánea, la hipoactividad y la hiporexia y no hubo signos específicos que permitieran hacer un diagnóstico diferencial entre las infecciones.

Para establecer el diagnóstico en las madres y neonatos se deben tener en cuenta el comportamiento del virus y la respuesta inmunológica a la enfermedad. Durante la fase virémica, que va hasta los 3-5 días de enfermedad, se pueden aislar el virus y sus antígenos en sangre (ej.: glicoproteína NS1). En la infección primaria los anticuerpos IgM aparecen en los días 3-5 de enfermedad, alcanzando su pico en la segunda semana y siendo indetectables 2-3 meses después de la infección; la IgG es detectable al final de la primera semana y desde ahí empieza a incrementar. Por el contrario, en la infección secundaria, los anticuerpos IgG pueden ser identificados incluso desde la fase aguda; mientras que los niveles de IgM se encuentran más bajos que en la infección primaria, incrementando el número de falsos negativos²⁶.

La seroconversión de IgM o IgG es la prueba serológica estándar para confirmar la infección; la detección del genoma o antígenos virales también confirman el diagnóstico, especialmente en el período de ventana que ocurre antes del tercer día de enfermedad, cuando la IgM es negativa²⁶. En nuestro reporte de caso, el diagnóstico de la embarazada y del neonato se confirmó por la detección del antígeno NS1 en el primer y tercer día de enfermedad, respectivamente.

Se asume que el recién nacido cursó con una primoinfección por dengue, lo que indica que la IgG en su sangre es de origen materno, sin embargo, la infección se confirma porque la presencia del antígeno en sangre es un reflejo de la replicación y viabilidad viral en el paciente pediátrico.

La principal preocupación cuando un neonato se presenta con fiebre al segundo día de vida, es la sepsis neonatal. Dentro de las causas de sepsis temprana se encuentran *S. agalactiae* y *E. coli*, que se adquieren por contaminación del líquido amniótico o por exposición al tracto genital de la madre durante el parto^{30,31}. En este caso, el paciente recibió manejo antibiótico empírico siguiendo estas sospechas, sin embargo, nunca se aisló en sangre ninguno de los agentes etiológicos mencionados.

El recién nacido presentó elevación de la PCR. Es importante mencionar que la PCR en el período neonatal es un marcador con alta sensibilidad, pero con muy baja especificidad para diagnosticar una infección bacteriana severa³². Esta también podría elevarse en cualquier otra condición no infecciosa que involucre una respuesta inflamatoria incrementada³³.

Otros diagnósticos para un neonato con fiebre,

incluyen infecciones sistémicas bacterianas (ej.: sífilis congénita), virales (ej.: virus del herpes simple, enterovirus, citomegalovirus, influenza y virus respiratorio sincitial), parasíticas (ej.: malaria y toxoplasmosis) y fúngicas (ej.: candidiasis)³⁴. Sin embargo, muchas de estas enfermedades tienen presentaciones clínicas típicas que nuestro paciente no presentaba.

Uno de los enfoques para prevenir la infección por dengue es el control del vector que lo transmite. En el caso de dengue congénito, el objetivo principal sería evitar la infección materna, utilizando las mismas herramientas que en la población general. Esto incluye erradicar los posibles criaderos evitando tener agua estancada y usando insecticidas para disminuir la población del *A. aegypti*, entre otros²⁶.

Conclusión

En el caso presentado la infección fue autolimitada y no hubo desenlaces materno-fetales graves. Sin embargo, la infección materna por dengue podría tener mayor riesgo de resultados perinatales adversos, en especial parto pretérmino y bajo peso al nacer, por lo que en zonas de alta endemicidad de dengue, la enfermedad debe ser sospechada en madres que se presenten con síndrome febril y sintomatología compatible. En caso de diagnosticarse dengue en la madre y dado el riesgo de transmisión congénita, los hijos de madres con dengue al final del embarazo deberían ser estre-

chamente observados, realizando hemograma seriado en los primeros días de vida.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Eduardo López por su tutoría y recomendaciones para la construcción de este manuscrito.

Referencias

- World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Spec Program Res Train Trop Dis. 2009;147.
- San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: A worrisome reality. Am J Trop Med Hyg. 2010;82(1):128-35.
- Basurko CC, Carles G, Youssef M, Guindi WEL. Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;147(1):29-32.
- Salgado DM, Rodríguez JA, Lozano LDP, Zabaleta TE. Dengue perinatal: revisión de la literatura a propósito de un caso. Biomédica. 2012;33:14-21.
- Figueiredo L, Carlucci RH, Duarte G. Estudo Prospectivo com lactentes cujas maes tiveram dengue durante a gravidez. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1994;36(5):417-21.
- Carles G, Talarmin A, Peneau C, Bertsch M. [Dengue fever and pregnancy. A study of 38 cases in french Guiana]. J Gynecol Obs Biol Reprod. 2000;29(8):758-62.
- Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez JL, Ramírez RE, Ospina M. Dengue y embarazo en Antioquia, Colombia. Rev Fac Nac Salud Pública. 2004;22(1):7-14.
- Pouliot SH, Xiong X, Harville E, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. Obstet Gynecol Surv. 2010;65(2):107-18.
- Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Deerojnawong J, Innis BL. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. Clin Infect Dis. 1994;18(2):248-9.
- Fernández R, Rodríguez T, Borbonet F, Vázquez S, Guzmán MG, Kouri G. [Study of the relationship dengue-pregnancy in a group of cuban-mothers]. Rev Cubana Med Trop. 1994;46(2):76-8.
- Perret C, Chanthavanich P, Pengsaa K, et al. Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers. J Infect. 2005;51(4):287-93.
- Paixão ES, Teixeira MG, Costa M da CN, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2011;16(7):857-65.
- Phongsamart W, Yoksan S, Vanaprapa N, Choekhaibulkit K. Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(6):500-4.
- Sirinavin S, Nuntarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yoksarn S. Vertical Dengue Infection. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(11):1042-7.
- Ribeiro CF, Lopes VGS, Brasil P, Coelho J, Muniz AG, Nogueira RMR. Perinatal transmission of dengue: a report of 7 cases. J Pediatr. 2013;163(5):1514-6.
- Britez S, Mir R, Lacarrubba J, Mendieta E, Cespedes E, Genes L. Vertical transmission of dengue: review of

- a case series. *Pediatría (Asuncion)*. 2014;41(1):25-31.
17. Choudhry SP, Gupta RK, Jai K. Dengue shock syndrome in new born - a case series. *Indian Pediatr*. 2004;41(4):397-9.
 18. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007;370(9599):1644-52.
 19. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue virus pathogenesis: An integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):564-81.
 20. Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol* 2016;79(1):50-7.
 21. Andersen A-MN, Vastrup P, Wohlfahrt J, Andersen PK, Olsen J, Melbye M. Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study. *Lancet*. 2016;360(9345):1552-6.
 22. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, et al. Dengue Hemorrhagic Fever in Infants: Research Opportunities Ignored. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(12):1474-9.
 23. Kabilan L, Balasubramanian S, Keshava SM, et al. Dengue Disease Spectrum among Infants in the 2001 Dengue Epidemic in Chennai, Tamil Nadu, India. *J Clin Microbiol. American Society for Microbiology* 2003; 41(8):3919-21.
 24. Witayathawornwong P. Dengue hemorrhagic fever in infancy at petchabun hospital, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32(3):481-7.
 25. Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in infants: An overview. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59(2):119-30.
 26. Guzmán MG, Halstead SB, Artsob H, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Publ Gr*. 2010;8.
 27. Mayer SV, Tesh RB, Vasilakis N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. *Acta Trop* 2017;166:155-63.
 28. Castellanos JE, Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ, et al. Zika, Dengue and Chikungunya Co-Infection in a Pregnant Woman from Colombia. *Int J Infect Dis*. 2016;51:135-8.
 29. Calvo EP, Coronel-Ruiz C, Velazco S, Velandia-Romero M, Castellanos JE. Diagnóstico diferencial de dengue y chikungunya en pacientes pediátricos. *Biomédica* 2016;36(Supl 2):35-43.
 30. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(5):479-87.
 31. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.
 32. Malik A, Hui CPS, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(6):511-6.
 33. Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of Serial C-Reactive Protein Responses in Neonatal Infection and Other Disorders. *Pediatrics*. 1993;92(3): 431-5.
 34. Nizet V, Klein JO. Chapter 6-Bacterial Sepsis and Meningitis BT- Infectious Diseases of the Fetus and Newborn (Seventh Edition). In Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. p. 222-75. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416064008000067>.