

La fiebre de Chikungunya en el período neonatal

Chikungunya fever in the neonatal period

Hernando Baquero-Latorre¹

Resumen

La fiebre de Chikungunya es una enfermedad tropical desatendida en muchos países por su relativa baja letalidad. Esta enfermedad es causada por el virus de Chikungunya (VCHIK), transmitido por artrópodos pertenecientes al género Alphavirus de la familia Togaviridae. Este virus se transmite a los humanos a través de la picadura de mosquitos Aedes infectados (Aedes aegypti, Aedes albopictus).

Generalmente la enfermedad por VCHIK se manifiesta como una artritis autolimitada, excepto en personas inmunocomprometidas y en recién nacidos, en los que se puede manifestar como una enfermedad grave.

La transmisión de infecciones de la madre al niño se puede dar in útero (congénita) alrededor del periodo del parto (perinatal) o de manera posnatal a través de la leche materna. La infección materna se disemina al embrión y al feto por infección ascendente desde la vagina, vía cuello uterino hasta llegar al líquido amniótico o vía hematogena secundaria a viremia, parasitemia o bacteremia.

La vía hematogena de infección fetal es más común durante episodios de viremia materna como los que se presentan durante la infección por VCHIK. La transmisión perinatal del VCHIK es un evento poco frecuente que ocurre en los brotes masivos de infección cuando el riesgo de viremia en mujeres embarazadas cercanas al término se convierte en no despreciable. En estas pacientes, la infección neonatal se presenta con una probabilidad de ocurrencia del 50 %, y se expresa en el recién nacido principalmente como postración y encefalopatía.

Palabras clave: Chikungunya, recién nacido, neonatal, placenta, perinatal.

Abstract

Chikungunya Fever is a tropical disease unattended in many countries due to its low mortality rate. The disease is caused by the chikungunya virus (VCHIK), which is a virus that belongs to the Alphavirus genus of the Togaviridae, the family of a number of viruses that are mostly transmitted by arthropods. Aedes aegypti and Aedes albopictus are the vectors responsible for human transmission by the bite of infected mosquitoes.

VCHIK disease usually shows as a self-limited arthritis, except for immunocompromised patients and newborns, in such cases it can be a serious disease.

Fecha de recepción: 11 de junio de 2015
Fecha de aceptación: 19 de noviembre de 2015

¹ Coordinador Postgrado Neonatología, Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia).

Correspondencia: Hernando Baquero Latorre. Universidad del Norte, Decanatura de Salud. Km 5, antigua vía Puerto Colombia (Atlántico). hbaquero@uninorte.edu.co

Maternal-fetus transmission can be during pregnancy in uterus (congenital), at the time of delivery (perinatal) or through lactation (postnatal). Maternal infection spreads to the embryo and fetus by ascended infection from the vagina and cervix to amniotic fluid and blood due to viremia, parasitemia or bacteremia.

Fetal hematogenous infection is common during maternal viremia periods when there is a VCHIK infection. Mother to child perinatal VCHIK infection is an unusual event that only occurs during massive outbreak infections, when the risk of infection in pregnant women close to delivery is important. In this type of patients, 50 % of neonates develop infection; illness clinical signs include mainly prostration and encephalopathy.

Keywords: Chikungunya, newborn, neonatal, placenta, perinatal.

HISTORIA

La fiebre de Chikungunya es una enfermedad tropical desatendida en muchos países por su relativa baja letalidad [1].

El primer caso de transmisión del VCHIK de una madre a su hijo fue reportado durante la epidemia en la Isla Reunión en 2005. Robillard et al. [2] presentaron 84 mujeres embarazadas durante la epidemia (junio de 2005 a enero de 2006), en la cuales en el 88 % de los casos (74 pacientes) la infección se produjo alejada del momento del nacimiento y los recién nacidos estuvieron asintomáticos para la enfermedad en el período neonatal. Las diez pacientes restantes tuvieron fiebre y viremia en el momento del parto; los recién nacidos de ellas presentaron sintomatología de compromiso sistémico (cuatro con meningoencefalitis y tres con coagulación intravascular) y requirieron hospitalización en unidad de cuidados intensivos neonatales, incluso con intubación y ventilación asistida. No hubo mortalidad en este grupo de pacientes; en un caso se presentó una hemorragia intracerebral severa secundaria a trombocitopenia. Todos los casos fueron confirmados con pruebas serológicas específicas o con reacción en cadena de la polimerasa (PCR). A partir de este reporte se iniciaron estudios para investigar la frecuencia de transmisión, el tiempo del

embarazo en que ocurría y las consecuencias fetales y neonatales de las mismas.

Touret et al. [3] reportaron en 2006 los tres primeros casos de transmisión materno-fetal del VCHIK antes de las 16 semanas de gestación. Las infecciones maternas ocurrieron en semanas 12 y 4 días, 15 y 5 días, y 15; las tres fueron confirmadas por resultados positivos para IgM específica anti-CHIKV. En las tres pacientes se produjo muerte fetal después de la infección materna, y en el momento en que estas ocurrieron la PCR en tiempo real (RT) fue negativa en las muestras de sangre materna. Se hizo amniocentesis en los tres casos y la PCR - RT mostró genoma viral en el líquido amniótico de los tres fetos, y en las placentas y cerebros de dos de ellos. Los estudios post mortem no encontraron malformaciones.

En Colombia, durante la epidemia de 2014 Baquero et al. reportaron en prensa los primeros tres casos de enfermedad en recién nacidos; en dos de ellos se pudo demostrar transmisión vertical [4]. Villamil-Gómez publicaron posteriormente una serie de casos en el período neonatal durante la misma epidemia [5].

Fisiopatología

El genoma del VCHIK consta de una sola cadena de ARN que codifica cuatro proteínas no estructurales que participan en la replicación

del virus y la patogénesis y cinco proteínas estructurales que componen el virión. El VCHIK se subdivide en tres genotipos con base en análisis filogenéticos. Estos genotipos son de Asia, Este / Central / sur de África (ECSA) y África Occidental según las secuencias del gen de una proteína de la envoltura (E1) [6].

La fisiopatología y los determinantes de gravedad de la infección por VCHIK en la transmisión madre hijo no son del todo conocidos.

Couderc et al. [7] desarrollaron un modelo animal de la infección por VCHIK; reportaron que los ratones adultos de tipo salvaje eran resistentes a la infección por VCHIK, mientras que sus recién nacidos eran susceptibles y la gravedad de la enfermedad neonatal dependía de la edad gestacional en la que fueron inoculadas sus madres.

El VCHIK y otros *Alfavirus* tienen la capacidad de activar la síntesis de Interferones tipo 1 (IFN-1) y modificar las respuestas a ellos por parte de sus receptores [8]. Estos autores también mostraron que los ratones adultos con defectos parciales en la vía del IFN-1 (IFN- α/β R^{+/-}) o totales (IFN- α/β R^{-/-}) desarrollaron una infección moderada y severa respectivamente.

La transmisión materno-fetal de VCHIK en ratones embarazadas (IFN- α/β R^{-/-}) infectadas con VCHIK-21 [9] por vía intradérmica entre el día 16 a 18 de gestación fue estudiada por Couderc et al. [7]. Los animales fueron sacrificados al segundo día postinoculación; se midieron en ellos los títulos virales en suero materno, placentas y fetos. La carga viral en el suero materno fue elevada, mientras que en la placenta era al menos 2 veces menor; en los fetos, los títulos fueron negativos para infección. En las placentas no se logró observar VCHIK por pruebas de inmunohistoquímica (datos no publicados).

La no permeabilidad de la barrera placentaria al VCHIK se confirmó *in vitro*, por la observación de que la línea celular humana sincitiotrofoblástica BeWo [10] es refractaria a la infección.

Toda la información disponible parece mostrarnos que el tejido placentario no es un “objetivo principal” en la infección por el VCHIK. Basados en lo anterior, los autores concluyen que los títulos virales que puedan ser detectados en las placentas correspondan a una contaminación con la sangre materna. La gran mayoría de casos de transmisión vertical de VCHIK se produce cuando la viremia se presenta en los días alrededor del parto; período en el cual la sangre materna puede ponerse en contacto con la sangre fetal, especialmente una vez aparecen las contracciones uterinas, que como se sabe, inducen rupturas fisiológicas a la barrera placentaria [11].

Los estudios epidemiológicos no apoyan la contaminación neonatal durante el paso por el tracto genital, por lo que la operación cesárea no tendría ningún efecto protector en la transmisión de la infección de madre a hijo [12].

En ratones con infección leve, después de una fase de replicación viral en el hígado, el VCHIK va principalmente al músculo, a las articulaciones y a los fibroblastos de tejidos conectivos; tropismo celular y tisular similar al observado en las muestras de biopsia de seres humanos infectados por VCHIK. En caso de infecciones graves, el VCHIK también se disemina a otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, en el que se dirige específicamente a los plexos coroideos y a las leptomeninges. El tropismo celular del VCHIK por los tejidos periféricos

de los recién nacidos infectados es similar al observado en los ratones adultos, excepto por que en los primeros se observó una miositis necrótica grave con necrosis de miofibrillas e inflamación manifestada por la infiltración de linfocitos, monocitos y macrófagos.

Las bases moleculares para este tropismo aún se desconocen, pero puede combinar interacciones entre el virus y las células y tejidos específicos del huésped, así como una capacidad intrínseca relativamente menor de este tipo de células para controlar la infección VCHIK.

Lo anterior muestra que en contraste con otras infecciones virales agudas en las que los síntomas reflejan predominantemente la respuesta inmune sistémica (por ejemplo, Influenza), los síntomas clásicos de la enfermedad por VCHIK reflejan estrechamente el tropismo celular del agente.

En los modelos animales, la gravedad de la infección por VCHIK depende fundamentalmente de dos factores del huésped: la edad y la funcionalidad de la vía de los IFN-1. En los animales recién nacidos con alteraciones graves en la vía de los IFN-1, la enfermedad es particularmente más severa, demostrada por cargas virales muchos más altas y diseminación de la infección a SNC. Datos similares se han reportado en humanos [13]; si bien las razones por las cuales el periodo neonatal y las alteraciones de la vía de los IFN-1 favorecen la infección severa por VCHIK, pueden sobreponerse factores específicos del recién nacido como la proporción relativa de fibroblastos en el tejido, la tasa de división celular, la madurez y eficacia del sistema inmune los colocan por sí mismos en un grupo con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave [14].

Es crítico ahora una mejor comprensión de la fisiopatología de la infección por el VCHIK y el desarrollo subsiguiente de estrategias terapéuticas de cara a la posible globalización de la epidemia actual [15].

EPIDEMIOLOGÍA

En la literatura mundial, la gran mayoría de datos de infección por VCHIK en recién nacidos proviene de los reportes realizados a partir de la epidemia de 2005 - 2006 en la Isla Reunión de la costa de África [11, 16 -18].

Gérardin et al. reportan que durante 22 meses (marzo de 2005 a diciembre de 2006) nacieron 7629 neonatos viables de 7504 mujeres embarazadas; el 9,0 % de ellas (678) estuvieron infectadas entre la concepción y la semana antes del parto documentada por PCR - RT o IgM específica positiva. Veintidós madres se infectaron entre los días 7 y 3 antes del parto y 39 en el período comprendido entre dos días antes o dos días después del parto (61 pacientes - 0,8 %). A excepción de tres muertes fetales tempranas que se asociaron con infecciones por el VCHIK, la transmisión vertical solo se encontró en 19 recién nacidos cuyas madres se habían infectado con el virus durante el período periparto (dos días antes o dos días después), para una tasa de transmisión vertical intraparto del 48,7% [11].

En la serie de Gérardin et al., el 10% de todos los recién nacidos fueron expuestos (739/7629); el porcentaje de transmisión de madre a hijo fue del 2,5 % (19/739) y la prevalencia general de infección vertical después de la semana 22 de gestación de 0,25 % (19 / 7629). Ninguno de los recién nacidos enfermos presentaba signos de picaduras de mosquito; tampoco hubo infección de los recién nacidos concomitantemente

nacidos de madres sin infección. La ausencia de viremia neonatal detectable en el primer día de vida es consistente con la transmisión viral materno-fetal intraparto.

El nacimiento por cesárea de emergencia no impidió la transmisión de la enfermedad. Las mujeres que transmiten el virus a sus hijos tenían más virus en la placenta que aquellos que no transmita la infección.

Robillard et al. [2] en el Groupe Hospitalier Sud-Réunion reportaron 84 mujeres que habían presentado enfermedad por VCHIK durante el embarazo. En el 88 % de los casos (n = 74) los recién nacidos estuvieron asintomáticos para la enfermedad en el período neonatal; 10 recién nacidos presentaron la enfermedad y en todos los casos sus madres estuvieron afectadas por el VCHIK en los días alrededor del nacimiento.

Antes del brote de la isla La Reunión Jadhav [19] había reportado en 1965 un caso neonatal de infección por VCHIK. Se trataba de un niño de 19 días de edad que había contraído la enfermedad al ser picado por el vector.

CUADRO CLÍNICO

En las zonas donde el vector *Aedes* está presente, un paciente con artralgia y una enfermedad febril parecida al dengue sugiere fuertemente la presencia de un caso de infección por VCHIK [20].

La gran mayoría de recién nacidos afectados por transmisión desde la madre nacen asintomáticos, desarrollan la fiebre y las manifestaciones articulares en los primeros 3 a 7 días de vida. Si bien la evidencia es limitada, en los casos neonatales se estima que en el 78 % de los pacientes está presente la artralgia, y

en la mayoría de ellos esta se acompaña de edema articular distal y postración [5, 11]. El promedio de intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas en la madre y la aparición de síntomas en el recién nacido es de 5 días (rango de 4 a 7 días).

Los exantemas polimorfo rubeliforme o roseoliforme fueron los signos clínicos cutáneos más frecuentes, y recuerdan la alta frecuencia de manifestaciones en piel de las infecciones por *Arbovirus* en humanos [18, 21]. Reportes recientes describen hiperpigmentación facial (nariz de *brownie*) asociada a trombocitopenia en pacientes recién nacidos con infección por VCHIK [22, 23].

Es frecuente encontrar un conteo bajo de linfocitos en la infección neonatal por VCHIK (70 % de los casos), sin embargo, este hallazgo no está relacionado con la severidad de la enfermedad. La trombocitopenia se observa en el 89 % de los casos; su aparición e intensidad se asocia con la gravedad del cuadro clínico. A diferencia de la fiebre dengue, las manifestaciones hemorrágicas de la infección por VCHIK solo se presentan en el contexto clínico de una coagulación intravascular diseminada. Aun en los casos de sangrado gastrointestinal o cerebral, la infección neonatal severa por VCHIK tiene mejor pronóstico que el reportado para la fiebre dengue neonatal [24-26].

En la serie publicada por Gérardin et al. [11] se reportó compromiso de sistema nervioso central (SNC) en un tercio de los pacientes. Este compromiso se manifestó como edema cerebral masivo en las imágenes de resonancia magnética. Fisiopatológicamente, el edema puede ser la expresión del aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica sin daño directo del virus sobre el SNC. En los

casos descritos se encontró PCR-RT positiva, citoquímico de líquido cefalorraquídeo normal y ausencia de captación de gadolinio como medio de contraste. A pesar de lo anterior no se puede descartar un tropismo de virus por el SNC, como sucede con otros *Arbovirus*, incluidas especies de *Alphavirus*.

Las lesiones más comúnmente asociadas a la encefalopatía neonatal por VCHIK se localizan exclusivamente en la sustancia blanca, y consisten en áreas de restricción a la difusión reversible; patrón clásicamente asociado a isquemia transitoria con edema citotóxico, sin que esto implique muerte neuronal [27]. Estos hallazgos clínicos coinciden con los encontrados en los modelos animales, en los que la infección viral se detecta principalmente en los niveles meníngeos y ependimales en lugar del parénquima cerebral y no se detecta ninguna neuropatología viral asociada [7].

El pronóstico neurológico de la encefalopatía por VCHIK exhibe una amplia gama de posibles secuelas que van desde la ocular leve hasta la parálisis cerebral severa con grandes daños en la sustancia blanca, pasando por trastornos de comportamiento y deficiencias posturales. En la serie publicada por Gérardin et al., el 51 % de los niños recién nacidos infectados por VCHIK secundario a transmisión materno-fetal presentó algún tipo de retraso en el desarrollo neurológico. El análisis multivariado y la neuroradiología sugieren una fuerte asociación entre infección y secuelas [28].

La ausencia de seguimiento a largo plazo de un grueso grupo de recién nacidos infectados no permite todavía la evaluación con certeza de discapacidades a largo plazo asociadas a la infección neonatal por VCHIK, tales como trastornos cognitivos o de aprendizaje adicio-

nales a los que ya se han señalado en algunos reportes de controles a los 18 y 36 meses de edad [29].

Manifestaciones menos frecuentes, como la descamación generalizada, el eritema nasal, las lesiones vesículo-ampulosas, la apnea, el shock, la enfermedad miocárdica, enfermedad ocular (uveítis, retinitis) y hepatitis, deben ser consideradas en la evaluación de un recién nacido febril en una zona con casos de infección por VCHIK.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por VCHIK se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.

La detección en suero de ácido nucleico viral o de virus infeccioso es útil durante la fase de viremia inicial (inicio de los síntomas) y en los siguientes 5 a 10 días. En esta fase, la carga viral puede ser tan alta como $3,3 \times 10^9$ copias / ml, lo cual facilita su detección

Después de la fase inicial, el diagnóstico se basa principalmente en la detección de la respuesta inmune específica por métodos serológicos.

La Inmunoglobulina M (IgM) específica es detectable 2 a 3 días después de la aparición de los síntomas y persiste positiva por 3 a 12 meses [30, 31]. La Inmunoglobulina G (IgG) específica aparece unos pocos días después de la IgM y persiste por años.

Watanaveeradej et al. [32] reportan el comportamiento transplacentario de los anticuerpos contra el VCHIK en Tailandia. En la serie de 2000 mujeres embarazadas encontraron una seroprevalencia para la infección del 33,6 %;

los anticuerpos circulantes pueden proteger de la enfermedad a los hijos de estas mujeres al menos hasta los 9 meses; hecho que debe ser considerado para definir la edad óptima de vacunación cuando se disponga comercialmente de vacuna [33, 34].

TRATAMIENTO

Igual que en los niños mayores y en los adultos, no existe un tratamiento específico para la enfermedad por infección del VCHIK. El manejo debe estar focalizado en antipiréticos, analgésicos tipo acetaminofén [35].

Las diferentes complicaciones que puedan surgir durante la enfermedad neonatal deben ser manejadas con tratamientos específicos para ellas.

Los antivirales no han demostrado tener ninguna utilidad en cambiar el curso clínico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La transmisión materno-fetal del VCHIK es infrecuente a nivel poblacional; excepcionalmente esta sucede antes del período alrededor del parto, sin embargo, en las madres con viremia durante el parto, la posibilidad de infección fetal es cercana al 50 %, y en los recién nacidos que desarrollan la enfermedad esta se asocia con complicaciones graves.

No se recomienda la realización sistemática de operación cesárea en las madres infectadas para reducir el riesgo de transmisión viral. En ausencia de sufrimiento fetal parecería ser que retardar el nacimiento hasta que pase la viremia materna ayudaría a disminuir la tasa de infección neonatal.

Los recién nacidos de madres con infección por VCHIK en el momento del parto deben ser vigilados de manera estricta, buscando detectar signos precoces de enfermedad neonatal. A estos pacientes es recomendable observarlos por una semana con mediciones seriadas de glóbulos blancos y plaquetas. Tan pronto como sean sintomáticos y/o presenten linfopenia o trombocitopenia deben ser trasladados a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Como ya se ha demostrado para otros virus de transmisión materno-fetal, incluyendo el virus de la hepatitis B y el virus del Nilo Occidental, los recién nacidos expuestos neutralizan la infección.

El aumento dramático de la distribución mundial del vector del VCHIK se asocia a un incremento del riesgo de brotes globales en el futuro. Ante esta realidad, los organismos de salud pública gubernamentales y el personal de salud deben ser conscientes de la existencia de la transmisión materno-fetal del VCHIK y estar preparados para diagnosticar, tratar y seguir evaluando discapacidad de esta usualmente grave infección del período neonatal.

Conflicto de intereses: ninguno.

Financiación: Universidad del Norte.

REFERENCIAS

1. Rougeron V, Sam IC, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J Clin Virol* 2015 Mar;64:144-52. PubMed PMID: 25453326. eng. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.08.032
2. Robillard PY, Boumahni B, Gérardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I et al. [Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84

- pregnant women]. *Presse Med* 2006 May;35(5 Pt 1):785-8. PubMed PMID: 16710146. fre.
3. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y et al. [Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus]. *Presse Med* 2006 Nov;35(11 Pt 1):1656-8. PubMed PMID: 17086120. fre.
 4. Baquero H. En Barranquilla, 3 bebés infectados con Chikungunya durante gestación 2015. Disponible en: <http://www.caracol.com.co/noticias/regionales/en-barranquilla-3-bebes-infectados-con-chikungunya-durante-gestacion/20150205/nota/2619908.aspx>.
 5. Villamil-Gómez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, Gonzalez-Vergara A, Molinares-Palacios T, Barrios-Corrales M et al. Congenital Chikungunya Virus Infection in Sincelejo, Colombia: A Case Series. *J Trop Pediatr* 2015 Aug. PubMed PMID: 26246086. ENG. DOI: 10.1093/tropej/fmv051
 6. Higgs S, Vanlandingham DL. Chikungunya: here today, where tomorrow? *Int Health* 2015 Jan;7(1):1-3. PubMed PMID: 25576501. eng. DOI: 10.1093/inthealth/ihu092
 7. Couderc T, Chrétien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M, Guivel-Benhassine F et al. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog* 2008 Feb;4(2):e29. PubMed PMID: 18282093. PMCID: PMC2242832. eng.
 8. Ryman KD, Klimstra WB, Nguyen KB, Biron CA, Johnston RE. Alpha/beta interferon protects adult mice from fatal Sindbis virus infection and is an important determinant of cell and tissue tropism. *J Virol* 2000 Apr;74(7):3366-78. PubMed PMID: 10708454. PMCID: PMC111838. eng.
 9. Schuffenecker I, Itean I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney MC et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* 2006 Jul;3(7):e263. PubMed PMID: 16700631. PMCID: PMC1463904. eng.
 10. Pattillo RA, Gey GO. The establishment of a cell line of human hormone-synthesizing trophoblastic cells in vitro. *Cancer Res* 1968 Jul;28(7):1231-6. PubMed PMID: 4299001. eng.
 11. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G et al. Multi-disciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med* 2008 Mar;5(3):e60. PubMed PMID: 18351797. PMCID: PMC2267812. eng.
 12. Dotters-Katz SK, Grace MR, Strauss RA, Chescheir N, Kuller JA. Chikungunya Fever: Obstetric Considerations on an Emerging Virus. *Obstet Gynecol Surv* 2015 Jul;70(7):453-7. DOI: 10.1097/OGX.000000000000184
 13. Laurent P, Le Roux K, Grivard P, Bertil G, Naze F, Picard M et al. Development of a sensitive real-time reverse transcriptase PCR assay with an internal control to detect and quantify chikungunya virus. *Clin Chem* 2007 Aug;53(8):1408-14. PubMed PMID: 17586592. eng.
 14. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007 May;7(5):379-90. PubMed PMID: 17457344. eng.
 15. Charrel RN, de Lamballerie X, Raoult D. Chikungunya outbreaks--the globalization of vectorborne diseases. *N Engl J Med* 2007 Feb;356(8):769-71. PubMed PMID: 17314335. eng.
 16. Staikowsky F, Le Roux K, Schuffenecker I, Laurent P, Grivard P, Develay A et al. Retrospective survey of Chikungunya disease in Réunion Island hospital staff. *Epidemiol Infect* 2008 Feb;136(2):196-206. PubMed PMID: 17433130. PMCID: PMC2870803. eng.
 17. Fritel X, Rollot O, Gerardin P, Gauzere BA, Bideault J, Lagarde L et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Réunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis* 2010 Mar;16(3):418-25. PubMed PMID: 20202416. PMCID: PMC3322036. eng. DOI: 10.3201/eid1603.091403

18. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Sep;26(9):811-5. PubMed PMID: 17721376. eng.
19. Jadhav M, Namboodripad M, Carman RH, Carey DE, Myers RM. Chikungunya disease in infants and children in Vellore: a report of clinical and haematological features of virologically proved cases. *Indian J Med Res* 1965 Aug;53(8):764-76. PubMed PMID: 5830895. eng.
20. Kennedy AC, Fleming J, Solomon L. Chikungunya viral arthropathy: a clinical description. *J Rheumatol* 1980 Mar-Apr;7(2):231-6. PubMed PMID: 7373626. eng.
21. Rehle TM. Classification, distribution and importance of arboviruses. *Trop Med Parasitol* 1989 Dec;40(4):391-5. PubMed PMID: 2696078. eng.
22. Kumar N, Gupta V, Thomas N. Brownie-nose: Hyperpigmentation in Neonatal Chikungunya. *Indian pediatrics* 2014;51(5):419- %@ 0019-6061.
23. Khandelwal K, Aara N, Ghiya BC, Bumb RA, Satoskar AR. Centro-facial pigmentation in asymptomatic congenital chikungunya viral infection. *J Paediatr Child Health* 2012 Jun;48(6):542-3. PubMed PMID: 22583142. eng. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2012.02484.x
24. Carles G, Peiffer H, Talarmin A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis* 1999 Mar;28(3):637-40. PubMed PMID: 10194092. eng.
25. Salgado DM, Rodríguez JA, Lozano LeP, Zabaleta TE. [Perinatal dengue]. *Biomedica* 2013 Sep;33 Supl 1:14-21. PubMed PMID: 24652245. spa.
26. Maroun SL, Marliere RC, Barcellus RC, Barbosa CN, Ramos JR, Moreira ME. Case report: vertical dengue infection. *J Pediatr (Rio J)* 2008 Nov-Dec;84(6):556-9. PubMed PMID: 18949127. eng | por.
27. Ali M, Safriel Y, Sohi J, Llave A, Weathers S. West Nile virus infection: MR imaging findings in the nervous system. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 Feb;26(2):289-97. PubMed PMID: 15709126. eng.
28. Gérardin P, Sampéris S, Ramful D, Bouhmani B, Bintner M, Alessandri JL et al. Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child Chikungunya virus infection: the CHIMERE cohort study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis* 2014 Jul;8(7): e2996. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002996
29. Shenoy S, Pradeep GC. Neurodevelopmental outcome of neonates with vertically transmitted Chikungunya fever with encephalopathy. *Indian Pediatr* 2012 Mar;49(3):238-40. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002996
30. Sam IC, AbuBakar S. Chikungunya virus infection. *Med J Malaysia* 2006 Jun;61(2):264-9. PubMed PMID: 16898330. eng.
31. Litzba N, Schuffenecker I, Zeller H, Drosten C, Emmerich P, Charrel R et al. Evaluation of the first commercial chikungunya virus indirect immunofluorescence test. *J Virol Methods* 2008 Apr;149(1):175-9. PubMed PMID: 18294706. eng.
32. Watanaveeradej V, Endy TP, Simasathien S, Kerdpanich A, Polprasert N, Aree C et al. The study transplacental chikungunya virus antibody kinetics, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2006 Nov;12(11):1770-2. PubMed PMID: 17283634. PMID: PMC3372326. eng.
33. Ahola T, Courderc T, Ng LF, Hallengård D, Powers A, Lecuit M et al. Therapeutics and vaccines against chikungunya virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2015 Apr;15(4):250-7. DOI: 10.1089/vbz.2014.1681
34. Hallengård D, Lum FM, Kümmerer BM, Lulla A, Lulla V, García-Arriaza J et al. Prime-boost immunization strategies against Chikungunya virus. *J Virol* 2014 Nov;88(22):13333-43. PubMed PMID: 25210177. PMID: PMC4249109. eng. DOI: 10.1128/JVI.01926-14
35. Lemus-Varela MeL, Sola A, Golombek S, Baquero H, Borbonet D, Dávila-Aliaga C et al. [Consensus on the diagnostic and therapeutic approach to pain and stress in the newborn]. *Rev Panam Salud Pública* 2014 Nov;36(5):348-54. PubMed PMID: 25604106. spa.