

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Infecciones congénitas de baja frecuencia en los neonatos. Algunos aspectos relevantes

Congenital infections of low frequency in newborns: some relevant aspects

Luis Jasso Gutiérrez

RESUMEN

La finalidad del presente artículo es actualizar, respecto a un trabajo previo, la información existente sobre 13 padecimientos adquiridos por el neonato a través de la vía transplacentaria. El objetivo de esta revisión no es realizar una descripción sistematizada y detallada de cada uno de estos padecimientos sino, más bien, mencionar algunos hechos relevantes que le permitan al médico general y al pediatra pensar en ellos, utilizando algunos datos relevantes sobre la fisiopatogenia, las manifestaciones clínicas o los exámenes de laboratorio; más cuando existe la probabilidad o se tiene la certeza de que la madre desarrolló alguna de estas enfermedades durante la gestación. Se escogieron estos 13 padecimientos porque algunos son de baja frecuencia en el mundo; porque no se han reportado casos en la literatura nacional o porque el número de mujeres en edad fértil que los padecen en México permite pensar que, basados en la frecuencia de transmisión congénita, deberían reportarse mayor número de casos de los que habitualmente se reportan.

Palabras clave: infecciones congénitas, infecciones verticales, infecciones transplacentarias.

ABSTRACT

This article aims to update a previous study involving approximately 13 diseases acquired transplacentally by the newborn. We did not perform a systematized and detailed description of each condition in this review, but rather we mention some facts that will enable the general practitioner and pediatrician to keep these in mind, using some highlights on the demonstration of the physiopathogeny, clinical or laboratory tests and, even more so, with the probability or certainty that the mother developed any of the diseases during pregnancy. These 13 diseases were selected because 1) some appear in a low frequency worldwide, 2) there are no reported cases in the national literature, or 3) the number of women in Mexico of childbearing age experiencing them. It prompts us to think that, based on the frequency of congenital transmission, there should be more cases than what is actually reported.

Key words: congenital infections, vertical infections, transplacental infections.

INTRODUCCIÓN

Una infección vertical se define como aquélla adquirida por el neonato como consecuencia de que su madre la haya padecido durante la gestación. Puede ser transmitida por la vía transplacentaria, por la ruta ascendente a través de la vagina, al paso del neonato por el canal del parto o después del nacimiento.¹

El número de virus capaces de producir infección transplacentaria (congénita) es de 25 a 30, el de bacterias de 10 a 16 y el de parásitos y otros tipos de 3 a 5. Para el caso

de la infección adquirida por el paso del neonato a través del canal del parto, el número de virus oscila de 8 a 10, el de las bacterias de 30 a 40 y el de parásitos y otros, de 10 a 14. La razón de que no se precise el número exacto de microorganismos es consecuencia de que, en la revisión de la literatura científica, existen ciertos desacuerdos respecto a que algunos de ellos tengan o no la potencialidad de transmisión transplacentaria, o porque en algunos casos se incluyen los causados por el paso del bebé a través del canal del parto.²

En los países desarrollados, de 10 a 25% de las muertes de recién nacidos son causa directa de una infección, mientras que en los subdesarrollados, que frecuentemente tienen mayores porcentajes de recién nacidos muertos, la contribución de las infecciones es mucho mayor. Las muertes fetales pueden ser originadas por infección directa del feto, por daño placentario o por enfermedad

Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos
Hospital Infantil de México Federico Gómez,
México D.F., México

Fecha de recepción: 11-10-10
Fecha de aceptación: 23-11-10

materna grave. Una gran variedad de microorganismos se han asociado con esas muertes, incluyendo bacterias, virus y protozoarios. En la infección por vía ascendente, tanto antes como después de la ruptura de membranas, los microorganismos más frecuentes son *Escherichia coli*, estreptoco del grupo B y *Ureaplasma urealyticum*. Sin embargo, en áreas donde la sífilis prevalece, hasta la mitad de las muertes fetales pueden ser causadas por el treponema. El paludismo también puede ser una causa frecuente en mujeres que por primera vez se infectan durante el embarazo. Las dos causas más frecuentes de etiología viral son los parvovirus y los virus coxsackie, aunque también se piensa que existen otros aún no reportados. *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, y los organismos que causan leptospirosis, fiebre Q y la enfermedad de Lyme también han sido implicados como agentes etiológicos en las muertes fetales.³

Como ejemplos de la capacidad potencial que tienen los microorganismos para transmitir la infección de la madre hacia el feto se presenta el caso de los herpesvirus. Se aprecia que el citomegalovirus (CMV) tiene una elevada potencialidad de transmisión de la madre hacia el feto tanto por vía transplacentaria como intraparto o posnatal;⁴ los virus del herpes simple 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2) son capaces de trasmitirse de la madre al neonato con menor potencialidad por la vía transplacentaria, comparada con la intraparto y un poco menor por la posnatal (Cuadro 1). Sigue una situación parecida con el virus varicela-zóster (VVZ), mientras esto es mucho menor para el herpesvirus 6. No existe evidencia hasta el momento de que otros virus, aunque se esperaría que tuvieran la potencialidad de hacerlo, puedan transmitirse de la madre hacia el feto.⁵

Los herpes virus son la segunda causa de las infecciones virales en el humano. Los VHS-1 y VHS-2 y el

VVZ producen infecciones neurotrópicas tales como el herpes cutáneo, el genital, y la varicela; las infecciones de naturaleza linfotrópica son causadas por el CMV, el VHS-6, el VHS-7 y el virus Epstein-Barr (VEB), capaces de producir linfoma, carcinoma y alteraciones congénitas, así como otras alteraciones, afectando a los pacientes inmunocomprometidos.⁶

Las infecciones verticales, en 80 a 90% de los casos, cursan sin signos clínicos al nacer o aparecen días después, mientras que en el 10 a 20% restante pueden presentarse varios como: hepatomegalia, ictericia, adenopatías, petequias o púrpura, vesículas, exantema maculopapular, hidrocefalia o microcefalia, encefalitis, miocarditis, malformaciones y coriorretinitis, sólo por mencionar las más comunes, y dependerá del tipo de infección que estén presentes unos u otros signos.²

Respecto a los exámenes de laboratorio que sirven de sustento para establecer el diagnóstico, cabe señalar que son los que habitualmente se utilizan para diagnosticar los padecimientos infecciosos; sin embargo, para el caso de las infecciones verticales de etiología viral, lo ideal sería su aislamiento, aunque en la práctica esto es costoso y de poca utilidad para la toma inmediata de decisiones. Por esta razón, en el trabajo diario predominan las técnicas de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales, inmunofluorescencia indirecta por anticuerpos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para ADN o ARN viral, inhibición de la aglutinación, y el ELISA para IgG e IgM, por señalar a las más frecuentes. En el caso del diagnóstico de las infecciones por parásitos, bacterias, hongos y otros, el diagnóstico radica fundamentalmente en el aislamiento del microorganismo, complementado con estudios serológicos propios.²

La finalidad del presente artículo es la de alertar al pediatra sobre 13 padecimientos adquiridos por el neonato

Cuadro 1. Capacidad potencial de varios modos de transmisión vertical de los virus herpes

<i>Virus herpes</i>	<i>Transplacentaria</i>	<i>Intraparto</i>	<i>Posnatal</i>
Citomegalovirus	+++	+++	+++
Virus varicela-zóster	+	++	++
Virus humano herpes 6	+	+	+
Virus Epstein Barr	+/-	+/-	NC
Virus herpes del sarcoma de Kaposi	+/-	+/-	+
Virus humano herpes 7	NC	NC	NC

NC: no se conoce; +/-: potencial razonable pero no sustentado; +: descrita pero rara; ++: ocurre con frecuencia; +++: se presenta en forma común.

a través de la vía transplacentaria, documentados en la literatura científica reciente, independientemente de que algunos de ellos puedan también ser adquiridos por alguna de las otras vías mencionadas al inicio.

Cabe aclarar que el objetivo de este trabajo no es realizar una descripción detallada de cada padecimiento, sino más bien mencionar algunos hechos relevantes que, a juicio del autor, le permitan al médico general y al pediatra, utilizando algunos datos relativos a la transmisión transplacentaria, precisar algunos aspectos de la fisiopatogenia, las manifestaciones clínicas o los exámenes de laboratorio, de tal forma que les haga pensar en estos padecimientos, sobre todo cuando existe la probabilidad o la certeza de que la madre desarrolló alguno durante la gestación. Se escogieron 13 padecimientos porque algunos de ellos son de baja frecuencia en el mundo o porque en México no se han reportado casos en la literatura nacional y, otros más, porque el número de mujeres en edad fértil que los padecen en nuestro país hace suponer que, en función de su frecuencia de transmisión, deberían también presentarse en mayor número en los neonatos.

Herpesvirus 6 y 7

A partir de la descripción, por Yamanishi K. y cols. en 1988, de que el herpesvirus-6 y, en mucho menor proporción, el 7 eran los causantes del exantema súbito (antes roséola infantil), se amplió la investigación sobre ellos; ahora se sabe que el herpesvirus-6 se adquiere, en la mayoría de los niños, antes de los dos años de edad;⁷ en forma más tardía se adquiere el herpesvirus-7. En aproximadamente 10% de los niños menores de tres años que se presentan a un servicio de urgencias por fiebre inespecífica, ésta tiene como causa al herpesvirus-6.⁸ Desde hace 10 años se sugirió que existía la transmisión vertical de este último, que posteriormente se ha podido identificar en la sangre periférica y en el tracto genital materno, además de demostrarse que existe infección transplacentaria con un riesgo para el neonato que oscila de 1 a 1.6%.^{6,9,10} Cabe señalar que, hasta el momento, no se ha podido demostrar que se presente la infección transplacentaria en el caso del herpesvirus-7, a pesar de que comparte gran similitud epidemiológica y biológica con el herpesvirus-6. El otro virus con gran homología genética con el herpesvirus-6 es el citomegalovirus (CMV). Este último está considerado como la primera causa de hipoacusia y de sordera sensorineuronal en los

niños con infección congénita, además de ser causante de un número no despreciable de casos de parálisis cerebral y de trastornos cognitivos. Por su similitud con el herpesvirus-6, podría suceder que también éste llegara a ser un importante problema de salud pública.¹¹

Se piensa que el contagio del herpesvirus-6 ocurre por la reactivación de una infección materna latente, mecanismo que predomina en la infección por CMV. Hasta hace dos a tres años no se había demostrado que existiera replicación viral en el neonato con herpesvirus-6, como sí sucede con CMV en el que la replicación puede extenderse, incluso por meses o años después del nacimiento.^{12,13} Sin embargo, recientemente esto se ha demostrado en seis niños que adquirieron el herpesvirus-6 por vía transplacentaria; se analizaron las muestras de sangre del cordón umbilical, de sangre periférica, saliva, orina y del cabello para analizar el ADN del herpesvirus-6, y los resultados se compararon con los del cabello de sus padres. Las seis madres y ninguno de los padres de los niños que adquirieron la enfermedad por vía transplacentaria tuvieron la misma variante de ADN, lo que sugiere que la réplica viral sí existe y que puede ser la causa, aunque no del todo, de la infección congénita.¹⁴ También se pudo demostrar recientemente que el herpesvirus-6 se encuentra con mayor frecuencia en los recién nacidos de madres positivas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (3.2%), mientras que esto sucede en 1.6% en los neonatos de madres negativas al VIH.¹⁵ Respecto al herpesvirus-7, se ha demostrado que el ADN se encuentra más frecuentemente en la sangre periférica de las madres embarazadas (66.9%), situación que sucede en 22.2 % de los del herpesvirus-6; en las secreciones vaginales, la frecuencia es de 3% para el herpesvirus-7, mientras que para el herpesvirus-6 es de 7.5%. También se ha identificado que, en las secreciones del cuello cervical, el herpesvirus-6 se asocia con el ADN del mismo virus tomado de las muestras de sangre periférica maternas, lo que significa que hubo infección placentaria activa asociada a la infección congénita con el herpesvirus-6.¹⁶ En virtud de que es difícil sospechar la infección por estas variedades de herpesvirus y de que hasta el momento no se han identificado datos clínicos específicos, habrá que esperar hasta que se tenga más información sobre la historia natural de la enfermedad para poder identificar o no una posible consecuencia de la enfermedad adquirida por vía transplacentaria.

Herpesvirus 1 y 2

El herpes neonatal es una enfermedad con graves consecuencias; es la complicación más importante del herpes genital y una de las infecciones congénitas y perinatales más graves y comunes. Sus posibilidades de prevención se han incrementado recientemente con los avances en el diagnóstico y en el tratamiento. Debe llamar la atención que, en los EUA, el herpes neonatal no se reporta a las autoridades sanitarias en un gran número de estados, a pesar de que la enfermedad reúne todos los requisitos para reportarla: 1) su incidencia excede a la de otras enfermedades comparables; 2) tiene inestabilidad epidemiológica; 3) es una enfermedad grave; 4) existen importantes costos sociales y económicos directos e indirectos; 5) generan preocupación a la persona que está en riesgo de padecerla; 6) existe la posibilidad de realizar medidas de prevención con intervenciones de salud pública; y 7) existe la posibilidad, sustentada en las notificaciones de los casos y de los hallazgos, de poder realizar acciones de salud pública. Estas razones debieran ser más que suficientes para reportar los casos de herpes simple a las autoridades sanitarias. Desgraciadamente, esta situación también sucede en nuestro país.¹⁷

No se tienen estadísticas en México sobre la tasa de infección vertical; sin embargo, en EUA se presentan un promedio de 1,500 a 2,000 nuevos casos de neonatos cada año.¹⁸ Se ha encontrado que la presencia de anticuerpos maternos para el herpesvirus-1 brinda una ligera o nula protección contra la infección neonatal por el herpesvirus-2. Durante la reactivación el VHS-1 parece ser más fácilmente transmitido al neonato que el VHS-2, situación que causa preocupación dada la incrementada frecuencia del herpes genital causado por el VHS-1.¹⁹

Existen tres variedades de presentación clínica en el caso de la infección transplacentaria: la localizada en piel, ojos y boca, cuya mortalidad, dependiendo de las series publicadas, oscila desde 0.1 a 0.5%; la ubicada en el sistema nervioso central que puede ir o no acompañada de lesiones de piel, ojos y boca, con una mortalidad que se calcula en cerca de 15% del total de afectados y la enfermedad diseminada, en la que la mortalidad oscila de 55 a 80%.²⁰ Cuando el neonato adquiere la infección vertical, 55% de los casos han provenido de madres que tienen una infección primaria por VHS-1 o VHS-2. La infección de un primer episodio no primario se presenta en 33% de los casos, mientras que la infección recurrente

da cuenta de 3% de los neonatos afectados.²⁰ La infección primaria, adquirida en el segundo o el tercer trimestre de la gestación, incrementa el riesgo de partos prematuros así como el de infección al feto. La reacción en cadena de la polimerasa y los métodos de hibridización son los mejores para el diagnóstico.

En los casos de infección materna primaria y no primaria puede identificarse el virus en las úlceras en 80% de los casos, situación que disminuye a 40% en las úlceras de la infección recurrente. La cesárea deberá efectuarse tan pronto como sea posible en presencia de infección materna primaria, cuando exista ruptura prematura de membranas, gestación cercana o al término de la misma, o cuando existan lesiones activas o dolor vulvar intenso con sensación de quemadura.²⁰

Dengue

Es la enfermedad viral trasmitida por mosquitos con mayor repercusión mundial sobre la salud pública. Está presente en cerca de 100 países, entre ellos México. Es del grupo de los flavivirus como los que producen fiebre amarilla, encefalitis venezolana, encefalitis japonesa e infección por el virus del oeste del Nilo. Con frecuencia las personas infectadas son asintomáticas pero cuando el padecimiento se manifiesta puede hacerlo como una enfermedad que simula un episodio de influenza o hasta un padecimiento grave con algunos casos mortales por hemorragia y choque.

En epidemias de dengue o en las zonas de los países en que éste es endémico se deberá siempre, en toda mujer embarazada que curse con fiebre, mialgia y/o manifestaciones de sangrado, sospechar de que el bebé en gestación puede adquirir la infección; por lo tanto, la madre y el neonato deberán tener un seguimiento estrecho.^{21,22} Los primeros cinco casos reportados fueron en 1989 en Tahití; posteriormente se han reportado 10 casos más, seis en Tailandia, dos en Malasia y dos en Francia.²³ La revisión del total de 17 casos mostró que todos ellos presentaron fiebre y trombocitopenia, 14 tuvieron hepatomegalia, en menor frecuencia se presentó exantema eritematoso en dos casos y elevación de transaminasas en otros dos. Los 17 neonatos tuvieron trombocitopenia, 13 de ellos con cuentas de plaquetas menores a 30,000/mm³ y sólo dos presentaron pequeños sangrados gástricos.²³

La infección transplacentaria es más frecuente en las madres con infección secundaria que con infección prima-

ria, probablemente debido a que en la infección secundaria existe una carga viral mayor que en la infección primaria. En una revisión sistemática reciente de mujeres embarazadas que padecían dengue se encontraron 19 reportes de casos, 9 de series de casos y dos estudios comparativos. Los reportes de los casos mostraron 44% de cesáreas y 12% con preclampsia, eclampsia o muertes fetales, mientras que en las series de casos hubo una frecuencia de nacimientos pretérmino de 16% y 12% de cesáreas. La transmisión vertical estuvo presente en el 64% de los reportes de casos y en el 12.6% de las series de casos.²⁴ En otro estudio se identificó que durante la gestación el dengue produjo prematuerza (20%), muerte fetal *in utero* (3.8%), sufrimiento fetal (7.5%) y transmisión transplacentaria (5.6%).²⁵

Virus del papiloma humano

Además de su capacidad de transmitirse por contacto sexual, existen evidencias de su transmisión transplacentaria a pesar de que inicialmente se pensaba que sólo se adquiría al paso del neonato por el canal del parto. La transmisión transplacentaria se apoya sin duda en casos con presencia de condiloma acuminado, papilomatosis laríngea o enfermedad anogenital al nacer.²⁶ Se ha identificado un porcentaje de transmisión que oscila de 38 a 73%. Se ha demostrado que la frecuencia de transmisión al neonato es alrededor de 40% para el virus del papiloma humano (VPH) serotipo 18 y de 50% para el 16, mientras que la presencia de ambos serotipos se presentó en 30%. El hecho de identificarse una elevada presencia del VPH en los neonatos nacidos por cesárea sugiere la transmisión transplacentaria como una causa frecuente, además de la que sucede por el paso del bebé por el canal del parto.²⁷ Hasta el momento no se ha podido precisar si la identificación del VPH detectado al nacimiento necesariamente causa una enfermedad persistente o sólo corresponde a una infección transitoria. Para el caso de la papilomatosis respiratoria recurrente se ha considerado que, aunque tiene una baja frecuencia (de 1 a 4 casos por 100,000), su vía de contagio es durante el trabajo de parto, así como por vía transplacentaria.²⁸ Se ha encontrado que la persistencia del VPH sucede en 83% de los neonatos seguidos hasta los seis meses de edad.²⁹ En caso de corroborarse esto último tendrá que considerarse, en un futuro cercano, la posibilidad de establecer una estrategia preventiva, como la aplicación de la vacuna específica. Se ha encontrado prevalencia en la concordancia de los pares madre/hijo

del ADN del VPH de los tipos virales encontrados en la vacuna; esto sugiere que la vacunación previa a la gestación es poco eficaz para prevenir la transmisión vertical del virus.³⁰ Sin embargo, en otro estudio de fase tres en el que se utilizó la vacuna tetravalente del VPH en 1,796 mujeres embarazadas y 1,824 controles (sin vacuna) se encontró que no se hallaron diferencias significativas en la proporción de embarazos que terminaron con neonatos nacidos vivos, en las muertes fetales o en los abortos espontáneos. De ese estudio, un total de 40 neonatos nacidos de madres vacunadas y 30 de los del grupo de no vacunadas tuvieron una o más malformaciones congénitas, resultado que no fue estadísticamente significativo además de que esas malformaciones son las que se presentan en la población general. Esta vacuna fue bien tolerada en las mujeres que estaban embarazadas. A pesar de lo anterior y hasta el momento, la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha autorizado la vacuna en mujeres embarazadas debido a que considera que los resultados de las malformaciones, aunque no fueron estadísticamente significativos, requieren que se efectúen estudios adicionales antes de aceptarla o rechazarla.³¹

Virus Coxsackie

No ha sido muy bien documentado el papel que juegan estos virus en la infección transplacentaria y su asociación con la morbilidad y la mortalidad. A pesar de que un estudio sugiere que la infección materna durante el tercer trimestre de la gestación no incrementó la morbilidad en el neonato,³² existen varios más en los que se ha documentado que la infección transplacentaria tiene como consecuencia una significativa morbilidad y mortalidad neonatal, donde incluso se señala que puede producir la muerte o secuelas neurológicas a largo plazo, secundarios a la amplitud de la necrosis cortical.³³

En mujeres sintomáticas con elevados títulos del virus Coxsackie (VC) en sangre se han diagnosticado muertes fetales tempranas durante el inicio de la gestación. También se ha aislado el VC del líquido amniótico obtenido durante amniocentesis efectuadas en el último trimestre de la gestación, lo que sugiere que éste podría ser el mecanismo de la transmisión. Se han demostrado casos de transmisión transplacentaria por los VC B5³⁴ y B3.^{35,36}

En contraste con los cuadros clínicos leves que, en general, se presentan en el adulto, los neonatos afectados pueden tener enfermedad grave, ya sea por neumonía,

miocarditis y/o meningoencefalitis. El recién nacido puede manifestar la enfermedad como un cuadro que simula septicemia con presencia de hipotensión, leucopenia o leucocitosis, neutropenia, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. Las lesiones en sistema nervioso central se presentan en todos los niveles de la sustancia gris, pero son más comunes en el cerebro y consisten en áreas diseminadas de necrosis de licuefacción en las que se encuentran cambios inflamatorios mínimos.

Paludismo

El paludismo es la principal causa de muerte por parásitos en el mundo. Produce 120 millones de casos por año, lo que contrasta con la transmisión transplacentaria de la que hasta la actualidad se han reportado cerca de 300 casos en la literatura médica.³⁷ Las mujeres embarazadas tienen una probabilidad 4 a 12 veces mayor de padecer paludismo que las no embarazadas, además de que la prevalencia es mayor en la primigesta. En los EUA, a partir de 1950, se han reportado 49 casos;³⁸ a partir de entonces se han reportado más.³⁹

Se ha estimado que un ataque de paludismo en una mujer embarazada tiene un riesgo de transmisión transplacentaria al bebé en gestación de 1 a 4%, e incluso hasta 13.6% en áreas endémicas.⁴⁰ También puede ser transmitida en coinfección con *P. vivax* y *P. falciparum* en presencia de una resistencia a la cloroquina durante el embarazo⁴¹ e incluso coinfección con *P. falciparum* y tuberculosis.⁴² Existen casos de coinfección de *P. vivax* y VIH de madres que tenían los dos padecimientos y cuyas placas mostraron una invasión elevada de la misma por el *Plasmodium vivax*, incrementando sustancialmente el riesgo de la infección congénita.⁴³

El cuadro clínico clásico de la infección congénita incluye fiebre, anorexia, letargia, anemia, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia y esplenomegalia. El tiempo promedio de aparición de los signos es de cinco semanas, pero puede oscilar desde el momento del nacimiento hasta las 60 semanas. En la revisión de los 49 casos mencionados, 100% presentó fiebre y 84% hepatoesplenomegalia. La bilirrubina y las transaminasas se elevan como consecuencia de hemólisis intravascular y congestión hepática, manifestaciones que se revierten varios días después de iniciada una terapia específica. Puede ser suficiente para el diagnóstico el frotis de sangre periférica y se recomienda que también se investigue en sangre del cordón

y de la placenta. Si la placenta se encuentra con elevada concentración de trofozoítos, debe sospecharse infección congénita. El tratamiento de la infección congénita en el neonato ha mostrado buenos resultados con la aplicación intravenosa de artesunato, seguido de la administración oral de dihidroartemisina-piperaquina.⁴⁴

Leishmaniasis

La leishmaniasis visceral durante el embarazo es muy poco frecuente; sin embargo, requiere de una atención especial ya que, a pesar de que existe una posibilidad real de transmisión vertical, hay poca información disponible al respecto. En virtud de que existen zonas endémicas en el mundo, incluyendo a México, así como debido al crecimiento continuo de la población, cada vez se identifican más casos de leishmaniasis visceral en el embarazo. Desafortunadamente, los libros de texto generalmente no abordan esta variante y las publicaciones al respecto son escasas.⁴⁵

Se ha considerado que la transmisión congénita de la leishmaniasis visceral materna es prácticamente inexistente.⁴⁶ Sin embargo, a partir de 1995 y hasta el momento de esta publicación, se han reportado 14 casos de transmisión congénita.⁴⁷⁻⁴⁹ Por esta razón, en presencia de la enfermedad visceral en una mujer embarazada, deberá efectuarse un seguimiento preciso del neonato durante los primeros meses y, en caso de presentar fiebre, pancitopenia y esplenomegalia, se recomienda efectuar una investigación exhaustiva para descartar la enfermedad.

Tuberculosis

En los países donde la incidencia de tuberculosis es baja, la tuberculosis congénita es raramente diagnosticada. Sin embargo, con el incrementado número de personas infectadas con el VIH y por los grandes movimientos migratorios de países con gran incidencia de tuberculosis hacia otros donde la enfermedad es poco frecuente, deberá tenerse en mente la posibilidad de identificar un mayor número de casos de tuberculosis congénita.⁵⁰⁻⁵³

Se han reportado alrededor de 300 casos de tuberculosis y, en épocas más recientes, se reportaron 11 más en una región endémica del padecimiento en Sudáfrica.⁵⁴ Es una enfermedad fatal si no se diagnostica o se trata. Los órganos más frecuentemente afectados en la forma congénita o en la perinatal son el hígado, los pulmones y los ganglios linfáticos. Sitios menos frecuentes son el

cerebro, las meninges, las suprarrenales, el oído medio y la piel.⁵⁵ En el período perinatal, la enfermedad puede ser adquirida *in utero* o neonatal temprana por contagio materno o de otros familiares. El criterio para ser congénita fue establecido desde 1935 por Beitske, que por su rigidez y falta de aplicación clínica fue modificado por Cantwell y cols.⁵⁶ en 1994. Consiste en llenar al menos uno de los siguientes criterios:

1. Lesiones en la primera semana de vida.
2. Complejo hepático primario o granuloma caseoso hepático.
3. Infección tuberculosa en la placenta o en el tracto genital materno.
4. Exclusión de transmisión postnatal por una investigación exhaustiva de los contactos.

Clínicamente, los neonatos con tuberculosis congénita, en la mayoría de los casos, nacen prematuros, con bajo peso al nacer, pérdida del apetito y letargia. En un trabajo efectuado en el *Instituto Nacional de Perinatología* se identificó, en niños nacidos de madres tuberculosas durante la gestación, una morbilidad de 23% comparada con 3.8% del grupo control.⁵⁷ Esta morbilidad estuvo caracterizada por un mayor riesgo de prematuridad, muerte fetal y peso bajo al nacer; no se encontró un solo caso de tuberculosis congénita, probablemente porque algunas madres fueron tratadas desde el primer trimestre del embarazo, o porque el tamaño de la muestra era pequeño. A esto se agrega que la frecuencia es muy baja, aun en países como la India, en el que se presentan anualmente miles de casos de tuberculosis. Otros signos comunes de la tuberculosis congénita son insuficiencia respiratoria, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía. Como un hecho excepcional, recientemente se reportó en Australia un caso de tuberculosis congénita en un niño concebido por fertilización *in vitro* al que se le suma otro más reportado previamente, por lo que se recomienda efectuar una cuidadosa investigación en el estudio de las mujeres que están siendo estudiadas y tratadas por infertilidad.⁵⁸

Candidiasis

La candidiasis congénita cutánea es una enfermedad de muy baja presencia en los neonatos, ya sea de término o prematuros. Consiste en la presencia de un exantema ge-

neralizado al momento del nacimiento o muy poco tiempo después, que en general no se acompaña de otros signos o síntomas. Generalmente el exantema es eritematoso con máculas, pápulas o pústulas.⁵⁹

La presencia de microabscesos de color blanquecino en la placenta y en el cordón umbilical en un niño con exantema debe establecer la sospecha diagnóstica, que generalmente es secundaria a corioamnionitis materna, misma que puede pasar desapercibida. La incidencia de la infección ascendente en los casos de infección vaginal es menor a 1% y en muy pocos se llega a producir por este mecanismo corioamnionitis por *Candida* spp.^{60,61} A pesar de la elevada prevalencia de vulvovaginitis por *Candida* spp. en las mujeres embarazadas (10 a 35%), la corioamnionitis por *Candida* spp. es de muy baja frecuencia, lo que se apoya en cerca de 100 casos reportados de candidiasis transplacentaria. Sin embargo, dado que la enfermedad en los neonatos generalmente es benigna, es posible que esté subdiagnosticada.

La corioamnionitis por *Candida* spp. puede progresar a una enfermedad sistémica en el neonato, particularmente si nace prematuro. Se han identificado como los principales factores de riesgo la presencia de cuerpos extraños intrauterinos, el antecedente de cerclaje cervical o el nacimiento prematuro. La revisión de los casos publicados indica que si los niños nacen prematuros con menos de 1,000 g de peso, frecuentemente presentan amplia descamación de la piel y/o dermatitis erosiva, con un riesgo de infección sistémica de 67% y de muerte de 40%. Mientras que en los >1,000 g de peso al nacer esto sucede en 10 y 8%, respectivamente.^{62,63} Para corroborar que la infección fue transplacentaria, además de los datos clínicos y de que en los cultivos se haya identificado la candida, es necesario efectuar, tanto en la madre como en su hijo, técnicas moleculares que incluyan el cariotipo cromosómico y un análisis con endonucleasas de restricción seguido por electroforesis en gel de campos pulsados.⁶⁴

Sífilis

La sífilis no tratada durante la gestación, especialmente la sífilis temprana, puede llevar a muertes fetales y neonatales o producir en el neonato sordera, daño neurológico y deformidades óseas. La enfermedad puede ser prevenida por la detección y el tratamiento tempranos, al menos 30 días antes del nacimiento. Los cambios en la incidencia en la población, tanto de la sífilis primaria como de la

secundaria entre las mujeres, corren aparejados con la sífilis congénita. El Centro de Control de Enfermedades de Atlanta realizó un estudio del periodo 2003-2008 en el que se encontró que, después de una etapa de declinación de 14 años, la sífilis congénita entre los niños menores de 1 año se incrementó 23%: de 8.2 casos por 100,000 nacidos vivos en el 2005 a 10.1 en 2008.⁶⁵

La sífilis congénita puede presentarse cuando una madre con sífilis activa no es tratada en la gestación o cuando el tratamiento es inadecuado. Los síntomas en el neonato con frecuencia son sutiles e inespecíficos y se ha estimado que hasta 60% de los niños afectados son asintomáticos al nacer, lo que hace que el diagnóstico sea dependiente de los exámenes de laboratorio. A pesar de varias décadas de experiencia con la sífilis congénita, existen problemas con el diagnóstico originado por los exámenes de laboratorio. El desarrollo de pruebas como el inmunoensayo y la reacción en cadena de la polimerasa han incrementado la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico; sin embargo, la detección de la IgM específica es actualmente el método serológico más sensible. Para excluir o corroborar el diagnóstico es útil la realización de varias pruebas posteriores al nacimiento aplicando el análisis de la cinética de los anticuerpos. Sin embargo, ante la duda, no se considera ético dejar de tratar al niño con sospecha de la enfermedad.⁶⁶

En el Cuadro 2 puede apreciarse que en México, de 2000 a 2008, se ha mantenido estable el número de casos de sífilis adquirida y congénita e incluso este número se incrementó en 2007 y 2008 y tuvo un ligero descenso en el 2009. Esta situación preocupa ya que cabría esperar que otro numeroso grupo de neonatos también hayan tenido la enfermedad y ésta hubiera pasado desapercibida o confundida con otras entidades nosológicas. Cualquier mujer embarazada con diagnóstico de sífilis tiene un riesgo de transmisión transplacentaria hacia el producto en gestación de 20 a 40%, razón por la que, independientemente del tratamiento que se aplicó a la madre, el neonato requerirá de una investigación específica sobre la infección congénita. Existen otros porcentajes de transmisión transplacentaria, como se demostró en un análisis retrospectivo del 2003 al 2007, en el que de 1,010 niños nacidos de madres con sífilis activa se encontraron 42 con sífilis congénita diagnosticada con la prueba 19S-IgM-FTA-ABSA; esto representó 4%, además de que se identificaron 9 casos más con sífilis congénita en el seguimiento longitudinal. En

otro estudio realizado con 549 mujeres embarazadas con sífilis activa se encontró 5.2% de transmisión.⁶⁷ Los datos clínicos más comunes son descamación palmoplantar, hepatoesplenomegalia con o sin ictericia, rinitis persistente y linfadenopatía.^{68,69}

Rubéola

Después de la iniciativa conjunta de México con los EUA, en 1999, ha habido una reducción significativa de la rubéola adquirida y, en consecuencia, también de la congénita (Cuadro 2). Sin embargo, aún no se logra la meta propuesta de no tener un solo caso para el año 2000, meta que también compartía la Organización Panamericana de la Salud (OPS),⁷⁰ misma que fue nuevamente reprendida por la OPS para lograrla en las Américas (Norte, Central, Sur y el Caribe) en el 2010. Esta situación no se ha logrado ya que, en 2007, se presentó una epidemia en Argentina, Brasil y Chile, donde hubo 13,014 casos. Previo a esto ya se había logrado una reducción de 98% en América (de 135,947 a 2,998 casos).⁷¹

Tomando en cuenta el descenso tan importante en los casos de rubéola adquirida y la casi ausencia de la congénita, la rubéola se convirtió en una enfermedad de muy baja frecuencia como resultado de las eficaces campañas de vacunación que se han efectuado en México (Cuadro 2). Sin embargo, por esa misma razón, en la actualidad debe tenerse en mente que existen experiencias, como las mencionadas en América del Sur y en países Europeos, donde se han presentado brotes de rubéola a pesar de tener buenas coberturas de vacunación, razón por la que se consideró importante incluirla en este capítulo. La rubéola congénita puede desarrollarse en 43% de los casos si la mujer se infecta en los primeros 26 días previos a la concepción. Si esto sucede en las primeras 12 semanas del embarazo, las posibilidades se incrementan a 51% y entre la semana 13 y 26 disminuyen a 23%. La frecuencia de infección en el tercer semestre es muy baja y el riesgo de malformación prácticamente desaparece.

Las manifestaciones clásicas del síndrome de rubéola congénita son: sordera en aproximadamente 55% de los neonatos; cataratas, microftalmia, retinitis o glaucoma en 34% y cardiopatía congénita, básicamente del tipo del conducto arterioso, o estenosis pulmonar en 43%. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, peso bajo al nacer, microcefalia, micrognatia, retraso psicomotor, encefali-

Cuadro 2. Relación de nuevos casos por año de rubéola y de sífilis adquirida en mujeres en edad reproductiva (15-49 años) y el número de niños que se reportaron* con los diagnósticos de rubéola o de sífilis congénita

Año de reporte	Rubéola adquirida (n)**	Rubéola congénita (n)***	Sífilis adquirida (n)**	Sífilis congénita (n)***
2003	240	0	1069	100
2004	106	5	1138	125
2005	81	1	1150	91
2006	17	0	1311	78
2007	23	0	1420	148
2008	18	1	1393	168
2009	0	0	1152	86

*Boletín epidemiológico del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de México (2008 y 2009). **Estas columnas fueron actualizadas con la información del grupo de edad de 15 a 49 años en población femenina. ***Estos datos fueron actualizados con la información disponible para niños, sin distinción de sexo y que, por tratarse de infecciones congénitas, se refieren generalmente a menores de 1 año.

tis, meningitis y artritis.⁷² Se ha encontrado que, en los últimos 15 años (1995 al 2009), los genotipos causantes de la rubéola congénita, al menos en Francia, son los 1E, 1G, 1B, 2B y 1H, con una fuerte predominancia del 1E en 87% de los casos.⁷³

Chagas

La enfermedad es causada por el *Trypanosoma cruzi*, cuyo principal mecanismo de transmisión es el insecto vector (*Triatoma infestans*), además de las vías transfusional y la placentaria. La presencia de ésta última no sólo se observa en los países endémicos de Latinoamérica, sino también en otros continentes a causa de la importante migración poblacional.⁷⁴⁻⁸¹

Se han efectuado estimaciones de que en Latinoamérica existen cerca de 2 millones de mujeres en edad fértil que son susceptibles de transmitir el parásito hacia el feto.⁸² Otras estimaciones indican que al menos 15,000 neonatos están probablemente infectados con *T. cruzi* cada año en Latinoamérica y 2,000 en Norteamérica.⁸³ En Europa esta transmisión también se ha acentuado por la migración de personas infectadas provenientes de los países endémicos.⁸⁴⁻⁸⁷ La incidencia de transmisión transplacentaria del *T. cruzi* en el total de embarazadas infectadas varía en Latinoamérica. Esta oscila, dependiendo del método de diagnóstico empleado y de los factores epidemiológicos involucrados, entre 1 y 18.8%. Por ejemplo, en Chile se ha calculado globalmente que la transmisión transplacentaria en zonas endémicas de las poblaciones urbana y rural es de 6.3 y 8.9%, respectivamente.⁷⁴ En Bolivia, que es un área altamente endémica para la enfermedad de Chagas,

se ha reportado que 17% de las mujeres embarazadas se encuentran crónicamente infectadas con el *T. cruzi* y que la transmisión congénita se presenta entre 5 y 6% de los casos.⁸⁸

Se ha demostrado experimentalmente que la invasión tisular de la placenta por el parásito induce una destrucción y desprendimiento del sinciciotrofoblasto, desorganización selectiva de la lámina basal y del colágeno del tejido conectivo por una probable actividad proteolítica del parásito.⁷⁵ Las manifestaciones clínicas de la infección transplacentaria pueden ser parecidas a las que se incluyen en el TORCH ampliado, como son alteraciones multisistémicas, hepatomegalia y esplenomegalia, ictericia, edema en extremidades o generalizado, trastornos neurológicos, anemia hemolítica, plaquetopenia, petequias, equimosis y sangrados fáciles en los sitios de venopuntura. En el examen del fondo de ojo pueden apreciarse alteraciones en la retina, en el vitrio y edema de papila, y existir también trastornos electrocardiográficos de la repolarización ventricular. En el líquido cefalorraquídeo, aún en ausencia de manifestaciones neurológicas, en un gran número de casos existe elevación de las proteínas y de las células, con predominio de las mononucleares. En los neonatos infectados son frecuentes los nacimientos antes del término de la gestación, así como la desnutrición intrauterina. Existen importantes variaciones en la intensidad de la infección que oscilan desde la presencia de cuadros clínicos floridos hasta la aparente ausencia de signos y síntomas que escapan al diagnóstico si no se les busca intencionalmente.

El diagnóstico se establece con la búsqueda e identificación del parásito en sangre en fresco (examen entre lámina

y laminilla, microhematocrito) o por cultivo, y posteriormente por xenodiagnóstico. Otros métodos son la reacción de inmunofluorescencia indirecta (RIFI) y ELISA para IgG y para IgM. Con PCR se puede efectuar también la determinación de la especie y el grupo, tomando muestras de la madre y del bebé.⁷⁶ El tratamiento que se recomienda es nifurtimox a dosis de 8 a 15 mg/kg/día durante 60 a 90 días o benznidazol en dosis de 5 a 7 mg/kg/día durante 35 días, que generalmente son bien toleradas.^{89,90}

La cura de la enfermedad en los niños representa un problema complejo que ha llevado con frecuencia a diversos y controversiales resultados. La ausencia de métodos confiables o de un estándar de oro para evaluar la eficacia del tratamiento etiológico continúa siendo uno de los principales retos.^{91,92}

Influenza

Las mujeres embarazadas son uno de los grupos de mayor riesgo para adquirir la influenza A así como para presentar mayores complicaciones, incluyendo la muerte materna. La infección transplacentaria de la influenza A es un evento muy raro⁹³ del que sólo se han reportado pocos casos,⁹³⁻⁹⁵ incluso, en algunos estudios no se ha podido demostrar.^{93,96} La viremia durante el embarazo es más intensa debido a la disminución de la respuesta inmune celular.

En la pandemia de influenza A (H1N1) del año 2009 se identificó que, dentro de los grupos de mayor riesgo de infección y de complicaciones, se incluían a las mujeres embarazadas y a los niños. Existe el reporte de un caso de infección perinatal,⁹⁷ que parece ser el único reportado en la literatura, que por su importancia se describirá con cierta amplitud. A la madre se le diagnosticó infección por el virus de la influenza A (H1N1) de la pandemia del 2009. El bebé nació por cesárea de urgencia a las 31 semanas, debido a insuficiencia respiratoria materna. Tuvo un peso de 1,560 g, Apgar de 9-9 al minuto y a los cinco. Al momento de nacer se le identificó ligera retracción costal con saturación de oxígeno al aire ambiente de 91 a 95%, siendo el resto de la exploración sin alteraciones. Con base en el antecedente materno al bebé se le tomó una muestra faríngea para investigar, por PCR, el virus de la influenza A (H1N1); se le administró oseltamivir a dosis de 4 mg/kg/día (6 mg cada 12 h). La prueba fue positiva al virus. El niño requirió suplementación de oxígeno y al segundo día tuvo elevación de creatina de 1.1 mg/dL; su radiografía de tórax mostró mínimo infiltrado pulmonar. Se le inició

cefotaxima por sospecha de sepsis y la dosis de oseltamivir se ajustó en función de la velocidad de filtración glomerular, que fue de 10.5 mL/min/1.73m² a 3 mg cada 12 h hasta completar 10 dosis (2 mg/kg/día). La infección en el bebé fue confirmada por transcriptasa reversa con PCR en tiempo real de la muestra tomada de la faringe y por un incremento de 4 veces el título de anticuerpos contra el virus, por la prueba de inhibición de la hemaglutinación. Al cuarto día de vida se tomó otra muestra para PCR, la cual resultó negativa. Sus condiciones clínicas gradualmente evolucionaron hacia la curación, hasta descontinuar el oxígeno, el hemocultivo resultó negativo, la creatina sérica continuó disminuyendo hasta 0.6 mg/dL al día 7, con un gasto urinario de 2-3 mL/kg/h; fue dada de alta a los 28 días con un peso de 2,070 g.

A pesar de los escasos reportes respecto a la transmisión transplacentaria, siempre deberá tenerse en mente la posibilidad de su existencia cuando la madre desarrolle la enfermedad durante el embarazo, sobre todo en situaciones epidémicas o endémicas como sucedió en el 2009.

En el Cuadro 3 se describe el número de casos que se presentaron en México en 2008 y 2009, de aquellos padecimientos que tienen un riesgo potencial de transmisión transplacentaria de las infecciones aquí mencionadas, incluyendo la del VIH, así como los de la hepatitis A, B y C. El objetivo de estos datos es que, de acuerdo con las publicaciones, conociendo el porcentaje de riesgo de transmisión de la madre al feto durante la gestación, podría calcularse cuántos niños cabría esperar que nacieran con infección transplacentaria. Obviamente, no se señala el número de casos que se hubieran presentado en mujeres embarazadas; sin embargo, las cifras que ahí se consignan permiten pensar que podría esperarse la presencia de casos representativos de cada padecimiento por año en México.

Por último, en el Cuadro 4 se concentra la información del riesgo de la transmisión transplacentaria en 14 padecimientos. Puede notarse que el porcentaje potencial de la infección congénita es variable, dependiendo de la información que existe en la literatura. Sin embargo, esta información se considera útil para el que tenga que disponer de ella en forma inmediata, toda vez que la búsqueda en la bibliografía nacional o internacional es escasa y lleva tiempo encontrarla.

Para finalizar, como se mencionó al inicio, aunque las infecciones de adquisición transplacentaria en la mayoría de las enfermedades aquí referidas tienen una baja

Cuadro 3. Nuevos casos reportados de enfermedades transmisibles* y su incidencia en México** en los años 2008 y 2009, en mujeres en edad reproductiva (15 a 49 años)

Enfermedad	Año 2008		Año 2009	
	Casos (n)	Incidencia**	Casos (n)	Incidencia**
Candidiasis urogenital	255,688	858.2	248,785	826.02
Enfermedad de Chagas	98	0.3	81	0.27
Herpes genital	891	1.04	975	3.24
Hepatitis A	1,541	16.38	1,545	5.13
Hepatitis B	166	0.68	137	0.45
Hepatitis C	407	1.76	411	1.36
Leishmaniasis	121	0.38	91	0.30
Paludismo <i>P. vivax</i>	518	1.98	565	1.88
Paludismo <i>P. falciparum</i>	0	0.0	0	0.0
Rubéola adquirida	18	0.04	0	0.0
Sífilis adquirida	1,393	2.78	1,152	3.82
Tuberculosis pulmonar	3,154	10.46	3,155	10.48
Tuberculosis meníngea	52	0.16	58	0.19
Tuberculosis, otras formas	799	2.56	783	2.60
Virus del papiloma humano	19,735	41.26	23,285	77.31
Fiebre por dengue	9,055	28.95	42,648	141.60
Fiebre hemorrágica por dengue	2,322	7.04	3,488	11.55

*Boletín de Epidemiología Clínica del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de México. Anuarios de los años 2008 y 2009. **Incidencia por 100,000 habitantes femeninos de 15 a 49 años.

Cuadro 4. Porcentaje de riesgo hacia el feto de enfermedades de transmisión transplacentaria al feto con base en la literatura médica

Enfermedad	Porcentaje de riesgo de transmisión transplacentaria
Candidiasis urogenital	Cifra de 41%. ⁹⁸
Enfermedad de Chagas	Oscila entre 1 y 18.8% dependiendo del país y de la zona endémica. En poblaciones urbanas y rurales es de 6.3 y 8.9%, respectivamente. ⁷⁴ En Bolivia se ha reportado en 5 a 6% de los casos. ⁸⁸
Herpes genital	Herpesvirus-6 y herpesvirus-7 de 1 a 1.6%. ^{14,16}
Hepatitis A	De 2 a 15%. ⁹⁹
Hepatitis B	De 20 a 80%, dependiendo de la carga viral de la madre. ¹⁰⁰
Hepatitis C	De 11%. ⁹⁹
Leishmaniasis	Aparentemente no hay información publicada al respecto.
VIH	De 1 a 2% con terapia antirretroviral, cesárea y evitar pecho materno. Sin esas acciones se eleva a 30%. ¹⁰¹
Paludismo (<i>P. vivax</i> o <i>falciparum</i>)	De 1 a 4% e incluso hasta 13.6% en áreas endémicas. ⁴⁰
Rubéola adquirida	En 43% de los casos, si la mujer se infecta en los primeros 26 días previos a la concepción. Si esto sucede en las primeras 12 semanas del embarazo, las posibilidades se incrementan a 51%, y entre la semana 13 y la 26, disminuyen a 23%.
Sífilis adquirida	De 20 a 40%. ⁶⁷
Tuberculosis	De 16%. ¹⁰²
Virus del papiloma humano	De 38 a 73%. De 40% para el virus del papiloma serotipo 18 y de 50% para el 16, mientras que la presencia de ambos serotipos se presenta en 30%. ²⁷
Dengue	En 64% de los reportes de casos. En 12.6% en estudios de serie de casos, ²⁴ y en estudios prospectivos en 5.6%. ²⁵

frecuencia, también es cierto que ésta podría ser mucho mayor si estas enfermedades se buscaran con mayor intencionalidad, ya sea en las zonas endémicas de nuestro país o en las poblaciones de otros países que radican en el nuestro, así como si se tiene en mente la posibilidad de su existencia. Lo anterior tal vez evitaría que cierto grupo de recién nacidos fallecieran porque fueron etiquetados con alguno de los diagnósticos más comunes, como es el caso de la septicemia o choque séptico, o que se pueda orientar el diagnóstico al pensar en las enfermedades comunes del grupo TORCH ampliado.

Autor de correspondencia: Dr. Luis Jasso Gutiérrez

Correo electrónico: ljasso@himfg.edu.mx

REFERENCIAS

1. Jasso GL. Neonatología Práctica. México: Ed. El Manual Moderno; 2008. pp. 370.
2. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections on the fetus and newborn infants. En: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: WB Saunders; 2002. pp. 1-22.
3. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. Am J Obstet Gynecol 2003;189:861-873.
4. Jasso GL. Infecciones congénitas poco habituales de transmisión vertical. Bol Med Hosp Infant Mex 2006;63:55-63.
5. Galán HJF. Tratamiento antiviral durante la etapa perinatal. En: Mancilla RJ, Larios MFJ, eds. Farmacología de Antimicrobianos. PAC Neonatología 2. México: Ed. Intersistemas; 2005.
6. Liu S, Knafoles JD, Chang JS, Waszak GA, Baldwin ET, Deibel MR Jr, et al. Crystal structure of the herpes simplex virus 1 DNA polymerase. J Biol Chem 2006;281:18193-18200.
7. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. Lancet 1994;1:1065-1067.
8. Levine P. Human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7. En: Evans AS, Kaslow RA, eds. Viral Infections of Human Epidemiology and Control. New York: Plenum Publishing Corporation; 1997. pp. 455-471.
9. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM. Human herpesvirus-6 infection in children: a prospective study of complications and reactivation. N Engl J Med 1994;331:432-438.
10. Dahl H, Fjaerestoft G, Wang FZ, Mousabi-Jazi M, Frenkel LM. Reactivation of human herpesvirus 6 during pregnancy. J Infect Dis 1999;180:2035-2038.
11. Adams O, Krempe C, Kogler G, Wernet P, Scheid A. Congenital infections with human herpesvirus 6. J Infect Dis 1998;178:544-546.
12. Pass RF. HHV6 and HHV7: persistence and vertical transmission. J Pediatr 2004;145:432-435.
13. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Boettch C, McDermott MP, Lofthus G, et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). J Pediatr 2004;145:472-477.
14. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Shelley LM, Carnahan JA, Marino AS, et al. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternal chromosomally integrated virus. J Infect Dis 2010;201:505-507.
15. D'Agaro P, Burgnich P, Comar M, Dal Molin G, Bernardon M, Busetti M, et al. HHV-6 is frequently detected in dried cord blood spots from babies born to HIV-positive mothers. Curr HIV Res 2008;6:441-446.
16. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, Lofthus G, McDermott MP. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women. J Infect Dis 2007;196:1296-1303.
17. Handsfield HH, Waldo AB, Brown ZA, Corey L, Drucker JL, Ebel CW, et al. Neonatal herpes should be a reportable disease. Sex Transm Dis 2005;32:521-525.
18. Whitley RJ, Hutto C. Neonatal herpes simplex virus infections. Pediatr Rev 1985;7:1119-1126.
19. Brown EL, Gardella C, Malm G, Prober CG, Forsgren M, Krantz EM, et al. Effect of maternal herpes simplex virus (HSV) serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:523-529.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of herpes pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2000;68:165-174.
21. Janjindamai V, Pruekprasert P. Perinatal dengue infection: a case report and review of literature. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003;34:793-796.
22. Ahmed S. Vertical transmission of dengue: first case report from Bangladesh. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003;34:800-803.
23. Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yoksam S. Vertical dengue infection: case reports and review. Pediatr Infect Dis J 2004;23:1042-1047.
24. Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. Obstet Gynecol Surv 2010;65:107-118.
25. Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WE. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;147:29-32.
26. Obalek S, Jablonska S, Favre M, Walczak L, Orth G. Condylomata acuminata in children: frequent association with human papillomavirus responsible for cutaneous warts. J Am Acad Dermatol 1990;23:205-213.
27. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. Obstet Gynecol 1998;91:92-96.
28. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. APMIS 2010;118:450-454.
29. Cason J, Kaye JN, Jewers RJ, Kambo PK, Bible JM, Kell B, et al. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. J Med Virol 1995;47:209-218.
30. Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. Infect Dis Obstet Gynecol 2010;2010. Article ID 326369, doi:10.1155/2010/326369.
31. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Cipriano KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. Obstet Gynecol 2009;114:1179-1188.

32. Euscher E, Davis J, Holzman I, Nuovo GJ. Coxsackie virus infection of the placenta associated with neurodevelopmental delays in the newborn. *Obstet Gynecol* 2001;98:1019-1026.
33. Estes ML, Rorke LB. Liquefactive necrosis in Coxsackie B encephalitis. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:1090-1092.
34. Kao YH, Hung HY, Chi H. Congenital coxsackievirus B5 infection: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2005;46:321-323.
35. Bendig JW, Franklin OM, Hebden AK, Backhouse PJ, Clewley JP, Goldman AP, et al. Coxsackievirus B3 sequences in the blood of a neonate with congenital myocarditis, plus serological evidence of maternal infection. *J Med Virol* 2003;70:606-609.
36. Sauerbrei A, Glück B, Jung K, Bittrich H, Wutzler P. Congenital skin lesions caused by intrauterine infection with coxsackievirus B3. *Infection* 2000;28:326-328.
37. Viraraghavan R, Jantausch B. Congenital malaria: diagnosis and therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:66-67.
38. Covell G. Congenital malaria. *Trop Dis Bull* 1950;47:1147-1167.
39. Mali S, Steele S, Slutsker L, Arguin PM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance—United States, 2008. *MMWR Surveill Summ* 2010 Jun 25;59:1-15.
40. Lesi FE, Mukhtar MY, Iroha EU, Egri-Okwaji MT. Clinical presentation of congenital malaria at the Lagos University Teaching Hospital. *Niger J Clin Pract* 2010;13:134-138.
41. Mohan K, Maithani MM. Congenital malaria due to chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*: a case report. *J Trop Pediatr* 2010;56:454-455.
42. Thapa R, Mallick D, Biswas B. Perinatal malaria and tuberculosis co-infection: a case report. *Int J Infect Dis* 2010;14:e254-e256.
43. Perrault SD, Hajek J, Zhong K, Owino SO, Sichangi M, Smith G, et al. Human immunodeficiency virus co-infection increases placental parasite density and transplacental malaria transmission in Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:119-125.
44. Poespoprodjo JR, Hasanuddin A, Fobia W, Sugiarto P, Kengnangalem E, Lampah DA, et al. Severe congenital malaria acquired in utero. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:563-565.
45. Figueiro-Filho EA, Duarte G, El-Beitune P, Quintana SM, Maia TL. Visceral leishmaniasis (Kala-Azar) and pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12:31-40.
46. Bourée P, Bisaro F. Parasitic diseases and pregnancy. *Rev Prat* 2007;57:137-147.
47. Meinecke CK, Schottelius J, Oskam L, Fleischer B. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics* 1999;104:e65.
48. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, Gramiccia M, Gradoni L, Fael FS, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:229-233.
49. Zinchuk A, Nadraga A. Congenital visceral leishmaniasis in Ukraine: case report. *Ann Trop Paediatr* 2010;30:161-164.
50. De Schutter I, Schepers K, Singh M, Mascart F, Malfroot A. Latent tuberculosis in a newborn: diagnostic challenges. *Eur J Pediatr* 2010;169:1155-1158.
51. Peker E, Bozdoğan E, Doğan M. A rare tuberculosis form: congenital tuberculosis. *Tuberk Toraks* 2010;58:93-96.
52. Abalain ML, Petsaris O, Héry-Arnaud G, Marcorelles P, Couturaud F, Dobrzenski M, et al. Fatal congenital tuberculosis due to a Beijing strain in a premature neonate. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 6):733-735.
53. Diar H, Velaphi S. Congenital tuberculosis as a proxy to maternal tuberculosis: a case report. *J Perinatol* 2009;29:709-711.
54. Grover SB, Pati NK, Mehta R, Mahajan H. Congenital spine tuberculosis: early diagnosis by imaging studies. *Am J Perinatol* 2003;20:147-152.
55. Adhikari M, Pillay DG. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1108-1112.
56. Canwell MF, Shehab ZM, Costello AM. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1051-1054.
57. Figueira-Damián R, Arredondo-García JL. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Arch Med Res* 2001;32:66-69.
58. Stuart RL, Lewis A, Ramsden CA, Doherty RR. Congenital tuberculosis after *in vitro* fertilization. *Med J Aust* 2009;191:41-42.
59. Diana A, Epiney M, Ecoffey M, Pfister RE. White dots on the placenta and red dots on the baby: congenital cutaneous candidiasis, a rare disease of the neonate. *Acta Paediatr* 2004;93:996-999.
60. Darmstadt G, Dinulos J, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. *Pediatrics* 2000;105:438-444.
61. Waguespack-LaBiche J, Chen S, Yen A. Disseminated congenital candidiasis in a premature infant. *Arch Dermatol* 1999;135:510-512.
62. Wang SM, Hsu CH, Chang JH. Congenital candidiasis. *Pediatr Neonatol* 2008;49:94-96.
63. Aldana-Valenzuela C, Morales-Marquec M, Castellanos-Martínez J, Deanda-Gómez M. Congenital candidiasis: a rare and unpredictable disease. *J Perinatol* 2005;25:680-682.
64. Tiraboschi IC, Niveyro C, Mandarano AM, Messer SA, Bogdanowicz E, Kurlat I, et al. Congenital candidiasis: confirmation of mother-neonate transmission using molecular analysis techniques. *Med Mycol* 2010;48:177-181.
65. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Congenital syphilis—United States, 2003-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:413-417.
66. Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:495-501.
67. Wu DD, Hong FC, Feng TJ, Liu XL, Lin LJ, Tian LS, et al. Congenital syphilis: refining newborn evaluation and management in Shenzhen. *Sex Transm Infect* 2010;86:280-284.
68. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ* 2004;82:439-446.
69. Hurtig AK, Nicoll A, Carne C. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys. *BMJ* 1998;317:1617-1619.
70. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles, rubella, and congenital rubella syndrome—United States and Mexico, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:1048-1050, 1059.
71. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward elimination of rubella and congenital rubella syndrome—the Americas, 2003-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1176-1179.
72. Duszak RS. Congenital rubella syndrome--major review. *Optometry* 2009;80:36-43.

73. Vauloup-Fellous C, Hübschen JM, Abernathy ES, Icenogle J, Gaidot N, Dubreuil P, et al. Phylogenetic analysis of rubella viruses involved in congenital rubella infections in France between 1995 and 2009. *J Clin Microbiol* 2010;48:2530-2535.
74. Mufioz CP, Thiermann A, Attaf M, Acevedo SC. Enfermedad de Chagas congénita sintomática en recién nacidos y lactantes. *Rev Chil Pediatr* 1992;63:196-202.
75. Duaso J, Rojo G, Cabrera G, Galanti N, Bosco C, Maya JD, et al. *Trypanosoma cruzi* induces tissue disorganization and destruction of chorionic villi in an ex vivo infection model of human placenta. *Placenta* 2010;31:705-711.
76. Pavia PX, Montilla M, Flórez C, Herrera G, Ospina JM, Manrique F, et al. The first case of congenital Chagas' disease analyzed by AP-PCR in Colombia. *Biomedica* 2009;29:513-522.
77. De Rissio AM, Riarte AR, García MM, Esteva MI, Quaglino M, Ruiz AM. Congenital *Trypanosoma cruzi*/infection. Efficacy of its monitoring in an urban reference health center in a non-endemic area of Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:838-845.
78. Araújo AB, Castagno VD, Gallina T, Berne ME. Prevalence of Chagas disease among pregnant women in the southern region of Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009;42:732-733.
79. Société de Pathologie Exotique. Conclusion of the consensus workshop organized by the "Société de pathologie exotique" about the Chagas disease in non-endemic areas (26 June 2009, Paris, France). *Bull Soc Pathol Exot* 2009;102:342-346.
80. Blanchy S. Summary of Workshop No 1. Risk populations of Chagas disease in metropolitan France and congenital Chagas disease. *Bull Soc Pathol Exot* 2009;102:330-322.
81. Brutus L, Santalla JA, Salas NA, Schneider D, Chippaux JP. Screening for congenital infection by *Trypanosoma cruzi* in France. *Bull Soc Pathol Exot* 2009;102:300-309.
82. Dauby N, Alonso-Vega C, Suarez E, Flores A, Hermann E, Córdova M, et al. Maternal infection with *Trypanosoma cruzi* and congenital Chagas disease induce a trend to a type 1 polarization of infant immune responses to vaccines. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3:e571. doi:10.1371/journal.pntd.0000571.
83. Jannin J, Salvatella R. Estimación Cuantitativa de la Enfermedad de Chagas en las Américas/Quantitative estimates of Chagas disease in the Americas. Washington DC: Pan American Health Organization; 2006.
84. Riera C, Guarro A, Kassab HE, Jorba JM, Castro M, Angrill R, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Europe (Spain): a case report. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:1078-1081.
85. Muñoz J, Portús M, Corachan M, Fumado V, Gascon J. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:1161-1162.
86. Jackson Y, Myers C, Diana A, Martí HP, Wolff H, Chappius F, et al. Congenital transmission of Chagas disease in Latin American immigrants in Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2009;15:601-603.
87. Buekens P, Almendares O, Carlier Y, Dumonteil E, Eberhard M, Gamboa-Leon R, et al. Mother-to-child transmission of Chagas' disease in North America: why don't we do more? *Matern Child Health J* 2008;12:283-286.
88. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:201-209.
89. Gómez-Ayala S, Castrillón JA, Palma A, Leal SM, Escobar P, Bahsas A. Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorg Med Chem* 2010;18:4721-4739.
90. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375:1388-1402.
91. Britto CC. Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas disease chemotherapy: value and limitations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(suppl 1):122-135.
92. Franco-Paredes C, Von A, Hidron A, Rodriguez-Morales AJ, Téllez I, Barragán M, et al. Chagas disease: an impediment in achieving the Millennium Development Goals in Latin America. *BMC Int Health Hum Rights* 2007;7:7.
93. Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000;107:1282-1289.
94. McGregor JA, Burns JC, Levin MJ, Burlington B, Meiklejohn G. Transplacental passage of influenza A/Bangkok (H3N2) mimicking amniotic fluid infection syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:856-859.
95. Yawn DH, Pyeatte JC, Joseph JM, Eichler SL, Garcia-Bunuel R. Transplacental transfer of influenza virus. *JAMA* 1971;216:1022-1023.
96. Sert A, Yazar A, Odabas D, Bilgin H. An unusual cause of fever in a neonate: influenza A (H1N1) virus pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:734-736.
97. Dulyachai W, Makkoch J, Rianthavorn P, Changpinyo M, Prayangprecha S, Payungporn S, et al. Perinatal pandemic (H1N1) 2009 infection, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2010;16:343-344.
98. Bliss JM, Basavegowda KP, Watson WJ, Sheikh AU, Ryan RM. Vertical and horizontal transmission of *Candida albicans* in very low birth weight infants using DNA fingerprinting techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:231-235.
99. Michielsen PP, Van Damme P. Viral hepatitis and pregnancy. *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62:21-29.
100. Arfaoui D, Fkih M, Hafsa AE, Kaabia N, Azzouz M. Hepatitis B and pregnancy. *Tunis Med* 2010;88:383-389.
101. Thorne C, Newell ML. Mother-to-child transmission of HIV infection and its prevention. *Curr HIV Res* 2003;1:447-462.
102. Pillay T, Sturm AW, Khan M, Adhikari M, Moodley J, Connolly C, et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:59-69.