

TEMA PEDIÁTRICO

Infecciones congénitas poco habituales de
transmisión vertical

Dr. Luis Jasso-Gutiérrez

*División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social,
México, D. F., México.*

Resumen

El objetivo es el de efectuar una revisión de aquellos padecimientos de baja frecuencia que son adquiridos por el neonato a través de la vía transplacentaria, con la finalidad de alertar al médico pediatra sobre su existencia, el probable incremento de algunos de ellos, y en forma breve exponer algunos de sus elementos clínicos más distintivos, como es el caso de los herpesvirus 6 y 7, así como 1 y 2; dengue, papilomavirus, Coxsackie virus, *Plasmodium*, *Leishmania*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida* y *Treponema pallidum*. En función de su conocida frecuencia de transmisión, se anota al final el número de mujeres que las presentaron en México en el año 2004, con la finalidad de sensibilizar al médico para que se investigue con mayor intencionalidad su presencia en el neonato.

Palabras clave. Transmisión transplacentaria; infección vertical; herpesvirus; dengue; papilomavirus; Coxsackie; *Plasmodium*; *Leishmania*; *Mycobacterium tuberculosis*; *Candida*; *Treponema pallidum*.

Trabajo presentado parcialmente en la sesión del 2 de marzo del 2005, intitulada "Infecciones Perinatales" de la Academia Nacional de Medicina.

Solicitud de sobretiros: Dr. Luis Jasso Gutiérrez, Durango Núm. 289, Piso 11, Col. Roma, C.P. 06700, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 24-05-2005.

Fecha de aprobación: 10-02-2006.

Introducción

Las infecciones verticales se definen como aquellas adquiridas por el neonato como consecuencia de padecerla su madre durante la gestación. Pueden ser transmitidas por la vía transplacentaria, por 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 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 al paso del neonato por el 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 por el paso del bebé por el canal del parto.²

Como ejemplos de la capacidad potencial que tienen los microorganismos para transmitir la infección de la madre hacia el feto (Cuadro 1), el caso de los virus herpes, en el que 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 postnatal. Por su lado, el herpes simple 1 y el 2

son capaces de transmitirse de la madre al neonato con menor potencialidad por la vía transplacentaria, comparada con la intraparto y un poco menor por la postnatal. Situación parecida sucede con el virus varicela zoster, mientras esto es mucho menor para el herpesvirus 6. Otros virus, señalados en el mismo cuadro, si bien se esperaría que tuvieran la potencialidad de hacerlo no hay evidencias, hasta el momento, de que así suceda.³

Las infecciones verticales, en 80 a 90% de los casos, cursan sin signos clínicos al nacer o días después, mientras que en el restante 10 a 20%, pueden presentarse varios como son: 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, que estén presentes unos u otros signos, del tipo de infección.²

Respecto a los exámenes de laboratorio que sirven de sustento para establecer el diagnóstico, cabe señalar que son aquellos que habitualmente se utilizan para diagnosticar los padecimientos infecciosos; sin embargo, para el caso de las infecciones verticales de etiología viral, lo ideal sería el aislamiento de ellos, aunque en la práctica son costosos y de poca utilidad para la toma inmediata de decisiones. Por lo que en el trabajo diario predominan la inmunofluorescencia con anticuerpos

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

Etiología	Transplacentaria	Intraparto	Postnatal
Citomegalovirus	+++	+++	+++
Virus varicela zoster	+	++	++
Virus humano herpes 6	+	+	+
Virus Epstein-Barr	±	±	
Virus herpes del sarcoma de Kaposi	±	±	+
Virus humano herpes 7	¿	¿	¿

¿: se desconoce; ±: potencial razonable pero no sustentado; +: descrita pero rara
 ++: ocurre con frecuencia; +++: se presenta en forma común
 Fuente: referencia 3

monoclonales, la de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta, reacción en cadena de la polimerasa para virus DNA o RNA, inhibición de la aglutinación y ELISA para IgG e IgM, por señalar los más frecuentes. En el caso del diagnóstico de las infecciones por parásitos, bacterias, hongos y otros, radica fundamentalmente en el aislamiento del microorganismo, complementado con estudios serológicos propios de cada uno.²

La finalidad del presente artículo es la de alertar al pediatra sobre 10 padecimientos adquiridos por el neonato a través de la vía transplacentaria, documentados éstos con la literatura científica reciente. Lo anterior es independiente a que algunos de ellos puedan también ser adquiridos por alguna de las otras vías mencionadas al inicio. Cabe aclarar que no se trata aquí de realizar una descripción detallada de cada padecimiento con una sistematización a la que se acostumbra hacer en los libros de texto o en aquéllos especializados en el tema, sino más bien mencionar algunos hechos relevantes que a juicio del autor le permitan al pediatra, utilizando algunos datos relativos a la transmisión transplacentaria, la fisiopatogenia, las manifestaciones clínicas o los exámenes de laboratorio, pensar en ellos, sobre todo cuando se tiene la probabilidad o la certeza de que la madre desarrolló alguna de esas enfermedades durante la gestación. El haber escogido esos 10 padecimientos fue debido a que 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, hacen pensar que en función de su frecuencia de transmisión deberían también presentarse en mayor número en el neonato en nuestro país.

Herpesvirus 6 y 7

A partir de la descripción en el año de 1988 por Yamanishi y col.⁴ de que el virus 6 y en mucho menor proporción el 7, eran los causantes del exante-

ma súbito (antes roséola infantil), se amplió la investigación sobre ellos, de tal forma que ahora se sabe⁵ que herpes 6 se adquiere, en la mayoría de los niños, antes de los dos años de edad y en forma un poco más tardía el del herpes 7, y que 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 herpes 6.⁶

Desde hace 10 años se sugirió⁶ que existía la transmisión vertical del herpes 6, posteriormente se ha podido identificar el virus en la sangre periférica y en el tracto genital maternos, además de demostrarse que existe infección transplacentaria, con un riesgo para el neonato que oscila de 1 a 1.6%.^{7,8} Cabe señalar que hasta el momento no se ha podido demostrar que se presente la infección transplacentaria en el caso del herpes 7, a pesar de que comparte gran similitud epidemiológica y biológica con el herpes 6. El otro virus con gran homología genética con herpes 6 es CMV, este último, está considerado como la primera causa de hipoacusia y de sordera sensorineural en los niños con infección congénita, además de dar cuenta de un número no despreciable de casos de parálisis cerebral y de trastornos cognitivos. De tal forma que por su similitud con herpes 6, podría suceder que también éste llegara a ser un importante problema de salud pública.⁹

Se piensa que la adquisición de herpes 6 es por la reactivación de una infección materna latente, mecanismo que es el que predomina en la infección por CMV. Hasta el momento no se ha demostrado que exista replicación viral en el neonato con herpes 6, como sí sucede con CMV, en el que incluso la replicación puede extenderse por meses o años después del nacimiento.^{9,10} En virtud de que es difícil sospechar esta infección, dado que hasta el momento no se han identificado datos clínicos, 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

No se tienen estadísticas en México sobre la tasa de infección vertical, sin embargo en Estados Unidos de Norteamérica se presentan un promedio de 1 500 a 2 000 nuevos casos de neonatos cada año.¹¹

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 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%.¹²

Cuando el neonato adquiere la infección vertical, 55% de los casos han sido de madres que tienen una infección primaria por virus herpes 1 ó 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.¹²

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 hibridación son los mejores para el diagnóstico. En el caso de la infección primaria y la no-primaria materna, 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 primaria materna, 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.¹²

Dengue

Es la enfermedad viral transmitida por artrópodos con mayor repercusión sobre la salud pública. Su

presencia incluye cerca de 100 países, entre ellos México. Es del grupo de los flavovirus como los que producen la encefalitis japonesa y la infección por el virus del oeste del Nilo. Con frecuencia las personas infectadas son asintomáticas, pero al manifestarse, 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, en toda mujer embarazada que curse con fiebre, mialgia y/o con manifestaciones de sangrado, tenerse siempre una elevada sospecha de que el bebé en gestación pueda adquirir la infección, por lo que tanto la madre como el neonato deberán tener un seguimiento estrecho.^{13,14}

Los primeros cinco casos reportados fueron en 1989 en Tahití, posterior a lo cual se han reportado 10 casos más, seis en Tailandia, dos en Malasia y dos en Francia.¹⁵

La revisión del total de 17 casos mostró que la fiebre y la trombocitopenia la presentaron todos ellos y 14 tuvieron hepatomegalia, en menor frecuencia se presentó rash eritematoso en dos casos y elevación de transaminasas en otros dos. De los 17 neonatos todos tuvieron trombocitopenia, 13 de ellos con cuentas de plaquetas menores a 30 000/mm³, y sólo dos presentaron pequeños sangrados a nivel gástrico.¹⁵

La infección transplacentaria es más frecuente en la madre con infección secundaria que en la primaria, probablemente relacionado a que en la secundaria habitualmente existe una carga viral mayor que en la infección primaria.

Papilomavirus

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 transplacentaria se apo-

ya sin duda por la presencia al nacer de casos con condiloma acuminado, papilomatosis laríngea o enfermedad anogenital.¹⁶ Se ha identificado un porcentaje de transmisión que oscila de 38 a 73%. En un estudio reciente se demostró que la frecuencia de transmisión al neonato fue de alrededor de 40% para el virus del papiloma 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 papilomavirus en los neonatos nacidos por cesárea, apoya la transmisión transplacentaria como una causa frecuente, además de la que sucede por el paso del bebé por el canal del parto.¹⁷ Hasta el momento no se ha podido precisar si la identificación del papilomavirus detectado al nacimiento, necesariamente causa una enfermedad persistente o que sólo corresponda a una infección transitoria. Cabe señalar que en un estudio¹⁸ se reportó la persistencia del papilomavirus en 83% de los neonatos seguidos hasta los seis meses de edad. En caso de verificarse esto último, tendrá que considerarse la posibilidad de establecer una estrategia preventiva como podría ser en un futuro la aplicación de una vacuna.

Coxsackie virus

El papel que juegan estos virus en la infección transplacentaria y su asociación con morbilidad y mortalidad no ha sido muy bien documentado. 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, existen varios más,¹⁹ en los que se ha documentado la infección transplacentaria, teniendo como consecuencia una significativa morbilidad y mortalidad neonatal, señalándose incluso que puede producir la muerte o secuelas neurológicas a largo plazo secundarios a la amplitud de la necrosis cortical.²⁰ Muertes fetales tempranas durante el inicio de la gestación han sido diagnosticadas en mujeres sintomáticas con elevados títulos del vi-

rus en sangre. También Coxsackie se ha aislado del líquido amniótico obtenido durante amniocentesis efectuadas en el último trimestre de la gestación, lo que apoya que éste sea el mecanismo de la transmisión.

En contraste con cuadros clínicos leves 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 mínimos cambios inflamatorios.

Plasmodium

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.²¹ La mujer embarazada tiene una probabilidad 4 a 12 veces mayor de padecer paludismo que su contraparte no embarazada, además de que la prevalencia es mayor en la primigesta. En los Estados Unidos de Norteamérica, a partir de 1950 hasta la actualidad, se han reportado 49 casos.²¹ 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%.²²

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 menciona-

dos, la fiebre estuvo presente en 100% de ellos y hepatoesplenomegalia en 84%. 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 la placenta. Si la placenta se encuentra con elevada concentración de trofozoítos debe sospecharse infección congénita.

Leishmania

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 real posibilidad de transmisión vertical, hay poca información disponible al respecto. En virtud de que existen zonas endémicas en el mundo, incluyendo México, así como 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.²³

A partir de 1995, y hasta el momento, sólo se han publicado ocho casos de transmisión congénita.^{24,25} Por lo que 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 una investigación exhaustiva para descartar la enfermedad.

Mycobacterium tuberculosis

Se han reportado alrededor de 300 casos hasta la actualidad.²⁶ Más recientemente se reportaron 11 de tuberculosis perinatal en una región endémica del padecimiento en Sudáfrica.²⁷ Es una enfermedad fa-

tal si no se diagnostica o se trata. Los órganos más frecuentemente afectados en la forma congénita o en la perinatal son el hígado, pulmones y ganglios linfáticos. Sitios menos frecuentes son: cerebro, meninges, suprarrenales, oído medio y la piel.²⁷ La enfermedad en el período perinatal 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 el que por su rigidez y falta de aplicación clínica fue modificado por Cantwell y col.²⁸ en 1994, que 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 presentan prematuridad, bajo peso al nacer, pérdida del apetito y letargia en la mayoría de los casos. En una publicación reciente efectuada en el Instituto Nacional de Perinatología²⁹ se identificó en niños nacidos de madres tuberculosas durante la gestación, una morbilidad de 23% comparada con 3.8% del grupo control, caracterizada por un mayor riesgo de prematuridad, muerte fetal y peso bajo al nacer, y no se encontró un solo caso de tuberculosis congénita, probablemente porque fueron tratadas algunas de ellas desde el primer trimestre del embarazo, y en segundo lugar por un tamaño de muestra pequeño, a lo que se agrega que su frecuencia es muy baja, incluso aún 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.

Candida

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 rash generalizado al momento del nacimiento o muy poco tiempo después, que en general no se acompaña de otros signos o síntomas. Generalmente el rash es eritematoso con máculas, pápulas o pústulas.³⁰

La presencia de microabscesos de color blanquecino en la placenta y en el cordón umbilical en un niño con rash 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*.^{31,32} A pesar de la elevada prevalencia de vulvovaginitis por *Candida* en la embarazada (10 a 35%), la corioamnionitis por *Candida* 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*

puede progresar a una enfermedad sistémica en el neonato, particularmente si éste 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 publicados³⁰ refiere 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 mayores de 1 000 g de peso al nacer, esto sucede en 10 y 8% respectivamente.

Treponema pallidum

Sólo durante el año 2004, en el Boletín Epidemiológico de la Secretaría de Salud, se publicaron 150 casos de sífilis congénita, lo que hace pensar que pudiera haber otro tanto más, que hayan pasado desapercibidos o confundidos 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%,

Cuadro 2. Casos nuevos en México, en el año 2004 de ciertas infecciones maternas con capacidad de transmisión transplacentaria

Enfermedad	Núm. de casos reportados	
Dengue en mujeres	Clásico 3 553	Hemorrágico 889
Papiloma virus	18 993	
Sífilis en mujeres	1 007	Congénita 160
Herpes genital ambos sexos	3 007	
Paludismo ambos sexos	<i>Plasmodium vivax</i> 3 171	<i>Plasmodium falciparum</i> 45
Tuberculosis en mujeres	8 150	
VIH asintomático en mujeres	1 076	
Hepatitis en mujeres	Hepatitis B 836	Hepatitis C 1 382
Candidiasis urogenital	291 000	
Sin reporte nacional	Coxsackie, Citomegalovirus, herpes 6 y 7	
VIH: virus de inmunodeficiencia humana		
Fuente: Boletín Epidemiológico de la Secretaría de Salud. Año 2004		

razón por la que independientemente del tratamiento que se aplicó a la madre, requerirá el neonato de una investigación específica sobre la presencia o no de sífilis congénita.

Los datos clínicos más comunes, cuando están presentes, son: descamación palmoplantar, hepatoesplenomegalia con o sin ictericia, rinitis persistente y linfadenopatía.³³⁻³⁷

Para concluir, en el cuadro 2 se describe el número de casos que se presentaron en México en el año 2004 de las infecciones aquí mencionadas, incluyendo la del virus de la inmunodeficiencia humana, así como los de la hepatitis B y C. El objetivo de estos datos es que, conociendo, de acuerdo a las publicaciones, 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. Obvia-

mente que en el cuadro no se señala el número de casos que de estos padecimientos se hubieran presentado en mujeres embarazadas, sin embargo la cifra que ahí se consigna hace pensar que podría esperarse la presencia en México de casos representativos de cada padecimiento por año.

Conclusiones

Como puede inferirse por todo lo señalado, resulta de gran interés estimular en los pediatras la búsqueda intencionada en el neonato de estos padecimientos adquiridos por la vía placentaria, los que en la gran mayoría de los casos, cuando existen manifestaciones clínicas, pueden ser confundidos con otras entidades, o lo contrario, si no están presentes pueden de manera intencionada investigarse en aquellas madres que tengan la enfermedad.

LESS FREQUENT CAUSES OF VERTICAL INFECTIONS

The objective of this review is to list some of the important, albeit less frequent, causes of vertical infections in the newborn infant in order to alert pediatricians and other physicians that care for children on their existence. A brief summary of the most salient features of the following diseases is provided: herpesvirus 6 and 7 as well as 1 and 2; dengue, papillomavirus, coxsackie virus, *Plasmodium*, *Leishmania*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida* and *Treponema pallidum*. Based on its well-known transmission frequency, the number of women who presented/displayed them in Mexico in 2004 is presented.

Key words. Infection, congenital; infection, vertical; human herpesvirus 6 and 7; herpes simplex virus 1 and 2; dengue; papillomavirus; coxsackie; *Plasmodium*; *Leishmania*; *Mycobacterium tuberculosis*; *Candida*; *Treponema pallidum*.

Referencias

1. Jasso GL. Neonatología práctica. 6ª ed. México: Editorial El Manual Moderno; 2005. p. 370.
2. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections on the fetus and newborn infants. En: Remington JS, Klein JO, editores. Infections diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. p. 1-22.
3. Galán HJF. Tratamiento antiviral durante la etapa perinatal. En: Mancilla RJ, Larios MFJ, editores. Farmacología de antimicrobianos. PAC Neonatología 2. México: Editorial Intersistemas; 2005 (En prensa).
4. 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: 1065-7.

5. Levine P. Human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7. En: Evans AS, Kaslow RA, editores. *Viral infections of human epidemiology and control*. 4th ed. New York: Plenum Publishing Corporation; 1997. p. 455-71.
6. 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: 432-8.
7. Dahl H, Fjaertoft G, Wang FZ, Mousabi-Jazi M, Frenkel LM. Reactivation of human herpesvirus 6 during pregnancy. *J Infect Dis*. 1999; 180: 2035-8.
8. Adams O, Krempe C, Kogler G, Wernet P, Scheid A. Congenital infections with human herpesvirus 6. *J Infect Dis*. 1998; 178: 544-6.
9. Pas RF. HHV6 and HHV7: Persistence and vertical transmission. *J Pediatr*. 2004; 145: 432-5.
10. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Boettlich C, McDermott MP, Lofthus G, et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr*. 2004; 145: 472-7.
11. Whitley RJ, Hutto C. Neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr Rev*. 1985; 7: 1119-26.
12. ACOG practice bulletin. Management of herpes pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 68: 165-74.
13. Janjandamai V, Pruekprasert P. Perinatal dengue infection: a case report and review of literature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003; 34: 793-6.
14. Ahmed S. Vertical transmission of dengue: first case report from Bangladesh. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003; 34: 800-3.
15. 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: 1042-7.
16. 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: 205-13.
17. 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: 92-6.
18. Cason J, Kaye JN, Jewers RJ, Kambo PK, Bible JM, Kell B. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. *J Med Virol*. 1995; 47: 209-18.
19. 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: 1019-26.
20. Estes ML, Rorke LB. Liquefactive necrosis in Coxsackie B encephalitis. *Arch Pathol Lab Med*. 1986; 110: 1090-2.
21. Viraraghavan R, Jantusch B. Congenital malaria: diagnosis and therapy. *Clin Pediatr*. 2000; 39: 66-7.
22. Covell G. Congenital malaria. *Trop Dis Bull*. 1950; 47: 1147-67.
23. 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.
24. 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.
25. 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: 229-33.
26. Grover SB, Pati NK, Mehta R, Mahajan H. Congenital spine tuberculosis: early diagnosis by imaging studies. *Am J Perinatol*. 2003; 20: 147-52.
27. Adhikari M, Pillay DG. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16: 1108-12.
28. Canwell MF, Shehab ZM, Costello AM. Brief report congenital tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1051-4.
29. Figueroa-Damián R, Arredondo-García JL. Neonatal outcome of children born to woman with tuberculosis. *Arch Med Res*. 2001; 32: 66-9.
30. 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: 996-9.
31. Darmstadt G, Dinulos J, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. *Pediatrics*. 2000; 105: 438-44.
32. Waguespack-LaBiche J, Chen S, Yen A. Disseminated congenital candidiasis in a premature infant. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 510-2.
33. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ*. 2004; 82: 439-46.
34. 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: 1617-9.
35. Tikhonova L, Salakhov E, Southwick K, Shakarishvili A, Ryan C, Hillis S. Congenital syphilis in the Russian Federation: magnitude, determinants, and consequences. *Sex Transm Infect*. 2003; 79: 106-10.
36. Valderrama J, Zacarias F, Mazin R. Maternal syphilis and congenital syphilis in Latin America: big problem, simple solution. *Rev Panam Salud Publica*. 2004; 16: 211-7.
37. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ*. 2004; 82: 439-46.