



..

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**División de Estudios de Postgrado
e Investigación**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“IGG ANTI-CITOMEGALOVIRUS (CMV) ELEVADOS EN LA
MADRE SE RELACIONA CON HALLAZGOS ECOGRAFICOS EN
EL FETO COMO DIAGNOSTICO DE INFECCION CONGÉNITA”**

Trabajo de Investigación que presenta:

DRA. GABRIELA CABRERA LOPEZ

Para obtener el Diploma de la Especialidad en

MEDICINA MATERNO FETAL

Asesor de Tesis:

DR. EDUARDO E. MEJIA ISLAS

No. De Registro de Protocolo: 167.2015



MÉXICO, D. F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

-
DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

-
DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

-
DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. EDUARDO E. MEJIA ISLAS
PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios, a mi esposo, mi familia y a mis amigos por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad. Gracias Brenda por ser mi amiga y hermana.

Esta tesis es fruto del esfuerzo y dedicación de un equipo de trabajo; agradeciendo de manera especial a mis asesores de investigación: Dr. Eduardo Mejía porque sin su guía y confianza este trabajo no habría llegado a termino; para mi es un modelo a seguir que además representa un amigo para toda la vida.

A la Dra. Alma Aguilar que gracias a sus consejos y seguimiento constante fue posible la realización de la misma. Admiro mucho su dedicación.

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
SUMMARY.....	8
ANTECEDENTES.....	10
OBJETIVO GENERAL.....	15
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	15
MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	22
ANEXOS.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

ANTECEDENTES: La infección materna por CMV se asocia a un riesgo de 30 a 40 % de infección en el recién nacido y los defectos fetales son más graves cuando la infección ocurre durante la primera mitad del embarazo. La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, puede ocurrir durante todo el embarazo, si bien la gravedad es mayor en el primer y en el segundo trimestre y la posibilidad de transmisión es mayor en el tercero. Al momento, la NOM 007-SSA2-2010, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y del recién nacido, no establece el cribado sistemático del perfil TORCH lo cual sería determinante para establecer un diagnóstico temprano al recién nacido y ofrecer las evaluaciones, seguimiento y tratamiento oportuno. Esta investigación está enfocada en establecer el cribado sistemático del perfil TORCH a las embarazadas para diagnóstico, las características epidemiológicas de la población en estudio. Identificar a las pacientes con perfil TORCH alterado reportar las alteraciones ultrasonográficas en embarazadas del servicio de MMF e identificar a recién nacidos en riesgo de infección congénita de CMV.

OBJETIVO: Determinar los niveles séricos IgG en pacientes del servicio de medicina materno fetal y su relación con alteraciones ecográficas en el feto como diagnóstico de infección congénita.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se incluyeron a las pacientes del servicio de medicina materno fetal que ingresaron desde Mayo del 2013 a diciembre del 2015. Se solicitó perfil TORCH a todas para determinación de IgG anti CMV e IgM anti CMV; se llevó a cabo por inmunoenzimología. Se tomaron muestras adicionales a las 3 semanas y 6 semanas posteriores, para un total de 3 determinaciones. El estudio ecográfico se realizó a la semana 11-14, estructural a la semana 18 – 22. Y valoración con Doppler en 3er trimestre. Se recolectó los hallazgos ecográficos y resultados de laboratorio.

RESULTADOS: El grupo de edad más frecuente en el servicio de Medicina materno fetal es de 35 a 43 años, con 141 de las 246 pacientes equivalente al 57,3% del total de la población. Es más frecuente que ingresen durante el segundo trimestre con 134 pacientes que pertenecen al 54,5% del total de la muestra. Los niveles de IgG anti CMV corresponden a los rangos de entre 15 a 80 u/ml y entre 81 a 180 u/ml mientras que el restante se localiza en la categoría > a 180 u/ml con 10 pacientes que equivalen al 4,1%. Y con niveles > a 180 u/ml con 6 pacientes propios del 2,4%

En cuanto a los niveles de IgM encontramos que la totalidad de nuestras pacientes resultaron negativo a dicha prueba. En los hallazgos ecocardiográficos encontrado la frecuencia máxima en la categoría "No presentes" con 239 pacientes equivalentes al 97,2%. Para el 98,8% de la muestra resultó negativo el estudio. Sobre factores de riesgo la variable enfermedad hipertensiva en el embarazo hallamos que se encuentra presente en 12 pacientes ocupando el 4,9%. 6,9diabeticos gestacional, miomatosis uterina 13 de las pacientes siendo equivalentes al 5,3% del total.

CONCLUSIONES: La seropositividad de la población fue del 96 %, encontrándose dentro de las tasas de prevalencia de estudios anteriores. La infección por CMV es reconocida como la principal causa de infección congénita en humanos con una incidencia entre el 0,2 a 2,4 % y la seroprevalencia de anti- cuerpos contra CMV en mujeres gestantes oscila entre 83 y 100 % con los valores más altos en los países subdesarrollados. Del subgrupo de las pacientes con IgG elevada la mayoría tuvo niveles de entre 81 a 180 u/ml, sin embargo se observo una tendencia lineal con cada una de las muestras realizadas, a pesar de la asociación significativa entre los títulos elevados de IgG, una fase crónica no excluye la enfermedad aguda en presencia de títulos elevados; sin embargo, aumenta la necesidad de la atención ante las gestantes con títulos de IgG bajos. Nuestro estudio muestra una alta seroprevalencia de IgG anti CMV en mujeres embarazadas de nuestro servicio.

El estudio encaminado en la correlación de hallazgos ecográficos demostró que no existe correlación fuerte con los niveles estacionarios de valores de IgG y las alteraciones ecográficas; sin esto subestimar la importancia y el impacto de la alta prevalencia de los niveles de IgG anti CMV en las pacientes de nuestro servicio. La primera correlación fue entre las tres mediciones de IgG y el hallazgo ecocardiográfico donde encontramos que la correlación más significativa se encuentra entre la variable segunda medida-2° trimestre con un valor de Pearson es de 0.154 generando una relación positiva

PALABRAS CLAVE: Citomegalovirus. IgG anti- CMV. Hallazgos ecográficos.

SUMMARY

BACKGROUND: The maternal CMV infection is associated with a risk of 30-40% infection in the newborn and fetal defects are more severe when infection occurs during the first half of pregnancy. Primary infection in pregnancy is usually asymptomatic, can occur throughout pregnancy, although the severity is higher in the first and in the second quarter and the possibility of transmission is higher in the third. At the time, the 007-SSA2-2010 NOM, to the care of women during pregnancy, childbirth and postpartum, and newborn, does not establish systematic screening TORCH which would be crucial for establishing an early diagnosis newborn and offer assessments, monitoring and treatment. This research is focused on establishing the systematic screening TORCH pregnant for diagnosis, epidemiological characteristics of the study population. Identify patients with altered TORCH report ultrasonographic abnormalities in pregnant MMF service and identify newborns at risk for congenital CMV infection.

OBJECTIVE: Determining serum levels of IgG in patients maternal fetal medicine service and its relationship with ultrasound abnormalities in the fetus and diagnosis of congenital infection

MATERIALS AND METHODS: To service patients admitted maternal fetal medicine from May 2013 to December 2015 were included for determination of IgG anti CMV and CMV IgM TORCH I was requested to all ; He was carried out by enzimoimmunoanalisis . Additional samples at 3 weeks and 6 weeks , for a total of 3 determinations was taken . Ultrasound examination was performed at week 11-14 Structural week 18 - 22. And valuation in 3rd quarter Doppler . Ultrasound findings and laboratory results were collected

RESULTS : The most common age group in maternal fetal medicine service is 35 to 43, with 141 of the 246 equivalent to 57.3% of the total patient population. It is more frequent entering the second quarter with 134 patients belonging to 54.5% of the total sample. Levels of anti CMV IgG ranges correspond to between 15 to 80 u / ml and between 81-180 u / ml while the remaining is located in the category > 180 u / ml with 10 patients equivalent to 4.1 %. And with levels > 180 U / ml with 6 own patients of 2.4%

As for the levels of IgM we find that all of our patients were negative to the test. In the echocardiographic findings found the highest frequency in the category "not present" with 239 patients equivalent to 97.2%. For 98.8% of the study sample it was negative. On risk factors Variable hypertensive disease in pregnancy found that is present in 12 patients taking 4.9%. 6,9diabeticos gestation, uterine fibroids 13 patients being equivalent to 5.3% of the total.

CONCLUSIONS : Seropositivity of the population was 96%, being within prevalence rates of previous studies. CMV infection is recognized as the leading cause of congenital infection in humans with an incidence of 0.2 to 2.4% and the seroprevalence of antibodies to CMV in pregnant women ranges between 83 and 100% with the values more higher in underdeveloped countries. Subgroup of patients with elevated IgG most had levels between 81 to 180 u / ml, however a linear trend with each of the samples taken, despite the significant association between high IgG titers were observed, one chronic phase does not exclude acute disease in the presence of high titers; however, the need of care to pregnant women with low IgG titers. Our study shows a high seroprevalence of IgG anti CMV in pregnant women of our service.

The study aimed at correlating ultrasonographic findings showed that there is strong correlation with the stationary values of IgG levels and ultrasound abnormalities; without it underestimate the importance and impact of the high prevalence of CMV IgG levels in the patients in our service. The first correlation was between the three measurements of IgG and echocardiographic finding where we find that the most significant correlation was found between the variable-second measurement 2nd quarter with a value of 0.154 Pearson is creating a positive relationship

KEYWORDS : Cytomegalovirus. CMV IgG antibodies . Sonographic findings

ANTECEDENTES

El citomegalovirus (CMV) humano pertenece a la familia *Herpesviridae* y se considera el agente más común de infecciones congénitas y perinatales, afecta al 1% de todos los neonatos en diversas regiones del mundo, y en algunas regiones llega hasta el 2,50%. Es un virus ubicuo que infecta a los humanos en algún momento de su vida⁴.

El citomegalovirus (CMV) es el agente del síndrome de TORCH más frecuente a nivel mundial principalmente por su alta transmitibilidad.^{3,4,7,9} La infección por citomegalovirus se considera el agente más común de infecciones congénitas y perinatales⁹. La prevalencia es variable y puede ser mayor del 90% en mujeres en edad fértil o embarazadas. Uno de los factores asociados a mayor frecuencia de infección congénita por CMV es la alta prevalencia en la población en general. Existen múltiples estudios que han evaluado la prevalencia de seropositividad e infección congénita en Latinoamérica, sin embargo no se cuenta con la información necesaria en México.¹³ La infección perinatal o posnatal ocurre frecuentemente en poblaciones con alta prevalencia de CMV. La concentración sérica de inmunoglobulina tipo G (IgG) anti-CMV, la cual se considera como un marcador de contacto previo con el virus y, de acuerdo a su concentración en suero, como indicador de primo infección o reactivación de la infección.^{7,8,9} Si las muestras de suero pareadas demuestran un aumento en tres a cuatro veces del título de anticuerpos IgG y un nivel significativo de anticuerpos IgM, que represente un título igual o al menos al 30% del valor de las IgG indican la presencia de una infección activa por el CMV. Cuando la IgG es positiva y la IgM negativa esto indica infección primaria pasada hace más de 2-3 meses⁸. Hay que tener en cuenta que una IgG positiva con IgM negativa en el contexto de marcadores ecográficos sugestivos de infección no puede descartar una infección primaria al inicio de la gestación^{6,7}.

En países en vías de desarrollo la sero-prevalencia puede ser tan alta como 90 a 100% en adultos⁴ y está relacionada con las condiciones socioeconómicas, hábitos de vida y de higiene, y varía del 40 al 60% en la población adulta de clase socioeconómica media y más del 80% en los grupos de clases menos favorecidas¹¹. La incidencia de la infección aguda en la gestante varía del 0,70 al 4%. El virus está presente en la sangre, orina, secreciones orofaríngeas, cervicales, vaginales, leche materna, semen, lágrimas y el virus se puede transmitir de manera intermitente por años^{8,11,12}. Se requiere contacto directo persona a persona para que la transmisión ocurra. La transmisión sexual puede ser una vía importante de diseminación del virus⁴. La infección por CMV se ha correlacionado como marcador de actividad sexual como incremento en el número de parejas sexuales y de infección por *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* y vaginosis bacteriana^{4,12}.

Su importancia se debe al hecho de que se puede transmitir verticalmente, tanto en la fase aguda como en la reinfección de la gestante. La posibilidad de riesgo fetal difiere, y es del 50% en la fase de infección aguda y del 1% en la reinfección. El 25% de los niños infectados de madres con infección aguda y el 8% de los recién nacidos de madres con reinfección pueden evolucionar a una o más secuelas graves¹¹. El CMV se ha reconocido como una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidas como con SIDA o postransplantados⁴. La reinfección puede ocurrir por reactivación de una muestra viral endógena o por reinfección exógena. Todavía se acredita que la reinfección materna sea la causa de la mayoría de las infecciones congénitas, en virtud de la elevada prevalencia de la virosis en diferentes grupos poblacionales y de la posibilidad de que los linfocitos maternos infectados atraviesen la placenta, resultando en viremia fetal e infección de múltiples órganos. Parece ser que la carga viral y la respuesta humoral prolongada de la madre influyen en la transmisión vertical y en la gravedad de la infección fetal².

Fuentes de infección para la gestante son la presencia de adultos jóvenes infectados y, en la convivencia domiciliar, niños con infección asintomática o congénita y la vía sexual⁷. Cerca del 90% de los casos de las infecciones maternas son subclínicas, de ahí la importancia del examen serológico para identificar a las gestantes de riesgo para transmisión vertical¹². Cuando presenta los síntomas, son semejantes a los del síndrome de la mononucleosis. La principal fuente de infección para el niño es la madre. Mientras que la transmisión por profesionales de la educación es importante para los niños mayores. Existen 2 picos de edad para adquirir la infección: infancia/adolescencia y adultos jóvenes. Los especímenes clínicos más comunes para el aislamiento del virus son: la orina, la secreción cervical y la saliva¹¹. Menos frecuentes son el líquido amniótico, el semen, la leche materna, además de la autopsia o biopsia de tejidos⁷. Las infecciones fetales generalmente son asintomáticas o subclínicas, y la incidencia de síntomas corresponde al 10% de los infectados. Entre los recién nacidos infectados y sintomáticos hay una mortalidad de cerca del 20%, y más de la mitad de los supervivientes pueden presentar déficit en el desarrollo neurológico⁹. Se puede utilizar la ecografía para identificar alteraciones fetales sugestivas de compromiso infeccioso; a nivel cardiovascular se ha encontrado como factor de riesgo asociado de anomalía cardíaca congénita, con una frecuencia de 35% de cardiomegalia, defecto del septum auricular o ventricular, tetralogía de Fallot entre otras ¹⁴.

Se a asociado con manifestaciones ecográficas de restricción del crecimiento mas evidentes con la clínica. A nivel de sistema nervioso central: calcificaciones intraventriculares, áreas ecogénicas en el abdomen, en el tálamo y en los ganglios basales fetales². En un 10 – 15 % de los recién nacidos tendrán síntomas al nacimiento, ya que la inclusión por infecciones citomegálicas afectan principalmente al sistema retículo endotelial, sistema nervioso central y frecuentemente se relaciona con prematuridad¹⁰.

Las manifestaciones clínicas en el recién nacido son plaquetopenia, anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia, microcefalia, convulsiones, hipotonía y letargia, corioretinitis, atrofia óptica. De estos 50 – 60% tendrán secuelas importantes como retraso psicomotor (45-90%), déficit auditivo neurosensorial (30-65%) que puede ser de aparición tardía. Déficit visual (15-30%). Sin embargo 85 – 90% de los neonatos son asintomáticos al nacimiento, de estos del 10 – 15% pueden presentar secuelas de aparición tardía principalmente defectos auditivos (12%) y retraso psicomotor (6.5%)¹⁰. La secuela más frecuente es la pérdida de la audición sensorineural resultante de la invasión viral directa del oído interno, la cual ocurre en el 50 % de los niños con infección congénita sintomática y en 10 % de los que no presentaron síntomas al momento del nacimiento^{5,7}.

Estas alteraciones pueden ayudar en el diagnóstico de gravedad de las lesiones en el útero; sin embargo, no difieren de otras infecciones ocasionadas por otros agentes como el virus del herpes simple, el virus de la varicela zoster, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), *Toxoplasma gondii*, *Treponema palidum* y el virus de la rubéola.

El diagnóstico de la primoinfección materna y, en general, de la infección por el virus durante la gestación, carece de sentido, a no ser que el establecimiento de aquél permita la inclusión de la embarazada en un programa de diagnóstico prenatal (práctica de exploraciones complementarias: ecografía, amniocentesis, cordocentesis mediante punción dirigida, etc.)¹⁰ Cuyo objetivo sea averiguar si el feto está infectado y, en caso afirmativo, evaluar el daño existente¹. El conocimiento de las mujeres embarazadas con IgG positiva anti CMV podría revelar las pacientes en riesgo de primoinfección o reactivación de la infección que requieran confirmación de la misma con pruebas complementarias y así disminuir el riesgo de infección congénita^{9,11}.

Los ensayos de PCR reacción en cadena de la polimerasa de líquido amniótico tiene alta sensibilidad y especificidad además a mejorado el VPN. El momento en que se realiza la amniocentesis es importante y aquellas realizadas antes de la semana 21 tiene mayor resultados falsos negativos^{4,9}. El riesgo de secuela en el niño infectado congénitamente varía del 10 al 20% en la citomegalovirus precoz, que puede evolucionar con alteraciones neurológicas graves, antes mencionadas, además de la desmielinización y la hipoplasia cerebelar.

La distinción entre enfermedad aguda y crónica en la gestante es necesaria para establecer conductas específicas para los fetos y recién nacidos en situación de riesgo⁸. A todos los recién nacidos con infección congénita por CMV se les deben realizar pruebas auditivas ya que resulta muy importante la detección precoz de hipoacusia, para realizar una estimulación temprana del desarrollo del habla⁵. La infección aguda es la principal causa de la transmisión vertical, sin embargo, su diagnóstico no es frecuente por la falta de sintomatología clínica en las embarazadas.

La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, aunque en un 30% de los casos aparece fiebre prolongada, un cuadro seudogripal o un síndrome mononucleótico con alteración de las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombocitopenia. La infección puede ocurrir durante todo el embarazo, si bien la gravedad es mayor en el primer y en el segundo trimestre y la posibilidad de transmisión es mayor en el tercero⁶. La serología es la prueba diagnóstica de referencia. La demostración de seroconversión es el método más fiable para el diagnóstico de infección primaria. Sin embargo, la falta de controles pregestacionales hace que en muchas ocasiones sólo se disponga de un control aislado durante el embarazo realizado tras la aparición de alteraciones clínicas o ecográficas sugestivas^{9,10}.

En este caso, se debe recurrir a la determinación de inmunoglobulina IgM frente a CMV mediante enzimo-inmunoanálisis de captura o inmunoblot para evitar falsos positivos. Ante una IgM positiva en ausencia de anticuerpos IgG, estos se repetirán en las 2 a 3 semanas posteriores para demostrar seroconversión. Si la IgG sigue siendo negativa, se considerará un falso positivo de la IgM⁸, que puede presentarse por reactividad heteróloga con otros herpesvirus, especialmente con el virus de Epstein-Barr⁶. Si la gestante presenta IgM e IgG positivas en la primera determinación, no se puede asegurar que la infección sea muy reciente, ya que, aunque los anticuerpos IgM suelen negativizarse entre los 3 a 4 meses, pueden persistir hasta 9 meses después de la primoinfección. Además, la IgM puede positivizarse en gestantes previamente inmunes por reactivación o reinfección vírica. Por tanto, es indispensable la realización de un estudio de avididad de los anticuerpos IgG^{6,8}.

Por tanto, el diagnóstico de infección aguda debe hacerlo el laboratorio. Como la seropositividad para la IgM es de difícil interpretación, pues puede persistir por período variable y surgir en las reactivaciones/reinfecciones, se necesitan otros exámenes para identificar la infección primaria aguda^{1,9}. Considerando la gravedad de la infección en el útero, especialmente aquella originada de la infección primaria aguda, este estudio pretende conocer la seroprevalencia de IgG anti CMV en las gestantes, e identificar las que se encuentran en situación de riesgo para la reactivación¹¹. Actualmente el objetivo de los estudios biológicos que se han realizado, es que las mujeres cuenten con inmunidad contra el virus y, en caso de exponerse a este durante el embarazo, presten menos efectos de la infección sobre el feto¹³. Recientemente se han reportado resultados de ensayos clínicos en donde demuestran que la vacuna recombinante de CMV redujo la posibilidad de padecer una primoinfección en un 50%. Por lo tanto puede esperarse que esta vacuna reduzca el riesgo de transmisión vertical en mujeres seronegativas que la reciban. Sin embargo, es probable que pasen varios años antes de que se encuentre disponible para uso rutinario.

Existe evidencia que la administración de gammaglobulina hiperinmune contra CMV en mujeres embarazadas con infección primaria por CMV reduce la probabilidad de afección en el recién nacido¹³. De comprobarse este efecto benéfico, sería necesario desarrollar protocolos de tamiz serológico y virológico para la identificación y seguimiento de mujeres en riesgo de adquirir una infección que pudiera beneficiarse de esta inmunoterapia¹¹.

En tanto no se cuente con medidas profilácticas efectivas para prevenir la infección congénita por CMV es recomendable evaluar la presencia de anticuerpos contra CMV en las mujeres embarazadas para poder asesorarlas sobre el riesgo de padecer esta infección y recomendar reforzar las medidas de higiene general mediante las cuales se pueden reducir el riesgo de sufrir la infección por este virus¹³.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles séricos IgG en pacientes del servicio de medicina materno fetal y su relación con alteraciones ecográficas en el feto como diagnóstico de infección congénita.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer el cribado sistemático del perfil TORCH a las embarazadas para diagnóstico.
- Establecer las características epidemiológicas de la población en estudio.
- Identificar a las pacientes con perfil TORCH alterado específicamente IgG e IgM anti CMV
- Reportar las alteraciones ultrasonográficas en embarazadas del servicio de MMF
- Identificar a recién nacidos en riesgo de infección congénita de CMV

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron a las pacientes del servicio de medicina materno fetal que ingresaron desde Mayo del 2013 a diciembre del 2015. Se tomó la información de los expedientes clínicos. Previamente se firmó consentimiento informado específico. Se corroboró los laboratorios prenatales y se solicitó perfil TORCH a todas. El procesamiento de la muestra se para determinación de IgG anti CMV e IgM anti CMV; llevó en el laboratorio del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos por el aparato: MODULAR ANALYTICS EVO por enzimoimmunoanalysis. Se tomó muestras adicionales a las 3 semanas y 6 semanas posteriores, para un total de 3 determinaciones. El estudio ecográfico se realizó con el equipo ESSAOTE MI, ALOKA. Haciendo valoración ecográfica en cada consulta, prioritariamente valoración de la semana 11-14, estructural a la semana 18 – 22. Y valoración con Doppler en 3er trimestre. Se recolectó los hallazgos ecográficos y resultados de laboratorio en una hoja de recolección de datos la cual se vació a el programa de Excel y SPSS, estudiándose las variables con la correlación de Pearson y se obteniéndose frecuencias máximas esperadas para una mayor apreciación de los valores en la muestra.

GRUPO DE ESTUDIO:

Mujeres derechohabientes del ISSSTE, que acudan al servicio de medicina materno fetal, durante el periodo comprendido de Mayo del 2013 a diciembre del 2015

GRUPO PROBLEMA:

Embarazadas del servicio de medicina materno fetal con IgG anti CMV positiva

GRUPO TESTIGO:

Embarazadas del servicio de medicina materno fetal con IgG anti CMV negativa

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Conveniente y limitada por tiempo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes embarazadas que ingresaron al servicio de MMF desde mayo del 2013 hasta diciembre 2015
2. Pacientes derechohabientes del ISSSTE
3. Pacientes con perfil TORCH
4. Pacientes con seguimiento ecografico

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes no derechohabientes del ISSSTE
2. Pacientes que no firmen el consentimiento informado
3. Pacientes sin perfil de TORCH
4. Pacientes sin ultrasonido

CRITERIOS DE ELIMINACION:

1. Pacientes sin Perfil de TORCH de seguimiento
2. Pacientes con perdida fetal
3. Abandono por parte de la paciente

RESULTADOS

Se sometió inicialmente a un cálculo de frecuencias máximas, como la edad de la madre (ver fig. 1) donde hallamos que la frecuencia máxima esperada se encuentra en la categoría de 35 a 43 años con 141 de las 246 pacientes equivalente al 57,3% del total de la población, le sigue la categoría de entre 26 a 34 años con 95 pacientes (38,6%) y por último la categoría de edad de la madre de entre 16 a 25 años de edad correspondiendo el 4,1% restante (ver graf. 1) La segunda variable es trimestre gestacional cursado encontrando que la frecuencia máxima se localiza en la categoría segundo trimestre con 134 pacientes que pertenecen al 54,5% del total de la muestra, seguidamente encontramos la categoría tercer trimestre gestacional albergando a 94 pacientes equivalentes al 38,2% y por último la categoría primer trimestre gestacional con 18 pacientes que representan el 7,3% faltante (ver graf. 2).

En la valoración de los niveles de IgG, la primer medición de la toma 1 (ver fig. 3) nos arrojó que la frecuencia máxima se ubica en dos categorías con 118 pacientes cada una y que equivale al 96% de la muestra y son las categorías de entre 15 a 80 u/ml y de entre 81 a 180 u/ml mientras que el restante se localiza en la categoría > a 180 u/ml con 10 pacientes que equivalen al 4,1% (ver graf. 3) La segunda medición a las 3 semanas (ver fig. 4) presentó la frecuencia máxima esperada en la categoría 15 a 80 u/ml con 159 pacientes equivalentes al 64,6% seguida se encuentra la categoría de 81 a 180 u/ml con 81 pacientes correspondientes al 32,9% y finalmente la categoría > a 180 u/ml con 6 pacientes propios del 2,4% (ver graf. 4).

Y en la última medición a las 6 semanas (ver fig. 5) sigue la misma tendencia donde la categoría de entre 15 a 80 u/ml cuentan con la frecuencia máxima presentando 162 pacientes para esta categoría equivalentes al 65,9% siguiendo la categoría de entre 81 a 180 u/ml con 83 pacientes equivalentes al 33,7% y finalmente, de manera poco significativa la categoría > a 180 u/ml con una paciente contenida y siendo equivalente sólo al .4% (ver graf. 5) con una distribución lineal sobre las tres mediciones En cuanto a los niveles de IgM (ver fig. 6) encontramos que la totalidad de nuestras pacientes resultaron negativo a dicha prueba. En los hallazgos ecocardiográficos (ver fig. 7) encontrado la frecuencia máxima en la categoría No presentes con 239 pacientes equivalentes al 97,2% y 7 pacientes con RCIU que sólo representan el 2,8%.

Sólo 6 de 246 fetos presentaron una afección que involucre de forma patológica la formación o funcionalidad del sistema nervioso central, como la aparición de calcificaciones, ventriculomegalias entre otras (ver graf. 8), HIDROPS (ver fig. 9) presenta sólo a 8 pacientes positivos a éste estudio siendo equivalentes al 3,3%; en sólo el 1,2% de los pacientes se halló algún tipo de cardiopatía. Para el 98,8% de la muestra resultó negativo el estudio (ver graf. 10) Sobre la variable enfermedad hipertensiva en el embarazo hallamos que se encuentra presente en 12 pacientes (ver fig. 11) ocupando el 4,9%. 6,9% (17 pacientes) presentaron intolerancia a los carbohidratos de severidad variable que inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo y Pre gestacional. Y miomatosis uterina 13 de las pacientes siendo equivalentes al 5,3% del total.

DISCUSIÓN

Entre las edades estudiadas encontramos que la mayoría tienen más de 35 años cursando el segundo trimestre de embarazo, muchas de ellas ya en etapa avanzada sin ningún control basal e perfil TORCH, por lo que no fue posible completar la toma de tres muestras durante el embarazo. La seropositividad de la población fue del 96 %, encontrándose dentro de las tasas de prevalencia de estudios anteriores¹. La infección por CMV es reconocida como la principal causa de infección congénita en humanos con una incidencia entre el 0,2 a 2,4 % y la seroprevalencia de anticuerpos contra CMV en mujeres gestantes oscila entre 83 y 100 % con los valores más altos en los países subdesarrollados². Del subgrupo de las pacientes con IgG elevada la mayoría tuvo niveles de entre 81 a 180 u/ml, sin embargo se observó una tendencia lineal con cada una de las muestras realizadas, a pesar de la asociación significativa entre los títulos elevados de IgG y una fase crónica no excluye la enfermedad aguda en presencia de títulos elevados; sin embargo, aumenta la necesidad de la atención ante las gestantes con títulos de IgG bajos. Nuestro estudio muestra una alta seroprevalencia de IgG anti CMV en mujeres embarazadas de nuestro servicio. La falta de un cribado serológico sistemático ha contribuido a que tan sólo el 20% de las gestantes conozca si tiene infección en los países desarrollados³. Este porcentaje está claramente por debajo de otras infecciones congénitas, cuando su morbimortalidad es superior³.

El estudio encaminado en la correlación de hallazgos ecográficos demostró que no existe correlación fuerte con los niveles estacionarios de valores de IgG y las alteraciones ecográficas; sin esto subestimar la importancia y el impacto de la alta prevalencia de los niveles de IgG anti CMV en las pacientes de nuestro servicio. La primera correlación fue entre las tres mediciones de IgG y el hallazgo ecocardiográfico donde encontramos que la correlación más significativa se encuentra entre la variable segunda medida-2º trimestre con un valor de Pearson es de 0.154 generando una relación positiva (ver fig. 14)

La siguiente correlación es la de alteraciones en el SNC contra mediciones de IgG en los tres trimestres donde encontramos que la correlación más significativa está en la segunda medición para el segundo trimestre con un valor de Pearson de 0.185 (ver fig. 15). Por último, la correlación entre las mediciones de IgG y cardiopatía resultaron bajas y negativas, es decir, no hay una relación significativa entre dichas variables (ver fig. 17).

CONCLUSIONES

La posibilidad de adoptar medidas profilácticas y terapéuticas es una gran ventaja del cribado serológico sistemático, ya que permite la detección de la gran mayoría de los niños con infección congénita, incluidos los pacientes asintomáticos aconsejándose realizar serología frente a CMV en caso de alteraciones ecográficas fetales durante el embarazo. Una limitante es que las pacientes acuden a nuestro servicio en etapa tardía por lo que su seguimiento debe empezar desde su unidad de medicina de primer contacto y así referirlas para su estudio ecográfico, y de contar con criterios de embarazo de alto riesgo envío para su manejo con su evaluación inicial y sus laboratorios prenatales; de contar con niveles basales de IgG anti CMV e IgM anti CMV será más factible su vigilancia hacia una primoinfección o reinfección. El objetivo es brindar una atención completa a la madre y al feto; además de detectar de forma precoz la infección en los niños. La ventaja es que se cuenta con la posibilidad de realizar esta técnica diagnóstica en la institución y así conocer la prevalencia de la infección por CMV en embarazadas, fetos y recién nacidos. A pesar de no haber relación fuerte entre los niveles de IgG anti CMV y alteraciones ecográficas; es imprescindible otorgar información a todas las pacientes sobre la existencia de la infección congénita por CMV, la detección temprana de anomalías ecográficas fetales no solo nos otorga información de cromosopatías, si no que también se puede hacer una evaluación de causas infecciosas en caso de contar con niveles basales previos para buscar primoinfección o reinfección. De detectar la infección congénita se podrá dar tratamiento necesario a los recién nacidos.

Conclusión estadística

Debido a que las mediciones trimestrales de IgG presentaron resultados normales y las mediciones ecográficas resultaron, en su mayoría, negativas causando una tendencia estacionaria no contamos con relaciones fuertes según el coeficiente de correlación Pearson pero sí con correlaciones óptimas o al menos, positivas estadísticamente por lo tanto nuestra hipótesis H1: La elevación significativa de niveles séricos de IgG anti CMV junto con las alteraciones ecográficas en el feto, indican infección congénita por CMV queda rechazada, parcialmente, en nuestra muestra ya que no hubo alteraciones significativas de niveles séricos de IgG así como tampoco alteraciones ecográficas.

ANEXO I.I

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	16-25	10	4.1	4.1	4.1
	26-34	95	38.6	38.6	42.7
	35-43	141	57.3	57.3	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 1 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable edad de la madre

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1° TRIMESTRE	18	7.3	7.3	7.3
	2° TRIMESTRE	134	54.5	54.5	61.8
	3° TRIMESTRE	94	38.2	38.2	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 2 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable trimestre gestacional

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	15-80 U/ML	118	48.0	48.0	48.0
	81-180 U/ML	118	48.0	48.0	95.9
	MAYOR A 180 U/ML	10	4.1	4.1	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 3 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable niveles de IgG primera medición del primer trimestre

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	15-80 U/ML	159	64.6	64.6	64.6
	81-180 U/ML	81	32.9	32.9	97.6
	MAYOR A 180 U/ML	6	2.4	2.4	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 4 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable niveles de IgG segunda medición del segundo trimestre

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	15-80 U/ML	162	65.9	65.9	65.9
	81-180 U/ML	83	33.7	33.7	99.6
	MAYOR A 180 U/ML	1	.4	.4	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 5 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable niveles de IgG tercera medición del tercer trimestre

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NEGATIVO	246	100.0	100.0	100.0

Fig. 6 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable niveles de IgM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO PRESENTES	239	97.2	97.2	97.2
	PRESENTES	7	2.8	2.8	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 7 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable hallazgos ecocardiográficos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO PRESENTES	240	97.6	97.6	97.6
	PRESENTES	6	2.4	2.4	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 8 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable alteraciones en el SNC

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO PRESENTES	238	96.7	96.7	96.7
	PRESENTES	8	3.3	3.3	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 9 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable HIDROPS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO PRESENTES	243	98.8	98.8	98.8
	PRESENTES	3	1.2	1.2	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 10 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable cardiopatía

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO PRESENTES	234	95.1	95.1	95.1
	PRESENTES	12	4.9	4.9	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 11 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable hipertensión en el embarazo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO PRESENTES	229	93.1	93.1	93.1
	PRESENTES	17	6.9	6.9	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 12 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable diabetes gestacional

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO PRESENTES	233	94.7	94.7	94.7
	PRESENTES	13	5.3	5.3	100.0
	Total	246	100.0	100.0	

Fig. 13 Cálculo de la frecuencia máxima esperada para la variable Miomatosis uterina

ANEXO I.II

		IgG 1° MEDICIÓN	IgG 2° MEDICIÓN	IgG 3° MEDICIÓN	HALLAZGO ECK
IgG EN 1° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	1	0.504	0.548	0.131
	Sig. (bilateral)		0	0	0.04
IgG 2°MEDICIÓN	Correlación de Pearson	0.504	1	0.487	0.154
	Sig. (bilateral)	0		0	0.016
IgG 3° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	0.548	0.487	1	0.08
	Sig. (bilateral)	0	0		0.212
HALLAZGO ECK	Correlación de Pearson	0.131	0.154	0.08	1
	Sig. (bilateral)	0.04	0.016	0.212	

Fig. 14 Cálculo de la correlación entre la variable mediciones de IgG y Hallazgo ecocardiográfico

		IgG 1° MEDICIÓN	IgG 2° MEDICIÓN	IgG 3° MEDICIÓN	ALTERACIONES SNC
IgG 1° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	1	.504	.548	.167
	Sig. (bilateral)		0	0	0.009
IgG 2° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	.504		.487	.185
	Sig. (bilateral)	0		0.00	0.40
IgG 3° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	.548	.487	1	.105
	Sig. (bilateral)	0	0.00%		.101
ALTERACIONES SNC	Correlación de Pearson	.167	.185	10.50	1
	Sig. (bilateral)	0.009	0.40	10.10	

Fig. 15 Cálculo de la correlación entre la variable mediciones de IgG y alteraciones en SNC

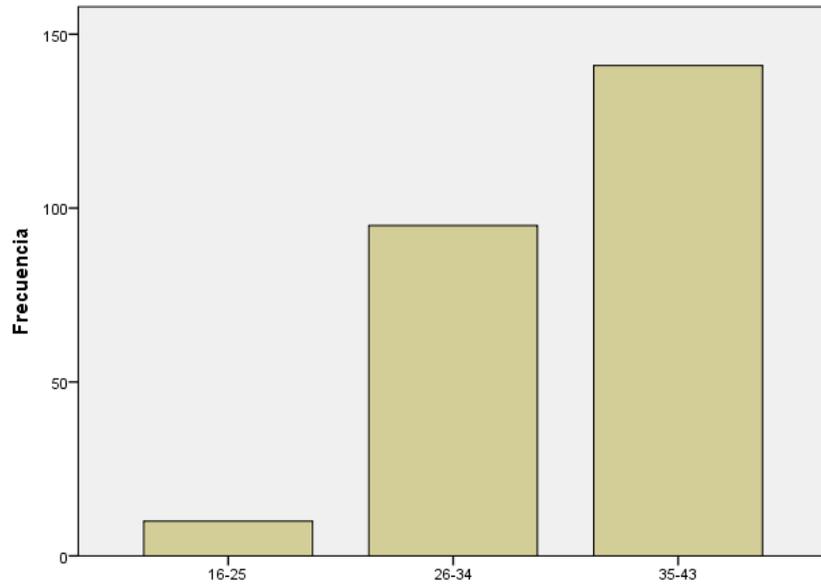
		IgG 1° MEDICIÓN	IgG 2° MEDICIÓN	IgG 3° MEDICIÓN	HIDROPS
IgG 1° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	1	.504	.548	.221
	Sig. (bilateral)		0	0	0
IgG 2° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	.504	1	.487	.214
	Sig. (bilateral)	0		0	0.001
IgG 3° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	.548	.487	1	.153
	Sig. (bilateral)	0	0		0.016
HIDROPS	Correlación de Pearson	.221	.214	.153	1
	Sig. (bilateral)	0	0.001	0.016	

Fig. 16 Cálculo de la correlación entre la variable mediciones de IgG y HIDROPS

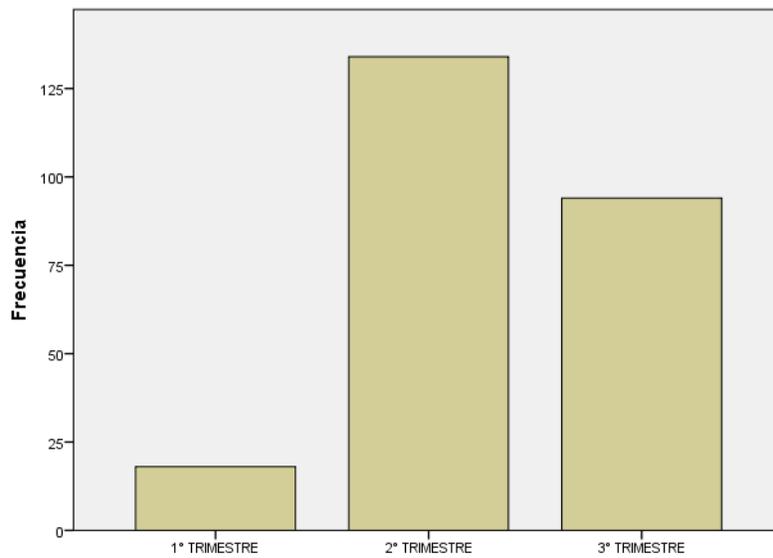
		IgG 1° MEDICIÓN	IgG 2° MEDICIÓN	IgG 3° MEDICIÓN	CARDIOPATÍA
IgG 1° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	1	0.504	0.548	-0.044
	Sig. (bilateral)		0	0	0.49
IgG 2° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	0.504	1	0.487	-0.009
	Sig. (bilateral)	0		0	0.884
IgG 3° MEDICIÓN	Correlación de Pearson	0.548	0.487	1	-0.003
	Sig. (bilateral)	0	0		0.965
CARDIOPATÍA	Correlación de Pearson	-0.044	-0.009	-0.003	1
	Sig. (bilateral)	0.49	0.884	0.965	

Fig. 17 Cálculo de la correlación entre la variable mediciones de IgG y Cardiopatía

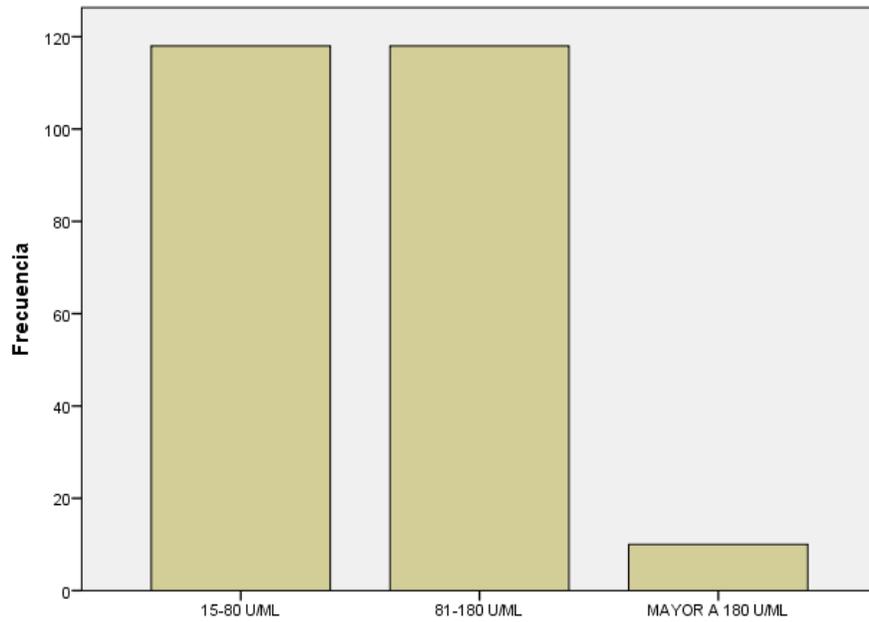
GRÁFICAS



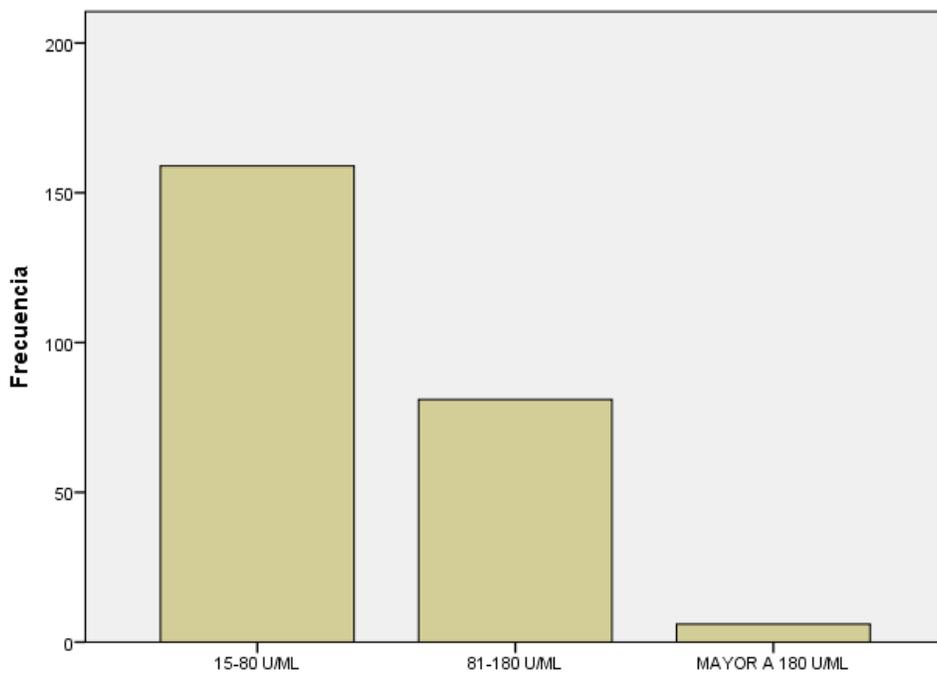
Graf. 1 Distribución de los valores para la variable edad de la madre



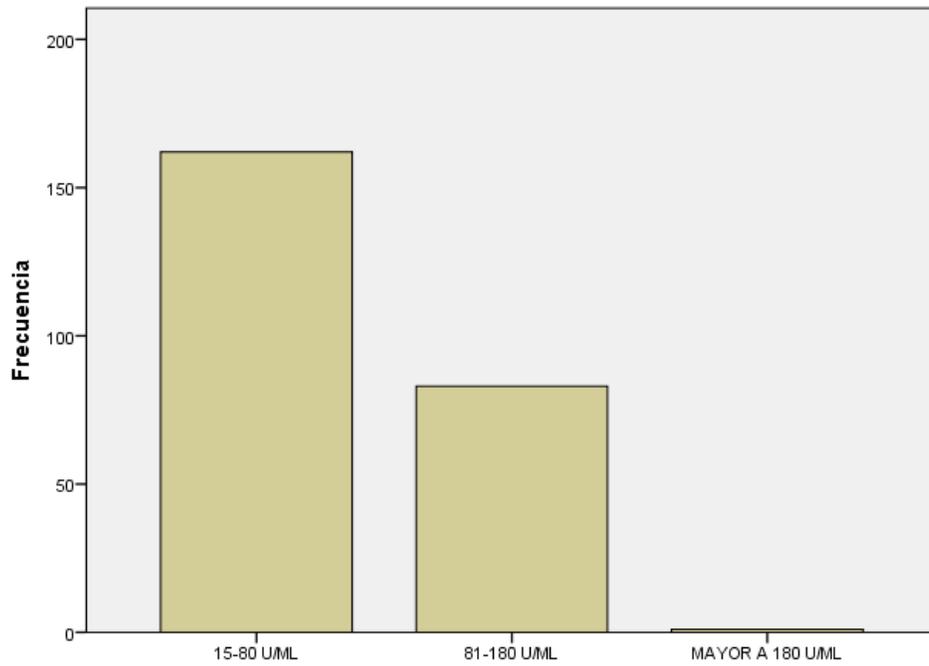
Graf. 2 Distribución de los valores para la variable trimestre gestacional



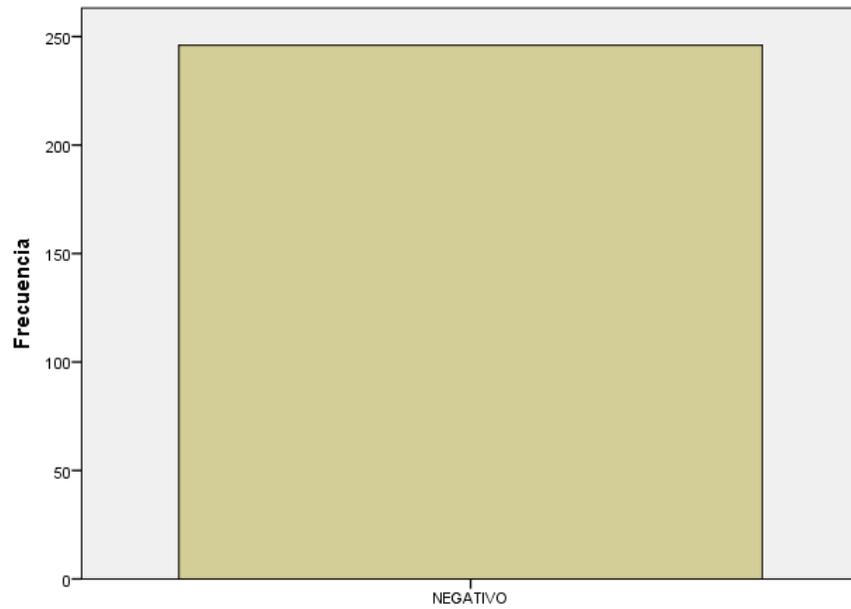
Graf. 3 Distribución de los valores para la variable primera medición de IgG en el primer trimestre



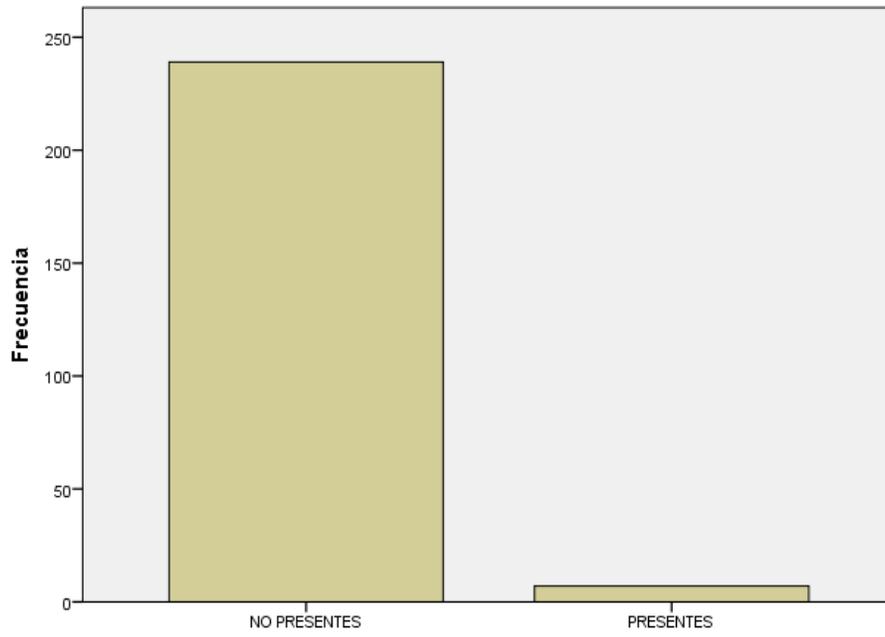
Graf. 4 Distribución de los valores para la variable segunda medición de IgG en el segundo trimestre



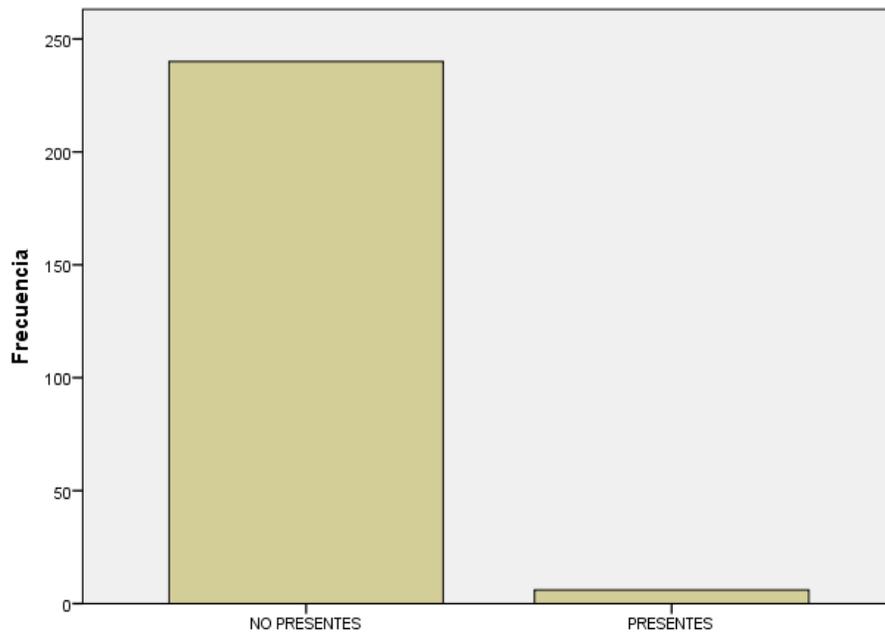
Graf. 5 Distribución de los valores para la variable tercera medición de IgG en el tercer trimestre



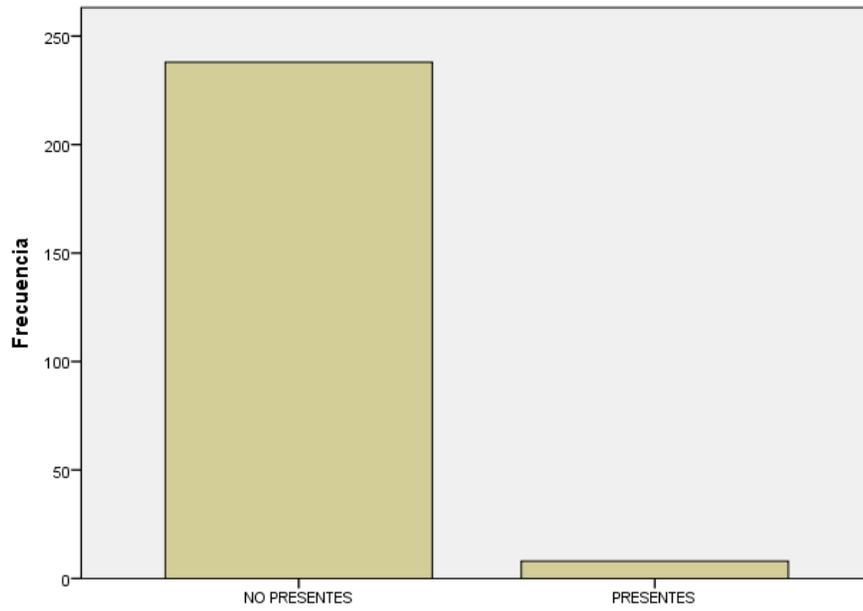
Graf. 6 Distribución de los valores para la variable niveles de IgM



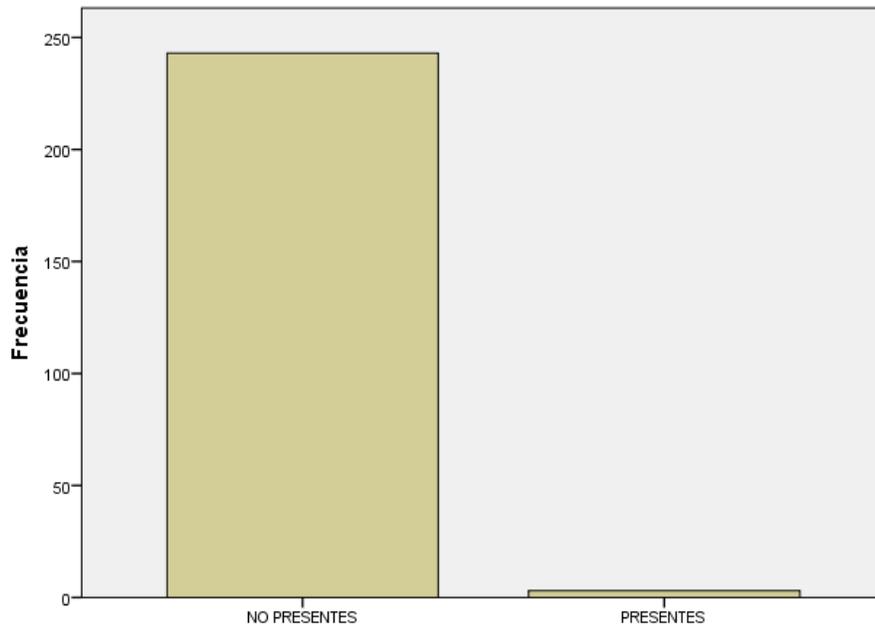
Graf. 7 Distribución de los valores para la variable hallazgos ecocardiográficos



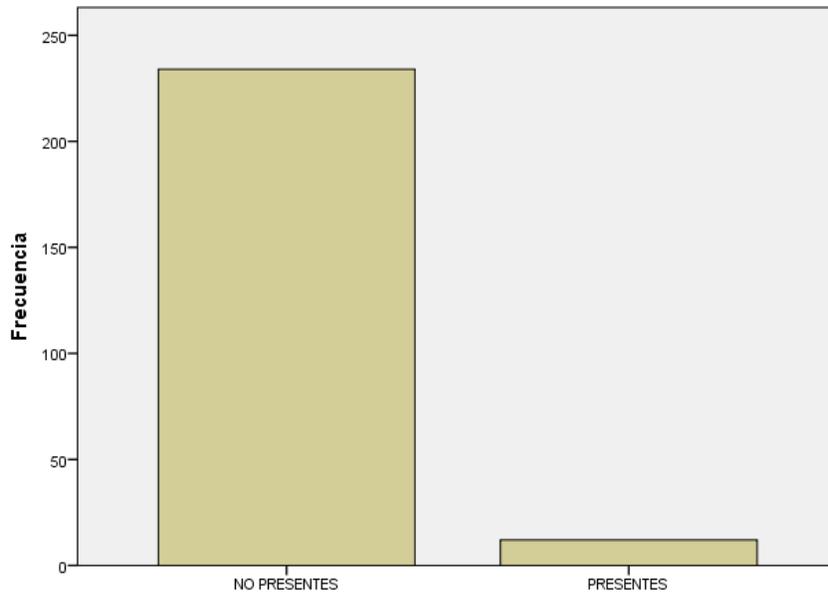
Graf. 8 Distribución de los valores para la variable alteraciones en el SNC



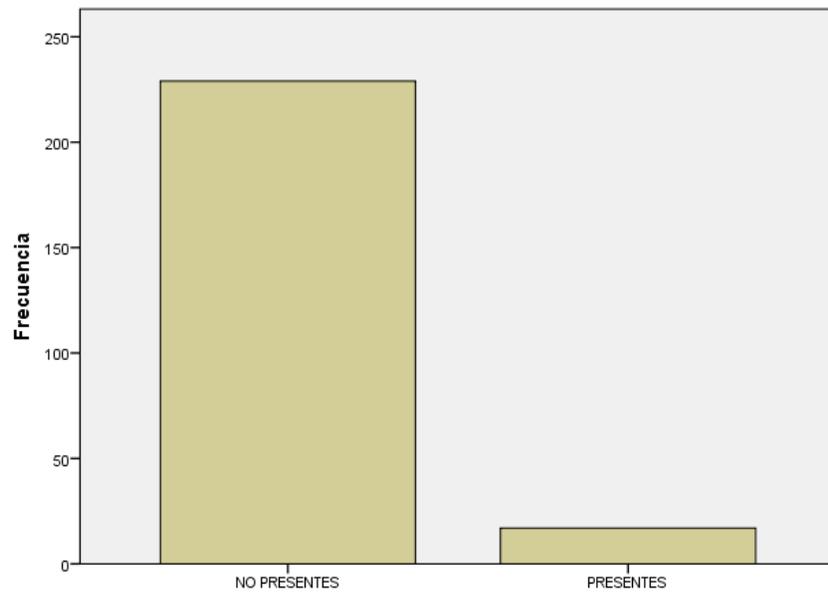
Graf. 9 Distribución de los valores para la variable HIDROPS



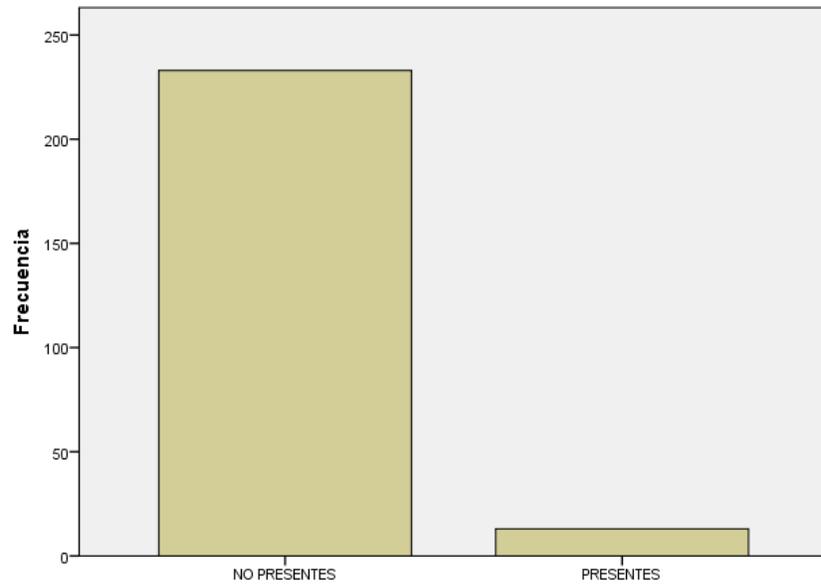
Graf. 10 Distribución de los valores para la variable cardiopatía



Graf. 11 Distribución de los valores para la variable enfermedad hipertensiva



Graf. 12 Distribución de los valores para la variable diabetes gestacional



Graf. 13 Distribución de los valores para la variable Miomatosis uterina

Cédula de recolección de datos: Anexo A

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente _____

No. de expediente: _____

POR MEDIO DE LA PRESENTE HAGO CONSTAR QUE HE RECIBIDO LA INFORMACIÓN SOBRE LOS OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

“IgG ANTI-CITOMEGALOVIRUS (CMV) ELEVADOS EN LA MADRE SE RELACIONA CON HALLAZGOS ECOGRAFICOS EN EL FETO COMO DIAGNOSTICO DE INFECCION CONGENITA”

Cuyos objetivos son: determinar los niveles sericos IgG en pacientes del servicio de medicina materno fetal y su relacion con alteraciones ecograficas en el feto como diagnostico de infeccion congenita. Establecer el cribado sistematico del perfil TORCH a las embarazadas para diagnostico. Establecer las características epidemiológicas de la población en estudio. Identificar a las pacientes con perfil TORCH alterado específicamente IgG e IgM anti CMV. Reportar las alteraciones ultrasonograficas en embarazadas del servicio de MMF. Identificar a Recien nacidos en riesgo de Infeccion congénita de CMV. Con la hoja de recoleccion de datos, se tomara la informacion de los expedientes clinicos. Se valoraran laboratorios prenatales, entre los cuales se solicitará perfil TORCH. El procesamiento de la muestra se para determinacion de IgG anti CMV e IgM anti CMV; llevara en el laboratorio del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos por el aparato: MODULAR ANALYTICS EVO por enzimoimmunoanalisis. Se tomara muestra al ingreso, a las 3 semanas, 6 semanas para un total de 3 determinaciones. El estudio ecografico se realizara al ingreso, con el equipo ESSAOTE MI, ALOKA. Haciendo valoracion ecografica en casa consulta, prioritariamente valoracion de la semana 11-14, estructural a la semana 18 – 22. Y valoracion con Doppler en 3er trimestre. Se recolectara los hallazgos ecograficos y resultados de laboratorio en hoja de recoleccion de datos. Anexo 1.

Además he sido ampliamente informado sobre los procedimientos diagnósticos a que seré sometido (toma de laboratorios perfil TORCH) y los riesgos eventuales que se pudieran presentar. Así mismo conozco sus ventajas y beneficios para mí en lo particular y para otros pacientes con padecimientos similares al mío.

Por otro lado, se me ha informado que la realización de los exámenes de laboratorio que se me harán no representarán en cargo económico para mí o mi familia, así mismo me queda claro que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo retirarme del mismo en el momento que yo lo juzgue conveniente.

Por lo anterior, doy mi autorización para que el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos puedan utilizar los datos incluidos en mi Historia Clínica así como los resultados de los análisis clínicos y de laboratorio que se realicen durante el estudio.

Nombre y Firma del paciente

Nombre y Firma testigo

Fecha: _____

Hoja de Recolección de datos: Anexo B.

Fecha: _____

NOMBRE: _____

REGISTRO: _____

Edad: _____

Gesta: _____ Para: _____ Cesárea: _____ Abortos: _____ Ectópicos: _____

Mola: _____

Semanas de gestación de ingreso: _____ Trimestre: _____

Resultado de perfil TORCH (niveles de IgG e IgM anti CMV):

- toma al ingreso: IgG _____ Rango: _____ // IgM _____ positivo ___ negativo
- toma a las 3 semanas: IgG _____ Rango: _____ // IgM _____ positivo ___ negativo
- toma a las 6 semanas: IgG _____ Rango: _____ // IgM _____ positivo ___ negativo

Hallazgos ecográficos:

1. 15-80 u/ml

2. 81 – 180 u/ml

3. >180 u/ml

Presencia de RCIU: si: _____ no: _____

Alteraciones del SNC: Ventriculomegalia: _____

si: _____

no: _____

Calcificaciones: _____

si: _____

no: _____

Otro: _____

Presencia de Hidrops: si: _____ no: _____

Presencia de cardiopatía: si: _____ no: _____

Miomatosis uterina: si: _____ no: _____

Enfermedad hipertensiva: si: _____ no: _____

Diabetes gestacional: si: _____ no: _____

DR MEJIA ISLAS MA – DRA CABRERA R5 MMF

BIBLIOGRAFÍA

1. NAVARRO, D. 2006. Diagnostico serologico de la infeccion por el cytomegalovirus humano. SIEIMC.Servicio de microbiología. Hospital y Facultad de Medicina. Valencia.
2. FERREIRA,R.G, 2005. Seroprevalencia del cytomegalovirus en gestantes del Hospital Materno Infantil de Goiania. Prog Obstet Ginecologia; 48 (3): 121- 7.
3. ROSS, S.A., BOPPANA. 2004. Congenital Cytomegalovirus Infection: Outcome and diagnosis.Seminars in Pediatric Infectious Diseases. ELSEVIER. 16:44-49.
4. ESTRYPEAUT. D., MORENO. Y.,2007. Seroprevalencia de la Infeccion por Citomegalovirus en puerperas y su impacto neonatal. An Pediatric (Barc);66 (2):135-9.
5. BAQUERO-ARTIAGO. F., 2010. Citomegalovirus congenitco: ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo?. Enferm Infecc Microbiol Clin. 28(6):363-369.
6. OSORIO RUIZ. M.A., 2012. Actualizacion en infeccón por Citomegalovirus: lo que debemos saber.Uviversidad del Valle CIRENA-HUV. Cartagena.
7. ORNOY. ASHER., DIAV-CITRIN.O.,2005. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reproductive Toxicology. Review. ELSEVIER. 21; 399-409.
8. GUTIERREZ-SALINAS. J.,2008. Estudio de la seroprevalencia de la infeccion por cytomegalovirus a traves de la concentracion serica de IgG en un hospital de tercer nivel. Revista Mexicana de patologia clinica. Vol 55, num: 4, pp 175-186.
9. BAQUERO-ATIGAO. F., 2009. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA. Documento consenso de la Sociedad Española de Infectología pediátrica sobre el diagnostic y el tratamiento de la infección congénital por cytomegalovirus. Anales de Pediatria. (Barc); 71 (6): 535-547.
10. PROTOCOLO: infecciones TORCH y PV 19 en la gestación. Unidad de infecciones perinatales, Servicio de medicina maternofoetal. Clinic Barcelona. Hospital Universitario. Pp: 1-40
11. NYHOLM. J., SHLEISS. M., 2010. Review. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects.International Journal of Women´s Health 2012:2
12. FELDMAN. B., YINON. Y., 2011. Research. Pregstational, periconceptional, and gestacional primary maternal cytomegalovirus infection:prenatal diagnosis in 508 pregnancies. American journal of obstetrics & ginecology.
- CORREA.M.D.; FIGUEROA.2014. INFECCIONES CONGENITAS Y PERINATALES. Una vision integral. Capitulo 8. Citomegalovirus. Ed panamericana
13. RUMAK. CAROL M.; 2012. DIAGOSTICO POR ECOGRAFIA. Capitulo 38. Corazón fetal. Ed Marban. Pp : 979.