

Seroprevalencia y detección de infección primaria por citomegalovirus mediante prueba de avidéz IgG en el primer trimestre de embarazo

Conne L González-García, MSP,⁽¹⁾ Miguel A Reyes-Méndez, M en Farmacoeconomía,⁽²⁾
Luz E Ortega-Pierres, M en Farmacología Básica,⁽³⁾ Adriana P Rodríguez-Sánchez, QFB,⁽⁴⁾
Verónica Sandoval-Guido, QFB,⁽⁴⁾ José A Sereno-Coló, M Ginecob.^(3,5)

González-García CL, Reyes-Méndez MA, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Sánchez AP, Sandoval-Guido V, Sereno-Coló JA. Seroprevalencia y detección de infección primaria por citomegalovirus mediante prueba de avidéz IgG en el primer trimestre de embarazo. *Salud Publica Mex* 2014;56:619-624.

Resumen

Objetivo. Conocer la seroprevalencia y detección de infección primaria por citomegalovirus (CMV) mediante prueba de avidéz de inmunoglobulina G (IgG) durante el primer trimestre del embarazo en el Hospital General de Morelia, Michoacán. **Material y métodos.** Se estudiaron 177 pacientes mediante prueba de Elisa modificada, la cual utiliza inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para detección de anti-CMV (IgG e inmunoglobulina M [IgM]) e IgG avidéz. **Resultados.** Del total de pruebas, 90.4% resultaron positivas para IgG; de éstas, 2.3% resultaron reactivas a IgM. En este segundo grupo, la prueba de IgG avidéz reportó avidéz baja en 1.1% y alta en el mismo porcentaje; 9.6% fueron seronegativas. **Conclusiones.** Se encontró similitud con lo publicado en México. Los profesionales de la salud deben conocer los algoritmos para el diagnóstico y manejo oportuno de la infección por CMV mediante la prueba de avidéz de IgG.

Palabras clave: infecciones por citomegalovirus; embarazo; prueba de IgG avidéz; México

González-García CL, Reyes-Méndez MA, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Sánchez AP, Sandoval-Guido V, Sereno-Coló JA. Seroprevalence and detection of primary infection by cytomegalovirus with IgG avidity test during the first quarter of pregnancy. *Salud Publica Mex* 2014;56:619-624.

Abstract

Objective. To determine the seroprevalence and detection of primary infection by cytomegalovirus (CMV) with immunoglobulin G (IgG) avidity test during the first quarter of pregnancy in the General Hospital in Morelia, Michoacan. **Materials and methods.** A total of 177 patients were studied employing a modified Elisa test using a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) for the detection of CMV antibodies (IgG and immunoglobulin M [IgM]), and IgG avidity. **Results.** 90.4% were positive for IgG, and of these, 2.3% were also reactive for IgM, and in this group the IgG avidity test reported low avidity for 1.1% and higher avidity in the same percentage. 9.6% were seronegative. **Conclusions.** Similarity was found with published studies in Mexico. Health professionals should know the clinical algorithms for diagnosis and proper management of CMV infection using the IgG avidity test.

Key words: cytomegalovirus infections; pregnancy; IgG avidity test; Mexico

- (1) Instituto de Ciencias y Estudios Superiores de Tamaulipas, Campus Morelia. Michoacán, México.
- (2) Asuntos Científicos de Abbott Diagnósticos. México, D.F.
- (3) Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. Morelia, Michoacán, México.
- (4) Servicios Médicos y Paraclínicos de Michoacán, SA de CV, Servi-Med. Morelia, Michoacán, México.
- (5) Universidad Nacional Autónoma de México, sede Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán, México.

Fecha de recibido: 1 de abril de 2013 • Fecha de aceptado: 17 de septiembre de 2014

Autor de correspondencia: Mtro. José A Sereno Coló. Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Dr. Miguel Silva. Isidro Huarte s/n, esquina Samuel Ramos, col. Centro. 58 000 Morelia, Michoacán, México.
Correo electrónico: serenoc@prodigy.net.mx

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia Herpesviridae y, de los virus conocidos, es la causa más frecuente de infección intrauterina y una importante causa de retraso mental e hipoacusia neurosensorial de origen no hereditario. Su presentación clínica varía entre la forma asintomática y la diseminación multisistémica letal.¹ La infección por CMV puede producirse después del primer contacto con el virus (primoinfección), como consecuencia de la reactivación del virus latente o por una reinfección con una cepa heterotípica.² Es la infección más prevalente en población infectada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).³

El CMV permanece en estado latente y presenta reactivaciones periódicas. Se excreta de forma intermitente por orina, saliva, semen, secreción vaginal y leche materna. La infección se adquiere por contacto directo con secreciones contaminadas o por transfusión sanguínea que contenga el virus.⁴ La infección primaria en la embarazada suele ser asintomática; en 30% de los casos aparece fiebre prolongada, un cuadro pseudogripal o un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa con alteración en las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombocitopenia.^{3,4} La infección puede ocurrir durante todo el embarazo.^{2,3,5} El potencial teratogénico del virus en el primer trimestre consiste en que puede causar reducción absoluta de células en varios órganos por un efecto directo en las células o secundario con daño vascular y endotelial.⁶

En las infecciones congénitas por CMV existe generalmente una villitis coriónica e infección de la placenta. El virus alcanza la circulación fetal y atraviesa la placenta, que actúa como reservorio viral.⁷ De las mujeres con infección primaria, 15% aborta espontáneamente. En estos casos, la placenta –pero no el feto– presenta evidencia de infección, lo que indicaría que la infección placentaria precedería a la infección fetal.⁷

La seroconversión es el método más fiable para el diagnóstico de infección primaria durante el embarazo.^{5,8} La determinación en suero de inmunoglobulina G (IgG) nos habla de que la paciente tuvo contacto con el virus y que cuenta con memoria inmunológica. Para saber si se trata de una infección primaria, este mismo suero se somete a la prueba de inmunoglobulina M (IgM). Sin embargo, si la gestante presenta IgM positiva, no se puede asegurar que la infección sea reciente, ya que los anticuerpos IgM pueden persistir hasta 12 meses después de la primoinfección.^{5,8} Por lo anterior, es necesario practicar la prueba de IgG avidez (fuerza de unión global del anticuerpo por el antígeno), que nos ayuda para diferenciar la primoinfección de la reinfección o reactivación.⁹ El sustento teórico de estas pruebas es que los primeros anticuerpos IgG producidos ante un patógeno tienen una avidez baja y que, mediante un proceso de selección

clonal, la avidez de los anticuerpos va aumentando conforme pasa el tiempo hasta que se obtienen anticuerpos de alta avidez y dirigidos contra un número pequeño de epítopos inmunodominantes.¹⁰⁻¹³ Estas pruebas han sido incorporadas en un algoritmo para el tamizaje de mujeres embarazadas⁸ y sirvieron de base para el desarrollo del ensayo automatizado que se utilizó en este estudio. Este ensayo fue validado y comparado con otros disponibles en el mercado, con lo cual se encontró una alta correlación ($\geq 94\%$).¹⁴

Una vez hecho el diagnóstico de infección primaria, se debe intentar predecir el riesgo de infección sintomática al nacimiento. Los hallazgos ecográficos indicativos de infección congénita son la presencia de oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, retraso del crecimiento intrauterino, hepatomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales.^{5,15} El grosor placentario suele estar aumentado y algunos autores han atribuido muchos de los hallazgos clínicos en el recién nacido al síndrome de disfunción placentaria. Sin embargo, sólo una tercera parte de los niños con infección sintomática presenta hallazgos en las pruebas de imagen durante el embarazo. Una alternativa es el estudio de sangre fetal obtenida mediante cordocentesis; en éste, la presencia de anemia, trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas indicaría una alta probabilidad de infección sintomática. Sin embargo, esta técnica es complicada y presenta un riesgo elevado de aborto espontáneo.^{5,15}

En nuestro país hay pocos estudios de seroprevalencia para CMV, ninguno de los cuales es reciente; no se ha reportado el uso de la prueba de avidez para identificar a las pacientes con infección primaria durante el embarazo. En 1993, se reportó una seroprevalencia de 91.6% en la población general de mujeres en edad reproductiva de la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México.¹⁶ En otro estudio realizado en mujeres embarazadas de Mérida, Yucatán, se reportó una seroprevalencia de 97% para el primer trimestre; de estas mujeres, 58% fue IgG positiva y 39% tenía IgG e IgM.¹⁷

El objetivo de este estudio fue conocer la seroprevalencia y detección de infección primaria por CMV mediante prueba de avidez de IgG durante el primer trimestre del embarazo, en el Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia, Michoacán, México.

Material y métodos

Este fue un estudio transversal, descriptivo de seroprevalencia aprobado por el comité de ética del Hospital General de Morelia, Michoacán. En él se incluyeron mujeres embarazadas en el primer trimestre de la gestación

que acudieron a atención prenatal en dicho hospital de enero a julio de 2012. La muestra fue de 177 embarazadas que reunieron los siguientes criterios: mujeres sanas, de 14 a 45 años de edad, en el primer trimestre de la gestación, procedentes del estado de Michoacán, que aceptaron voluntariamente participar en el estudio y firmaron carta de consentimiento informado. El padre o tutor fue el responsable en el caso de pacientes menores de edad. Se excluyó del estudio a las embarazadas que no cumplieran con los criterios de inclusión o que decidieran abandonar el estudio.

Para este estudio se utilizaron los reactivos comerciales Architect CMV IgG, IgM y CMV IgG avidex (Abbott Laboratories de México). Los sueros se procesaron en Servicios Médicos y Paraclínicos de Michoacán, SA de CV, Servi-Med. Se extrajeron 6 ml de sangre venosa en tubo rojo Vacutainer, que se centrifugaron a 2 500 revoluciones por minuto durante cinco minutos.

El Architect CMV IgG es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) de dos pasos para la determinación cualitativa y semicuantitativa de anticuerpos IgG frente al CMV en suero y plasma humanos. En el primer paso, se combinan la muestra, el diluyente del ensayo y las micropartículas paramagnéticas recubiertas con lisado del virus CMV (cepa AD169). El anticuerpo IgG anti-CMV presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas con el lisado del virus. Después del lavado, se añade el conjugado de anticuerpos de ratón anti-IgG humano marcado con acridinio para crear la mezcla de reacción. Las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción, después de otro ciclo de lavado. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades reactivas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de anticuerpos IgG anti-CMV presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del equipo Architect. La presencia o ausencia de anticuerpos IgG anti-CMV en la muestra se determina al comparar la señal quimioluminiscente de la reacción con la señal del punto de corte, determinada en una calibración previa. Si la señal en la muestra es superior o igual a la señal del punto de corte, la muestra se considera reactiva para IgG anti-CMV. Las muestras con valores de concentración <6.0 AU/ml (unidades de absorbancia por mililitro) se consideran no reactivas, y se consideran reactivas cuando los valores de concentración son >6.0 AU/ml.

El Architect CMV IgM también es un CMIA para la determinación cualitativa de anticuerpos IgM frente al CMV en suero y plasma humanos. Se procesa de manera similar al ensayo para IgG anti-CMV pero varía de éste en que el conjugado de anticuerpos es IgM anti-CMV humano, en lugar de IgG anti-CMV. Los valores de

concentración índice <0.85 se consideran no reactivas e indican la ausencia de infección aguda. Los valores de concentración índice >1.00 se consideran reactivas.

El Architect CMV IgG avidex es un CMIA para la determinación de la avidex de anticuerpos IgG frente al CMV en suero y plasma humanos. Consiste en un inmunoanálisis de dos pasos, en el cual una alícuota de la mezcla se pretrata con agente bloqueante (pretratamiento 2) y otra alícuota se pretrata con una solución tampón (pretratamiento 1). Cada alícuota pretratada se combina con micropartículas paramagnéticas recubiertas de lisado del virus CMV (cepa AD169). Después del lavado, se añade el conjugado de anticuerpo de ratón anti-IgG humano marcado con acridinio. Las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado y son medidas con URL. La avidex del anticuerpo IgG anti-CMV se calcula a partir de las URL de ambos análisis. Para determinar la avidex de una muestra es necesario un resultado reactivo de dicha muestra con el ensayo Architect CMV IgG. Se considera avidex baja si se calcula un valor $<50.0\%$; avidex alta, si es $>60.0\%$, y zona gris, si el valor es de 50.0 a 59.9%.

Resultados

La edad gestacional promedio fue de 10.5 semanas de gestación ± 2.2 , calculada con base en la fecha de la última menstruación y confirmada por ultrasonido.

El cuadro I muestra la prevalencia de anticuerpos para CMV, según el grupo de edad de las mujeres embarazadas en quienes se realizó serología para CMV. De un total de 177 pruebas, 160 (90.4%) fueron positivas para IgG, lo que indica que casi toda la muestra ha tenido contacto con el virus; cuatro (2.3%) son reactivas para IgM, lo que sugiere una infección primaria, una reactivación o una reinfección viral. Sin embargo, tomando en consideración que la IgM puede persistir hasta 12 meses después de la infección primaria, se realizó la prueba de avidex de IgG a las cuatro pacientes que presentaron IgM reactiva. Se encontraron dos (1.15%) pacientes con avidex baja, lo que nos indica infección primaria y riesgo alto de transmisión intrauterina, y dos (1.15%) con avidex alta, lo que apunta a que las pacientes presentaron una infección previa, por lo que existe un riesgo bajo de transmisión intrauterina. El resto de las mujeres embarazadas –17 (9.6%)– no presentó anticuerpos para CMV.

Las pacientes que resultaron positivas para infección primaria por CMV llevaron un estrecho seguimiento durante todo el embarazo mediante pruebas de laboratorio y ultrasonido. Una paciente se mantuvo con avidex baja sólo durante el primer trimestre; en el

Cuadro I
PREVALENCIA DE ANTICUERPOS PARA CITOMEGALOVIRUS EN MUJERES EMBARAZADAS, SEGÚN GRUPO DE EDAD.*
MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO, ENERO A JULIO DE 2012

Edad	IgG positivas n=160	IgM positivas n=4	Aidez baja n=2	Aidez alta n=2	Sin anticuerpos n=17	Total
14	1 (0.6)					1 (0.6)
15 a 20	42 (23.7)	1 (0.6)		1 [§] (0.6)	6 (3.4)	48 (27.1)
21 a 25	41 (23.2)	2 (1.1)	1 [‡] (0.6)	1 [§] (0.6)	5 (2.8)	46 (26.0)
26 a 30	42 (23.7)	1 (0.6)	1 [‡] (0.6)		4 (2.3)	46 (26.0)
31 a 35	20 (11.3)					20 (11.3)
36 a 40	12 (6.8)				1 (0.6)	13 (7.3)
41 a 45	2 (1.1)				1 (0.6)	3 (1.7)
Total	160 (90.4)	4 (2.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	17 (9.6)	177 (100)

* Los números corresponden al número de muestras positivas para cada variable y los valores entre paréntesis son sus porcentajes, con base en el total de muestras (177)

‡ Mujeres embarazadas que presentaron IgM y avidez baja, lo que indica infección primaria y riesgo alto de transmisión intrauterina

§ Mujeres embarazadas que presentaron IgM y avidez alta, lo que indica infección previa donde existe riesgo bajo de transmisión intrauterina

segundo y en el tercero permaneció únicamente con IgG positiva por ultrasonido, no tuvo alteraciones. Al nacimiento, el producto se mantuvo asintomático y continúa en seguimiento.

La segunda paciente con avidez baja también recibió seguimiento durante todo el embarazo. Presentó avidez baja durante el primer y el segundo trimestres y reportó avidez alta en el tercer trimestre. Se realizó serología (IgG e IgM) en el producto, la cual dio como resultado sólo memoria inmunológica IgG. El recién nacido fue examinado por el neonatólogo, quien solicitó estudios de laboratorio y de tamiz auditivo que resultaron normales. El lactante continúa en seguimiento.

De manera colateral y como apoyo al área de epidemiología del Hospital General Dr. Miguel Silva, de enero a julio de 2012 se tomaron muestras de sangre para detectar VIH y VDRL a todas las mujeres que acudían a la consulta prenatal y que aceptaban, de manera voluntaria, firmar consentimiento informado para dicha toma. En las 177 pacientes los resultados fueron negativos.

Discusión

Este es el primer estudio en Michoacán que evalúa la prevalencia de la infección por CMV, así como la detección de la infección primaria durante el embarazo.

La seropositividad de anticuerpos IgG anti-CMV de este estudio fue de 90.4%, similar a lo publicado en 1993 por el Instituto Nacional de Salud Pública, en México, tras un estudio realizado a mujeres en edad reproductiva.¹⁶

Durante el primer trimestre del embarazo, dos pacientes de la muestra tuvieron resultados positivos para IgM anti-CMV con avidez baja de IgG, lo cual es sugestivo de infección primaria por CMV.¹⁸⁻²⁰ Otras dos mujeres tuvieron resultados compatibles con infecciones recurrentes, es decir, presentaron avidez alta de IgG. El porcentaje de pacientes que mostró evidencia serológica de infección primaria en el primer trimestre del embarazo durante este estudio fue de 1.15%, similar al del estudio longitudinal realizado en Yucatán a mujeres embarazadas (1.6%).¹⁷

A las pacientes que resultaron con avidez baja en el primer trimestre del embarazo se les repitieron las determinaciones en el segundo y tercer trimestre, al igual que el ultrasonido. Los recién nacidos fueron atendidos por el neonatólogo y se les realizó tamiz auditivo, que fue negativo no detectó datos clínicos sugestivos de infección activa; éstos continuarán en seguimiento hasta la edad escolar.

En el año 2010, en México hubo 2 628 885 nacimientos, de los cuales 226 084 fueron hijos de madres seronegativas al CMV. Si el riesgo de infección congénita es de 0.7%, se estima que 15 825 pacientes tuvieron la infección; aproximadamente 10% de éstos serán sintomáticos en la etapa neonatal y presentarán algún grado de alteración permanente en el sistema nervioso central, con alteración ocular o auditiva; a su vez, alrededor de 54 niños morirán por año a causa de la infección por CMV.²¹

La infección congénita por CMV debe ser uno de los posibles padecimientos que se han de estudiar en los recién nacidos pretérmino. Asimismo, es importante

hacer el seguimiento neurológico de los recién nacidos y poner especial atención en las pruebas para descartar la hipoacusia neurosensorial o el retraso mental.^{19,22}

En el caso específico de CMV, es durante el tercer trimestre que puede haber una alta transmisión del virus y alteraciones neonatales. Por lo anterior, una de las limitaciones de este estudio fue que no se pudo descartar o confirmar tal situación dado que las pruebas de IgG, IgM e IgG avidez sólo se realizaron en el primer trimestre de la gestación.

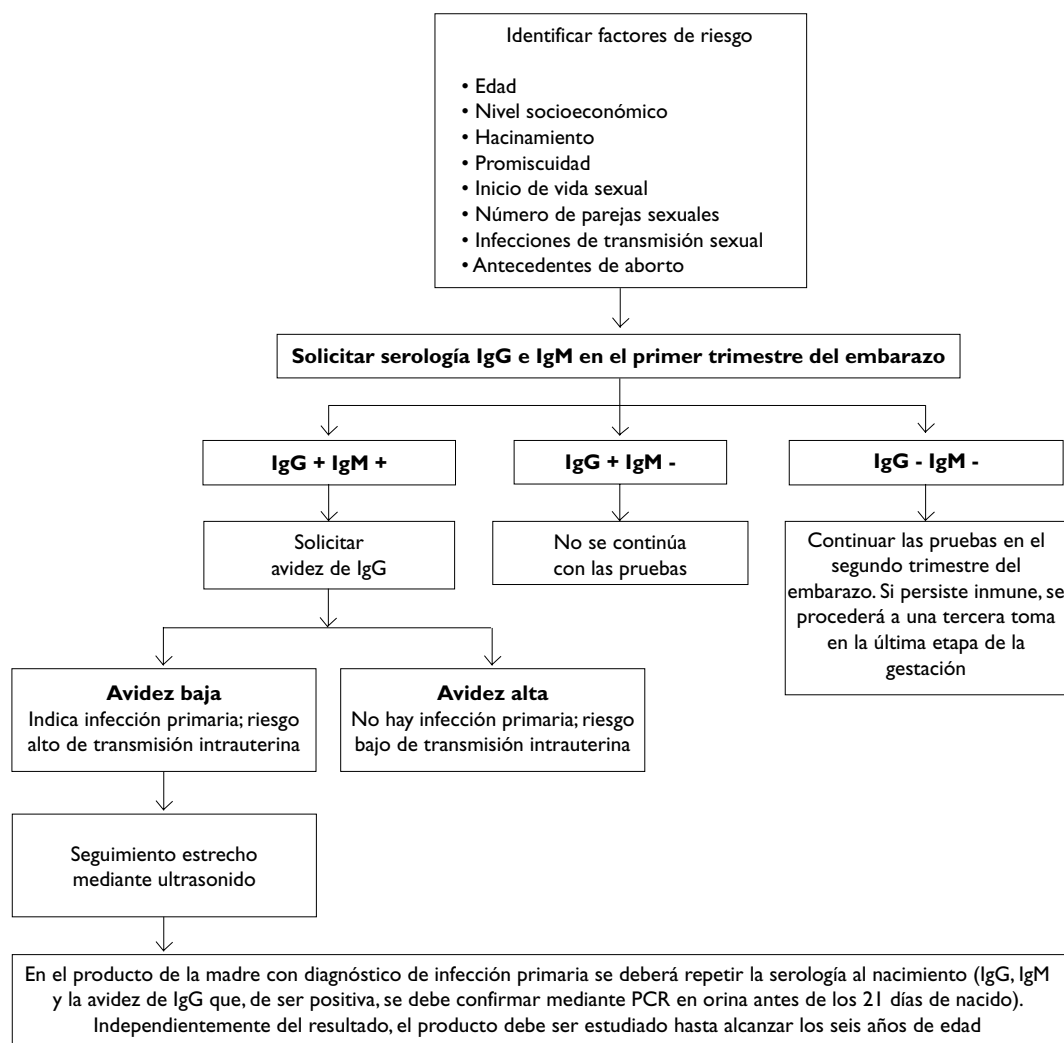
Es necesario desarrollar estrategias de prevención y promoción de la salud mediante un algoritmo basado en el control, manejo y prevención de la infección por

CMV (figura 1). De esta manera, se hará un diagnóstico oportuno que permita evitar secuelas graves y permanentes o, incluso, la muerte de pacientes afectados.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital General Dr. Miguel Silva, de Morelia Michoacán, a los Laboratorios Abbott y a Servicios Médicos y Paraclínicos de Michoacán, SA de CV, Servi-Med, por su invaluable apoyo.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.



Fuente: referencia 8

FIGURA 1. ALGORITMO PARA MANEJO, CONTROL Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN PRIMARIA POR CITOMEGALOVIRUS EN EL EMBARAZO.

Referencias

1. Gomilla A, Rivas N, López EL. Infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:311-315.
2. García N, García L, Iglesias E, Ortiz L. Citomegalovirus y embarazo. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2004;3:156-169.
3. Marín MA, Fernández M, González MI, Saavedra J, Barajas V, Rojo P, Ramos JT. Infección congénita por citomegalovirus en hijos de madres infectadas por el VIH. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:38-42.
4. Baquero F. Citomegalovirus congénito: ¿Es necesario un cribado serológico? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:363-369.
5. Baquero F. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr* 2009;71:535-547.
6. Ahued JR, Fernández C, Bailón R. Ginecología y obstetricia aplicadas. 2ª Ed. México: Manual Moderno, 2003:455-456.
7. Nigro G, Adler SP. Cytomegalovirus infections during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:123-128.
8. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT, Rawlinson WD. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 2005;43:4713-4718.
9. Hedman K, Lappalainen M, Söderlund M, Hedman L. Avidity of IgG in serodiagnosis of infectious diseases. *Rev Med Microbiol* 1993;4:123-129.
10. Harlow E, Lane D. Antibodies: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory. Nueva York: Cold Spring Harbor, 1988:23-52.
11. Bodeus M, Feyder S, Goubau P. Avidity of IgG antibodies distinguishes primary from non-primary cytomegalovirus infection in pregnant women. *Clin Diagn Virol* 1998;9:9-16.
12. Grangeot L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, Dussaix E. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis* 1997;175:944-946.
13. Kanengisser B, Hazan Y, Pines G, Appelman Z. High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2009;37:15-18.
14. Lagrou K, Bodeus M, Van Ranst M, Goubau P. Evaluation of the new Architect Cytomegalovirus Immunoglobulin M (IgM), IgG and IgG avidity assays. *J Clin Microb* 2009;47:1695-1699.
15. Malinge G, Lev D, Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:117-126.
16. Echániz G, Tamayo E, Cruz A, Rangel H, Hernández P, Gatica R, Calderón-Jaimes E. Prevalence of antibodies against cytomegalovirus in women of reproductive age. *Salud Publica Mex* 1993;35:20-26.
17. Polanco G, Puerto F, Puerto M, González M, Albertos N, Baeza M. Prevalencia e incidencia de infección por citomegalovirus en mujeres embarazadas del estado de Yucatán, México. *Rev Biomed* 1996;7:127-131.
18. Bonalumi S, Trapanese A, Santamaria A, D'Emidio L, Mobili L. Cytomegalovirus infection in pregnancy; review of the literatura. *J Prenat Med* 2011;5:1-8.
19. Alarcón A, Baquero F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:52.e1-52.e13.
20. Fowler FB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663-667.
21. García I, Espinosa M, García JA, Diemon JB. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por Citomegalovirus en la edad pediátrica [documento en internet]. México: IMSS, 2013 [consultado el 22 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclnicas/Pages/guias.aspx>
22. Alder SP. Screening for cytomegalovirus during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:1-9.