



Velocimetría Doppler de la arteria umbilical alterada por placentitis secundaria a citomegalovirus. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

Juan Manuel Medina Lomelí,* Ángel Vázquez Pacheco**

RESUMEN

La infección por citomegalovirus durante el embarazo puede causar alteraciones fetales (leves a graves) e incluso la muerte. Tales efectos dependen de varios factores, como el momento en que ocurre la infección durante el embarazo y si se trata o no de una infección primaria. Es polémico si la infección por este virus limita el crecimiento intrauterino y ocasiona la muerte fetal por insuficiencia placentaria. Se comunica el caso de una paciente embarazada, en la que el perfil del crecimiento fetal y la velocimetría Doppler de la arteria umbilical fueron característicos de restricción del crecimiento intrauterino grave. También se revisa la bibliografía del tema.

Palabras clave: citomegalovirus, placentitis, restricción del crecimiento intrauterino, Doppler de la arteria umbilical.

ABSTRACT

Cytomegalovirus infection during pregnancy is associated with subtle and severe fetal disease including abortion or fetal death. Such complications depend on many factors including age of gestation at the moment of infection, and whether or not it is a primary maternal infection. A controversial point is if cytomegalovirus infection is capable of causing fetal growth restriction and fetal death due to placental insufficiency. In this article we report a case of fetal growth and umbilical artery Doppler velocimetry with a typical pattern of intrauterine growth restriction due to placental insufficiency. We also made a review of medical literature about this topic.

Key words: cytomegalovirus, placentitis, intrauterine growth restriction, umbilical artery Doppler.

RÉSUMÉ

L'infection par cytomégalovirus pendant la grossesse peut provoquer des altérations fœtales (légères à graves) et même la mort. Ces effets dépendent de plusieurs facteurs, comme le moment où l'infection se produit pendant la grossesse et s'il s'agit ou non d'une infection primaire. Il résulte polémique le fait de savoir si l'infection par ce virus est à l'origine de la restriction de la croissance intra-utérine et mort du fœtus par insuffisance placentaire. On rapporte le cas d'une femme enceinte, dont le profil de croissance foetale et la vélocimétrie Doppler de l'artère ombilicale sont caractéristiques d'une restriction de la croissance intra-utérine grave. Nous faisons aussi une révision bibliographique sur le sujet.

Mots clés: cytomégalovirus, placentite, restriction de la croissance intra-utérine, Doppler d'artère ombilicale.

RESUMO

A infecção por citomegalovírus durante a gravidez pode causar alterações fetais (de leves a graves) e inclusive a morte. Tais efeitos dependem de vários fatores, como o momento em que ocorre a infecção durante a gravidez e se, se trata ou não de uma infecção primária. Fica polêmica se a infecção por esse vírus é originária da restrição do crescimento intra-uterino e morte fetal por insuficiência placentária. Informa-se o caso de uma paciente grávida, onde o perfil do crescimento fetal e a velocimetria Doppler da artéria umbilical são características de uma restrição do crescimento intra-uterino graves.

Palavras-chave: citomegalovírus, placentite, restrição do crescimento intra-uterino, Doppler de artéria umbilical.

* Médico adscrito al servicio de ginecología y obstetricia. Profesor adjunto del curso de la especialidad en ginecología y obstetricia impartido por la UNAM en el Hospital Español de México.

** Médico residente de cuarto año del curso de ginecología y obstetricia impartido por la UNAM en el Hospital Español de México.
Hospital Español de México

Ejército Nacional 613, colonia Granada, México, DF, CP 11520.
Recibido: noviembre, 2007. Aceptado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Medina LJM, Vázquez PA. Velocimetría Doppler de la arteria umbilical alterada por placentitis secundaria a citomegalovirus. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):280-6.

La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Correspondencia: Dr. Juan Manuel Medina Lomelí. Servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Español de México. Avenida

Las infecciones virales durante el embarazo son una causa importante de morbilidad y mortalidad fetal o neonatal.¹ La infección por citomegalovirus es un padecimiento que, por su frecuencia y efectos, ha atraído la atención de los expertos en los últimos años. A principios del decenio de 1970 esta infección congénita comenzó a reconocerse como un problema de salud pública; hoy en día, en la mayor parte de los países europeos se realizan estudios de detección del virus a todas las mujeres embarazadas durante el primer trimestre.²

La infección en la mujer embarazada, en su expresión clínica o subclínica, conlleva el riesgo de invasión vertical trasplacentaria hacia el feto. Este hecho puede originar diversas complicaciones, desde aborto, restricción del crecimiento intrauterino, lesiones del sistema nervioso central, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia, hiperbilirrubinemia, ictericia, miocarditis, insuficiencia cardíaca, feto hidrópico, displasia renal, coriorretinitis, alteraciones dentales, sordera, retraso mental, etc., e incluso óbito fetal y muerte neonatal.³

La gravedad de la expresión clínica depende de la etapa en que la madre adquiere la infección durante el embarazo, o si se trata de una infección primaria o recurrente. La magnitud de la afectación fetal depende de la gravedad y el grado de extensión en la placenta y el feto. El efecto en el feto o neonato es más frecuente, grave y devastador cuando se trata de una infección primaria a menor etapa del embarazo; sin embargo, Ornoy y Diav-Citrin⁴ encontraron que 60% de los niños infectados por citomegalovirus *in utero* se debió a una infección materna secundaria. Estos autores afirman que la mayoría de los niños afectados por una infección materna secundaria puede tener secuelas graves.

El examen ultrasonográfico es útil para establecer el diagnóstico de diversos trastornos fetales en distintos momentos del embarazo. El estudio ultrasonográfico del feto, destinado a evaluar su desarrollo anatómico, se realiza entre las semanas 16 y 23 de la gestación; sin embargo, a veces no se detecta un feto gravemente dañado por citomegalovirus, que un estudio ulterior puede reconocer.^{5,6} Se han descrito múltiples alteraciones fetales mediante el examen ultrasonográfico, como: ventriculomegalia, feto hidrópico no inmunitario, esplenomegalia, calcificaciones intracraneales, microcefalia, intestino ecogénico, derrames pericárdico y pleural, y oligohidramnios.

Aún se discute si esta infección puede ocasionar retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal.^{7,8}

Hace algunos años se clasificaba a los fetos con restricción del crecimiento intrauterino en dos tipos: simétrico y asimétrico. En el primero se agrupaban todas las causas en las que el potencial de crecimiento estaba disminuido y el estado nutricional conservado; en este grupo se encontraban todos los fetos con malformaciones originadas por diversas causas, incluida la infección por citomegalovirus. En el segundo se incluían los casos cuyo mecanismo fisiopatológico central fuera la desnutrición. Con el paso de los años aparecieron informes que contrariaban la clasificación de retraso en el crecimiento intrauterino, pues también los fetos con aneuploidías podían tener perfiles asimétricos⁹ y, del mismo modo, neonatos prematuros de madres con preeclampsia severa tenían un patrón simétrico.¹⁰ Así, el criterio de distinción de la restricción del crecimiento en simétrico y asimétrico ha perdido validez, ya que los perfiles morfológicos no siempre revelan el mecanismo fisiopatológico subyacente. En la actualidad, para distinguir los casos que representan dificultades en el diagnóstico se recurre a la evaluación de los cambios hemodinámicos en los vasos fetales y las arterias umbilicales.

En los fetos con pérdida del aporte de oxígeno y nutrientes se eleva la impedancia al flujo sanguíneo en el lecho placentario, todo ello como parte de su proceso fisiopatológico. Como consecuencia de lo anterior, el feto desarrolla mecanismos de adaptación, incluida la vasodilatación de las arterias cerebrales, para compensar la falta de nutrientes y oxígeno con un flujo sanguíneo mayor hacia el cerebro. Estos cambios se observan en la velocimetría Doppler de las arterias umbilicales y de la arteria cerebral media del feto, las cuales muestran cambios característicos que no suelen verse en otras variantes de la restricción del crecimiento intrauterino.¹¹

Quizá la infección placentaria por citomegalovirus, en sí, provoque algunas consecuencias en el crecimiento y desarrollo fetales; sin embargo, aún se estudia cuál es el efecto que origina la infección de la placenta *per se* en el feto. Algunos autores señalan que la insuficiencia placentaria produce diversas manifestaciones en el feto y neonato.¹² La desnutrición fetal intrauterina, secuela de la insuficiencia placentaria, es un posible mecanismo por el que se origina un óbito fetal, pero no hay estudios que demuestren las alteraciones hemodinámicas, como la ausencia de flujo diastólico o la coexistencia de flujo reverso durante la diástole en las arterias umbilicales, en los fetos infectados por citomegalovirus. Sólo se reporta

que pueden haber alteraciones en la velocimetría Doppler de la arteria cerebral media relacionadas con anemia fetal, que si bien se observa en los fetos infectados por citomegalovirus, ocurre con mayor frecuencia en la infección por parvovirus B19.¹³

COMUNICACIÓN DEL CASO

Mujer de 29 años de edad, maestra de primaria, sana, con buenos hábitos de vida, grupo sanguíneo O Rh positivo y dos embarazos previos que terminaron en abortos espontáneos.

El embarazo aquí informado tuvo vigilancia prenatal regular y exámenes de rutina sin alteraciones. El examen ultrasonográfico, realizado en la semana 14, mostró un embarazo normal, compatible con la edad gestacional calculada por amenorrea; la ultrasonografía en la semana 24 mostró un feto normal en su anatomía y crecimiento. La repetición de este estudio a las 30 5/7 semanas confirmó un patrón de crecimiento normal, cuyo peso fetal estimado fue de 1,728 g.

A las 36 semanas del embarazo, con la citada información y ultrasonografía realizada el mismo día, acudió a consulta para una segunda opinión. Durante dicho examen se obtuvieron los siguientes resultados: circunferencia cefálica y diámetro biparietal compatibles con 37.3 semanas, circunferencia abdominal acorde a 33.3 semanas, y peso fetal estimado de 2,214 g. En el mismo estudio se comprobó cardiomegalia, bradicardia (69 latidos/min), derrame pericárdico y ascitis. La velocimetría Doppler de la arteria umbilical demostró el flujo diastólico reverso (figura 1), con índice de pulsatilidad de 3.79, índice de resistencia de 1.05 y relación sístole-diástole de 18.76. El estudio concluyó que había restricción del crecimiento intrauterino con signos de sufrimiento fetal. La paciente fue hospitalizada y a la exploración física se encontró tensión arterial de 126/80 mmHg y fondo uterino de 27 cm. El registro cardiotocográfico demostró un patrón silente y desaceleración tardía severa durante una contracción espontánea.

Se integró el diagnóstico de desnutrición fetal grave, con signos de sufrimiento fetal agudo, por lo que se decidió la interrupción inmediata del embarazo. Los estudios preoperatorios maternos no tuvieron alteraciones.

Al practicar la cesárea se observó líquido meconial ++/+++ y se obtuvo un neonato femenino con Apgar de

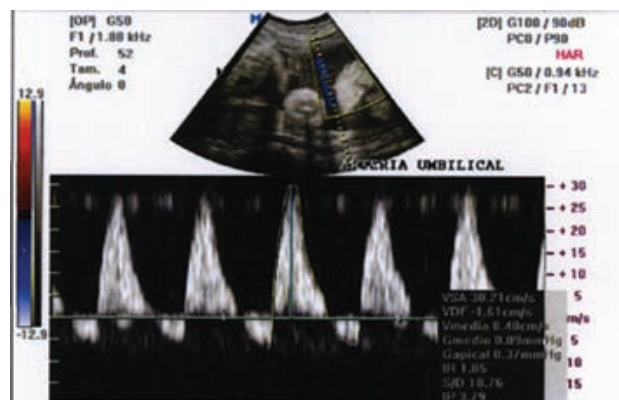


Figura 1. Velocimetría Doppler de la arteria umbilical que muestra flujo diastólico reverso.

5/7 y peso de 1,940 g. El cordón umbilical era delgado y amarillento, con dos arterias y una vena.

La evaluación posnatal reveló hepatoesplenomegalia, ictericia, petequias generalizadas y sangre en el conducto digestivo. Los exámenes de laboratorio y gabinete mostraron los siguientes resultados: longitud de la columna torácica compatible con 36.6 semanas de gestación, grupo sanguíneo O Rh negativo, hemoglobina de 9.1 g/dL, hematócrito de 29%, leucocitos de 8,800 x mm³, linfocitos 71% y 18,000 plaquetas/mm³. Tiempos de coagulación: TP > 120% y TTPA > 200 segundos. Se estableció el diagnóstico de septicemia grave.

El tratamiento incluyó intubación endotraqueal, equilibrio de la hipoglucemia, trasfusión de plaquetas y paquetes globulares, aplicación de antimicrobianos y medidas de sostén, pese a lo cual tuvo hemorragia cerebral parenquimatosa e insuficiencia multiorgánica; falleció a las 36 horas de vida extrauterina.

El hemocultivo y urocultivo fueron negativos. La biopsia hepática mostró cambios que sugirieron efecto citopático viral.

En la madre, la titulación de anticuerpos (IgG e IgM) a TORCH y parvovirus B19 fue positiva sólo para IgM en todos los estudios. El perfil TORCH en la recién nacida fue positivo a IgG para toxoplasmosis y citomegalovirus. La IgM para este virus estuvo dentro del rango indeterminado. La IgG para rubéola y el resto de los resultados fueron negativos.

El estudio histopatológico de la placenta demostró corionitis, compatible con infección por citomegalovirus (figura 2), y la inmunohistoquímica del tejido placentario fue positiva para citomegalovirus (figura 3).

La determinación del anticoagulante lúpico y la anti-cardiolipina fueron negativos en la madre.

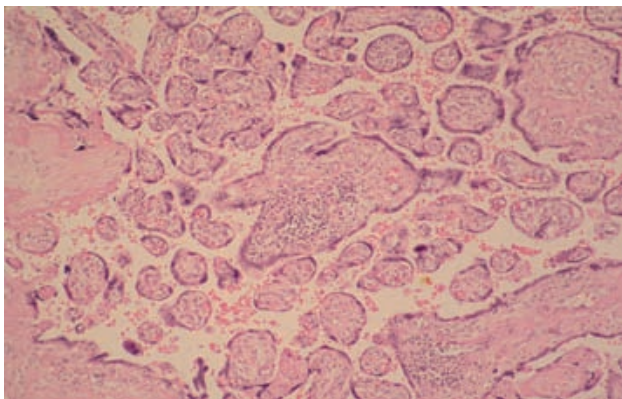


Figura 2. Estudio histopatológico que revela infección por citomegalovirus.

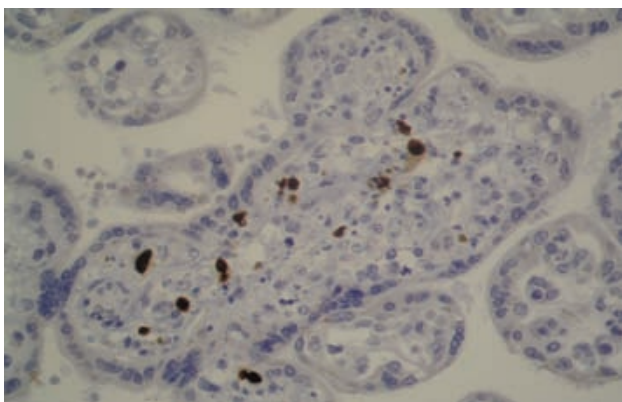


Figura 3. Inmunohistoquímica del tejido placentario positiva para citomegalovirus.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DEL CASO

El primer hallazgo relevante en la paciente fue que el peso fetal estimado resultó normal en la ultrasonografía cinco semanas antes del nacimiento, y el peso neonatal se encontró por debajo de la percentila diez. Con base en lo anterior, se supuso que hubo restricción del crecimiento intrauterino durante las últimas semanas del embarazo. Esto, aunado a las alteraciones hemodinámicas en la arteria del cordón umbilical, que denotaron el perfil característico de la desnutrición fetal intrauterina (figura 1), sugirieron un estado mórbido que produjo insuficiencia placentaria durante las últimas semanas de la gestación. Puesto que hubo evidencia de placentitis debida

a citomegalovirus, en ausencia de alguna enfermedad concomitante que ocasionara insuficiencia placentaria por un mecanismo fisiopatológico distinto, se propuso que la placentitis tardía de origen viral pudo causar la insuficiencia placentaria y, consecuentemente, restricción del crecimiento intrauterino.

No es difícil aceptar, a manera de hipótesis, que el proceso inflamatorio en las vellosidades coriales trastorne el intercambio madre-feto a través de la membrana corial, disminuya el diámetro de los vasos de las vellosidades y aumente la resistencia al flujo sanguíneo en la placenta. Esto podría resultar en reflujo diastólico en la arteria umbilical. Aunque no se realizó la necropsia, no se descartan las malformaciones; sin embargo, el examen ultrasonográfico y la valoración neonatal no demostraron algún trastorno anatómico.

Es claro que el virus produjo una infección grave en el feto, pues le ocasionó afectaciones multisistémicas, como: cardiomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia y alteraciones en el sistema hematológico. Todo lo anterior resultó en trombocitopenia grave, anemia, linfocitosis, trastornos de la coagulación, hemorragia cerebral, insuficiencia multiorgánica y muerte. Dichos cambios son característicos de las infecciones causadas por citomegalovirus.¹⁴

Este caso demuestra que la infección por citomegalovirus puede ocasionar desnutrición fetal intrauterina. Chou y colaboradores¹⁵ proponen que la invasión placentaria por citomegalovirus origina un proceso inflamatorio que ocasiona daño del trofoblasto e invasión deficiente de las arterias espirales, similar a lo que ocurre en la preeclampsia. También señalan que la infección por citomegalovirus se relaciona con el inicio temprano de la preeclampsia y quizá sea causa inadvertida de resultados obstétricos adversos.

Se señala, como complemento de la hipótesis aquí propuesta, que el flujo reverso durante la diástole en la arteria umbilical puede deberse no sólo a la elevada resistencia al flujo sanguíneo provocado por la placentitis, sino también, como consecuencia de insuficiencia cardíaca fetal, secundaria a una miocardiopatía por el propio citomegalovirus. Lamentablemente, la ultrasonografía proporcionada por la paciente no contaba con evaluaciones hemodinámicas fetales que demostraran la insuficiencia cardíaca; sin embargo, en apoyo de esta hipótesis se comprobó cardiomegalia fetal, derrame pericárdico y ascitis. Estos hallazgos coincidieron con el diagnóstico de feto

hidrópico, cuya explicación fisiopatológica más probable es insuficiencia cardíaca fetal, sin olvidar que la anemia, también demostrada al nacimiento, es un mecanismo que contribuye con el origen de feto hidrópico. En la bibliografía médica no se encontraron alusiones a alteraciones en la velocimetría Doppler de la arteria umbilical relacionadas con este mecanismo.

La hipótesis de esta comunicación sostiene que la infección por citomegalovirus causó, a la vez, placentitis (con retraso en el crecimiento intrauterino) y miocarditis. Estos sucesos ocasionaron, respectivamente, un lecho placentario de alta resistencia al flujo sanguíneo e insuficiencia cardíaca fetal; por tanto, la conjugación de ambos provocó los cambios en la velocimetría Doppler de la arteria umbilical, con flujo reverso durante la diástole.

DIAGNÓSTICO

La transmisión de citomegalovirus *in utero* puede ocurrir durante una infección primaria, reactivación de una infección latente, o por la reinfección de una nueva cepa viral. Esta última se demostró por la detección de anticuerpos dirigidos contra nuevos epítopes de la glucoproteína H del citomegalovirus.¹⁶ En una infección primaria, la respuesta inmunitaria materna se genera mientras se transmite el virus al feto. En caso de recurrencia, la transmisión al feto ocurre por una respuesta inmunitaria celular y humoral preexistente. Esto hace que la viremia materna sea la regla en la infección primaria, mientras que no ocurre, o es indetectable, en una reactivación.¹⁷ Esto señala que el efecto fetal de la primera sea mayor que el de la última. La reinfección por una cepa nueva del virus tiene un comportamiento similar al de la infección primaria, pues la mayor parte de las infecciones congénitas sintomáticas se origina por cepas virales distintas a la causante de la primera infección;¹⁶ por tanto, debe realizarse el diagnóstico diferencial entre infección primaria, reinfección y reactivación.

También debe establecerse el momento en que se transmite la infección primaria, ya que cuando ocurre antes de la concepción representa menor riesgo que cuando sucede durante el embarazo, y el riesgo es particularmente alto si acontece durante el primer trimestre.

La respuesta inmunitaria de una infección primaria muestra un pico de IgM durante uno a tres meses, para luego disminuir rápidamente y volverse indetectable a los

12 meses. La respuesta de IgG durante los primeros meses depende de una variante de anticuerpos de baja afinidad por el antígeno, y posteriormente comienza la producción de IgG de alta afinidad.¹⁸

El diagnóstico de infección primaria se realiza mediante la detección de seroconversión de anticuerpos a citomegalovirus. Cuando se desconoce el estado inmunitario previo de la paciente, los anticuerpos IgM suelen ser un indicador de infección primaria, pero cuando dicho incremento se acompaña de elevadas concentraciones de IgG, debe realizarse el diagnóstico diferencial con la reactivación o reinfección por una cepa viral distinta. En esta situación, la evaluación de la afinidad de IgG es de gran ayuda, ya que la detección de anticuerpos de alta afinidad indica infección previa.¹⁹

Los estudios de detección viral o de productos virales en la sangre materna no son útiles para el diagnóstico diferencial entre infección primaria, reinfección o reactivación; sin embargo, deben realizarse para comprobar la viremia por citomegalovirus.

Si se establece la infección primaria o la reactivación materna, deberá señalarse el diagnóstico prenatal para determinar si existe o no infección fetal.

No se han identificado marcadores maternos relacionados con infección fetal. Más aún, la investigación de distintos marcadores de infección en sangre fetal, incluida la detección del virus o componentes virales, así como la de IgM, no tienen suficiente sensibilidad. Sin embargo, si se aísla el virus en la sangre fetal o se detecta la IgM, es indicativo de infección fetal. En cambio, el aislamiento de citomegalovirus en el líquido amniótico tiene especificidad de 100 y sensibilidad de 92%, por lo que se reconoce como método de referencia para el diagnóstico prenatal;¹⁸ no obstante, la sensibilidad del líquido amniótico antes de la semana 21 de gestación es baja, por lo que la amniocentesis temprana debe evitarse y, a fin de reducir la tasa de falsos negativos, es conveniente retrasarla siete semanas respecto del inicio de la infección materna.

La mayor dificultad para el diagnóstico prenatal en la infección congénita por citomegalovirus es el pronóstico, pues la detección viral en el líquido amniótico, la coexistencia de IgM o el cultivo positivo en sangre fetal son pruebas confiables de infección, pero no necesariamente indican complicación fetal grave. En consecuencia, el diagnóstico de infección fetal no supone la interrupción invariable del embarazo, y aquí es importante la ultrasonografía.²⁰

En la práctica médica, la infección fetal se sospecha por los hallazgos ecográficos, entre los que se encuentran: ventriculomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, feto hidrópico, intestino ecogénico, calcificaciones cerebrales, entre otros. En algunas pacientes puede repetirse la amniocentesis y el seguimiento ecográfico para mejorar la sensibilidad.

TRATAMIENTO

Se ha informado que las mujeres que adquieren inmunidad como resultado de una infección por citomegalovirus previa al embarazo, tienen 69% menos probabilidad de parir niños con infección congénita, en comparación con las que inicialmente son seronegativas.²¹ Esta observación permite inferir que, si bien la infección previa confiere protección, el feto sigue expuesto al riesgo de reinfección o, en menor medida, reactivación. Quizá una vacuna reduzca la tasa de infección congénita en 69% y, si fuera polivalente, aún más. Afortunadamente se evalúan diferentes vacunas que contienen distintos fragmentos virales.¹⁸

Como medida adicional de prevención primaria está la aplicación de globulina hiperinmune que reduce la carga viral materna y placentaria, y la probabilidad de infección al feto (3% de afectación en el grupo tratado vs 50% en el grupo control);²² sin embargo, esta publicación no es un estudio al azar. Los autores proponen que, aun en el caso de un feto infectado, la globulina hiperinmune puede disminuir el grado de inflamación placentaria y fetal y, de esta manera, tener una mejor perspectiva perinatal.

En nuestro medio, el diagnóstico se sospecha tardíamente por el estudio ecográfico, cuando la fetopatía ya se ha iniciado, como ocurrió en el caso aquí comunicado. La mayor esperanza para abatir las secuelas de esta infección es una vacuna polivalente.

La información disponible acerca de la aplicación de antivirales (ganciclovir y foscarnet) durante el embarazo es muy poca, por lo que su indicación en el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus aún no está respaldada.¹⁸

CONCLUSIONES

La infección materna por citomegalovirus no es prueba clara de infección fetal, pues sólo 40 a 50% de los fetos estarán infectados. El riesgo de infección fetal es mayor

durante el tercer trimestre, pero la probabilidad de afectación fetal grave es mayor cuando la infección ocurre durante el primer trimestre del embarazo.²³ La comprobación de infección fetal no tiene valor pronóstico y no está universalmente relacionada con fetopatía grave, por lo que la decisión de interrumpir el embarazo no debe tomarse a la ligera.

Aún no existe un tratamiento prenatal eficaz para la infección por citomegalovirus. La globulina hiperinmune es una esperanza si se confirman los resultados de Nigro,²² y si la infección se detecta oportunamente. No obstante, el diagnóstico temprano es difícil si no se cuenta con programas de detección de seroconversión, pues la mayoría de las pacientes con infección por citomegalovirus no manifiestan síntomas y éstos pasan inadvertidos.

Este estudio demuestra que la placentitis por citomegalovirus puede ocasionar *per se* insuficiencia placentaria y retraso del crecimiento intrauterino. En fetos con restricción del crecimiento uterino, secundario a placentitis por citomegalovirus, no se encontraron publicaciones que indiquen el perfil hemodinámico de la arteria umbilical, por ello se considera importante comunicar los resultados obtenidos en esta paciente. Es lógico suponer que la insuficiencia cardíaca fetal actuó como causa concomitante de la alteración hemodinámica en la velocimetría Doppler de la arteria umbilical.

El pronóstico de estos fetos no depende exclusivamente de su grado de desnutrición, sino de la magnitud de la infección viral en el organismo fetal, hallazgo que en este caso fue determinante del desenlace mortal. Teóricamente es posible que las infecciones virales afecten sólo a la placenta sin invadir al feto, y que éste se vea afectado solamente por los eventos propios de la insuficiencia placentaria. Para conocer la frecuencia con que la placentitis viral se relaciona, causalmente, con la restricción del crecimiento fetal tardío idiopático, deben realizarse estudios sistemáticos de las placentas de fetos o neonatos con restricción del crecimiento en busca del virus.

REFERENCIAS

1. Degani S. Sonographic findings in fetal viral infections: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(5):329-36.
2. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, et al. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004;65(5):410-5.

3. Gibbs R, Sweet R, Duff P. Maternal and fetal infectious disorders. In: Creasy R, Resnik R, editors. *Maternal-Fetal medicine: principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004;pp:741-801.
4. Orny A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21(4):399-409.
5. Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. *Prenat Diag* 2001;21(5):362-77.
6. Degani S. Sonografic findings in fetal viral infections. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(5):329-36.
7. Eskild A, Jennum P, Bruu A. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Escad* 2005;84(11):1035-41.
8. Kost B, Mylonas Y, Kastner R, Gingelmaier A, Friese K. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a case report of fetal death in a CMV-infected woman. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276(3):265-8.
9. Nicolaides K, Snyders R, Noble P. Cordocentesis in the study of the growth-retarded fetuses. In: Divon M. editor. *Abnormal fetal growth*. New York: Elsevier, 1991;pp:163.
10. Salafia C, Minior V, Pezzullo J, Pipek E, et al. Intrauterine growth restriction in infants of less than 32 weeks of gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1049.
11. Lerner J. Fetal growth and well-being. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:159-76.
12. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best A, Adler S. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):994-1000.
13. Hernández-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, Carmo A, Nicolaides K. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:442-5.
14. López CG, Ramírez RCA, Fick RE, Ibarra GAL. Hidropesía fetal no inmune. Presentación de 7 casos. *Rev Fac Med UNAM* 2000;43(4):133-7.
15. Chou D, Ma Y, Zhang J, McGrath C. Cytomegalovirus infection of trophoblast cells elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:535-41.
16. Boppana S, Rivera L, Fowler K, Mach M, Britt W. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptual immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-71.
17. Revello M, Zavattoni M, Sarasini A, Percivalle E, et al. Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infections: prognosis implications of pregnancy. *J Infect Dis* 1998;177:1170-5.
18. Revello M, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):680-715.
19. Monro S, Hall B, Whybin L, Leader L, et al. Diagnosis and screening for cytomegalovirus infection in pregnant woman. *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4713-8.
20. Azam A, Vial Y, Fawer C, Zufferey J, Hohfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001;97(3):443-8.
21. Fowler K, Stagno S, Pass R. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003; 289:1008-11.
22. Nigro G, Adler S, La Torre R, Best A. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353(13):1350-62.
23. Stagno S, Pass R, Dworski M, Henderson RE, et al. Congenital cytomegalovirus infection: the relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982;306:945-9.

Modo de actuar de la fuerza uterina

A la particularidad de ser el útero un órgano hueco, se debe que la fuerza de su contracción se ejerza sobre su contenido; la presión intrauterina se aumenta; el líquido amniótico y el feto son empujados hacia el polo inferior del órgano, es decir, hacia el segmento inferior y el cuello, puntos de mínima resistencia, que se adelgazan y dilatan.

Reproducido de: Fabre. *Manual de obstetricia*. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:115.