

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA**

ENFERMEDAD DE INCLUSION CITOMEGALICA

TESIS

**PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

POR

CARLOS H. VARGAS REYES

AL CONFERIRSELE EL TITULO DE

MEDICO Y CIRUJANO

CONTENIDO

| | |
|---|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| OBJETIVOS | 2 |
| MATERIAL Y METODOS | 3 |
| GENERALIDADES | 4 |
| CARACTERISTICAS FISICAS, QUIMICAS E INMUNOLOGICAS | 4 |
| PATOGENESIS | 6 |
| ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS | 8 |
| MANIFESTACIONES CLINICAS | 12 |
| DIAGNOSTICO | 15 |
| TRATAMIENTO | 19 |
| PROFILAXIS | 20 |
| SECUELAS | 21 |
| PRONOSTICO | 22 |
| CASO CLINICO | 23 |
| CONCLUSIONES | 26 |
| RECOMENDACIONES | 28 |

INTRODUCCION

El motivo que nos llevó a realizar el presente trabajo es la ausencia de casos de enfermedad de inclusión citomegálica en la revisión llevada a cabo en los archivos del Hospital General San Juan de Dios, a diferencia de lo que sucede en otros países y en otros hospitales de nuestro medio. De lo que se puede inferir pobre sospecha clínica al respecto, por lo que se trata de dejar la inquietud para que el virus sea tomado en consideración como diagnóstico diferencial en un sinnúmero de manifestaciones, ya que la infección es más frecuente de lo que se sospecha.

No pretendemos haber agotado el tema, sino más que todo, dejar una serie de interrogantes que hasta la fecha están sin respuesta, pero que abren un campo de investigación.

Se presentan los aspectos que consideramos más importantes sobre el virus de inclusión citomegálica. Se hace un enfoque de lo que este virus es en general y sus relaciones con otros virus; así como las manifestaciones clínicas que desde el punto de vista pediátrico tienen mayor relevancia. Enfatizamos sobre el retraso mental, que es una de las consecuencias más funestas de la infección.

Finalmente, nos referimos a la utilización del examen de orina como un medio para detectar citomegaloviruria, prueba fácil y sencilla que tenemos a nuestro alcance.

OBJETIVOS:

- 1) Promover la investigación de las causas etiológicas de hiperbilirrubinemia.
- 2) Divulgar las pruebas diagnósticas que existen.
- 3) Hacer un análisis de las causas infecciosas y de otro tipo, especialmente con la atresia de vías biliares.
- 4) Enfatizar sobre los diferentes sistemas afectados por el virus, así como las secuelas más importantes.
- 5) Utilizar el fondo de ojo para determinar coriorretinitis que es causada por esta infección.
- 6) Conocer que esta afección es causa de ictericia en infantes, por lo que debe tomarse en cuenta en el diagnóstico diferencial de ictericia.
- 7) Utilizar la muestra de orina para la identificación de las inclusiones citoplásmicas y para cultivo del virus.

MATERIAL Y METODOS:

- 1-) Revisión de archivo de Hospital General San Juan de Dios en los últimos diez años.
- 2-) Investigación bibliográfica sobre citomegalovirus en biblioteca del INCAP, Facultad de Ciencias Médicas y de Hospital General San Juan de Dios.
- 3-) Presentación de un caso clínico de infección por citomegalovirus; haciendo notar que en los últimos 6 meses se han detectado otros tres casos.

CARACTERÍSTICAS: Físicas, químicas e inmunológicas:

Generalidades:

Los citomegalovirus pertenecen al grupo de los herpesvirus, los cuales están formados por ácidos desoxirribonucleico (6 y 74), describiéndose cuatro tipos morfológicos. Durante la infección primaria permanece latente y se reactiva al comprometerse la inmunidad del huésped (50 y 91).

Microscópicamente resulta dificultoso el distinguirlos del virus de la varicela y de los otros herpes (111) con los cuales además, tiene relación antigénica. Probablemente los macrófagos son las células en las cuales su replicación está favorecida.

La identificación presuntiva (111) en un frote, se establece por algunas peculiaridades, tales como: inducción de citomegalia, formación de cuerpos intranucleares y citoplásmicos. El CMV humano entre los virus animales, es el más termolábil que se conoce.

Morfología:

Básicamente sus características morfológicas son: cápside en forma icosaédrica, conteniendo 162 capsómeros, y su desarrollo es a partir de una o más membranas ovales.

De estos virus se describen cuatro tipos morfológicos (80 y 111); el vacío (Fig. 1B, 1D), lleno (Fig. 1C, 1E), desnudo (Fig. 1B, 1C) y el de partículas cubiertas (Fig. 1D, 1E).

Acido Desoxirribonucleico (ADN)

La densidad del ADN es de 1.718 (56) y su peso molecular se ha calculado en diez elevado a la octava potencia. La purificación del

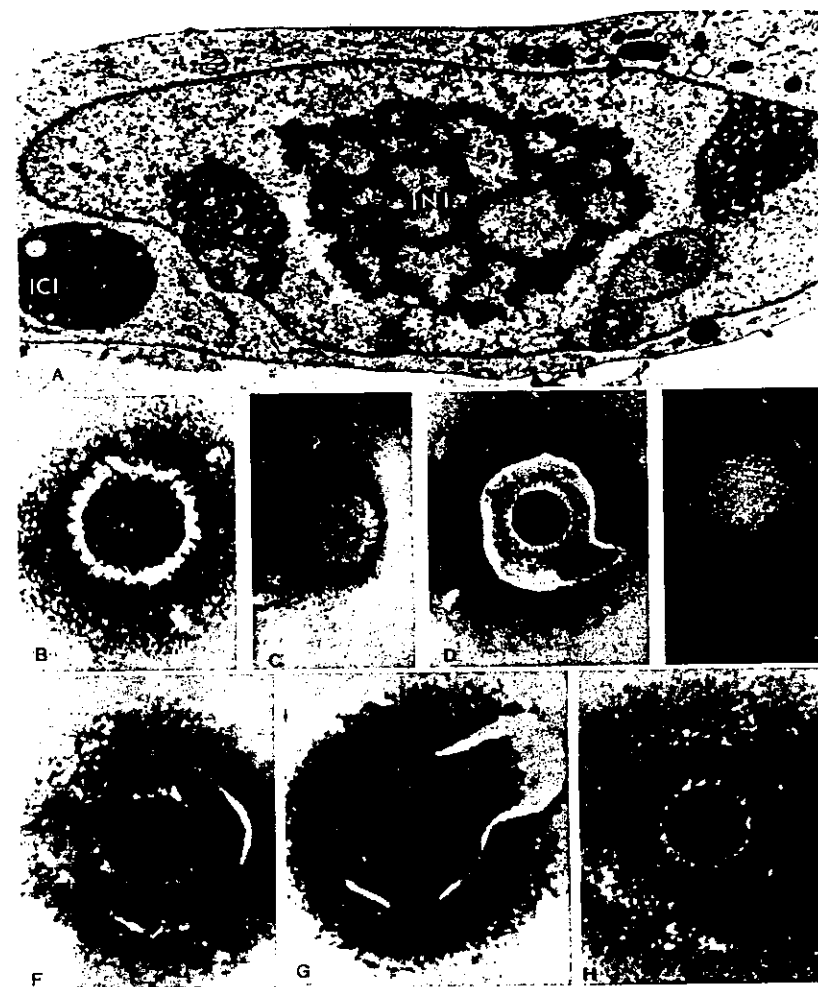


Figure 1. A. Ultrastructural features of cytomegalovirus (CMV) (AD 169 strain) in infected human cells. Formation of electron-dense networks relative to the intranuclear inclusions (INI) composed of viral DNA and viral antigens. Presence of intracytoplasmic inclusions (ICI). Uranyl-acetate and lead-citrate staining ($\times 9,800$). B-E. The four morphologic types of CMV (AD 169 strain) particles by negative staining with phosphotungstic acid. B. Naked particle with an empty core; the capsomers are hollow and elongated ($\times 268,000$). C. Naked particle with a partially full core; the capsomers are discernible ($\times 162,000$). D. Empty particle with an incomplete envelope and hexagonal capsid ($\times 162,000$). E. Full particle with the envelope surrounding the nucleocapsid ($\times 215,000$). F-H. The morphologic forms of CMV particles in specimens of urine (cases D.B. and G.C.) by negative staining with PTA. All the particles are enveloped and empty. F and G. The capsids are hexagonal, and the capsomers are partially disintegrated ($\times 245,000$). H. The envelope is incomplete and the capsomers are visible ($\times 245,000$).

ADN viral ha servido para preparar antisueros altamente específicos para aplicarlos a una prueba de inmunofluorescencia directa para detectar antígenos del virión, así como pruebas de fijación de complemento.

Replicación:

Ha sido reportado (23 y 116) la capacidad de macrófagos para infectarse con CMV y soportar así mismo, replicación viral, es decir, que la célula fagocitada no se destruye necesariamente, y por consiguiente, los macrófagos contribuyen a la persistencia y diseminación del virus in vivo.

PATOGENESIS:

La infección in vivo de fibroblastos humanos por CMV produce diferentes cambios en la célula para llegar finalmente a la destrucción de ésta, las alteraciones se han estudiado con diferentes métodos (114).

Al microscopio electrónico el primer cambio que se observa es la presencia de áreas electrodensas (80); estas zonas ocupan parte importante del núcleo al observarse con el microscopio de luz (Fig. 1A), estando dichas inclusiones, compuestas esencialmente de ADN.

Es de hacer notar, que los fibroblastos tienen la capacidad de focacitar al virus humano (23, 20 y 107). La importancia que tiene esta acción por parte de los fibroblastos, es que el virus puede reproducirse en ellos, de lo que se desprende que pueden facilitar su persistencia y diseminación (23).

La lesión en cultivos infectados con CMV consiste primordialmente en una necrosis focal, además, de características eosinofílicas de cuerpo de inducción intranuclear (Fig.).

En aquellos pacientes cuya inmunidad se encuentra comprometida, por ejemplo enfermedad neoplásica diseminada, la asociación de infección por el virus es frecuentemente observada (57 y 38). Hay que tomar en cuenta la capacidad del virus en transformar los fibroblastos de Hamster (1), de estimular la síntesis de ADN en las células huésped (4) e inducir la formación de nuevos antígenos en las células infectadas (103); estas propiedades son compartidas con los virus oncogénicos y por ello se piensa que puedan inducir enfermedad neoplásica.

En la enfermedad de inclusión citomegálica han sido descritas lesiones a nivel gastrointestinal, el primero que hizo estas

descripciones fue Pappenheimer (106). Estas alteraciones consisten en úlceras bien circunscritas (71) que se encuentran con una frecuencia similar a nivel de esófago, estómago, intestino delgado y colon (19).

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS:

Epidemiología:

Distribución de CMV:

Estudios en recién nacidos revelan la distribución mundial de este virus; concluyendo que cerca del 10/o de la población tiene infección activa que se ha demostrado por la presencia de viruria (13), (41) y (98).

A pesar de esta distribución en la población general, 40o/o de mujeres embarazadas inician su gestación sin anticuerpos y así son más susceptibles a la infección (108); de estas mujeres que se infectan en cualquier período de su embarazo, el porcentaje de niños que reinfectan in útero llega al 50o/o (100). La infección es más frecuente en los dos primeros trimestres de gestación (101).

Las mujeres en edad reproductiva son más susceptibles a la infección y en relación a esto, más susceptibles que a la rubéola (108).

Para los riesgos de infección hay que tomar en cuenta entre otras cosas, la situación socio-económica; en E.E.U.U. la infección es adquirida más tempranamente en niños con estado económico bajo y más frecuente en negros que en blancos (45) y (73), esto también se ha visto en otros lugares (15), (66) del mundo.

TRANSMISION:

La infección más frecuentemente ocurre en los primeros meses de vida, esto se afirma por los estudios realizados por diferentes autores así tenemos NUMAZAKI (82) encontró que el 60o/o de infantes sanos son infectados en los primeros 5 meses de vida; LEVINSOHN (72) encontró cerca del 20o/o en el primer año de vida.

TRANSMISION PRENATAL:

El mecanismo exacto de infección del feto hasta la fecha aún permanece obscuro (111); se ha hablado de participación placentaria (31) y (86), DAVIS reporta del hallazgo de CMV en el feto y la placenta cuando el embarazo se haya interrumpido a las 22 semanas (21).

Se ha observado que la infección congénita ocurre más frecuentemente en el primer hijo de un matrimonio, al respecto de esto se tienen varias experiencias, en Inglaterra la infección congénita ocurre en una de 114 mujeres jóvenes (16); en Cleveland (37) la edad promedio de mujeres que dieron a luz a recién nacidos infectados era de 19 años y el 62o/o eran primiparas. Esto sugiere una hipótesis y es el de que la transmisión congénita está asociada con infección materna primaria; al respecto de esto se tenía la idea de que una mujer no podría provocar infección a su segundo niño pero esto actualmente deberá tomarse con cierta reserva ya que Embil y colaboradores (26) reporta infección de este tipo y confirmada virológicamente en 2 recién nacidos sucesivos de una mujer joven, esto claro, es muy excepcional ya que ningún autor ha encontrado esta relación.

Entre las infecciones congénitas hay que poner atención a lo que se ha llamado infección prenatal iatrogénica, ya que por ejemplo se ha demostrado que las infecciones intrauterinas con sangre fresca pueden inducir infección fetal, esto ha sido reportado por King-Levis y Gardner (62) que encontraron en sus casos una fuerte asociación con el procedimiento de transfusión.

Transmisión Perinatal:

Hay evidencias fuertes (111) que la infección perinatal juega un papel epidemiológico muy importante, aunque aún quedan muchas

interrogantes. En 1967 DIOSI (22) y Alexander (2) cultivaron CMV del Cérnix de mujeres embarazadas y en el período Post-Parto, estos hallazgos han sido reportados por otros autores (78) y (82) quienes encontraron una infección cervical activa lo que los llevó a concluir que ésta vía puede ser una de las más importantes para la infección. Debemos de tener presente que el período de incubación de una infección perinatal es más prolongado cuando el recién nacido posee anti-cuerpos derivados de la madre.

En este tipo de transmisión se han estudiado diferentes aspectos entre estos tenemos el estudio llevado a cabo por Levinsohn (33), quien encontró que el promedio de peso al nacimiento de los recién nacidos excretores de virus era menor que el de los no excretores esto se ha tomado como que los huéspedes inmaduros o de bajo peso poseen más susceptibilidad a la infección.

Transmisión Post-Natal:

Las rutas que se han señalado como posible mecanismo de transmisión son varios y hasta la fecha en realidad no se ha podido demostrar el que ocupa el mayor porcentaje; así tenemos que personas que adquieren la infección primaria, reinfección, o bien, con infección activa pueden excretar el virus en orina o saliva por semanas o meses (111). La viruria ha sido demostrada por varios autores, Andersen (3). Se ha demostrado también que el virus puede ser excretado por la leche materna tal como se demuestra en un estudio llevado a cabo en Australia (49) quienes demostraron virolactia en mujeres aparentemente sanas. Se ha visto también que el sistema gastrointestinal debe tomarse en cuenta para la diseminación del virus, Cox (19) demostró la excreción fecal de CMV en pacientes con enfermedad de inclusión Citomegálica diseminada; se ha visto además excreción por la saliva, tal como lo demuestran diferentes trabajos Henson (54).

Entre este mecanismo de transmisión post-natal debemos mencionar las transfusiones sanguíneas (80), (61) y (111) así como los trasplantes de órganos.

Como se puede ver el panorama en lo que respecta a la transmisión de la infección no es del todo comprendido ya que aún hay muchas dudas; al respecto se sigue investigando para conocer hasta donde sea posible todo lo relacionado con el CMV pues como se sabe, ésta es la causa microbiológica más conocida del daño cerebral (99) con el consecutivo retraso mental (27).

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Las manifestaciones clínicas de infección por CMV, son variables, van desde el daño difuso incompatible con la vida a procesos asintomáticos reflejados únicamente por viruria (111); los trastornos van a depender con el tipo de infección, ya sea congénita o post-natal.

Infección Congénita:

En este tipo hay que considerar que el sistema nervioso por su inmadurez es buen blanco para alterarse por la infección viral, así tenemos que la encefalitis intrauterina con resultado de microcefalia es un daño muy bien conocido.

La enfermedad grave se manifiesta por microcefalia, ictericia, hepatoesplenomegalia, lesiones purpúricas y participación del sistema nervioso central, que se observa en un recién nacido a las pocas horas o días después del nacimiento (46 y 41); la muerte es precedida por cuadros convulsivos o de trastornos respiratorios. En los niños que sobreviven, los problemas hemorrágicos desaparecen pronto; tanto la coriorretinitis como hepatoesplenomegalia pueden durar varios meses.

Algunas de las manifestaciones semejan a las provocadas por rubéola (96); además, hay que considerar los trastornos teratogénicos (46). En orden de frecuencia podemos resumir algunas de las manifestaciones clínicas: Hepatomegalia, esplenomegalia, microcefalia, retraso mental, ictericia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales, etc.

Infección Post-Natal:

En este tipo de infección la sintomatología dependerá del

órgano afectado, en contraste con la infección prenatal el sistema nervioso casi no está comprometido.

Para mejor comprensión, analizaremos el cuadro clínico tomando en consideración los diferentes sistemas en forma separada.

Sistema Gastrointestinal:

Desde 1925 se han descrito lesiones de diferentes tipos a nivel gastrointestinal (113). Entre estas podemos mencionar malformación pilórica, atresia biliar y esofágica, defectos a nivel del paladar y úlceras en todo el tracto gastrointestinal. En el año de 1965 se relacionó a CMV como causante de daño hepático, y se llegó a determinar que este daño se encontraba en una relación de 1:6 en aquellos pacientes que presentaban viruria (72). El cuadro clínico es el de ictericia y hepatitis dominante (117), o bien, el de hepatitis anictérica (35).

Sistema Cardiopulmonar: (3 y 61)

A nivel pulmonar el cuadro que se presenta es el de una neumonitis intersticial con sintomatología inespecífica. En corazón se han reportado miocarditis y pericarditis secundaria (63). Menos frecuentemente se reportan cardiopatías congénitas de todo tipo.

Sistema Genitourinario:

Los cambios producidos a este nivel, se reportan con menor frecuencia en comparación con los otros sistemas. Vorlicky (105) reporta trombosis de la vena renal en recién nacidos. Otros trastornos que se mencionan es el de hipospadias y riñones agrandados, éste último es en relación con infección congénita, ya que en la infección adquirida ningún trastorno a este nivel ha sido reportado.

NERVIOS PERIFERICOS:

El virus se ha relacionado con un sinnúmero de defectos a este nivel, entre los cuales podemos mencionar, ciertas neuropatías periféricas como las señaladas por Tobin (58), casos de Guillain Barré, problemas otoneurológicos con vértigo (65), etc.

A nivel muscular y óseo en infecciones congénitas se reportan, luxación de cadera, hernia inguinal indirecta (69), etc.

Otras alteraciones que se relacionan son defectos a nivel de las glándulas suprarrenales, como un tipo de cretinismo. A nivel ocular se reportan coriorretinitis, microftalmía, cataratas y otros.

Se reporta (8) un caso de xantogranuloma juvenil en asociación con CMV.

Para resumir, podemos señalar que existen cinco tipos de manifestaciones clínicas:

- 1) Invasión asintomática
- 2) Enfermedad congénita con daño severo
- 3) Infección secundaria en pacientes debilitados e inmunológicamente deficientes.
- 4) Síndrome de mononucleosis
- 5) Granulomas localizados.

DIAGNOSTICO:

La infección por CMV deberá sospecharse en aquel recién nacido que presente hipertrofia de hígado y bazo, ictericia, microcefalia, calcificación cerebral, etc; este diagnóstico también tendrá que tomarse en cuenta en niños mayores con retraso psicomotor y que se acompañe además de microcefalia.

Así mismo, en adulto y niños mayores que presenten cualquier de los trastornos que se mencionan a continuación es obligatorio descartar enfermedad causada por el virus:

- 1) Enfermedad que semeja mononucleosis infecciosa,
- 2) Enfermedad crónica del hígado de causa oscura,
- 3) Neumonía en pacientes con enfermedades debilitantes, del tipo de leucemia y tumores,
- 4) Enfermos tratados con inmunosupresores o trasplantes especialmente del riñón.

Para la confirmación del diagnóstico, se pueden practicar diferentes estudios.

1. En nuestro medio el método más accesible y sencillo es el de la búsqueda de las inclusiones típicas en las células de descamación que podemos encontrar en el sedimento urinario, contenido gástrico, heces (19).

En presencia de enfermedades pulmonares el método más sencillo para identificación de CMV es el lavado y aspiración bronquial (10). Antes de que este procedimiento se utilizara la identificación se realizaba por medio de biopsia pulmonar, con las

consiguientes complicaciones que ésta conlleva. Las muestras obtenidas por expectoración no se utilizan por la contaminación que sufren con la flora oral normal.

2. BIOPSIA HEPATICA:

En la cual se llevan a cabo estudios histopatológicos en busca de los cuerpos de inclusión.

3. CULTIVO:

Para el aislamiento del virus en el cultivo son utilizadas las células fibroblásticas humanas o miometriales que son con las que se han obtenido mejores resultados aunque las razones que favorecen la identificación en este tipo de células son desconocidas.

Los hallazgos característicos que se encuentran en las células infectadas por CMV consisten en una citomegalia predominante con inclusión intranuclear (43) y (12). El tiempo necesario para el aislamiento del virus dependerá especialmente del grado de infectividad; así tenemos que cuando ésta es alta la identificación se hace en 24 a 72 horas, y por el contrario si es baja habrá que esperarse varias semanas. El tiempo de observación que utilizan algunos laboratorios es un máximo de 3 meses (67).

Las muestras que se pueden utilizar para el cultivo son orina, aspiración endotraqueal, material de biopsia etc.

4. OTRAS PRUEBAS:

No existe hasta la fecha un conocimiento exacto de la respuesta inmunológica a la infección, pero sin embargo existen ciertos procedimientos que sumados al cuadro clínico y a las pruebas antes mencionadas nos darán una información más completa para llegar al

diagnóstico.

a.) Fijación de Complemento:

Este método junto al de la titulación de anticuerpos neutralizantes son de los más usados para la confirmación de infección por CMV. Los antígenos utilizados para el método de fijación de complemento se obtienen de células infectadas que muestran extensos cambios citopáticos (111). Esta prueba es positiva en un 97o/o en infantes con viruria.

Se ha encontrado una frecuencia relativamente alta de seropositividad en pacientes por abajo de los 6 meses esto se ha atribuido a la presencia de anticuerpos maternos durante los primeros meses de vida (7), (60), (88), (112), (43), (83), y (77); las edades promedio que comprenden estos estudios son de 6 meses a 5 años.

La duración de la respuesta positiva a la fijación del complemento es variable, aún no se tiene un criterio unificado pues algunos autores hipotetizan que los anticuerpos duran toda la vida, otros por el contrario son más conservadores (111, 83, 95).

b) Neutralización:

El análisis antigénico para detectar heterogeneidad del virus se hace utilizando antisuero obtenido de animales experimentales que se pone en contacto con virus del grupo herpes; pero tiene la desventaja que la estructura antigénica de virus animal difieren del CMV humano (84, 112, 4). Con este método se obtiene el tipo, grupo y especificidad del virus.

c) Prueba de anticuerpo inmunofluorescente:

Existen conocimientos suficientes que explican que el feto

humano posee la capacidad de producir anticuerpos específicos en respuesta a una infección congénita. En lo que ha CMV se refiere (76, 48) se han encontrado niveles altos de inmunoglobulina M (IG M) en infantes con infección congénita a este virus. Como se sabe, esta macroglobulina no atravieza la barrera placentaria y por lo tanto la presencia de niveles altos de ésta, es indicativa de infección congénita (5).

d) Recientemente se está utilizando el método de anticuerpos peroxidados a macroglobulinas específicas de CMV (80), pero al respecto los reportes no son tan concluyentes para utilizarse como prueba diagnóstica.s,

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS:

Para el tratamiento de enfermedad de inclusión citomegálica han sido empleados diferentes preparados, pero desafortunadamente los ensayos no han sido del todo satisfactorios.

Entre los compuestos que se han empleado tenemos: Interferón que fue preparado a partir de cultivo de leucocitos humanos, con el cual se trató a infantes infectados congénitamente, las dosis fueron administradas por vía endovenosa (29).

Se han ensayado, los antagonistas virales, entre los cuales podemos mencionar el Fluoroxidine; Cangir (14) lo experimentó en niños leucémicos que asumió padecían de neumonía secundaria a CMV, pero los estudios virológicos quedaron inconclusos.

Otro antagonista usado es el Idoxuridine, pero tampoco los resultados fueron positivos, lo único que se observó fue una disminución de la viruria (17, 9); no se presentaron efectos tóxicos.

En general, los autores que han empleado estos preparados recomiendan que en niños infectados congénitamente o por vía natural, no deben emplearse.

Más recientemente, se ha empleado para inhibir a CMV el Rifampicin (40), que es un antibiótico de amplio espectro y que tiene actividad contra el DNA viral (51, 11). En este estudio, se demuestra satisfactoriamente la inhibición de la capacidad de replicación del CMV, pero el mecanismo exacto, el sitio de acción, aún no se ha determinado. Se observó que la concentración de esta sustancia en el suero, para ejercer su efecto debe ser aproximadamente 5 veces más, que la necesaria para el tratamiento de tuberculosis.

De lo anteriormente expuesto se desprende que prácticamente para el tratamiento efectivo de esta entidad, actualmente no se cuenta con ningún preparado.

PROFILAXIS:

En este aspecto, el panorama que se nos presenta es más positivo, como se demuestra en algunos trabajos llevados a cabo y algunos que aún no concluyen. Nos referimos especialmente, a que la infección congénita fuese prevenible por medio de la administración de vacunas. Eleck y Stern (27), inicialmente prepararon a partir de células diploides humanas infectadas con CMV humano, una vacuna que se aplicó por vía intradérmica, intramuscular y subcutánea en pacientes seronegativos. Los mejores resultados y con menos efectos colaterales se obtuvieron con la forma subcutánea. Estos pacientes desarrollaron anticuerpos de neutralización y fijación de complemento; dicho estudio no ha concluido y aún quedan algunas interrogantes sin respuesta, tales como: el tiempo que persisten los anticuerpos, si la muestra obtenida es antigénicamente amplia para cubrir a las diferentes cepas de CMV, etc.

Es de mencionar, que no se ha hecho ningún estudio con vacuna muerta, sino únicamente con vacuna viva atenuada. Pero las investigaciones continúan y los resultados obtenidos hasta la fecha son alentadores, y en un futuro se podría practicar la vacunación en todas las adolescentes, tal como la inmunización que se realiza contra la rubéola.

SECUELAS:

Secundariamente a la infección, en el recién nacido quedan daños permanentes, entre los cuales podemos mencionar: microcefalia, retraso mental, cataratas y problemas auditivos que son los más importantes. Por las repercusiones que a todo nivel tiene y por la frecuencia con que aparece, haremos énfasis al retardo mental. En relación a esto, se ha visto que de las causas virales responsables del trastorno aludido, el CMV es el más común (24, 99). El porcentaje exacto de niños infectados que lo presentan no se sabe con exactitud; algunos reportan cifras que van de 5 a 25 o/o (100, 79, 42).

A este respecto, se han realizado seguimientos de pacientes infectados por CMV que no presentaban ningún defecto físico ni fisiológico al inicio del estudio pero que posteriormente desarrollaron algún grado de retraso mental (102); esto nos debe hacer pensar que el daño progresivo aunque insidioso puede ser descubierto después del nacimiento aunque la infección sea inaparente al inicio. Esto es debido a que la replicación viral que se había iniciado in útero puede persistir durante la niñez ya que la mayor parte de estos pacientes excretan el virus. En estos niños no sirven de ayuda para detectar el problema, ni los estudios clínicos ni psicométricos pues no dan una medida real del daño (18).

La sordera sensorio-neural, especialmente a las frecuencias altas es otra de las secuelas (85, 18), padecimiento éste, que no ha sido asociado con otro tipo de infección (102).

PRONOSTICO

Muchos estudios demuestran que CMV es endémico para la población humana, produciendo sus efectos especialmente en pacientes con desnutrición o con enfermedades intercurrentes, como leucemia, tratamientos con esteroides o inmunosupresores. Se sugiere (93) que el 100/o de recién nacidos excretadores de virus presentan algún trastorno neurológico o psicomotor (41).

Stern (97) publicó un trabajo en el cual afirma que un cuarto de pacientes infectados tienen la posibilidad de desarrollar retardo mental; éste es uno de los trastornos que desde el punto de vista de implicaciones sociales tiene mucha importancia y al respecto se han llevado estudios que confirman la alta incidencia del problema de retardo mental (16).

El pronóstico de la enfermedad es variable y va a depender primordialmente del tipo de infección y del estado del huésped. Los estudios para un mejor conocimiento del virus prosiguen, y por el momento actual, deberán tomarse en consideración especialmente, las infecciones iatrogénicas, entre las cuales podemos mencionar trasplantes renales, transfusiones sanguíneas que son las que tienen mayor incidencia de este tipo de infecciones; por lo que conociendo el problema deben tomarse las medidas al respecto.

Así mismo, el control sanitario debe ser estricto pues como se sabe el CMV es excretado por muchas vías, de allí que las posibilidades de infección son altas. Si la profilaxis que actualmente se investigan, rinden frutos positivos el pronóstico de la enfermedad por CMV será mucho mejor.

CASO CLINICO

M.S. dos meses de edad, originario y residente de esta capital.

Motivo de Consulta:

Tinte amarillento en ojos de 8 días de evolución.

Historia de la Enfermedad:

Refiere la madre del paciente, que hace 8 días inició tinte amarillento en ojos, que posteriormente apareció en piel de cara; este cuadro se acompaña de deposiciones diarreicas en número de 4 a 5 al día líquidas, en pequeña cantidad, en ocasiones blanquesinas o amarillas. No es referida ninguna otra sintomatología ni signología.

Antecedentes:

No hay antecedentes familiares, ni personales de importancia.

Examen Físico:

Temperatura rectal 37.5 grados centígrados.

Frecuencia Respiratoria 28 X', Frecuencia Cardíaca 124 X'.

Datos positivos al examen físico:

Conjuntivas, mucosas, piel de cara, tórax anterior con tinte icterico.

Hígado palpable 4 centímetros debajo del reborde costal derecho.

Borde explánico palpable. Fondo de Ojo: reveló coriorretinitis bilateral. Resto del examen físico esencialmente en límites normales.

Laboratorio con pruebas alteradas:

Bilirrubinas totales: 13 mg o/o; Indirecta: 12

Bilirrubinas totales de control: 14.5 mg o/o; Indirecta: 13.5

Bilirrubinas totales de control: 16 mg o/o; Indirecta: 15

Tiempo de Protrombina: 80 o/o (13 segundos)

Transaminasa oxalacética: 10 Unidades, Transaminasa Pirúvica: 18 unidades.

Fosfatasa alcalina: 34 Unidades.

El estado clínico del paciente no presentó ningún cambio, el tinte icterico iba en aumento. A su ingreso se tenía la impresión clínica de Atresia de vías biliares o Hepatitis. Dado que las pruebas de laboratorio hasta el momento no eran concluyentes para ninguna entidad clínica definida, se pensó en la posibilidad de que se tratara de una infección por citomegalovirus, por lo que se investigó dicha posibilidad recolectando orina para buscar cuerpos de inclusión citomegálica, dicha prueba fue positiva para las inclusiones ya referidas. El cultivo fue negativo para el virus, pero al respecto hay que tomar en cuenta que el cultivo se observó por poco tiempo, ya que ha sido reportado positividad después de 3 meses de preservar el cultivo.

El frote periférico que se practicó mostró linfocitos atípicos que aunque no son típicos de dicha infección, también se encuentran

presentes.

No se dió ningún tratamiento. Paciente se dió egreso prácticamente en condiciones similares al ingreso. Desafortunadamente el caso se perdió.

CONCLUSIONES

- 1-) La enfermedad de inclusión citomegálica es entidad comúnmente observada en recién nacidos y niños pequeños.
- 2-) Existe un número considerable de pacientes que excretan el virus y son asintomáticos.
- 3-) En pacientes cuya inmunidad se encuentra comprometida la infección viral es frecuentemente observada.
- 4-) El virus puede invadir cualquier sistema del organismo humano.
- 5-) La distribución del citomegalovirus es mundial y endémico para la población humana.
- 6-) La infección congénita se asocia con más frecuencia con infección materna primaria.
- 7-) La infección puede adquirirse por medio de transplantes de órganos y/o transfusiones sanguíneas.
- 8-) Las manifestaciones clínicas son variables, van desde el daño difuso incompatible con la vida a procesos asintomáticos, que dependerán del tipo de infección.
- 9-) La infección debe sospecharse en recién nacidos que presentan ictericia, microcefalia, hipertrofia de hígado y/o bazo, etc. y en niños mayores o adultos con enfermedad crónica del hígado de causa desconocida, neumonía en pacientes con enfermedades debilitantes o sometido a tratamiento que deprime la inmunidad.
- 10) En nuestro medio podemos obtener muestras para la detección

del virus a partir del sedimento urinario, saliva, heces, etc.

- 11) Actualmente no se cuenta con estudios concluyentes sobre el tratamiento y profilaxis.
- 12) La secuela más funesta es el retraso psicomotor.
- 13) El pronóstico de la enfermedad depende primordialmente del tipo de infección y del estado del huésped.

RECOMENDACIONES

- 1-) Sospechar la enfermedad en niños que presentan microcefalia, ictericia inespecífica, retraso psicomotor, etc.
- 2-) Utilizar el sedimento urinario para la detección del virus.
- 3-) Llevar a cabo estudios epidemiológicos y profilácticos en nuestro medio.
- 4-) Proporcionar a nuestros laboratorios los recursos necesarios para la investigación de este tipo de problemas.

BIBLIOGRAFIA

1. Albrecht, T. et al. Virology, 1973, 55, 53.
2. Alexander, E. R.: Maternal and neonatal infection with cytomegalovirus in Taiwan. *Pediatr Res.* 1: 210, 1967.
3. Andersen, H. K., et al: Cytomegalovirus infection among infants admitted to a paediatric department. *Act Paedtr Scand*, 61:445-51, Jul. 71.
4. Andersen, H.K.: Complement- fixing and virus- neutralizing antibodies in cytomegalovirus infection as measured against homologous and heterologous antigen. *Acta Pathol Microbial Scand (B)*: 78: 504-508, 1970.
5. Andersen, C.H. et al: Cytomegalovirus Infection: Detection by direct fluorescent antibody technique *Lancet* 2: 308-309, Aug. 72.
6. Andrews, C.H. Classification of viruses of vertebrates. *Adv. Virus Res.* 9: 271- 296, 1962.
7. Asher, D.M. et al: Rhesus monkey cytomegalovirus: Persistent asymptomatic viruria *Bacterial Proc.* 1969, P- 191.
8. Balfour, H.H. Jr. et al: Juvenile Xanthogranuloma associated with cytomegalovirus infection. *Am J. Med* 50: 380- 4, Mar 71.
9. Barton, B. W. et al: The effect of idoxuridine on the excretion of cytomegalovirus in congenital infection. *Ann NY Acad Sci* 173: 90-95, 1970.
10. Behrens, H.W. et al: Bronchoscopic Diagnosis of Cytomegalovirus

infection. J Infect Dis 130: 174-6, Aug 74.

11. Ben-Ishai, et al: Rifampicin and Poxvirus replication. Nature (Lond): 224: 29-32, 1969.
12. Benyesh-Melnick, M: Cytomegalovirus Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections. Fourth Edition. Edited by E.H. Lennette. New York, American Public Health Association 1969, pp- 701- 732.
13. Birnbaum, G.. et al: Cytomegalovirus Infections in newborn infants. J. Pediatr. 75: 789- 795, 1969.
14. Cangir, H. et al: Cytomegalovirus syndrome in children with acute leukemia: treatment with floxuridine. JAMA 201: 612- 615, 1967.
15. Carlstrom, G. et al: Cytomegalovirus infections in different groups of paediatric Patients. Acta Paediatr Scand 59: 303- 309, 1970.
16. Collaborative study: Cytomegalovirus infection in the northwest of England: a report on two year study. Arch Dis Child 45: 513- 522, 1970.
17. Conchie, A. F. et al: Congenital cytomegalovirus infection treated with idoxuridine. Br Med J. A: 162- 163. 1968.
18. Congenital cytomegalovirus infection- more problems. Lancet 1: 845-6, 4 May 74.
19. Cox, F. et al: Fecal excretion of cytomegalovirus in disseminated cytomegalic- inclusion. J. Infect Dis. 129: 732-6, Jun 74.

20. Craighead, J.E.: Pulmonary Cytomegalovirus infection in the adult. Am J Pathol 63: 487- 504, 1971.
21. Davis, L.E. et al: Cytomegalovirus mononucleosis in a first trimester pregnant female with transmission, to the fetus. Pediatrics.
22. Diosi, P. et al: Cytomegalovirus infection associated with pregnancy. Lancet 2: 1063- 1066, 1967.
23. Diosi P, et al: Cytophagia in cell culture infected with cytomegalocirus J. Infect Dis: 125: 669-71, Jun 72.
24. Elek, S.D. et al: Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero. Lancet 1: 1-5, 5 Jan 74.
25. Embil, J.A. et al: Cytomegalovirus infection following extra-corporeal circulation in children. Lancet 2: 1151- 1155, 1968.
26. Embil, J.A. et al: Congenital cytomegalovirus infection in two siblings from consecutive pregnancies. J. Pediatr 77: 417- 21 Sep 70.
27. Emodi, G. et al: Impaired interferon response of children with congenital cytomegalovirus disease. Acta Paediatr Scand 63: 183- 7, Mar 74.
28. Evans, D.J. et al: Cytomegalic inclusion disease in the adult. J. Clin Pathol: 21: 311- 316, 1968.
29. Falcoff, E. et al: Production en masse purification partielle et caracterisation diun interferon destini a des essais

therapeutiques humarios. Am inst partens (pais) 111: 562-584, 1966.

30. Feldman, R.A.: Cytomegalovirus infection during pregnancy: a prospective study and report of six cases. Am J. Dis child 117: 517- 521, 1969.
31. Fiola, M. et al: Susceptibility of herpesvirus to three nucleoside analogues and their combination and enhancement of the antiviral effect of acid PH. J. Infect Dis. 129: 82-5 Jan 74.
32. Foy, A.M. et al: Isolation of cytomegalovirus from a cohort of 100 infants throughout the first year of life. Proc. Soc. Exp. Biol Med. 132: 957, 1969.
33. Gardner, S.D: Congenital cytomegalia inclusion disease following intrantrine transfusion. Br. Med. J. 2: 603- 605, 1969.
34. Gelderman, A.H. et al: Toxoplasma ganchi and cytomegalovirus: mixed infection by a parasite and virus. Science 160: 1130- 1132, 1968.
35. New Engl. J. Med 1972, 287, 177.
36. Gold, E. Inapparent congenital cytomegalovirus infection clinical and epidemiologic characteristics in early infancy. N. Engl. J. Med. 282: 1075- 1078, 1970.
37. Goodman, M.L.: Four uncommon infections in Hodg virus disease. JAMA 198: 1129, 1966.
38. Haldane, E.V: Congenital cytomegalovirus infection in two sibling from consecutive pregnancies. J. Pediatr. 77: 417- 421, 1970.

39. Halsted, C.C. et al: Inhibition of cytomegalovirus by rifampin. J. Infect Dis 125: 552-5, May 72.
40. Hanshaw, J. B: Congenital cytomegalovirus infection: a fifteen year perspective. H. Infect Dis. 123: 555- 561, 1971.
41. Hanshaw, J. B. J. Infect Dis, 1971, 123, 555.
42. Hanshaw, J. B: Cytomegalovirus (Virology) Monographs No. 3 New York, Springer- verlag, 1968, pp- 1-23.
43. Hanshaw, J.B: Cytomegalovirus infection and cerebral dysfunction. Hosp. Proc. 5: 111- 120, 1970.
44. Hanshaw, J.B.: Cytomegalovirus infection among migrant children Am J. Epidemiol 86: 137- 141, 1967.
45. Hanshaw, J.B. Developmental abnormalities associated with congenital cytomegalovirus infection. Adv. Teratol 4: 64- 93, 1970.
46. Hanshaw, J.B. et al: Acquired cytomegalovirus infection association with hepatomegaly and abnormal liver-function tests. N. Engl. J. Med 272: 602- 609, 1965.
47. Hanshaw, J.B. et al: Elevated card macroglobulin in the diagnosis of intrauterine infections. N. Eng. J. Med 275: 971- 977, 1966.
48. Hayes, K. New Engl. J. Med 1972, 287, 177.
49. Hayes, K. et al: Placental cytomegalovirus infection without fetal involvement following primary infection in pregnancy. J. Pediatr 79: 401- 5, Sep- 71.

50. Heller, E. et al: Selective inhibition of vaccinia virus by the antibiotic rifampin nature (Lond) 222, 273- 274, 1969.
51. Hensen, S.A: New Eng. J. Med 1973, 289, 604.
52. Henson, D: Cytomegalovirus inclusion bodies in the gastrointestinal tract. Arch Pathol. 93: 477- 482, 1972.
53. Henson, D: Cytomegalovirus infections during acute child hood leukemia. J. Infect- Dis 126: 469- 481, 1972.
54. Huang, Y. T. et al: Antisera to human cytomegalovirus prepared in the guinea pig. A specific immunofluorescence and complement fixation tests. J. Immunol 112: 528- 32, Feb. 74.
55. Huang, E.S. et al: Human cytomegalovirus. I. Purification and characterization of viral ANA. J. Viral 12: 1473-81, Dic. 73.
56. Huang, S.N: Combined pneumocystis cor cytomegalovirus infection. Arch. Pathol. 90: 529, -535, 1970.
57. Ironside, A.G. et al: Cytomegalovirus infection in the adult. Lancet 2: 615- 616, 1967.
58. Ironside, A. G. et al: Cytomegalovirus infection in the adult. Lancet 2: 615- 616, 1967.
59. Johnson, D. et al: Mouse cytomegalovirus placental infection. J. Infect. Dis 120: 445: 445- 450, 1969.
60. Kantor, G.L. et al:m Immunologic abnormalities induced by

- post-perfusion cytomegalovirus infection. Ann Intern Med
61. King-Lewis, P.A. et al: Congenital cytomegalic inclusion disease following intrauterine transfusion. Br. Med J. 2: 603- 605, 1969.
62. Klemola, E. et al: Further studies on cytomegalovirus mononucleosis in previously healthy individuals. Acta Med Scand 182: 311- 322, 1967.
63. Klemola, E. et al: Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infections mononucleosis. Br. Med J. 2: 1099- 1102, 1965.
64. Klemola, E. et al: et al: The gullian-Barré Syndrome associated with acquired cytomegalovirus infection. Acta Med Scand 181: 603- 607, 1967.
65. Krech, U. et al: Epidemiology of cytomegalovirus infections. Presented al International Conference on cytomegalovirus Infection. St. Call. Switzerland, April 1-3, 1970.
66. Krech, U. et al: Investigation on the incidence of intrauterine cytomegalovirus infections. Ger Med 13: 184- 190, 1968.
67. Lang, D.J. et al: Association of cytomegalovirus infection with the Post-Perfusion Syndrome. N. Eng. J Med 278: 1147-1149, 1968.
68. Lang, D.J. et al: The association of indirect inguinal hernia with congenital cytomegalic inclusion disease. Pediatrics 38: 913-916, 1968.

69. Lausch, R.N. et al: Detection of specific surface antigens on cells transformed by cytomegalovirus with the techniques of mixed hemagglutination and I 125- labeled antiglobulin J. Immunol 112: 1680- 4, May 74.
70. Levine, R.S. Cytomegalic inclusion disease in the gastrointestinal tract of adults. Ann Surg 159: 37- 48, 1964.
71. Levinshohn, E.M. et al: Isolation of cytomegalovirus from a cohort of 100 infants throughout the first year of life. Proc. Soc Exp. Biol Med 132: 957- 962, 1969.
72. Li, F. et al: Cytomegalovirus infection among migrant children. Am J Epidemiol. 86: 137- 141, 1967.
73. Lwoff, A. et al: System of viruses. Symp Quant Biol 27: 51-55, 1962.
74. McCracken, A.W. et al: Acquired cytomegalovirus infection presenting as viral endometritis. Am J Clin Pathol 61: 556- 60, Apr 74.
75. Mc Cracken, A.W. et al: Immunoglobulin concentration in, newborn infants with congenital cytomegalic inclusion disease. Pediatrics 36: 933- 937, 1965.
76. Medearis, D.N. et al: Mouse cytomegalovirus infection III. Attempts to produce intrauterine infection. Am. J. Hyg 80: 133- 120, 1964.
77. Medearis, D.N. Jr; et al: Cytomegalovirus infection of the female genital tract. Pediatr Res. 4: 1970.
78. Melish, M.E. et al: Am J Dis Child, 1973, 126, 190.

79. Montplaisir, S. et al: Electron Microscopy in the rapid diagnosis of cytomegalovirus: Ultrastructural observation and comparison of methods of Diagnosis. J. Infect Dis 125, 5, May 72.
80. Monif, G.R. et al: Prevalence of complement- fixing antibodies to cytomegalovirus in a semirural southern country. Am J. Obstet Gynecol 108: 372- 374, 1970.
81. Numazaki, Y, et al: Primary infection with human cytomegalovirus: Virus isolation from healthy infants and pregnant women. Am J Epidemiol 91: 410- 417, 1970.
82. Penttinen, K, et al: Cytomegalovirus antibody assay by platelet aggregation. J Infect Dis 29: 189- 194, 1970.
83. Plumer, G, et al: A comparative study of the DNA density and behavior in tissue cultures of fourteen different herpesvirus. Virology 39: 134, 137, 1969.
84. Plummer, G. et al: A plaque reduction neutralizing test for human cytomegalovirus. Proc. Soc Exp Biol Med 117: 145- 150, 1964.
85. Reynolds, J.B. et al: Ibid 1974, 290, 291.
86. Rosentein, D.L. et al: Cytomegalic inclusion disease observation of the characteristics inclusion bodies in the placenta. Am J Obstet Gynecol 89: 220- 224, 1974.
87. Rowe, W.P. et al: Cytopathic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. Proc. Soc Exp. Biol Med 92: 418- 414, 1956.
88. Smith, K.O. et al: Cytomegalovirus as common adventitious contaminants in primary African green monkey kidney

cell cultures. J Natl. Cancer. Inst. 42: 489-496, 1969.

89. Smith, M.G. et al: Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus disease. Proc. Soc Exp Biol Med. 92: 424- 430, 1956.

90. Soriano, R.B. et al: Defect of neutrophil mortality in a child with recurrent bacterial infections and disseminated cytomegalovirus infection J Pediatr 83: 951- 8 Dec. 73.

91. St Hill, C.A. et al: Br Med J. 1973, iii, 513.

92. S. et al: Cervical cytomegalovirus excretion in pregnant and nonpregnant women: Suppression in early gestation. J. Infect Dis 131 (5): 522-7, May 75.

93. Starr, J.G. et al: Cytomegalovirus infection in pregnancy. N Engl. J Med 282: 50-51, 1970.

94. Starr, J.G. et al: Inapparent congenital cytomegalovirus infection: Clinical and epidemiologic characteristics in early infancy. N Engl. J Med 282: 1075- 1078, 1970.

95. Starr. J.G. et al: Experience with a human cytomegalovirus complement fixing antigen. Am J Epidemiol 86: 507- 512, 1967.

96. Starr, J.G. et al: Congenital Cytomegalovirus infection associated with low birth weight J. Pediatr 74: 814- 816, 1969.

97. Stern. H. et al: Microbial causes of mental retardation: The role of prenatal infection with cytomegalovirus, rubella virus, and Toxoplasma. Lancet 2: 443- 448, 1969.

98. Stern, H: Isolation of cytomegalovirus and clinical manifestations of infection at different ages. Br. Med J 1: 665- 669. 1968.

99. Stern, H. et al: Lancet, 1969, ii, 443

100. Stern, H. et al: Br Med J. 1973, ii, 268.

101. Stern, H. et al: Br Med J. 1973.

102. Strauss, M. et al: Ann Otol Rhinol, Lar, 1973, 82, 577.

103. The T.H. et al: Clin Exp. Immun. 1972, ii, 475.

104. Thoug, Y, H. et al: New Engl J Med. 1973, 289, 604.

105. Vorlicky, L.N. et al: Cytomegalovirus and renal vein thrombosis in a newborn infant. Am J Dis Child 127: 742- 4, May 74.

106. Von Glahn, W.C. et al: Intranuclear inclusions in visceral disease. Am J Pathol 1: 445- 466, 1925.

107. von Albertini, A, et al: Pathol 21: 236, 1926.

108. Walker, G.H. et al: Archs Dis Child 1970, 45, 513.

109. Wang, N.S. et al: Combined pneumocystis carinii and cytomegalovirus infection. Arch Pathol 90: 529- 535, 1970.

110. Weller, T.H. et al: Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. Proc Soc Exp Biol Med 94: 4-12, 1957.

111. Weller. T.H. et al: New Engl J Of Med 285: 203- 214, 267- 274

(July 22), (July 29). 1971.

112. Went Worth, B.B. et al: Plaque assay of cytomegalovirus strains of human origin. *Proc Soc Exp Biol Med* 135: 253- 258, 1970.
113. Wong. T.U. i48, et al: Cytomegalic inclusion disease in the adults. Reports of 14 cases with review of literature. *Arch Pathol* 74: 403- 422, 1962.
114. Wright, H.T. Jr. et al: Human Cytomegalovirus: Observations of intracellular lesion development as revealed by phase contrast, time- lapse cinematography. *Proc Soc Exp Biol Med* 127: 1032- 1036, 1968.
115. Wyatt, J.P. et al: Disseminated cytomegalic inclusion disease in an adult with primary refractory anemia and transfusional siderosis. *Am J. Clin Pathol* 21: 50- 55, 1951.
116. Yetmeyer, P.J. et al: Infection of adult mouse macrophages in vitro with cytomegalovirus. *Proc Soc Exp Biol Med* 129: 689- 694, 1968.
117. Lamb. S.C. et al: Cytomegalovirus mononucleosis with jaundice as presenting sign. *Lancet* 2: 1003- 1006, 1966.

OTRAS REFERENCIAS:

118. Alt Shuler G. Immunologic competence of the immature human fetus. Morphologic evidence from intrauterine cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 43: 811- 6, Jun 74.
119. Altshuler G. Cytomegalovirus and biliary atresia. *Lancet* 2: 1206, 24 Nov. 73.
120. Ashton N.: Cytomegalovirus retinitis. *Am. J Ophthalmol* 76: 313, Aug. 73.
121. Calany G. et al: Mononucleosic Post-transfusion syndromes and cytomegalic viruses. Prospective study of 13 cases. *Ann Med Interne* 124: 383- 92, May 73.
122. Caul E.O. et al: Cytomegalovirus infection after open heart surgery. A Prospective Study. *Lancet* 1: 777- 80, 17 Apr. 71.
123. Clizer. E.E: Cytomegalovirus mononucleosis. *JAMA* 228: 606, Apr. 74.
124. Cytomegalovirus again. *Br. Med J* (5931): 593-4. 7 sept. 74.
125. Cytomegalovirus infection: *Br Med J* 1: 687- 8, 27 mar 71.
126. Chin W. et al: Cytomegalovirus infection. A case with meningoencephalitis. *JAMA* 225: 740- 1, 13 Aug 73.
127. Davis, L.E. et al: Intrauterine diagnosis of cytomegalovirus infection: viral recovery from amniocentesis fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 109: 1217-9, 15 apr. 71.

128. Diosi, P. et al: Immunological destruction in vitro of cytomegalovirus infected cells. Br. Med J 2: 364- 5, 12 May 73.
129. Diosi, P. et al: Protection of cytomegalovirus- infected cells by IgG antibody. Br. Med. J 3: 638, 22 sept. 73.
130. Feigin, R.D. et al: Floxuridine treatment of congenital cytomegalic inclusion disease. Pediatrics 48: 318- 22, Aug 71.
131. Gardner, M.B. et al: Induction of disseminated virulent cytomegalovirus infection by immunosuppression of naturally chronically infected mild mice. Infect Immun 10 (4): 966- 9, Oct. 74.i,
132. Martman, M et al: Chromosome aberrations in cytomegalovirus- infected human diploid cell culture. Acta Virol 16: 176, Mar 72.
133. Hanshaw, J.B.: A Cytomegalovirus vaccine? Am J Dis Child 128: 141-2, Aug 74.
134. Hayes, K. et al: Cytomegalovirus in human milk. N Eng J Med 287: 177- 8, 27 Jul. 72.
135. Huang, E.S. et al: Human cytomegalovirus II. Lock of Relatedness to DNA of herpes simplex I and II, Epstein Barr- virus, and nonhuman strains of cytomegalovirus. J Viral 13: 642- 5, Mar 74.
136. Muurtgomery, R. et al: Recovery of cytomegalovirus from the cervix in pregnancy- Pediatrics 49: 524- 31, Apr. 72.

137. Jordan, M.C. et al: Association of cervical cytomegalovirus with venereal disease. N Eng J Med 288: 932- 4, 3 May 73.
138. Kim K.S. et al: Effect of proteolytic enzymes on the infectivity of a number of herpesvirus. J Infect Dis 128: 788- 90, Dec. 73.
139. Kim. K.S. et al: Growth of murine cytomegalovirus in various cell lines. J. Viral 7: 720- 5, Jun 71.
140. Lang, D.J. Cytomegalovirus infections in pregnancy and the newborn. Clin Obstet Gynecal 13: 348- 59, Jun 70.
141. Lang, D.J.; et al: Cytomegalovirus in semen. Persistence and demonstration extracellular fluids. Lancet 1: 121- 3, Jun 74.
142. Lang. D.J. et al: Growth in agarose of human cells infected with cytomegalovirus. J. Viral 14: 327- 32, Aug 74.
143. Lang. D.J. et al: Demonstration of cytomegalovirus in semen. N Eng H Med 287: 756- 8, 12 Oct. 72.
144. Langenhuysen, M.N. et al: Antibodies to epstein-Barr virus, cytomegalovirus and Australia Antigen in Hodg Kuis disease. Cancer 34: 262-7, Aug. 74.
145. Louria, D.B. Fever of unknow etiology. Del Med J. 43: 343- 8, Nov. 71.
146. Luby, J.P. et al: Relationship between cytomegalovirus and hepatic function abnormalities in the period afted renal transplant. J Infect Dis 129: 511- 8, May 74.

147. Luby, J.P. et al: A sex difference in the prevalence of antibodies to cytomegalovirus. JAMA 222: 1290- 1, 4 Dec. 72.
 148. Monif, G.R. et al: Prevalence of complement fixing antibodies to cytomegalovirus in a semirural southern county. Am J Obstet Gynecol 108: 372- 4, 1 Oct. 70.
 149. Mosman T.R. et al: Structural and functional heterogeneity of the murine cytomegalovirus genome- Virology 62 (1): 175- 83, Nov. 74.
 150. Müller- Starnou, A. et al: Thrombocytopenic purpura in cytomegalovirus mononucleosis. Lancet 2: 497- 8, 1 Sep. 73.
 151. Müller-Stamou, A. et al: Epidermolysis in a case of severe cytomegalovirus infection. Br. Med J 3 (5931): 609- 10, 7 Sep- 74.
- Cytomegalovirus infection in patients receiving longterm hemodialysis. JAMA 217- 8, 2 Aug. 71.
153. Pagano, J.S. et al: Vaccination against cytomegalovirus? Lancet 1: 316- 7, 23 Feb. 74.
 154. Perham, T.G. et al: Cytomegalovirus meningo-encephalitis. Br. Med J. 2: 50, 3 Apr 71.
 155. Prince, A.M. et al: A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusion. N Eng J Med 284: 1135- 31, 20 May 71.
 156. Reller, L.B. Granulomatous hepatitis associated with acute cytomegalovirus infection. Lancet 1: 20- 2, 6 Jan 73.

157. Reynolds, D.W. et al: Inapparent congenital cytomegalovirus infection with elevated card IgM levels. Casual relation with auditory and mental deficiency. N Eng J Med 290: 291- 6, 7 Feb 74.
158. Reynolds, D.W. et al: Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. N Eng J Med 289: 1-5, 5 Jul 73.
159. Sculco, T.P. et al: Cytomegalovirus infection after lumbosacral fusion. A case report. Clin Orthop 100: 108- 10, May 74.
160. Sidwell, R.W. et al: In vitro effect of a variety of biologically active compounds on human cytomegalovirus. Chemotherapy 17: 259- 82, 1972.
161. Selgrade, M.K. et al: Role of macrophages in resistance to murine cytomegalovirus. Infect Immun 10 (6): 1383- 90, Dec 74.
162. Simmons, R.L. et al: Cytomegalovirus. Clinical virological correlations in renal transplant recipients. Ann Surg 180 (4): 623- 34 Oct. 74.
163. Sinha, S.K. et al: Cytomegalovirus complement fixation antibody responses in Eskimo families. Pediatrics 48: 157, Jul 71.
164. Stagno, S, et al: Congenital cytomegalovirus infection: Consecutive occurrence due to viruses with similar antigenic composition. Pediatrics 52: 788- 94, 94, Dec 73
165. Unsuspected cytomegalic mononucleosis. Br MED J 1: 340- 1, 2 Mar 74.

166. Vaczi, L. et al: The effect of cytosine- arabinoside on the multiplication of cytomegalovirus and on the formation of virus- induced intracellular antigen. Acta viral 17: 189- 95, May 73.

167. Vestergaard, B. F. et al: Measurement of antibodies to herpesvirus hominis (4 Ype I and 2) Cytomegalovirus, E.B. virus, and adenovirus. Cancer 30: 68- 74, Jul 72

168. Wayne. E.R. et al: Bilateral eventration of the diaphragms in a neonate with congenital cytomegalic inclusion disease. J Pediatr 83: 164- 5, Jul 73.

169. Weller, T.H. Review: Cytomegaloviruses: he difficult years. J Infect Dis 122: 532- 9, Dec 70.

170. Wyhinny, G. Jet al: Adult Cytamegalic inclusion retinitis. Am J Ophtalmol 76: 773- 81, Nov. 73.

Br. Carlos H. Vargas Reyes

Dr. Carlos Cossich M
Revisor de Tesis

Dr. Juan Sánchez
Asesor de Tesis

Dr. Julio De León
Director fase III

Dr. Carlos A. Soto
Decano

Vo. Bo.

Dr. Mariano Guerrero Rojas
Secretario