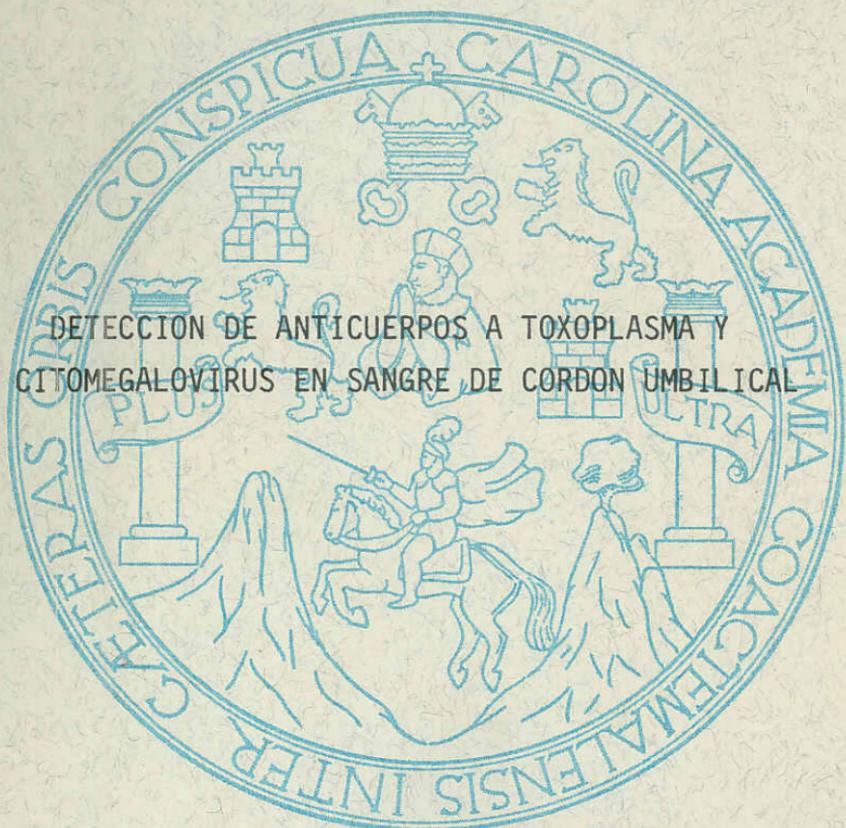


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



DETECCION DE ANTICUERPOS A TOXOPLASMA Y  
CITOMEGALOVIRUS EN SANGRE DE CORDON UMBILICAL

HECTOR GABRIEL CABRERA VALVERDE

## PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION
2. OBJETIVOS
3. ANTECEDENTES
4. METODOLOGIA
5. PRESENTACION, ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS
6. CONCLUSIONES
7. RECOMENDACIONES
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
9. ANEXOS

## I N T R O D U C C I O N

Tomando en consideración la cronología de los estudios sobre niveles de anticuerpos a toxoplasma en Guatemala (ver cuadro # 1) y la escasa información existente en nuestro medio sobre los citomegalovirus, nos ha motivado a realizar el siguiente trabajo: DETECCIÓN DE ANTICUERPOS A TOXOPLASMA Y CITOMEGALOVIRUS EN SANGRE DEL CORDON UMBILICAL, en población materno infantil del Hospital General San Juan de Dios.

Estas entidades son producidas por parásitos intracelulares, de amplia distribución en el hombre. Pueden ser congénitas o adquiridas, manifestándose en ambas de variadas formas clínicas, que oscilan entre la forma asintomática hasta la infección sistémica mortal. Estas similitudes permiten estudiarlas conjuntamente desde el punto de vista Serológico, Histopatológico y Clínico, los tres métodos diagnósticos empleados en el desarrollo de éste.

Se recolectaron un total de 180 muestras valorándoseles anticuerpos Ig G a toxoplasma e Ig M a citomegalovirus; encontrándose una seropositividad de 41.66% a toxoplasma y 1.66% a citomegalovirus, utilizando I.H.A. y ELISA respectivamente como técnicas serológicas. Se efectuó estudios de tejido placentario por anatomía patológica a los casos seropositivos, así como su seguimiento serológico y clínico. Las variables sujetas a estudio fueron maternas y del producto; entre las primeras: número de embarazos y edad; peso, apgar y sexo para las segundas.

La significancia de los resultados fue analizada por el método de confiabilidad estadístico del  $\chi^2$  (CHI CUADRADO).

## OBJETIVOS

1. Detectar anticuerpos a toxoplasma y citomegalovirus en sangre de cordón umbilical.
2. Estudiar características maternas, edad y número de embarazos así como peso, apgar y sexo de los recién nacidos y su relación con los niveles séricos de anticuerpos, posible daño placentario y sus manifestaciones clínicas.
3. Contribuir con nuestros resultados a enriquecer la cronología de estudios sobre anticuerpos a toxoplasma y comenzar el estudio serológico sobre citomegalovirus en Guatemala.

## TOXOPLASMOSIS

Es una infección producida por un protozoo de especie única, de amplia distribución en el hombre y en los animales inferiores. Puede ser congénita o adquirida, manifestándose ambas de variadas formas clínicas, que oscilan entre la forma asintomática hasta la infección sistémica mortal. En la forma congénita se encuentran manifestaciones tales como: coriorretinitis, calcificaciones intracranéicas, anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia, fiebre y linfadenopatía entre otras. En la adquirida puede presentarse con encefalitis, exantema maculopapular, neumonías, miocarditis y fiebre, como manifestaciones más relevantes. (43-50)

### ETIOLOGIA

La entidad es producida por el Toxoplasma gondii, un parásito intracelular obligado, que fue -- aislado por primera vez de un roedor del Africa Nor -- te, el gondii.

En los frotos, el parásito se ha observado en división, tiene forma de media luna o de gajo de naranja, su tamaño es de 4-7 micras de largo y - 2-4 micras de ancho; puede ser redondo, oval o - piriforme, su cromatina nuclear está situada en - un extremo o en el centro. Está ampliamente dis -- tribuido en el reino animal, especialmente en el gato doméstico y especies de felinos silvestres, en los cuales parasitan las células del intestino y vías respiratorias. La infección humana también puede provenir por otras especies como: vacas, -- cerdos, ovejas, gallinas, conejos, perros (43). Co -- mo descripción de su ciclo vital se ejemplifica -- con el gato, ya que en él se efectúa la producción de gametocitos y de ooquistes, por lo cual se consi -- dera huésped definitivo primario y específico. --

Los animales, incluyendo al hombre, se infectan por vía transplacentaria, ingesta de carne mal cocida y por contaminación de la tierra con ooquistes que maduraron después de ser excretados en las materias fecales del gato. Dentro del ooquiste se forman dos esporoquistes que cada uno de ellos en un lapso de 2 a 5 días encierran cuatro esporozoítos que se liberan en el intestino; el período de expulsión de los ooquistes después de una infección experimental en gatos es de aproximadamente de dos semanas. El gato es el único animal doméstico que expulsa ooquistes y éstos son infectantes por un lapso de más o menos de cuatro meses de estancia en agua o suelo húmedo (81). Existe otra forma de reproducción: es quizogonia, endodiogenia o frote interno; el núcleo se divide en dos y desaparece el citoplasma formándose dos células hijas o taquizoítos en el interior de la célula madre. La esporogonia es por división del cigoto o reproducción sexual. La endodiogenia es por reproducción asexual. Cuando parasitan el interior de la célula pueden proliferar abundantemente llegando a formar pseudoquistes que pueden medir hasta 100 micras o más. El parásito no se puede cultivar en medios desprovistos de células vivas, el animal de selección para estudios experimentales es el ratón blanco (85).

#### EPIDEMIOLOGIA

Toxoplasmosis es una enfermedad existente en el mundo entero, estudios serológicos muestran que la infección existe en 20 a 80% en diversas poblaciones; p.ej. 45% de la población en Chile (17). Se han mencionado que es más frecuente en el trópico y que depende de las condiciones socioeconómicas de la población. El mecanismo de contagio del hombre no se conoce con seguridad, se especula que es por alimentos contaminados; la única manera de contagio demostrada es la intrauterina; por vía transplacentaria, la cual puede producir toxoplasmosis congéni-

ta; también puede contaminarse el feto en el momento del parto. Se han descrito infecciones accidentales por vía oral o transcutáneas, algunas de ellas mortales. Se sospecha la intervención de insectos en la diseminación de la enfermedad, pues se han descrito casos de toxoplasmosis aguda después de picaduras por garrapatas de perros (1). En los niños menores de 6 años es bajo el porcentaje de demostración de anticuerpos a toxoplasma, 2% o menos; mientras que de 30 a 40 años se eleva hasta el 25 a 40%. Tienen anticuerpos elevados pacientes que están en contacto estrecho con animales (p.ej. veterinarios). Según Acosta, la infección aumenta con la edad y su mayor frecuencia está entre los 18 y 30 años. La abundancia de gatos y el consumo de carne mal cocida aumenta el riesgo a la frecuencia de la infección (1-5-17).

#### PATOGENIA

Se ignora su período de incubación, aunque se sospecha que varía desde dos semanas a varios meses. El toxoplasma dentro de la célula produce alteraciones leves en la función de la misma, hasta que los parásitos se dividen y rompen la célula, así infectan las células vecinas hasta que viene una necrosis tisular progresiva y respuesta inflamatoria aguda, (edema e infiltración con células mononucleares y polimorfonucleares escasos). Los gérmenes se diseminan por vía hematogena a todo el cuerpo y así se inician nuevas zonas de necrosis e inflamación, sobre todo en miocardio y músculo esquelético. El agrandamiento generalizado de ganglios linfáticos y otros signos aparecen una o dos semanas después de ingerido el material infectante. Al pasar la enfermedad queda un cierto grado de inmunidad. De mayor importancia es la toxoplasmosis adquirida durante el embarazo, pues la transmisión transplacentaria puede ocurrir durante la parasitemia de la madre, por ingestión de líquido amniótico infectado o por contaminación que proviene de la pared uterina o endometrio. Es posible la infección congéni-

ta durante la fase crónica de la enfermedad puede ser debida: a) proceso de reactivación generalizada por ruptura de pseudoquistes en diferentes tejidos, b) reactivación localizada en la que se disemina el parásito, limitándose al tejido circundante; estas cepas deben ser de mayor histotropismo y alta virulencia (1-5-78-85).

## ANATOMIA PATOLOGICA

Las alteraciones anatomopatológicas de la toxoplasmosis humana varían con la edad. En el feto y en el niño pequeño, la lesión principal es destrucción notable del tejido nervioso (65). A menudo los parásitos se diseminan a tejidos como corazón, pulmones, suprarrenales y músculos estriados causando lesión inflamatoria y necrosis focal. El sistema nervioso central sufre meningoencefalitis grave con inflamación extensa, necrosis, calcificaciones y formación de quistes. Las zonas atacadas son la corteza, sustancia blanca, núcleo caudado y lenticular, mesencéfalo, protuberancia, bulbo y médula. Es probable que ocurran lesiones graves alrededor de los ventrículos y sus paredes pueden estar cubiertas de exudado o granulomas ependimarios. La obstrucción del agujero de Monro y acueducto de Silvio pueden ocasionar hidrocefalia interna.

La coriorretinitis se caracteriza por edema, necrosis de retina, desorganización de la capa pigmentada, los bastones y conos se infiltran con células inflamatorias de retina y coroides. En los últimos períodos se advierte un aumento de granulaciones que puede invadir ampliamente el cuerpo vítreo. En las formas agudas se observa gran cantidad de toxoplasmas, alrededor de los cuales, cuando están dentro de las células se produce un infiltrado linfoplasmocitario y necrosis; en las formas subagudas el número de parásitos es menor, se forman algunos quistes y el infiltrado celular disminuye; en las formas crónicas, los parásitos son escasos, en su mayoría -

en forma de quistes, no presentándose habitualmente signos de inflamación (43-50-64).

## INMUNIDAD

Sabin y Feldman comunicaron la existencia de un factor termolábil antitoxoplasma en el suero normal de mamíferos, el cual es diferente a los anticuerpos específicos. Es una combinación de anticuerpos termostables y su activador, una inmunoglobulina que depende del complemento para su acción. Se sugiere que reside dentro de las inmunoglobulinas A. No se sabe aún si la presencia "natural" de este factor se deba a la exposición a toxoplasma, a determinantes antigénicos de fracciones de toxoplasma o a infección o colonización con otros organismos que tienen reacción cruzada. La presencia de parásitos es necesaria para el desarrollo de inmunidad protectora, ya que los productos metabólicos dan mayor espectro antigénico y producen mejor respuesta sobre todo de la inmunidad mediada por células.

La infección por toxoplasma confiere resistencia prolongada (un año o más) a infecciones intracelulares a Listeria monocitógena, Brucella mellitensis, Salmonella typhimurium y Virus Mengo en ratones. A su vez ratones infectados por Listerias tienen resistencia a toxoplasma, se sugiere que esta resistencia es debida a macrófagos activados.

Toxoplasma junto con ciertas levaduras, bacterias Gram negativo y virus, se han reconocido como agentes patógenos oportunistas en pacientes con deficiencias inmunitarias; se han aislado en pacientes con neoplasias malignas y con Astrocitoma.

Este es el primer protozoario que se ha demostrado que induce la producción de interferón el cual se asemeja en sus características fisicoquímicas al producido por ciertos virus (1-5-26).

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La toxoplasmosis, debido a que el agente causante tiene gran capacidad invasora, puede localizarse en cualquier célula o tejido produciendo cuadros clínicos muy variados o bien cursar asintomática; para fines descriptivos se puede clasificar en cuatro formas básicas, según la época de la vida que se presente:

1. Embriopatía Toxoplásmica Fetoletal
2. Toxoplasmosis Congénita del Lactante
3. Toxoplasmosis Posnatal adquirida del niño
4. Toxoplasmosis Posnatal adquirida del adulto.

### EMBRIOPATIA TOXOPLASMICA FETOLETAL

Se produce cuando la infección es adquirida por la madre durante el embarazo, suele acaecer durante la segunda mitad del mismo, ocasionando muerte fetal. Ocurren lesiones de encefalomiелitis, micro o hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis, retardo y anomalía en el desarrollo del corazón, macizo óseo craneal; su clínica es la de un aborto o parto prematuro con un feto que presenta múltiples lesiones; en el cerebro del feto se encuentra vasculitis nodular que recuerda al Tifus exantemático, con necrosis que son el centro de posteriores calcificaciones que se asientan junto al epéndimo y suelo ventricular produciendo hidrocefalia interna; coriorretinitis, microftalmía y calcificaciones cerebrales, es lo más típico de la fetopatía toxoplásmica (43).

### TOXOPLASMOSIS CONGENITA DEL LACTANTE

Se acepta que alrededor del 40% de las embarazadas con toxoplasmosis reciente transmitirán la infección al hijo, y de éstos un tercio serían sintomáticos. La toxoplasmosis congénita afecta al producto según el período de gestación en el cual

ocurre la infección ya que si es adquirida durante el primer trimestre raramente se transmitirá al feto pero si ocurre durante los últimos meses la mayoría de niños nacen infectados (17).

Esta enfermedad puede manifestarse al poco tiempo del nacimiento o bien meses o años después, casi siempre en el segundo trimestre de la lactancia, al madurar los centros neuroencefálicos. Se trata de recién nacidos portadores de hidrocefalia interna y externa, fontanelas distendidas, estrabismos, cuadro febril con meningismo, rigidez extrapiramidal, convulsiones, falta de apetito y vómitos. En el ojo existen abundantes signos: microftalmía, iritis, iridociclitis, opacidades del cristalino y humor vítreo, colobomas, uveitis y una intensa coriorretinitis que conduce a la ceguera (78). Hay tres principales manifestaciones de esta infección congénita, las que forman la triada de Sabin: hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y coriorretinitis. Por la encefalitis aguda con que nacen en su mayoría estos niños pueden morir en el transcurso de su primer año de vida. El examen de LCR demuestra mayor tensión del mismo, xantocromía con normo o discreta hipercitosis y aumento considerable en ocasiones de albúmina; a los rayos X se encuentran múltiples calcificaciones cerebrales y en el EEG muestra una atrofia cerebral hidrocefálica; en el LCR es posible, no es fácil hallar al toxoplasma. En niños que no padecen la enfermedad puede quedar estancada y curar con defecto (oligofrenias, ceguera, epilepsia), tras varios años de compensación, hasta diez o veinte, las lesiones pueden reactivarse. Además de la forma encefalítica, en lactantes puede existir cuadro letal de sepsis -- toxoplásmica generalizada aguda con fiebre, erupciones, ictericia, hepatoesplenomegalia, gastroenteritis, hemorragias, miocarditis y neumonía intersticial (54-64). Restrepo describió y confirmó en estudios de anatomía patológica los primeros siete casos de toxoplasmosis congénita en pacientes fallecidos en el hospital Roosevelt.

## TOXOPLASMOSIS POSNATAL ADQUIRIDA DEL NIÑO

Puede evolucionar como un cuadro encefalítico parecido al de la congénita, pero menos grave, comienza con cefalalgias, vómitos, estupor y convulsiones, a ello se suma la presencia de signos extrapiramidales, parkinsonianos y coriorretinitis, no son raros los episodios de bronconeumonía, adenopatías y diarreas, a menudo cura sin recidivas en uno o dos meses (17-54-64).

## TOXOPLASMOSIS POSNATAL ADQUIRIDA DEL ADULTO

Su sintomatología es menos neurotrópica y cursa como una infección aguda presentándose en forma generalizada, tras la infección por contacto, el agente se disemina y ocasiona durante una a tres semanas astenia, cefaleas, dolores vagos de las extremidades, después fiebre de 38-39°C, exantema maculopapular y signos de irritación meníngea, puede haber signos de bronquitis, rara vez bronconeumonía. A veces se presenta en forma visceral, es localizada siendo la más frecuente de tipo ganglionar y ocular, la primera puede confundirse con mononucleosis infecciosa con reacción de Paul Bunnell negativa. En la forma digestiva se observan enteritis, hepatoesplenomegalia y adenitis mesentérica; la forma cardíaca se caracteriza por miocarditis de tipo focal. En el tipo bronconeumónico hay espectoración y esputo con toxoplasmas, neumonía atípica. La toxoplasmosis latente del adulto es importante puesto que algunas poblaciones han mostrado el 50% en mujeres con signos humorales pudiendo tener poder contagiante y lesivo para el feto con las consecuentes anomalías (5-17-50-54-85).

## DIAGNOSTICO

Para llegar al diagnóstico de toxoplasmosis congénita o adquirida debemos basarnos en antecedentes del individuo afectado, en los hallazgos clínicos --

característicos, demostración del toxoplasma y de reacciones basadas en la presencia de anticuerpos específicos para los mismos. La demostración directa del toxoplasma se logra en forma rara, puede intentarse en casos agudos a partir del LCR, tiñiendo su sedimento con la técnica de Giemsa e identificar al parásito característico.

Actualmente su diagnóstico se realiza por el descubrimiento de anticuerpos específicos o su seroconversión. Existen varias técnicas serológicas -- que los ponen de manifiesto entre las que están:

Prueba de Sabin y Feldman	(55)
Anticuerpos que Fijan el Complemento	(89)
Inmunofluorescencia Indirecta	(3)
Hemaglutinación Indirecta	(11)
ELISA	(10)
Con anterioridad se utilizó la toxoplasmina	(72)

De las reacciones que se practican in vitro, -- inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación indirecta y ELISA son actualmente las más indicadas, tanto empleadas aisladamente o en combinación, estas tres pruebas son similares en cuanto a sensibilidad, reproducibilidad y especificidad y sus títulos son totalmente comparables (92).

Deberá siempre realizarse un examen rutinario antes del embarazo lo cual permitirá serrear a las mujeres en seropositivas y seronegativas, estas últimas deben ser estudiadas posteriormente, durante el embarazo, no así las seropositivas. Para la detección de la infección congénita en recién nacido se considera indispensable hacer determinaciones cuantitativas de Ig M e Ig A y demostrar la presencia de anticuerpos Ig M específicos para toxoplasma. Siempre deben realizarse dos pruebas en el recién nacido, una cuando se sospecha toxoplasmosis y otra después de los cuatro meses de edad para comprobar los niveles de anticuerpos (43).

Se menciona como método de diagnóstico el hallazgo de pseudoquistes de toxoplasma en cortes histológicos de tejidos de placenta (63).

#### PRONOSTICO

En cuanto a toxoplasmosis congénita, la mortalidad es de aproximadamente 12% invariablemente -- del cuadro clínico; en un alto porcentaje de sobrevivientes hay secuelas graves del sistema nervioso central.

En la toxoplasmosis adquirida, depende de la forma de enfermedad, pero el restablecimiento es la regla aunque puede durar semanas (43).

#### PREVENCION

Se debe evitar el contacto estrecho con animales, contaminación de alimentos con heces infectadas y cocinarlos adecuadamente. No hay VACUNA.

#### TRATAMIENTO

Se ha indicado el uso de Pirimetamina y de Sulfadiacina, pudiéndose usar ambas combinadas, ya que actúan en forma sinérgica. Se ha mencionado el uso de Espiramicina.

#### DOSIS

Pirimetamina 0.5 mg/kg/BID no pasar de 25 mg. en 24 horas.

Sulfadiacina 150 mg/kg/24 horas en 4 tomas.

El tratamiento de la toxoplasmosis adquirida durante el embarazo es discutido, pues según un estudio de Desmots (1977), refiere que el tratamiento con Espiramicina en embarazadas disminuye la muerte fetal in útero, pero si estos sobreviven, no

se liberan de las graves secuelas que causa la enfermedad (7-32).

#### TPM - TEST

#### ERITROCITOS DE OVEJA ESTABILIZADOS Y SENSIBILIZADOS CON ANTIGENO DE TOXOPLASMA GONDII

#### Resumen y descripción general:

Tratando de superar los inconvenientes asociados a los métodos serológicos primitivos para detectar anticuerpos contra T. gondii (por ejemplo, la prueba del azul de metileno) algunos grupos de investigadores estudiaron alternativas metodológicas basadas en técnicas inmunológicas de fluorescencia y en la hemaglutinación indirecta. El TPM-TEST utiliza esta última técnica para detectar anticuerpos específicos contra T. gondii. Los reactivos y el método general son análogos a los usados en la sección de serología parasitaria del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, Georgia, U.S.A. para el ensayo rutinario de muestras de pacientes sospechosos de toxoplasmosis. La ventaja del TPM-TEST sobre la prueba indirecta del anticuerpo fluorescente estriba en que éste no utiliza el microscopio de fluorescencia.

El TPM-TEST es una prueba de hemaglutinación indirecta que emplea eritrocitos sensibilizados con un extracto soluble de T.gondii obtenido mediante inoculación intraperitoneal en ratón o cultivo de tejidos. Si el suero a ensayar contiene anticuerpos contra T.gondii será capaz de aglutinar específicamente eritrocitos recubiertos de antígeno dando lugar a un sedimento característico en un pocillo de una placa para diluciones seriadas. Paralelamente, puede detectarse la presencia de aglutininas no específicas (como por ejemplo anticuerpos heterófilos) ensayando cada muestra de suero con eri

trocitos estabilizados de oveja no sensibilizados. La aglutinación de estos eritrocitos no sensibilizados indica la presencia en el suero de aglutininas no relacionadas en modo alguno con los antígenos de T. gondii. En este caso es posible eliminar dichas aglutininas mediante un absorbente adecuado, de manera que el ensayo puede verificarse sin interferencias.

Según las normas del CDC un título a dilución de 1:64 sería el mínimo significativo para este tipo de ensayo, desconociéndose el significado práctico de títulos inferiores a aquel. Una característica exclusiva del TPM-TEST es una técnica de normalización de los resultados que tiene en cuenta posibles variaciones en la potencia del antígeno para diferentes lotes.

#### Reactivos

Reactivo principal (Reactivo A): eritrocitos de oveja estabilizados y sensibilizados con un extracto antigénico de T. gondii. Concentración celular 0.5%. El reactivo contiene un tampón, un preservativo y suero normal de conejo al 1%. Debe agitarse antes de su uso. Presentación un frasco de 8.0 ml.

Reactivo de control de células (Reactivo B): - eritrocitos de oveja estabilizados, no sensibilizados. Concentración celular 0.5%. Contiene igualmente tampón, preservativo y suero normal de conejo al 1%. Debe agitarse antes de su uso. Presentación un frasco de 8.0 ml.

Diluyente (Reactivo C): solución salina taponada. Contiene un preservativo y suero normal de conejo al 1%. Se suministran tres frascos de 30 ml.

Absorbente (Reactivo D): eritrocitos estabili-

zados de oveja no sensibilizados. Concentración celular 10%. Contiene tampón, preservativo y suero normal de conejo al 1%. Debe agitarse antes de su uso. Se suministra un frasco de 4 ml.

Suero control positivo (Reactivo E) (humano): su título normalizado es 1:512, contiene preservativo. Se presenta en un vial con 0.5 ml.

Suero control negativo (Reactivo F) (humano) (normal): contiene preservativo. Se presenta en un vial con 0.5 ml.

#### Procedimiento

Materiales suministrados con el TPM-TEST: reactivo principal, reactivo de control de células, diluyente, absorbente, suero de control positivo, suero de control negativo, placas de pocillos de plástico transparente, de un solo uso. El reactivo principal y el de control de células vienen en frascos cuenta gotas calibrados para 0.05 ml por gota directamente en los pocillos de la placa.

#### Materiales no suministrados

Acido clorhídrico 0.1 N e hidróxido de sodio - para ajustes de pH. Asa de platino calibrada o (microtitulador tipo Takatsy) para hacer diluciones seriadas. Capacidad 0.025 ml.

Microjeringa automática o micropipeta ajustada para dispensar 0.025 ml en una gota.

Tiras de papel de filtro absorbente.

Agua destilada.

#### PRUEBA CUALITATIVA Y TITULACION

1. Prepare y pruebe los controles.

2. Rotule la bandeja de ensayo para identificar - cada especimen que va a ser analizado y titula do\_ proveyendo 11 pozos por cada especimen.
3. Prepare una dilución de 1:64 del especimen mediante diluciones seriadas al doble hasta 2048 de de la siguiente manera:
  - a. añada 0.025 ml del diluyente (C) a cada pozo #1-#11
  - b. añada 0.025 ml del especimen al pozo #1 y - mezcle bien.
  - c. Transfiera 0.025 ml del pozo #1 al pozo #2 y mezcle bien.
  - d. Continúe transfiriendo 0.025 ml de cada pozo desde el pozo #2 hasta llegar al #11 inclusive descartando 0.025 ml del pozo #11 - de manera que cada pozo contenga 0.025 ml - de especimen diluido. Los pozos #6 hasta - el #11 serán analizados y representan las - siguientes diluciones:
 

Pozo # 6- 1:64	Pozo # 9 - 1:512
Pozo # 7- 1:128	Pozo # 10 - 1:1024
Pozo # 8- 1:256	Pozo # 11 - 1:2048
4. Prepare el pozo # 5 igual que el pozo de control celular añadiendo 0.025 ml del diluyente (C) al pozo # 5. Mezcle bien y descarte 0.025 ml de manera que el pozo # 5 contenga ahora -- 0.025 ml de una dilusión de especimen de 1:64.
5. Agite suavemente el reactivo (A) de la prueba de TPM-TEST hasta reestablecer una suspensión así como el reactivo (B) de control celular -- hasta que las células estén completamente suspendidas y no haya sedimento visible en el fondo de los frascos.
6. Transfiera apretando cuidadosamente el frasco calibrado de goteo, una gota (0.05 ml) del reactivo (A) de la prueba de TPM-TEST a cada pozo - del # 6 al # 11.

7. Transfiera una gota (0.05 ml) del reactivo (B) de control celular al pozo # 5.
8. Mezcle el contenido de los pozos de prueba y -- del control celular dando varios golpes ligeros en el lado de la bandeja de ensayo.
9. Incube las bandejas de ensayo a temperatura de salón (25°C±5°C) durando 2-3 horas hasta que - las células se asienten en patrones distintivos. No recoja ni mueva de ninguna manera la bandeja durante el período de incubación.
10. Lea los resultados al final del periodo de incubacion.

#### INTERPRETACION DE RESULTADOS

Patrón de hemaglutinación	Resultado	Interpretación
Sedimento uniforme de células que cubre todo el fondo y paredes del pocillo.	(++++)	Positivo
Sedimento uniforme de células que cubre una superficie menor del pocillo.	(+++)	Positivo
Sedimento uniforme de células rodeado de un círculo rojo.	(++)	Positivo
Pequeño sedimento de células rodeado de un denso círculo rojo	(+)	Negativo
Botón de células con un pequeño orificio en el centro.	(±)	Negativo
Botón muy compacto de células que pueden presentar un orificio minúsculo en el centro.	(-)	Negativo

## LIMITACION DEL ENSAYO

1. Se ha obtenido evidencia experimental que sugiere que infecciones en fase temprana, o en niños de edad inferior a un año, pueden no ser detectables mediante el TPM-TEST. Cuando se sospeche fuertemente la existencia de toxoplasmosis, o en el caso de niños pequeños, debe recurrirse a la prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes, o de la Ig M fluorescente, para confirmar el resultado negativo.
2. Aunque la aglutinación no específica con diluciones de 1:64 es muy rara, en caso de producirse se detectará fácilmente por la aglutinación concurrente de los reactivos A y B. En esta situación, el reactivo (D) es capaz de eliminar las aglutininas no específicas.

## FIABILIDAD DEL ENSAYO

Mediante experimentos que comparan los resultados del TPM-TEST y de la prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes, para una misma muestra de suero positivo, se ha comprobado que la diferencia entre los títulos obtenidos con ambas técnicas nunca supera dos órdenes de dilución. Aunque con el TPM-TEST puede darse una variación de título de este orden en algunos casos, no se han observado prácticamente nunca resultados falsos positivos o falsos negativos (11).

CUADRO # 1

### CRONOLOGIA DE ESTUDIOS SOBRE DETECCION DE ANTICUERPOS A TOXOPLASMA EN GUATEMALA (1958 - 1984)

LUGAR	METODO	# DE CASOS	% POSITIVIDAD	POBLACION	REFERENCIA
Escuintla	S.F.	100	94	Indígena	Gibson 1958
Hospital Roosevelt	I.D.	136	27	Sintomática	Aguilar 1960
Santa María Cauque	A.F. Ig M	306	1.3	Infantil-Indígena	Mata et al. 1972
Santa María Cauque	A.F.	264	23.9	General-Indígena	López 1977
Jacaltenango	A.F.	231	65	Adulta-Rural	Rodríguez 1977
Hospital General	A.F.	501	82.4	Sintomática	Caceres et al. 1979
Centro de Salud # 1	I.H.A.	230	45	Prenatal	Cabrera, Ramírez 1979
Hospital Roosevelt	I.H.A.	31	32.2	Familiares de pacientes sintomáticos	Dominguez 1981

## INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS

Enfermedad por citomegalovirus ha recibido distintos nombres: enfermedad por inclusión, infección generalizada de las glándulas salivales, enfermedad viral por inclusión de las glándulas salivales y enfermedad por inclusión citomegálica generalizada. Antes de comprobar su etiología viral fue llamada eritroblastosis fetal. Por el aspecto anormal de las células con cuerpos de inclusión hizo que los primeros investigadores pensarán en una enfermedad parasitaria y llamaron al síndrome enfermedad celular por protozoarios.

En 1950 solamente habían reportados 69 casos de enfermedad generalizada por infección citomegálica; la enfermedad no se diagnosticaba clínicamente durante la vida. Desde 1952, las técnicas de citología exfoliativa han permitido establecer diagnósticos ante mortem. En ese mismo año se demostró la existencia de grandes inclusiones intranucleares en las células epiteliales teñidas del sedimento urinario de pacientes con enfermedad por inclusión citomegálica (21). En 1955 se publicó el primer caso de supervivencia de un niño con el síndrome, diagnosticado por examen del sedimento urinario. En 1956-57 se logró cultivar el virus en cultivo de tejido, así lográndose obtener otro método diagnóstico de la enfermedad durante la vida. Este importante desarrollo fue seguido de una explosión de conocimientos sobre la enfermedad, comprobándose que podía producirse como infección congénita o como infección adquirida después del nacimiento (43).

### ETIOLOGIA

El comité provisional para nomenclatura de los virus ha recomendado que los citomegalovirus sean considerados un género separado de la familia herpesviridae. La cápside viral es un icosaedro de 100-110 nm. de diámetro, con 162 capsómeros rodea-

### Continuación cuadro # 1

LUGAR	METODO	# DE CASOS	% POSITIVIDAD	POBLACION	REFERENCIA
C/S Carolina	I.H.A.	53	40	Prenatal	Hernández 1981
IGSS Gine/Obstetricia	I.H.A.	200	38	Prenatal	Salazar 1981
Rodolfo Robles, Hosp.	I.H.A.	36	50	Sintomática	Guevara 1981
P/S Flores Costa Cuca	I.H.A.	27	74	Prenatal	Gonzalez 1982
IGSS Gine/Obstetricia	I.H.A.	96	41.6	Prenatal	Vallé, del 1982
Hospital Roosevelt	I.H.A.	320	3.1	Enfermería	Cooy et al. 1983
Hospital General	I.H.A.	180	41.6	Materno-Infantil	Cabrera, Ramírez 1984

o Datos obtenidos del archivo del Centro de Salud # 1 de pacientes en control Prenatal.

oo Trabajo de electivo, facultad de Ciencias Médicas, USAC. Guatemala 1983.

- S.F. = Sabin-Feldman
- I.D. = Intradérmica
- A.F. = Anticuerpos Fluorescentes
- I.H.A. = Hemaglutinación Indirecta

dos por dos cubiertas. Patrizi y Col. describieron tres clases de partículas virales en el núcleo de las células infectadas: una partícula esférica rodeada por una membrana; una partícula esférica, con una zona central opaca a electrones y con dos membranas; y la tercera es similar a la segunda solo que con una cubierta externa adicional. Los microcórpusculos no virales que se producen en el citoplasma de la célula infectada (12), se conocen como Corpúsculos Densos y comparten determinantes antigénicos con los viriones de CMVH, pero no poseen ácido nucléico viral (69). La replicación de CMVH es bastante ineficiente y quizás se deban al gran número de partículas incompletas que se producen; han demostrado que mil células cultivadas producen una unidad infecciosa, aunque cada célula infectada da lugar a diez mil -- partículas virales (73). El virión de CMVH contiene una cubierta lipídica que es indispensable para su infectividad (67). En el centro del virión se encuentra ADN (73). El peso molecular del ADN del CMVH humano fue estimado originalmente en  $64 \times 10^6$  daltons, con un contenido de guanina-citocina de 58% (33). Sin embargo posteriormente se reportó que la molécula de ADN mide 75 milimicras y pesa  $147 \times 10^6$  un número muy parecido a  $150 \times 10^6$  que fue estimado por De Marchi.

#### RELACIONES VIRUS-CELULAS

In vivo, los CMVH causan citomegalia en células epiteliales principalmente. In vitro, el efecto citopático aparece principalmente en fibroblastos, aunque los virus también se replican en células epiteliales de tiroides (42). Fluido amniótico y amnio (23). Las células linfoides también se infectan y puede haber citoinfección latente in vivo (44). Las líneas linfoblastoides son poco susceptibles a la infección (83) y en algunas de ellas el genomio viral persiste por períodos largos (41). Los CMVH son -- considerados especie específicos, aunque pueden infectar células heterólogas en forma abortiva, o ---

ineficientemente inducir la producción de virus infeccioso (88). Las células transformadas por CMVH, son resistentes a una superinfección por CMVH, pero son susceptibles a otros herpes virus (22).

#### INFECCIONES HUMANAS

Las infecciones por CMVH pueden adquirirse en cualquier etapa de la vida: in útero (infección congénita), al momento de nacer (infección natal); en la infancia temprana, durante la niñez o la vida adulta. La patología que resulta de estas infecciones varía desde excreción viral asintomática hasta la enfermedad diseminada fatal. (90). Los CMVH son ubicuos en la población humana, la gran mayoría de las infecciones son asintomáticas. La incidencia de seropositividad ha sido determinada usando la prueba de fijación del complemento y se ha encontrado que la tasa varía desde 7 % en países desarrollados (35), hasta por encima de 90 % en áreas en desarrollo. Han efectuado estudios en poblaciones de alto y bajo nivel socioeconómico encontrando en las primeras datos serológicos compatibles con infección aguda a CMVH durante el embarazo y en las segundas datos de infección crónica (79).

#### INFECCION PRIMARIA

Un huésped susceptible (inmunológicamente sin experiencia específica a CMVH) puede infectarse durante los períodos prenatal, perinatal o posnatal. La infección prenatal o congénita suele adquirirse por vía transplacentaria. La viremia durante el embarazo es el origen más frecuente de infección prenatal con CMVH. Sin embargo se han publicado informes aislados de infección congénita resultante de la trans fusión intrauterina de sangre infectada con CMVH. (43)

La infección perinatal probablemente este causada por la exposición a secreciones cervicales infectadas con los CMVH (18).

Las infecciones posnatales casi siempre son adquiridas por contacto con diversas secreciones como orina, leche y posiblemente heces y lágrimas. No conocemos exactamente la vía de transmisión; puede ser tanto bucal como respiratoria o ambas. Se ha supuesto que era necesario un estrecho contacto para la transmisión de CMVH. Por lo tanto, es posible que los CMVH, como la mononucleosis infecciosa y la hepatitis por virus B, se transmitan por el beso. Otras fuentes exógenas de infección citomegálica -- posnatal incluyen transfusiones con sangre infectada con CMVH y trasplante de órganos infectados con el virus (43).

#### REINFECCION O ACTIVACION DE CMVH

El huésped con experiencia inmunológica puede estar expuesto a agentes de infección exógenos o endógenos. Por vía exógena, la reinfección la puede producir la exposición a los CMVH de tipo antigénico diferente, o una dosis infecciosa de virus que provoca una respuesta modificada por sensibilización del huésped inmune.

La activación de infecciones latentes de CMVH puede tener lugar por diversos mecanismos: iatrogénicos, patológicos o fisiológicos. El embarazo o cualquier enfermedad concurrente puede acompañarse de un aumento de frecuencia de infección de CMVH. La administración de drogas inmunosupresoras o las intervenciones quirúrgicas pueden activar una infección latente. Solo en unos pocos casos se han señalado episodios repetidos de infecciones congénitas adquiridas de CMVH y se considera que el hecho es muy raro (43-75).

#### ANATOMIA PATOLOGICA

La lesión histológica de la enfermedad por inclusión citomegálica se caracteriza por grandes células que contienen cuerpos de inclusión en núcleo

o citoplasma. El cuerpo de inclusión intranuclear mide aproximadamente 9 nm. de diámetro; es púrpura rojizo, con los colorantes de hematoxilina y eosina y esta rodeado de un halo. El cuerpo de inclusión citoplásmico es más grande granular y de aspecto más basófilo. Las células que presentan cuerpos de inclusión están ampliamente diseminadas. Se les ha encontrado en los siguientes lugares: glándulas salivales, hígado, riñón, pulmón, cerebro, páncreas, tiroides, suprarrenales, tubo digestivo, bazo, timo, ganglios linfáticos, paratiroides, hipófisis, testículos, epidídimo, ovario, corazón, músculos, médula ósea, piel y vasos sanguíneos. Cuando están afectados riñones y pulmones se encuentra nefritis y neumonitis intersticiales crónicas, con zonas de infiltración por mononucleares en el tejido intersticial. En el hígado puede existir focos de necrosis. El hígado y el bazo son a veces asiento de hematopoyesis extramedular. El cerebro puede presentar lesiones granulomatosas con necrosis y calcificación extensa (43-64).

#### MANIFESTACIONES CLINICAS

##### Infección Congénita

Los porcentajes de mujeres embarazadas de diferentes poblaciones que excretan CMVH por la orina varía del 3 al 6% (14). La incidencia de excreción cervical de CMVH aumenta conforme la gestación progresa (53). Estudios epidemiológicos sugieren que cambios fisiológicos que suceden al principio del embarazo suprimen la excreción de CMVH. La prevalencia de virus durante el primer trimestre de embarazo es más bajo que aquella observada en mujeres no embarazadas, quienes tienen una tasa de excreción similar a la que ocurre en el último trimestre (75). Hasta hace pocos años se consideraba que una infección primaria en la mujer embarazada era requisito indispensable para la infección congénita; este tipo

de infección sin embargo se ha reportado en niños producto de embarazos consecutivos (74). En una ocasión se determinó por análisis del ADN viral que las cepas aisladas de dos hermanos consecutivos con infección congénita eran idénticas (77). Adicionalmente, estudios epidemiológicos han demostrado que mujeres seropositivas antes del embarazo pueden dar a luz niños con infección congénita (71). Reactivación de una infección latente o reinfección de la madre puede resultar en infección intrauterina. La tasa de excreción viral en mujeres embarazadas es más alta que la tasa de excreción en sus niños; una evaluación de títulos preexistentes de anticuerpos durante la gestación no siempre esta asociada a infección congénita (46). Han reportado que los CMVH pueden afectar la placenta sin alcanzar al feto, además la infección congénita por CMVH la han visto en un gemelo dicigoto y no en el otro (38). Adicionalmente una mononucleosis por CMVH durante el primer trimestre de embarazo puede no resultar en infección fatal. Esta información sugiere que existen otros factores, aparte de la replicación activa de CMVH en la madre que influyen en la infección del feto. Los factores inmunológicos deben tomarse en cuenta: existen reportes de un defecto de inmunidad celular específico para CMVH en los niños con infección congénita y en sus madres (62). La etapa de la gestación cuando ocurre la viremia puede determinar el grado de daño al feto. Han reportado que una seroconversión durante las etapas tempranas del embarazo estaban asociadas con niños severamente dañados, mientras que seroconversión durante las etapas tempranas más tardías correlacionaba con infecciones asintomáticas (52). En veintiun mujeres embarazadas con infección primaria CMVH se encontró únicamente un niño con signos compatibles con infección congénita aguda a CMVH (79). Las infecciones congénitas pueden dar lugar a varias secuelas las cuales van desde bajo peso al nacer hasta el daño al sistema nervioso central y enfermedad fatal (91). Han descrito manifestaciones clínicas que incluyen hepatoesplenomegalia, retardo mental, microcefalia, icte

ricia, púrpura trombocitopenica, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales (90). La enfermedad fulminante se caracteriza por ictericia, hepatoesplenomegalia y erupción petequeal en un recién nacido, generalmente prematuro, unas horas o pocos días después del nacimiento. Aparecen rápidamente letargo, trastornos respiratorios y ataques convulsivos y el desenlace fatal puede producirse en unos días o unas cuantas semanas. En los niños que sobreviven la ictericia puede desaparecer al cabo de dos semanas o durar más de cuatro meses. Los fenómenos hemorrágicos desaparecen pronto. La hepatoesplenomegalia puede aumentar durante dos o cuatro meses y durar mucho tiempo después. No es rara la coriorretinitis. En el laboratorio se encuentra generalmente anemia y trombocitopenia. El líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis y aumento de la concentración de proteínas. A veces se encuentran calcificaciones cerebrales en las radiografías. El examen de orina reciente permite encontrar los cuerpos de inclusión en las células del sedimento (36).

Reportes posteriores han asociado a la infección congénita por CMVH con cambios óseos similares a los producidos por rubeola congénita, como sordera, diabetes y deficiencia muscular del diafragma. Los infantes infectados in útero excretan CMVH durante las primeras horas de vida y por períodos prolongados -- (44). A pesar que los infantes congénitamente pueden presentar valores elevados de Ig M y de Ig A en suero de cordón umbilical (48-60), solo aquellos que tienen signos obvios de infección desarrollan anticuerpos específicos contra CMVH del tipo Ig M (36). Esto contrasta con su inhabilidad de responder con parámetros de inmunidad celular contra CMVH, tales como: transformación de linfocitos (62) y producción de interferón inmune (80). Los niños con infección congénita pueden presentar número reducido de linfocitos derivados del timo en la circulación (24).

## Infección Natal

Los CMVH también pueden transmitirse al niño durante el nacimiento. Los infantes que adquieren el virus en esta forma empiezan a excretar CMVH a las 4-8 semanas de vida y algunos de ellos llegan a hacerlo por 3 años (75). Han descrito que la tasa de infección natal en una población de bajo nivel socioeconómico en los U.S.A. es de 5% (59). En el área rural de Guatemala 24% de los niños quizás se infectan al nacer (13). En Finlandia 30% de los infantes entre 2 y 4 meses de edad excretan CMVH; en este estudio se reportó que algunos niños al nacer adquieren el virus aún cuando nacieron por cesárea (46). La presencia de anticuerpos en la madre no previene la infección natal por CMVH y/o excreción subsecuente del virus; es más, una infección previa en la madre, determinada por seropositividad, parece ser un factor de riesgo para la infección del recién nacido. Además de la excreción prolongada del virus, neumonitis también ha sido ligada a infección natal por CMVH (46). Sin embargo encontraron que los niños infectados al nacer, especialmente aquellos que excretan virus, no responden a antigénicos de CMVH en la transformación de linfocitos in vitro (62). La duración de este defecto no se ha determinado. Sin embargo, cuando se inoculó a niños de 3 años de edad con vacunas de rubeola y sarampión se obtuvo una respuesta humoral adecuada, a pesar de que estos niños habían sido infectados in utero o al momento de nacer (61).

Varios autores han tratado de determinar si se puede diferenciar por métodos serológicos una infección congénita de una infección natal. Examinaron muestras seriadas y reportaron diferentes patrones de respuesta de anticuerpos en los dos tipos de infección (76). Los anticuerpos de tipo Ig G contra antígenos tempranos inducidos por CMVH parecen ser un mejor instrumento para discernir entre los dos ti-

pos de infección (15), han encontrado títulos más elevados de anticuerpos anti-AT en suero de cordón umbilical de niños infectados in útero que en muestras de niños que no tenían viruria. Han reportado que los anticuerpos del tipo Ig G no son un indicador de infección congénita, sino de replicación activa de CMVH, la cual puede darse en infecciones primarias, reinfecciones o reactivaciones (29).

## Infecciones Posnatales

La transmisión posnatal por CMVH es muy común. En el área rural de Guatemala, además de los niños infectados al nacer, 22% de los infantes excretan CMVH durante el primer año de vida (13). En los EEUU las cifras varían de 0 a 20% en niños hospitalizados, de 2 a 8 años de edad (90). En Finlandia e Inglaterra la tasa es alrededor de 10% (46). La transmisión de CMVH en la infancia temprana puede suceder a través de leche materna; en un estudio 50% de las madres seropositivas excretaron CMVH por la leche durante las tres primeras semanas post partum (37). Los CMVH se han encontrado en semen y la alta prevalencia de infección cervical sugiere que los CMVH pueden transmitirse sexualmente (45). Los prematuros que se infectan poco tiempo después de nacer pueden presentar un síndrome caracterizado por hepatoesplenomegalia, insuficiencia respiratoria, fiebre y un color gris peculiar (4). En todos los casos los linfocitos de individuos normales que poseen anticuerpos contra CMVH responden adecuadamente; no se observa transformación en pacientes sin anticuerpos. Además, también se ha descrito que células mononucleares en sangre periférica son citotóxicas para fibroblastos infectados por CMVH (82). La migración de leucocitos en presencia de antígenos de CMVH está disminuida en sujetos seropositivos normales, pero, normal en pacientes seronegativos (24).

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de infección y/o de enfermedad debida a CMVH requiere estudios virológicos, serológicos y clínicos. Se ha de pensar en ésta cuando se nos presente un recién nacido con hipertrofia del hígado y del bazo, ictericia, exantema petequial, microcefalia, trombocitopenia, y calcificaciones cerebrales. En lactantes mayores puede aparecer retraso mental, trastornos motores y microcefalia.

En niños mayores y adultos no debe descartarse la posibilidad de enfermedad en caso de:

- a. Neumonía en pacientes con enfermedad debilitante crónica como tumores malignos y leucemia;
- b. Enfermedad hepática crónica de etiología inexplicable;
- c. Enfermedad parecida a la mononucleosis infecciosa, pero con prueba negativa para los anticuerpos heterófilos y que suele presentarse en enfermos sometidos a cirugía del corazón abierto por abundantes transfusiones de sangre fresca, también en sujetos por lo demás normales; y,
- d. Enfermos quirúrgicos con trasplante renal y tratados con medicamentos inmunosupresores.

Se puede confirmar el diagnóstico con los siguientes estudios:

- a. Examen de sedimento de orina o contenido gástrico, buscando los cuerpos de inclusión típicos en las células de descamación.
- b. Biopsia de hígado y estudio histopatológico también en busca de estos cuerpos de inclusión;
- c. Identificación del virus en cultivo de fibroblastos humanos. (91), inoculados con orina o muestras

de biopsia. Debido a que el efecto citopático es lento, se han desarrollado otras técnicas para la identificación rápida del virus; entre ellas se encuentran la inmunoperoxidasa (28), la toma de rojo neutro por células infectadas y microscopia electrónica; y

- d. Empleo adecuado de pruebas serológicas para descubrir anticuerpos a CMVH. En estas un aumento en el título de anticuerpos es indicativo de infección activa. Varios métodos serológicos han sido empleados entre los que se encuentran: reducción de placas por neutralización, fijación de complemento, contra inmunoelectroforesis, inmunoperoxidasa indirecta, hemaglutinación pasiva, aglutinación de plaquetas, hemaglutinación por adherencia inmune, enzimoimmunoensayo, inmunofluorescencia indirecta (40), utilizando AT inmediatos, AT, antígenos tardíos. Michelson ha concluido que los métodos más sensibles en orden decreciente para determinar anticuerpos contra CMVH son:

Enzimoimmunoensayo	(EIE)	(70-86-87)
Hemaglutinación pasiva	(HAP)	(27)
Fijación de Complemento	(FC)	(89)
Contraimmunoelectroforesis	(CIE)	(25)

## TRATAMIENTO

Se han realizado estudios clínicos con el objeto de modificar el proceso de infecciones activas debidas a CMVH. Los resultados obtenidos son con agentes quemoterapeúticos tales como deoxuridina, adenina-arabinoácida, floxuridina y citosina-arabinoácida - han sido negativos. Los antimicrobianos sólo deben emplearse cuando hay infecciones bacterianas simultáneas, o en los casos en los cuales no se ha excluido el diagnóstico de sepsis del recién nacido (43). Hace algunos años, se empezaron estudios con vacunas de CMVH. Los sujetos que son vacunados subcutáneamente con cepa activa no excretan el virus, aunque si producen anticuerpos contra CMVH (57). La efica-

cia de la vacuna es controversial hasta el momento y su utilidad tendra que ser determinada para cada situación en la que pueda usarse. Por ejemplo la prevención de infecciones in útero por vacunación sería difícil como lo sugiere el hecho de haberse encontrado infecciones congénita en hermanos producto de embarazos consecutivos, y el defecto de inmunidad celular en madres seropositivas que dan a luz niños con infección intrauterina (62). Estos datos indican que el prevenir una infección primaria en la madre no necesariamente se protegerá al feto de una infección congénita por CMVH.

#### PRONOSTICO

Los lactantes que sobreviven a la enfermedad - por inclusión citomegálica generalizada suelen padecer secuelas neurológicas graves, como microcefalia, retraso mental y alteraciones motoras que se deben a lesión cerebral por CMVH. Habitualmente el pronóstico es gravísimo.

En los niños mayores y adultos el pronóstico - depende con frecuencia de la enfermedad subyacente del paciente tratado con medicamentos altamente tóxicos e inmunosupresores (como en la leucemia, cancer y trasplante renal) o con grandes cantidades de sangre fresca en caso de cirugía a corazón abierto. Aunque nuestra experiencia es aún muy limitada, consideramos que el pronóstico es mejor en esta última categoría de enfermos. Las perspectivas de curación completa son excelentes en los pacientes con enfermedad parecida a la mononucleosis infecciosa - (43).

#### VALORACION INMUNOABSORBENTE CON ENZIMA LIGADA PARA ANTICUERPOS Ig M A CITOMEGALOVIRUS

ELISA para Citomegalovirus.(CMV). Behring Institute

#### COMPOSICION

Placa para ELISA con 12 x 8 pozos.

El antígeno y el control negativo de antígeno - se obtiene de células humanas infectadas y no infectadas con CMV, respectivamente. Los antígenos son inactivados y ligados a la placa tal y como se indica en el esquema 1.

Suero humano, control positivo para CMV. Después de reconstruir con 0.5 ml de agua destilada estéril, el suero liofilizado da lugar a una dilución 1:5 que podrá guardarse por al menos una semana a - 4 - 6°C. El título está indicado en la etiqueta.

Suero anti-Ig G (cadena $\kappa$ )conjugado con fosfatasa alcalina y suero anti-Ig M (cadena $\mu$ )conjugado con fosfatasa alcalina. Estos sueros son producidos a partir de anticuerpos con alta avidez de conejo. La especificidad de estos antisueros se ha determinado con ELISA. La dilución apropiada de cada uno se indica en la etiqueta.

El substrato para fosfatasa alcalina consiste de 2 x 50 ml de buffer de substrato y 20 tabletas de substrato que se utilizan para preparar la solución de substrato.

Medio suplementario para ELISA: 1 ml para preparar 100 ml de buffer para diluciones (PBS), pH -- 7.0-7.2 más 4 ml de Tween 20 (4%), el cual se usa para diluir los sueros y los antisueros conjugados.

Otros reactivos que se necesitan son: PBS + 1% de Tween 20 pH 7.0-7.2 para lavar y 2 N NaOH.



5. Transferir 0.05 ml de la dilución de suero a -- cada uno de los pozos siguientes y descartar - 0.05 ml del último pozo. NO SE DEBE UTILIZAR DILUIDORES, sino pipetas.
6. Incubar en cámara húmeda a 37°C por 1-3 horas para anticuerpos Ig G y 3 horas para anticuerpos Ig M.
7. Sacar las diluciones de sueros y lavar 3 x 5 - min. con PBS-Tween..
8. Agregar 0.05 ml del cojugado en su dilución -- apropiada e incubar 1 hora a 37°C en cámara húmeda.
9. Quitar el conjugado y lavar 3 veces por 5 minutos.
10. Agregar 0.1 ml de la solución de sustrato a - cada pozo e incubar por 30-45 minutos a 20-25°C.
11. Detener la reacción enzimática, agregando 0.025 ml de 2 N NaOH a cada pozo.

#### EVALUACION

Esta se lleva a cabo visualmente. Para mayor precisión los resultados se pueden leer y expresar fotométricamente.

- a. Visual: el título será la dilución de suero - más alta que tenga una reacción positiva comparable con la del suero control que se indica - como título de éste. Si la reacción es la misma en los pozos recubiertos con antígeno positivo y control de antígeno negativo, esto indica que no se puede demostrar la presencia de - anticuerpos específicos.

- b. Fotométrica: medir contra 0.1 ml de la solución de sustrato más 0.025 ml de 2 N NaOH como referencia a 405 nm.

Para la absorbancia (E) así encontrada, evaluar así:

Para anticuerpos Ig G:

$E \text{ antígeno menos } E \text{ control} > 0.5 =$  positivo.

Para anticuerpos Ig M:

$E \text{ antígeno menos } E \text{ control} > 1.0 =$  positivo

$E \text{ antígeno menos } E \text{ control} > 0.5 \text{ pero } < 1.0 =$  dudoso (6)

## M E T O D O L O G I A

En la realización de nuestro trabajo se procedió a tomar CIENTO OCHENTA muestras de 5 cc. de sangre del CORDON UMBILICAL al momento del nacimiento, así como fragmentos de COTILEDONES DE PLACENTA, los cuales se fijaron en formol, llevándose a cabo esto en un período de cinco meses, utilizándose para la identificación dos papeletas las cuales se adjuntan en anexos.

Posteriormente se procedió a centrifugar las muestras de sangre para la obtención de suero y así poder realizar en el, pruebas de Hemaglutinación In directa específica para Toxoplasma gondii y método Inmunoenzimático para Citomegalovirus, detectando anticuerpos del tipo Ig G en el primero e Ig M en el segundo. A los casos seropositivos se les efectuó estudios de anatomía patológica en cortes de tejidos placentario en busca de placentitis o alguna otra evidencia de daño celular secundaria a infección toxoplásmica o citomegálica.

Se efectuaron VEINTICINCO (25) visitas domiciliarias a pacientes seropositivos a toxoplasma, se les extrajo sangre para el control serológico y se les refirió a la clínica de Genética del hospital general San Juan de Dios, para el estudio correspondiente; de estos únicamente TRES se presentaron.

El análisis estadístico para obtener la confiabilidad del trabajo se efectuó mediante la técnica de  $\chi^2$  (CHI CUADRADO).

Los controles serológicos y clínicos de los TRES pacientes seropositivos a citomegalovirus no se pudieron realizar debido a la poca colaboración de las familias.

DETECCION DE ANTICUERPOS A TOXOPLASMA  
(180 MUESTRAS) 1979-84

POSITIVO	NEGATIVO
75 = (41.66 %)	105 = (58.34 %)

Fuente: Hospital General San Juan de Dios.  
Dirección General de Servicios de Salud. Guatemala.

N+= Normal; CP+= Casos Patológicos; D+= Defunción  
 Fuente: Hospital General San Juan de Dios.  
 Dirección General de Servicios de Salud. Guatemala.

TOXOPLASMA	EDAD MATERNA	NUMERO EMBARAZOS	SEXO	PESO	APGAR	EGRESO DEL RECIEN NACIDO			
						N+	CP+	D+	
POSITIVO	14-28 a.	29%	71%	51%	49%	6-10	72	2	1
							1p.		
NEGATIVO	14-33 a.	32%	68%	48%	52%	6-10	105	-	-
							1p.		

CARACTERISTICAS MATERNAS Y DEL RECIEN NACIDO

CUADRO No. 3

CUADRO No. 4

EDAD MATERNA EN AÑOS / DETECCION DE ANTICUERPOS A TOXOPLASMA

Edad Materna / Paciente	14-18	19-23	24-28	29-33	34-+	TOTAL
POSITIVO	10	28	29	5	3	75
NEGATIVO	21	34	19	20	11	105
TOTAL	31	62	48	25	14	180

Fuente: Hospital General "San Juan de Dios".  
 Dirección General de Servicios de Salud. Guatemala.

VALOR DE  $\chi^2 = 15.53$  COEFICIENTE DE CONTINGENCIA = 0.29

VALOR SIGNIFICATIVO DE  $\chi^2 = 11$

Se observa que el incremento en la edad materna de alguna manera está relacionada con la presencia de anticuerpos a toxoplasma, comprobándose este fenómeno también en otras latitudes y por diferentes autores (1-17-90); a pesar de que se aprecia un descenso entre las edades 29-33 años, los datos son estadísticamente significativos.

CUADRO No. 5

NUMERO DE EMBARAZOS / DETECCION DE ANTICUERPOS A TOXOPLASMA

Número de Embarazos Pacien te.	1	2	3	4	+de4	TOTAL
POSITIVO	22	17	17	14	5	75
NEGATIVO	34	23	13	14	21	105
TOTAL	56	40	30	28	26	180

VALOR DE  $\chi^2 = 9.09$

VALOR DE  $\chi^2 = 1.3069$

Paciente	Peso en lb.	3.1-4	4.1-5	5.1-6	6.1-7	7.1-8	8.1-+	TOTAL
POSITIVO		1	1	15	32	21	5	75
NEGATIVO		1	4	23	45	26	6	105
TOTAL		2	5	38	77	47	11	180

PESO DEL RECIEN NACIDO / DETECCION DE ANTICUERPOS A TOXOPLASMA

CUADRO No. 6

CUADRO No. 7

SEXO DEL RECIEN NACIDO / DETECCION DE ANTICUERPOS A TOXOPLASMA

Sexo Paciente	Masculino	Femenino	TOTAL
POSITIVO	37	38	75
NEGATIVO	55	50	105
TOTAL	92	88	180

Fuente: Hospital General San Juan de Dios.  
 Dirección General de Servicios de Salud.  
 Guatemala.

VALOR DE  $\chi^2 = 0.1609$

De las variables utilizadas: el número de embarazos, peso del recién nacido, apgar y sexo del mismo, se encontró que no guardan ninguna significancia estadística, con respecto a la presencia o ausencia de anticuerpos a toxoplasma.

CUADRO No. 8

ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS DE PLACENTAS  
PACIENTES SEROPOSITIVOS A TOXOPLASMA  
(75 MUESTRAS) 1979-1984

POSITIVO	NEGATIVO
3 = 4 %	72 = 96 %

Fuente: Departamento de Patología  
Hospital General San Juan  
de Dios. Guatemala.

De las 75 pacientes seropositivas a toxoplasma únicamente tres presentaron alteraciones histopatológicas en tejido placentario, tales como: áreas de calcificaciones periarteriales y a nivel de vellosidades, obliteración de vasos sanguíneos, activación del trofoblasto, hemorragia y congestión de vellosidades coriales; los títulos de anticuerpos a toxoplasma fueron de 1:64, 1:512 y 1:1024.

CUADRO No. 9

PACIENTES SEROPOSITIVOS A TOXOPLASMA  
SEGUIMIENTO SEROLÓGICO  
(25 MUESTRAS) 1979-84.

POSITIVO	NEGATIVO
5 = 20 %	20 = 80 %

Fuente: Dirección General de Servicios de  
Salud. Guatemala.

De los 25 pacientes que se siguieron serológicamente se encontró que en el 20% (5 casos) persistió seropositividad; en todos los casos los niveles de anticuerpos a toxoplasma estaban disminuidos.

En los estudios clínicos realizados a los tres pacientes que asistieron a la cita hospitalaria no evidencian a la fecha (3 años) ninguna alteración sugestiva de toxoplasmosis, a pesar de encontrarse seropositividad y alteraciones histopatológicas en placenta.

CUADRO No. 10

DETECCION DE ANTICUERPOS A CITOMEGALOVIRUS  
(180 MUESTRAS) 1979-84.

POSITIVO	NEGATIVO
3 = (1.66 %)	177 = (98.34 %)

Fuente: Hospital General San Juan de Dios.  
Dirección General de Servicios de Salud.  
Guatemala.

CUADRO No. 11

CARACTERISTICAS MATERNAS Y DEL RECIEN NACIDO

CITOMEGALO VIRUS	EDAD MATERNA	NUMERO EMBARAZOS		SEXO		PESO	APGAR	EGRESO DEL RECIEN NACIDO		
		1	2 ó +	F	M			N+	CP+	D+
POSITIVO	17-30 a.	2	1	1	2	6-7 lb.	6-10	3	-	-
NEGATIVO	14-33 a.	54	123	87	90	5-8 lb.	6-10	174	2	1

N+= Normal; CP+= Casos Patológicos; D+ = Defunción

Fuente: Hospital General San Juan de Dios.  
Dirección General de Servicios de Salud. Guatemala.

La edad materna y el número de embarazos así - como el sexo, peso y apgar del recién nacido no guardan significancia estadística respecto a los niveles de anticuerpos a citomegalovirus.

Los estudios de Anatomía Patológica de los TRES pacientes seropositivos no evidenciaron ningún daño manifiesto.

No fue posible realizarle a estos, estudios clínicos y serológicos posteriores, por falta de interés y colaboración de los padres.

## CONCLUSIONES

1. Se concluye que desde el punto de vista serológico la toxoplasmosis es una infección frecuente en población materno-infantil, ya que según los resultados obtenidos más del 40% de los recién nacidos presentaron niveles de anticuerpos a toxoplasma del tipo Ig G en sangre del cordón umbilical, a diferencia de la infección intra-útero secundaria a citomegalovirus evaluada por la presencia de niveles de anticuerpos del tipo Ig M la cual se produjo en un bajo porcentaje de estos, 1.66% (3 casos) porcentaje que tiene paralelismo al reportado en otra latitud (9).
2. Se concluye que no existió relación entre el peso, apgar y sexo de los recién nacidos y la presencia de niveles de anticuerpos a toxoplasma y citomegalovirus.
3. Se infiere que no hay relación entre las alteraciones histopatológicas de placenta y los niveles de anticuerpos a toxoplasma y citomegalovirus.
4. Se concluye en este trabajo que la seropositividad a toxoplasma y los cambios anatomopatológicos de placenta no necesariamente implican alteraciones físicas manifiestas en el recién nacido y en el transcurso de su primera infancia.
5. Los datos serológicos demuestran infección intrauterina a citomegalovirus, pero no permiten predecir el grado de desarrollo de la enfermedad.
6. No se observaron reacciones falsos positivos ni falsos negativos en el momento de las valoraciones de anticuerpos entre toxoplasma y citomegalovirus, utilizando I.H.A. y ELISA como técnicas inmunológicas.

## RECOMENDACION

Tomando en consideración los datos anteriormente expuestos se evidencia que ambas entidades son fuente de morbilidad y rara mortalidad. Por lo que es necesario la implementación de programas de divulgación de las medidas de profilaxis pertinentes a -- manera de evitar el contagio y/o secuelas que producen este tipo de enfermedades, haciendo énfasis en -- la población prenatal y materno infantil por el riesgo que significa para el producto de la concepción -- y sus implicaciones socioeconómicas posteriores. Esto se puede lograr promoviendo el estudio serológico a gran escala para observar el grado real de incidencia y prevalencia en nuestro medio, ya que éste -- es el adecuado y relativamente el más barato de los métodos diagnósticos actualmente empleados.

Es necesaria la integración de los medios de salud para proporcionar a la comunidad un servicio más eficiente, responsable y capaz, para poder disminuir la tasa de morbilidad y de mortalidad de estas enfermedades y sus similares.

A las autoridades de la Salud Pública se les hace un llamado a manera de invertir los fondos y recursos necesarios para implementar los programas tendientes a combatir, evitar y diagnosticar estas entidades.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Acosta, E. y J. Finkelman. Algunos conocimientos recientes acerca de la toxoplasmosis. Salud Pública de México 1976 mar-abril; - 18(2):403-7
2. Aguilar, José R. Consideraciones sobre toxoplasmosis en Guatemala. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1960. 59p.
3. Atlanta. Center for Disease Control. Procedural guide indirect fluorescent antibody -- test for toxoplasmosis. 1974. (serie 5)
4. Ballard, R.A. et al. Acquired cytomegalovirus infection of preterm infants. An J Dis Child 1979 may; 133(5):482-5
5. Beeson, P. y W. Mcdermont. Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb. 14ed. México, - Interamericana, 1977. t.1 (pp.589-93)
6. Behring Institute. ELISA para citomegalovirus. West Germany, 1979 (prospecto).
7. Brown, Harold W. Parasitología clínica. 4ed. - Mexico, Interamericana, 1977. 361p. (pp 77-80)
8. Cáceres, Armando. et al. Estudio sobre coriorretinitis toxoplasmósica en Guatemala. - Revista Universidad de San Carlos (Guatemala) 1979 2da época (10):197:226
9. Cappel, R. et al. Rapid detection of Ig G and Ig M antibodies for cytomegalovirus by -- the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Arch Virol 1978 Mar; 58(3):253-8

10. Carlior, Y.D. and J.P. Bouth. Evaluation of - enzyme liked immunosorbent assay (ELISA) and other serological test for the diag-- nosis of toxoplasmosis. Bull WHO 1980 - Jan; 58(1):99-105
11. Carter Wallace Division. TPM-TEST. Cranbury, - New Jersey, 1978. (Distribuidores Labora- torios Wampole)
12. Craighead, J.E. et al. Nonviral microbodies -- with viral antigenicity produced in cyto- megalovirus infected cells. J Virol 1972 Oct; 10(4):766-75
13. Cruz, J.R. et al. Citomegaloviruria durante el primer año de vida: estudio prospectivo - en una población indígena de Guatemala. - Bol Of Sanit Panam 1977 Sep; 83(3):218-22
14. Cruz, José R. Los citomegalovirus. Desarrolla- do Revista del Colegio Médico (Guatemala) 1980; 31(2):91-103
15. Chiba, S. and M. Kamada. Ig G antibody against early antigen subclinical congenital cyto megalovirus infection. Lancet 1979 Mar 3; 1(8114):496
16. De Marchi, J.M. and S. Kaplan. Size and comple xity of human cytomegalovirus DNA. Virolo- gy 1978 Sep; 89(2):643-6
17. Desmouts, George. Toxoplasma madre e hijo. Rev Med de Chile 1979 Oct; 107(10):42-512
18. Diosi, P. et al. Cytomegalovirus infection -- associated with pregnancy. Lancet 1967 -- Nov 18; 1(7525):1063-6
19. Domínguez D. Ana I. Estudio epidemiológico de

- la toxoplasmosis en la Ciudad de Guatemala. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de - San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1981. 26p.
20. Dubey, J.P. et al. Toxoplasma gondii life cycle in cats. J Am Vet Med Assoc 1970 Dec 1; - 157(1):1767-70
  21. Fetterman, G.H. New laboratory aid in clinical diagnosis of inclusion disease of infancy. Am J Clin Pathol 1952 May; 22(5):424-5
  22. Figueroa, M.E. et al. Replication of herpes vi rus in human cells transformed by cytomega lovirus. J Gen Virol 1978 Aug; 40(2):391-8
  23. Figueroa, M.E. et al. Infection of human amnion cells with cytomegalovirus. J Med Virol -- 1972; 2(4):369-75
  24. Fiorilli, M. et al. Immune responses in cytomeg alovirus inections. Boll Ist Sieroter Mi- lan 1978 Sep; 57(4):452-7
  25. Fortunato, J. et al. Rapid detection of antibo- dies to cytomegalovirus by counterimmunoelec trophoresis. J Inf Dis 1977 Mar; 135(3):- 432-7
  26. Frenkel, J.K. Cytomegalovirus infection and toxo- plasma. Am J Dis Child 1973 Dec; 126(6): 860-1
  27. Fuccillo, D.A. et al. Micro indirect hemaggluti- nation test for cytomegalovirus. Appl Mi- crobiol 1971 Jan; 21(1):104-7
  28. Gerna, G. et al. The inmunoperoxidase technique

for rapid human cytomegalovirus identification. J Clin Microbiol 1976 Nov; 4(5): 437-42

29. Gerna, G. et al. Immunoglobulin G to virus - specific early antigens in congenital, primary and reactivated human cytomegalovirus infections. Infect Immun 1978 Dec; 22(3): 833-41
30. Gibson, Cl. and N. Coleman. The prevalence of toxoplasma antibodies in Guatemala and Costa Rica. Am J Trop Med Hyg 1958 May; 7 (3):334-8
31. Gonzalez M. Mirian E. Investigación de la toxoplasmosis en embarazadas. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Medicas. Guatemala, 1982. 95p.
32. Goodman, L.S. y A. Gilman. Bases farmacológicas de la terapautica. 4ed. México, Interamericana, 1970. 1472p. (pp.919-996)
33. Green, M. Chemistry of DNA viruses in: viral and riketsial infections of man. Am J Med 1955 May; 38(5):651-68
34. Guevara C. Vivian O. Estudio de la toxoplasmosis ocular y su diagnostico por la prueba de I.H.A. Tesis (Medico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Medicas. Guatemala, 1981. 42p.
35. Hanshaw, J.B. Cytomegalovirus complement fixing antibody in microcephaly. N Eng J Med 1966 Sep 1; 275(9):476-9
36. Hanshaw, J.B. et al. Congenital cytomegalovirus infection. In: intrauterine infections. N Eng

J Med 1973 Jun 28; 288(26):1406-7

37. Hayes, K. and D.M. Danks. Cytomegalovirus in human milk. N Eng J Med 1972 Jul 27; 287 (4):177-8
38. Hayes, K. and H. Gibas. Placental cytomegalovirus infection Without fetal involvement following primary infection in pregnancy. J Pediatr 1971 Sep; 79(3):401-5
39. Hernández G. Otto R. Toxoplasmosis y embarazo. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1981. 41p.
40. Horodniceanu, F. and S. Michelson. Assessment of human cytomegalovirus antibody detection techniques. Arch Virol 1980 Oct; 64(4): 287-301
41. Huang, E.S. et al. Persistence and both cytomegalovirus and epstein barr virus genomes in two human lymphoblastoid cell lines. J Gen Virol 1978 Sep; 40(3):519-29
42. Knowles, W.A. In vitro cultivation of human cytomegalovirus in thyroid epithelial cells. Arch Virol 1976; 50(1-2):119-24
43. Krugman, Saul. et al. Enfermedades infecciosas. 5ed. México, Interamericana, 1979. 491p. (1-12 y 347-355)
44. Lang, D. and B. Noren. Cytomegaloviremia following congenital infection. J Pediatr 1968 Dec; 73(6):812-9
45. Lang, D. and J.F. Kummer. Demonstration of cytomegalovirus in semen. N Eng J Med 1972 Oct 12; 287(15):756-8

46. Leinikki, P. et al. Epidemiology of cytomegalovirus infection during pregnancy and infancy. Scand J Inf Dis 1978 Mar; 10(3):165-71
47. López Rodas, I.Y. Infección por toxoplasma gondii en una área rural de Guatemala. Tesis (químico biólogo)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala, 1977. 26p.
48. Mason, E.O. et al. Cord serum Ig A in congenital cytomegalovirus infection. Pediatr -- 1976 Dec; 89(6):945-6
49. Mata, L.J. et al. The Biologic environment in - a Guatemalan rural community. In: Western Hemisphere Nutrition Congress 3ed, Miami - Beach Fla., August 30 - September 2, 1971, proceedings. Mount Kisco, New York, Futura Pub, 1972. 389p. (Abstracts 65-66)
50. Meneghello, Julio. Pediatría 2ed. Buenos Aires Inter-Médica, 1978. t.2 (pp.1749-53)
51. Michelson, S. et al. Comparison of occurrence of antibodies to human cytomegalovirus as demonstrated by immunofluorescence and indirect hemagglutination techniques. J Clin Microbiol 1979 Jan; 9(1):149-51
52. Monif, R.G. et al. The correlation of maternal cytomegalovirus infection during varying - stages of gestation with neonatal involvement. J Pediatr 1972 Jan; 80(1):17-20
53. Montgomery, R. et al. Recovery of cytomegalovirus from the cervix in pregnancy. Pediatr--trica 1972 April; 49(4):524-531
54. Nelson, W. et al. Tratado de Pediatría. 7ed. --

- México México, Salvat, 1980. t.1. (pp. 811-814)
55. Pangalos, G.E. et al. The sabin feldman dye test. Trans Royal Soc Trop Med Hyg 1956 Nov; -- 50(6):583-6
56. Patrizy, G. et al. Human cytomegaloviruses: electron microscopy of a primary viral isolate. J Lab Clin Med 1965 May; 65(5):825-38
57. Plotkin, S.A. et al. Clinical trials of immunization with the Towne 125 strain of human cytomegalovirus. J Infect Dis 1976 Nov; -- 134(5):470-5
58. Restrepo, C. y C. Tejada. Toxoplasmosis congenita: estudio clínico patológico de los siete primeros casos observados en Guatemala. Desarrollado Revista del Colegio Médico - (Guatemala) 1963 Sep; 14(3):73-88
59. Reynolds, D.W. et al. Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. N Eng J Med 1973 Jul 5; 189(1):1-5
60. Reynolds, D.W. et al. Inapparent cytomegalovirus infection with elevated cord Ig M levels. N Eng J Med 1974 Feb 7; 290(6):291-6
61. Reynolds, D.W. et al. Antibody response to live virus vaccines in congenital and neonatal cytomegalovirus infections. J Pediatr 1978 May; 92(5):738-42
62. Reynolds, D.W. et al. Specific cell mediated immunity in children with congenital and neonatal cytomegalovirus infection and their mothers. J Infect Dis 1979 Oct; 140(4):493-9
63. Rifaat, M.A. Isolation of toxoplasma from human

- placent in Egypt. J Trop Med Hyg 1973 -- Oct; 76(10):255-6
64. Robbins, Stanley. Patología estructural y funcional México, interamericana, 1975. -- 1516p. (pp. 442-3)
  65. Robinson, Richard. Late cerebral relapse of -- congenital toxoplasmosis. Arch Dis Child 1980 Mar; 55(3):231-2
  66. Rodríguez B. Oscar. Toxoplasmosis y coriorretinitis en Jacaltenango. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1977. 48p.
  67. Rowe, W.P. et al. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from cultures of human adenoids. Proc Soc Exp Biol Med 1956 Jun; 92(2):418-24
  68. Salazar M. Mario R. Titulación de anticuerpos y toxoplasma y conducta durante el embarazo. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1981. 59p.
  69. Sarov, I. and I. Abady. The morphogenesis of -- human cytomegalovirus isolation and polypeptide characterization of cytomegalovirus and dense bodies. Virology 1975 Aug; 66(2):464-73
  70. Schmitz, H. et al. Solid phase enzyme immunoassay for immunoglobulin M antibodies to cytomegalovirus. J Clin Microbiol 1977 -- Jun; 5(6):629-34
  71. Schopfer, K. et al. Congenital cytomegalovirus

- infection in newborn infants of mothers -- infected before pregnancy. Arch Dis Child 1978 Jul; 53(7):536-9
72. Shoura, M. I. and T.A. Moray. Toxoplasmin skin test in Riyadh. J Trop Med 1973 Oct; -- 76(10):254
  73. Smith, K.O. and L.E. Rassmussen. Morphology of cytomegalovirus (Salivary gland virus). -- J Bacteriol 1963 Jun; 85(6):1319-25
  74. Stagno, S. et al. Congenital cytomegalovirus infection: consecutive occurrence due to viruses with similar antigenic composition. Pediatr 1973 Dec; 52(6):788-94
  75. Stagno, S. et al. Cervical cytomegalovirus excretion in pregnant women: suppression in early gestation. J Infect Dis 1975 May; 131(5):522-7
  76. Stagno, S. et al. Comparative serial and virologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and natively acquired cytomegalovirus infection. J Inf Dis 1975 Nov; -- 132(5):568-77
  77. Stagno, S. et al. Congenital cytomegalovirus infection: occurrence in an immune population. N Eng J Med 1977 Jun 2; 196(22):1254-8
  78. Stagno, Sergio. Congenital toxoplasmosis. Am J Dis Child 1980 Jul; 134(7):635-7
  79. Stagno, S. et al. Congenital cytomegalovirus infection. N Eng J Med 1982 April 22; 306(16):945-9
  80. Starr, S.E. et al. Impaired cellular immunity to

cytomegalovirus in congenitally infected children and their mothers. J Infect Dis 1979 Oct; 140(4):500-5

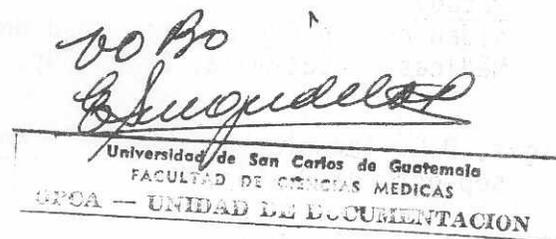
81. Thiermann, E. y A. Atias. Infección por toxoplasma gondii en Chile y estimación del riesgo de infección congénita. Rev Med Chile 1978 sep; 106(9):677-81
82. Thong, Y.H. and S.A. Hensen. Use of cryopreserved virus infected target cells in a lymphocytotoxicity 51 Cr release microassay for cell mediated immunity to cytomegalovirus. Infect Immun 1976 Feb; 13(2):643-5
83. Tocci, M.J. and S.C. Jeor. Suceptibility of lymphoblastoid cells to infection with human cytomegalovirus. Infect Immun 1976 Feb; 23(2):418-23
84. Valle L. Vinicio E. del. Prevalencia de toxoplasmosis asintomática en la mujer embarazada. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1982. 39p.
85. Vargas, D.L. Toxoplasmosis. Prensa Med Mex 1977 sep-oct, 42(9-10):372-8
86. Voller, A. et al. Microplate enzyme immunoassays for the immunodiagnosis of virus infections. J Gen Virol 1976 Oct; 33(1):165-77
87. Voller, A. et al. Enzyme immunoassays in diagnostic medicine. Bull WHO 1976; 53(1):55-65
88. Waner, J.L. and T.H. Weller. Analysis of antigenic diversity among human cytomegaloviruses by kinetic neutralization tests with hightitered rabbit antisera. Infect Immun 1978 Jul 21(1):151-7

Washington. National Communicable Disease Center - Standardized Diagnostic. Complement Fixation method and to micro test. 1968. (Publication No. 1228)

Weller, T.H. and J.B. Hanshaw. Virological and clinical observations of cytomegalic inclusion disease. N Eng J Med 1962 Jun 14; 266(24): 1233-1244

Weller, T.H. The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. N Eng J Med 1971 Jul 22; 285(4):203-14

Werner, Hans. Infección por toxoplasma y embarazo: Exámenes serológicos en embarazadas y recién nacidos. Rev Med Chile 1978 Dec; 106(12): 997-1000



DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS DE SALUD  
LABORATORIO INVESTIGACION  
INMUNO DIAGNOSTICO

Infección por Toxoplasma

DATOS DEL NIÑO

Ref. de \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_

Datos al nacer: Peso \_\_\_\_\_ lbs, Talla \_\_\_\_\_ cms APGAR \_\_\_\_\_

Síntomas y signos

- |                                       |  |   |
|---------------------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fiebre       | <input type="checkbox"/> Conjuntivitis   | <input type="checkbox"/> diarrea        |
| <input type="checkbox"/> Exantema     | <input type="checkbox"/> Neumonía        | <input type="checkbox"/> Microcefalia   |
| <input type="checkbox"/> rinitis      | <input type="checkbox"/> Calcificaciones | <input type="checkbox"/> Hidrocefalia   |
| <input type="checkbox"/> Faringitis   | <input type="checkbox"/> Coriorretinitis | <input type="checkbox"/> Microftalmia   |
| <input type="checkbox"/> Convulsiones | <input type="checkbox"/> Encefalitis     | <input type="checkbox"/> Retraso        |
| <input type="checkbox"/> Ictericia    | <input type="checkbox"/> Hepatomegalia   | <input type="checkbox"/> Esplenomegalia |
| <input type="checkbox"/> Otros.       | <input type="checkbox"/> Linfadenopatía  |   |

Principales resultados de laboratorio

Leucocitos \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup> Bilirrubina total \_\_\_\_\_ mg/dl Directa \_\_\_\_\_ mg/dl

VDRL/RPR \_\_\_\_\_ Coombs directo \_\_\_\_\_ Indirecto \_\_\_\_\_

LCR: \_\_\_\_\_

Seguimiento: \_\_\_\_\_

Tratamiento  ninguno  sí: \_\_\_\_\_

ANTICUERPOS TOXOPLASMA

DATOS DE LA MADRE

Ref. de \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Historia obstétrica: embarazos: \_\_\_\_\_, Abortos: \_\_\_\_\_  
Mortinatos \_\_\_\_\_ Vivos \_\_\_\_\_

Sistomatología durante el embarazo:

1er. Trimestre: \_\_\_\_\_

2do. Trimestre: \_\_\_\_\_

3er. Trimestre: \_\_\_\_\_

Principales resultados de laboratorio

Leucocitos \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup> Otros: \_\_\_\_\_

VDRL/RPR \_\_\_\_\_

Tratamiento: ninguno  sí: \_\_\_\_\_

Solicita el examen: Hospital \_\_\_\_\_  
Unidad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

ANTICUERPOS A TOXOPLASMA

DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS DE SALUD  
LABORATORIO INVESTIGACION  
INMUNO DIAGNOSTICO

Infeccción por Toxoplasma OCULAR

DATOS DEL PACIENTE R.M. \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Síntomas y signos

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Perturbaciones visuales        | <input type="checkbox"/> Escotomas                      |
| <input type="checkbox"/> Fiebre                         | <input type="checkbox"/> Necrosis retinia-<br>na        |
| <input type="checkbox"/> Adenopatía                     | <input type="checkbox"/> Coroiditis cen-<br>tral serosa |
| <input type="checkbox"/> Uveitis anterior               | <input type="checkbox"/> Reacción ciliar                |
| <input type="checkbox"/> Papila con foco exudati-<br>vo | <input type="checkbox"/> Neuritis óptica                |
| <input type="checkbox"/> Queratitis parenquimato-<br>sa | <input type="checkbox"/> Conjuntivitis                  |
| <input type="checkbox"/> Nistagmo                       | <input type="checkbox"/> Parálisis ocular               |
| <input type="checkbox"/> Miopía                         | <input type="checkbox"/> Anisocoria                     |
| <input type="checkbox"/> Periflebitis                   |   |

Antecedentes de comer carne mal cocida, \_\_\_\_\_

Conteo de blancos \_\_\_\_\_ Lifocitos \_\_\_\_\_

Histopatología \_\_\_\_\_

Anticuerpos Toxoplasma \_\_\_\_\_

INVESTIGACION : TOXOPLASMOSIS

FECHA: \_\_\_\_\_

NOMBRE DE LA MADRE: \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ AÑOS

MUESTRA: \_\_\_\_\_

HORA DE RECOLECCION DE MUESTRAS: \_\_\_\_\_

ENTREGADO POR: \_\_\_\_\_

RECIBIDO POR: \_\_\_\_\_

LABORATORIO

REGISTRO: \_\_\_\_\_

EXAMEN SOLICITADO: TOXOPLASMA

A) HEMAGLUTINACION INDIRECTA \_\_\_\_\_

B) INMUNOFUORESCENCIA \_\_\_\_\_

C) RAYOS X \_\_\_\_\_

D) OTROS: \_\_\_\_\_

FIRMA

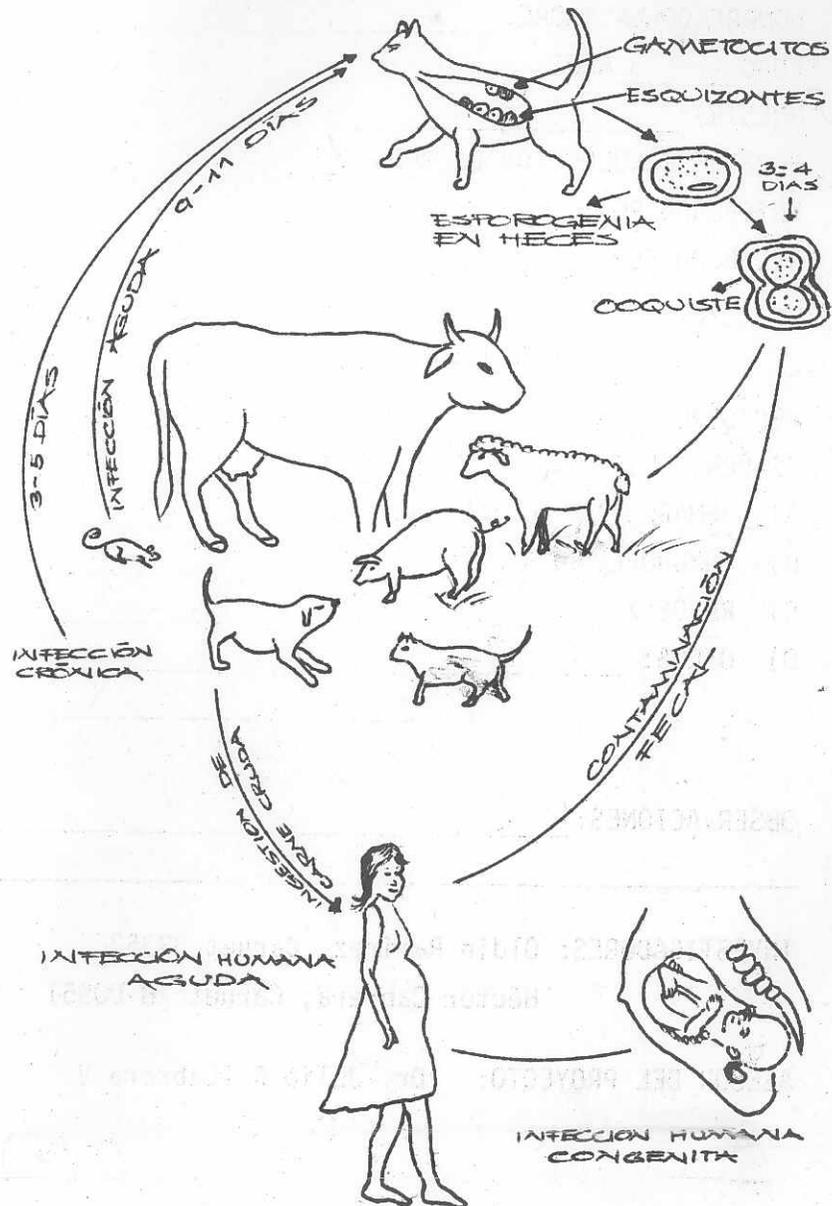
OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

INVESTIGADORES: Oldin Ramírez, Carnet 38352

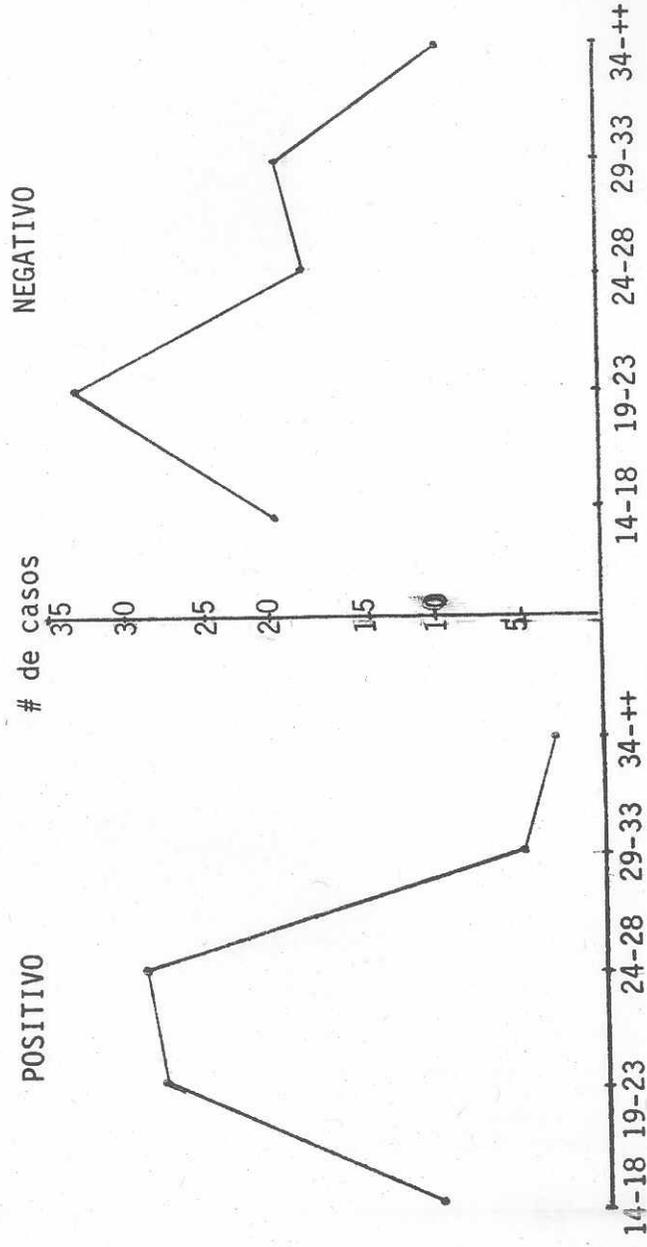
Héctor Cabrera, Carnet 78-00951

ASESOR DEL PROYECTO: Dr. Julio R. Cabrera V.

CICLO DE TOXOPLASMA GONDII EN GATOS (20)



EDAD MATERNA / DETECCIÓN DE ANTICUERPOS A TOXOPLASMA  
1979-1984



EDAD MATERNA EN AÑOS

Fuente: Hospital General San Juan de Dios.  
Dirección General de Servicios de Salud. Guatemala.

81  
DIRECCION GENERAL DE INVESTIGACIONES Y ESTADISTICA  
ENCUESTA DE PREVALENCIA DE ENFERMEDADES EN GUATEMALA  
ESTADISTICA DE ENFERMEDADES EN GUATEMALA

14-18 18-23 23-28 28-33 33-38 38-43 43-48 48-53 53-58 58-63 63-68 68-73 73-78 78-83 83-88 88-93 93-98 98-103 103-108



ENCUESTA DE PREVALENCIA DE ENFERMEDADES EN GUATEMALA  
ESTADISTICA DE ENFERMEDADES EN GUATEMALA

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS  
DE LA SALUD  
(CICS)

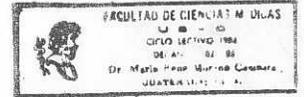
CONFORME: [Signature]  
Dr. Julio R. Cabrera V.  
ASESOR.

SATISFECHO: [Signature]  
Dr. Oscar E. Morales E.  
REVISOR.  
BOLETIN N.º 3622

APROBADO: [Signature]  
DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE: [Signature]  
Dr. Mario René Moreno Cámara  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
S.A.C.

Guatemala, 18 de Mayo de 1984 -



Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).