

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION
POR CITOMEGALOVIRUS;**
en el Departamento de San Marcos

FRANCISCO RAUL FERNANDEZ ENRIQUEZ

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 1984

INDICE

Pág.

I. INTRODUCCION.....	1
II. DEFINICION Y ANALISIS	2
III. JUSTIFICACION	3
IV. OBJETIVOS	5
V. ANTECEDENTES.....	6
VI. MATERIAL Y METODOS	19
VII. TRATAMIENTO ESTADISTICO	23
VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	23
IX. RESULTADOS.....	23
X. DISCUSION	36
XI. CONCLUSIONES	39
XII. RECOMENDACIONES.....	39
XIII. RESUMEN	40
XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41
XV. ANEXOS.....	55

I. INTRODUCCION

La infección por Citomegalovirus Humano (CMVH) es de distribución ubicua; sus manifestaciones varían desde una infección asintomática, hasta una infección generalizada, produciendo hepatoesplenomegalia, neumonitis, miocarditis y glomerulonefritis (5, 24, 27, 34, 45, 104).

La tasa de infección citomegálica está determinada por factores ambientales como el nivel de higiene, hacinamiento y la situación socio-económica de la población. Asimismo, la edad y el estado inmunológico del individuo al momento de la infección, juegan un papel determinante en sus resultados (5, 46, 61).

Es el neonato el que presenta signos y síntomas más graves, especialmente después de una infección congénita, que puede afectar principalmente el Sistema Nervioso Central (SNC), hígado, bazo, producir letargia, convulsiones, ictericia, púrpura, calcificaciones intracraneales, microcefalia, hidrocefalia y coriorretinitis (8, 23, 27, 67).

Es importante hacer notar que los pacientes que se encuentran inmunodeprimidos, como el caso de los desnutridos, o inmunosuprimidos, como los recipiendarios de transplantes, desarrollan infección activa por CMV con suma facilidad, que los puede llevar a la muerte (3, 71, 81, 83, 95, 107, 120).

El presente estudio se realizó para establecer el patrón epidemiológico de las infecciones congénita y post-natal por CMVH, en la población de la cabecera municipal del departamento de San Marcos, que se encuentra a 251 Kms. al oeste de la ciudad capital de Guatemala.

III. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La cabecera municipal se encuentra en el antiplano guatemalteco, a 2,480 m. sobre el nivel del mar, con un clima predominantemente frío durante las dos estaciones del año. La población departamental estimada para marzo de 1983 fue de 500,118 habitantes. EL sexo masculino representa el 50.86 o/o y la población menor de 14 años es el 47.77 o/o de la población. La población urbana del departamento es únicamente el 4.23 o/o del total y su población económicamente activa la conforma sólo el 27.32 o/o.¹ El grupo étnico indígena predominante es Man, que conforma el 48.46 o/o de la población del departamento.²

El presente estudio se dividió en dos partes; la primera estuvo encaminada a determinar la incidencia de infección citomegálica congénita. Para ellos, se determinó la excreción urinaria temprana del virus en orina de 82 recién nacidos (RN). Con el objeto de relacionar la tasa de infección congénita con el nivel de seropositividad materna, se determinó anticuerpos plasmáticos específicos contra el citomegalovirus en 67 madres.

En la segunda parte del estudio, encaminada a determinar el patrón de adquisición de la infección citomegálica en la etapa post-natal, se determinó anticuerpos plasmáticos específicos contra el virus en 84 niños menores de 13 años.

Se estudió un total de 233 pacientes, de estos el 63.65 o/o son de área urbana y el 36.35 o/o son de área rural. Todos fueron evaluados durante un período de seis meses en voluntarios.

1. Según IV Censo Nacional de Habitación y IX de Población. Marzo de 1981. Dirección General de Estadística. Ministerio de Economía. San Marcos.
2. I.N.M.O. Realidad Monográfica y Educativa del Departamento de San Marcos. Editorial Aquí San Marcos, 1979 (pp. 204-214).

III. JUSTIFICACION

Los estudios sobre infecciones virales en Guatemala son escasos, por lo que se desconoce la epidemiología de la mayoría de ellas. Este estudio contribuye dando un patrón epidemiológico de infección citomegálica congénita, y temprana post-natal en un segmento de la población rural guatemalteca.

Pineda en 1969, realizó una revisión de 6,875 reportes citopatológicos del Hospital Roosevelt, encontrando el 0.12 o/o de infección citomegálica, como algo curioso, no encontró reportes de ésta infección en adultos (75). Diez años más tarde, Ríos no encontró ningún caso positivo al estudiar el sedimento urinario de un grupo de RN prematuros y niños menores de un año del departamento del mismo hospital (84). En este estudio se usó la técnica de citología exfoliativa que, como se verá más adelante es poco sensible e inespecífica (21, 34, 102).

Vargas en 1976, presentó un caso clínico de un niño de 8 días de edad que consultó al Hospital General San Juan de Dios, presentando ictericia. Al examen físico se encontró hepatomegalia, coriorretinitis y pruebas hepáticas anormales, en aquella oportunidad se hizo diagnóstico de cuerpos de inclusión citomegálica en el sedimento urinario, por medio de Papanicolau (110).

En 1977 Cruz y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo en la población de Santa María Cauqué, del departamento de Sacatepéquez, en el que se determinó por medio del aislamiento del virus a partir de muestras de orina, que casi un 25 o/o de los niños de esta población se infectan en el momento del nacimiento, y un 15 o/o adicional adquiere el virus a muy temprana edad (23).

Es de suma importancia determinar el papel que los citomegalovirus juegan en la patología perinatal de la población del área rural de Guatemala, en donde un alto porcentaje de niños nacen con peso deficiente (<2,500 g), y la tasa de mortalidad infantil es elevada (61).

Existe evidencia que demuestra claramente que la infección citomegálica congénita puede manifestarse como bajo peso al nacer e inducir deficiencias en el sistema inmunológico del hospedero (11, 23, 34, 45, 46, 56, 57, 61, 120, 123), ambos factores son determinantes e importantes en la supervivencia del individuo durante su primer año. Además, es importante conocer a que edad se adquieren los citomegalovirus por la población joven (<13 años), no sólo por los síntomas que la infección pueda inducir sino también por sus características inmunosupresoras.

IV. OBJETIVOS

A) GENERALES

1. Aportar conocimientos sobre la epidemiología de infecciones virales en la población guatemalteca.
2. Determinar el papel de CMV como agente patógeno en los recién nacidos de esta población.

B) ESPECIFICOS

1. Determinar la frecuencia de infección citomegálica congénita en la población de San Marcos.
2. Determinar las características clínicas de los casos de infección congénita, si los hubiere.
3. Determinar la edad de adquisición de infección citomegálica en los niños menores de 13 años.

V. ANTECEDENTES

LOS CITOMEGALOVIRUS

A) Historia

Los primeros reportes de esta patología datan de principios de este siglo, por Ribbert en 1904, quien observó citomegalia en los riñones de mortinatos y en las parótidas de dos niños en 1881. En esa época no fue posible identificar el agente causal por lo que se atribuyó la patología encontrada a agentes como *Treponema pallidum*, *Coccidia* y *Sporospa*.³

Goodpasture y Talbot al hacer ver que las estructuras llamadas protozoides eran realmente células modificadas del hospedero y su similitud a los corpúsculos intranucleares de la varicela, descrito por Tyzzer y propusieron el término "citomegalia" en 1921 (42).

En 1925 Von Glahn y Pappenheimer presentaron el primer caso en un paciente adulto (113). Farber y Wolbach, en 1934 observaron que las células agrandadas siempre estaban asociadas con células epiteliales e hicieron notar la similitud de estas con las inclusiones que se encontraban en pacientes sufriendo de ciertas enfermedades virales (32). En 1947 Cappel y McFarland concluyeron que las lesiones observadas en los pacientes eran debidas a infección generalizada por virus de glándulas salivales en humanos (17).

En 1950 Wyatt y colaboradores establecieron que la infección se podía adquirir en forma congénita (121), y en 1956 Smith logró por medio de cultivos, aislar el virus humano, a partir de glándulas salivales y de riñón de niño (98). Rowe y colaboradores en 1956 demostraron que no todas las infecciones eran fatales (85). Weller y colaboradores propusieron el nombre de Citomegalovirus en 1960 (114).

En la actualidad se ha aislado el virus en ratones, cobayos, monos africanos, cerdos, ratas, caballos (10, 34, 102).

B) Patogenia

Los Citomegalovirus que incluye varias cepas antigénicamente relacionadas son considerados un género separado dentro de la familia *Herspesviridae*. En el centro del virión se encuentra ácido desoxirribonucleico (ADN), la cápside viral es un icosaedro de 100 a 110 nm de diámetro, con 162 capsómeros, rodeados por dos cubiertas (24, 34, 46, 54, 117).

Los citomegalovirus in-vitro causan efecto citopático, principalmente en fibroblastos, aunque los virus también se replican en células epiteliales de tiroides, fluído amniótico, amnio, así como en las células linfoides. In-vivo se observa citomegalia en células epiteliales (25, 34, 34, 54, 92, 102).

C) Transmisibilidad

Su forma de transmisión es amplia: se ha aislado el virus de orina (1, 23, 27, 56), saliva (24, 34, 85), leche (41, 51), secreciones vaginales (8, 43, 60, 62) y semen (58), lo cual sugiere que la infección puede adquirirse por transmisión sexual (24, 40, 59, 64, 102); de lágrimas (10, 66, 102), plasma y elementos de la sangre (67); las células linfoides se infectan y pueden ser el sitio de infección latente (95, 102, 103). Se ha reportado mononucleosis post transfusional a CMVH (14, 38, 73, 80, 94, 104, 106) y faringe (31, 69).

La infección por CMV puede adquirirse en cualquier etapa de la vida: intrauterina, en el momento del nacimiento, infancia, niñez y edad adulta (5, 34, 45, 102). La patología que resulta de esta infección varía desde una infección asintomática, hasta la enfermedad diseminada fatal (8, 24, 46, 61).

3. Dudgeon, A.J. and Hanshaw, B.J. congenital cytomegalovirus. In: *Viral disease of the fetus and newborn*. W.B. Saunders Company. London, 1978, 356 p. (pp. 97-152).

La magnitud de la infección citomegálica depende de varios factores, entre los que se pueden mencionar: mecanismos de defensa del individuo, estado nutricional, período de gestación del feto y cambios fisiológicos que se efectúan en la mujer embarazada, particularmente en el primer trimestre (5, 23, 34, 45, 46, 61, 102, 104, 109).

D) Infección Congénita

En términos de infección congénita, el tiempo del embarazo cuando sucede la viremia determina el daño al feto; las secuelas encontradas pueden ser: bajo peso al nacer, visceromegalia, púrpura trombocitopénica, cambios óseos similares a los que produce la rubéola congénita, sordera, diabetes, deficiencias del músculo diaframático (8, 44, 45, 117) y cardiopatías (27). Los pacientes congénitamente infectados excretan el virus en la orina en las primeras 48 horas de vida extrauterina y por tiempo prolongado (5, 24, 91, 102).

La infección primaria en la mujer embarazada no es un requisito para la infección congénita. Se ha determinado, por el análisis del ADN viral, que hermanos producto de embarazos consecutivos sufrieron infección congénita con cepas idénticas de CMV (101).

En 1971 Hayes y Gibas, reportaron que los CMV pueden infectar la placenta sin alcanzar al feto (48); también se reportó la infección congénita de un solo gemelo disigótico (96), hechos que sugieren que existen varios factores implicados en la patogénesis de la infección congénita.

E) Epidemiología

La situación socio-económica de un país juega un papel determinante en la salud y de la misma forma, en los factores epidemiológicos de la infección citomegálica. Así, las tasas de infección congénita varían entre el 0.3 y 4.3 o/o en diferentes poblaciones. Un hallazgo uniforme es que sólo un porcentaje muy pequeño presenta manifestaciones clínicas de la infección (11, 27, 34, 56, 91, 101, 117).

Alford y colaboradores en 1977 estudiaron una población estadounidense de situación socio-económica baja, encontrando que las madres tenían un 82 o/o de seropositividad para CMV y que los niños un 3.4 o/o de infección congénita (5). Adler en 1984 estudió un grupo de niños hospitalizados, encontró el 1.6 o/o de infección congénita a CMV (1).

En 1978 Schopfer y colaboradores encontraron el 1.4 o/o de infección congénita a CMV en una población africana, por lo que sugieren los autores que la presencia de anticuerpos maternos no protege al feto de la infección intrauterina. Es por eso que puede cuestionarse el valor de la vacuna viva de CMVH para prevenir la infección prenatal (91).

En el Canadá, Larke y colaboradores en 1980 determinaron una incidencia de 0.4 o/o de infección congénita. Las madres de los niños seropositivos fueron predominantemente más jóvenes; entre esas madres se encontraban mujeres primíparas de bajo estado económico y educacional (59).

Leinnikki y colaboradores en 1978 encontraron el 2 o/o de infección intrauterina en Finlandia, y el 30 o/o de infección perinatal. Entre 6 y 12 meses después se encontró el 100 o/o de seropositividad para CMV en estos niños. Tres de ellos nacieron por cesárea, y presentaron infección perinatal, sin haber tenido contacto con el canal del parto, y sin ruptura de membranas. No se encontró relación significativa entre los anticuerpos de la madre con la infección intra-uterina. Se encontró el 73 o/o de seropositividad de CMV en las madres, esto aumentó a 82 o/o de 6 a 12 meses después del parto (60).

La infección natal es más frecuente en niños producto de madres que expulsan el CMV en las secreciones cervicales y la orina, encontrando un intervalo de infección perinatal entre el 3 y 28 o/o (59).

Los estudios de Adler y colaboradores sobre excreción viral en niños y enfermeras sugieren que la transmisión se efectúa por contacto indirecto; y que el personal de enfermería juega un papel importante (1, 29, 100). Smith y colaboradores en 1984, encontraron

una excreción de CMV de 0.2 a 2.3 o/o en un grupo de infantes con infección congénita, cifra que aumenta hasta un 13 o/o en los pacientes que se encuentran en la unidad de tratamiento intensivo (1, 29, 100).

Estos pacientes mejoraron su cuadro clínico cuando se les administró suero hiper inmune contra CMV (20, 99).

Kumar y colaboradores en 1984 estudiaron durante un año un grupo de niños con infección congénita, evaluando audiometría, respuesta neurológica, conocimiento, habla, lenguaje y conducta. Se encontró que cuatro de cuarenta y ocho niños tenían anormalidades en la audición, aquí se incluyó a un niño con destrucción severa unilateral sensorioneuronal. Ningún niño presentó destrucción funcional significativa del oído, y no se encontró ningún problema en las otras variables (57). Los niños prematuros que adquieren la infección citomegálica tiempo después del nacimiento, presentan un síndrome característico de hepatoesplenomegalia, insuficiencia respiratoria y un color gris peculiar (11).

Por medio de estudios serológicos se ha logrado determinar que la infección post natal a CMV es más frecuente de los cinco meses a los dos años de vida (5, 46, 118). Dependiendo de la situación socio-económica y cultural del individuo (61).

Varios estudios llevados a cabo en poblaciones de recién nacidos prematuros revelan que la transfusión de sangre y la ausencia de anticuerpos en los infantes son factores de riesgo importantes para la adquisición de CMVH (11, 123). El riesgo de mortalidad se eleva cuando los infantes seronegativos pesan menos de 1,500 g (2, 14, 73, 80, 106).

Otro vehículo importante de CMVH parece ser la leche humana (34, 101), el tratamiento adecuado tanto de leche como de sangre transfundida pueden disminuir el riesgo de infección citomegálica en el infante prematuro (41, 51, 91).

Como ya se mencionó la situación socio-económica es un factor importante en la adquisición de los citomegalovirus por el individuo

(5, 16, 43, 55, 60, 65, 70, 89, 101, 105, 115, 116, 118). Sin embargo, existen diferencias en las tasas de seropositividad dentro de un grupo poblacional; esto puede relacionarse con la ocupación, además de la edad (1, 29, 100).

Wentworth y colaboradores realizaron un estudio en niños de ambos sexos encontrando una prevalencia mayor de infección citomegálica en el sexo femenino (118).

Krech y colaboradores realizaron en 1973 un estudio comparativo en diferentes partes del mundo, tanto en áreas industrializadas como en vías de desarrollo, encontrándose que el clima no es un factor importante para el desarrollo del virus. La incidencia de circulación del virus confirma la situación socio-económica, encontrándose un intervalo del 40 o/o en países industrializados, hasta un 100 o/o en los países en vías de desarrollo (55).

Epidemiología Molecular: los problemas epidemiológicos de CMVH pueden ser resueltos por medio de mapeo del genoma viral. Existe un alto grado de variabilidad genética entre los CMVH aislados de individuos no relacionados, en contraste con la homología genética observada en los CMV (57, 99).

F) Inmunosupresión

Los CMV han sido asociados a la morbi-mortalidad significativa en recipiendarios de trasplantes, siendo usual que se produzca neumonía meses después de los trasplantes. Las reactivaciones de infecciones latentes de los virus Herpes Simplex (VHS), Virus Varicela Zoster (VVZ), y CMV están asociados a la inmunosupresión de los pacientes (74, 90, 120). El 15 o/o de los pacientes con trasplante renal desarrollan hepatitis, observando valores elevados de bilirrubinas meses después (87). Los CMV han sido implicados en una gran variedad de patologías, que van desde enfermedades malignas, hematológicas, tumores sólidos (3, 35), hasta enfermedades no malignas como inmunodeficiencia primaria (107) y distintas formas de retinitis, que se presentan particularmente en pacientes inmunodeprimidos (10, 38, 72).

Siegmán y colaboradores reportaron un caso de encefalitis a CMV agregado a los cinco casos ya existentes en la literatura mundial; la edad de todos los pacientes estaba comprendida entre los 20 y los 52 años. La sintomatología de la conciencia, sintomatología neurológica focal, pleocitosis en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR), Electrocardiograma (ECG) anormal, el paciente cursa en coma toda la enfermedad (97). Hoy en día se ha experimentado el uso de ultrasonido para detectar lesiones cerebrales en feto y RN pero el método parece ser poco prometedor (15).

Klemola sugirió que el síndrome de Guillan Barre es causado por CMV, ya que encontró en los pacientes con este síndrome viremia y viruria severas a CMV.⁴

Otras patologías asociadas a CMV son la: retinitis (38, 66, 72), esofagitis severa (111), acrodermatitis papulosa (síndrome Gionotti-crosti) (12) enteritis ganglionar entre los cuales hay tres casos descritos de enfermedad de Hirschsprung (25). Los pacientes con infección activa por citomegalovirus sufren de defectos de inmunidad, principalmente dependiente de linfocitos provenientes del timo (47). Este defecto es principalmente importante en el desarrollo de infección congénita (81, 83, 95, 107), además se observa defecto en la producción del Interferon (81) y en la Fijación del Complemento (7).

G) Diagnóstico de Citomegalovirus

Este diagnóstico puede realizarse por tres métodos:

- 1— Aislamiento del virus.
- 2— Citología exfoliativa e histopatología.
- 3— Pruebas serológicas.

1— Aislamiento del virus: es el método más específico para el diagnóstico de infección citomegálica. Para este propósito se utilizan

fibroblastos homólogos de una variedad de fuentes que incluyen: piel, músculo, pulmón y amígdala (82, 92, 102, 108).

Los CMV pueden aislarse de varios fluidos corporales como orina, saliva, semen, lágrimas, leche, excreciones vaginales y cervicales, plasma y elementos de la sangre (34, 102).

Para el aislamiento de los CMVH y el reconocimiento del efecto citopático (ECP); que inducen los tubos de histocultivos inoculados en especímenes clínicos deben mantenerse en buenas condiciones por un mínimo de cuatro a seis semanas. Esto puede lograrse más fácilmente con el uso de monocapas de bajos pasajes (92, 102). Cuando la toxicidad de algunos especímenes daña las monocapas, una nueva suspensión de fibroblastos puede ser agregada para reparar el cultivo de tejidos (21, 98). Los cultivos inoculados con especímenes clínicos son examinados una a dos veces por semana, para detectar el apareamiento del ECP, este se puede desarrollar desde un día hasta 3 a 4 semanas después de inoculación (34, 102) —Anexo 6—.

Antes que la citopatología sea evidente al microscopio de luz, es posible identificar las células infectadas por CMV por medio de la técnica de inmunoperoxidasa e inmunofluorescencia (102).

2— Citología exfoliativa e histopatología: con las técnicas citológicas ordinarias se obtiene sensibilidad de un 50 o/o aproximadamente, cuando se comparan con aislamiento viral. La presencia de células de diagnóstico en el sedimento urinario no es patognomónico de CMV, ya que una variedad de infecciones virales también producen inclusiones intranucleares que pueden confundir la interpretación de la citología urinaria (102). Las células diagnósticas pueden ser encontradas en frotis de secreción traqueal, o en tejidos de biopsia y necropsia (82).

A pesar de la alta prevalencia de infección a CMV del tracto genital femenino los reportes de estas células en el Papanicolau, o en biopsia endocervical o endometrial, son raros (102).

El microscopio electrónico es una técnica que por sí sola es de poco valor para establecer un diagnóstico definitivo de la infección a

4. Cruz, J.R. Los Citomegalovirus. Revista del Colegio Médico de Guatemala, 1980, Dic.; 30(2):90-103.

continúa siendo el mejor método para detectar infección intrauterina (21, 92, 98).

H) Diagnóstico Diferencial

La infección congénita citomegálica debe ser distinguida de una larga lista de enfermedades que son capaces de producir sintomatología similar. El pronto diagnóstico redonda en beneficio del paciente, para poder iniciar su tratamiento lo más pronto posible. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con: Toxoplasmosis, Síndrome de Rubeola Congénita, Eristoblastosis Fetal, Sepsis Neonatal y Sífilis Congénita (34, 56, 79, 117).

I) Tratamiento — Farmacológico 1:

A pesar de los adelantos de la farmacología y de los múltiples estudios clínicos para modificar el proceso infeccioso activo de CMVH, no existe un tratamiento adecuado contra la infección. Entre las sustancias que se han usado para este propósito puede mencionarse Corticosteroides, Deoxuridina, Floxuridina, Arabinósida de Citocina, Arabinósida de Adenina y Aciclovir (34, 44, 45, 56, 124). Estos han dado resultados clínicos variables por lo que su valor pronóstico es relativo. El uso del Aciclovir en pacientes prematuros es capaz de inhibir el crecimiento del CMVH, pero desafortunadamente, los efectos indeseables fueron múltiples (leucopenia, aumento de las transaminasas, aumento de las bilirrubinas, cambios en la función de los aminoácidos y lípidos) (124).

El tratamiento recomendado según Murray en los casos de adultos con retinitis que presentan manifestaciones clínicas de una infección viral diseminada, es enucleación. En el caso que el paciente se encuentre en fase inmunosupresora hay que disminuir la dosis de esteroides, o discontinuar la inmunosupresión y la quimioterapia antiviral, con lo que se ha detenido en cierta forma la diseminación de la enfermedad (66).

Se han realizado pruebas de tratamiento con Gamaglobulina e

Interferón (20, 75) en pacientes sintomáticos, sin embargo estos resultados no han sido concluyentes. El Interferón de leucocitos aplicado a pacientes de trasplante renal, produjo un retraso en la excreción del virus, y redujo la incidencia de viremia (34). En ratones de laboratorio la profilaxis específica con pequeñas dosis de Interferón en infección natal, detiene y retrasa el crecimiento viral (44).

2. Vacunación:

Se han desarrollado varias vacunas, en los últimos 10 años, pero su uso es aún controversial. Carney y colaboradores observaron una respuesta de las células "T" de 12 a 16 semanas post vacunación, además notaron ausencia de viruria (18). Fleisher y colaboradores encontraron una buena respuesta humoral y celular con vacuna viva atenuada por vía subcutánea, 12 semanas después, se encontró además menos reacción local que con las preparaciones originales (36).

Hamilton reportó una posibilidad muy remota de oncogénesis secundaria a la vacuna (44).

Neff reporta entre las complicaciones post vacuna: fatiga, mialgia, calosfríos, dolor de cabeza. Este autor justifica el uso de la vacuna para proteger del daño al feto en el SNC, así como proteger a los pacientes receptores de trasplantes post transfuncional (68).

Plotkin y colaboradores encontraron que la vacuna con cepa activa por vía subcutánea, produce anticuerpos sin excretar al virus (76), y por vía nasal no es apropiada para inducir una respuesta sérica (77).

Recientemente Plotkin y colaboradores estudiaron la respuesta de los pacientes recipiendarios de trasplantes que son seronegativos. Estos pacientes excretaron el virus pero no desarrollaron ninguna complicación (78). El valor de la vacuna contra CMVH en la prevención de infección congénita es debatible. Como se mencionó anteriormente la infección primaria en las madres no es un requisito indispensable para que el virus alcance el feto.

J) Oncogénesis

Los Citomegalovirus también han sido asociados a procesos oncogénicos (3, 35), ambos factores, la inmunosupresión y el potencial oncogénico pueden ser de mucha importancia para el desarrollo de síndrome de Inmunodeficiencia adquirido (AIDS), enfermedad que aflige a hombres homosexuales (40, 64) encontrando el 15 o/o de anticuerpos contra CMV en el líquido seminal (40).

Hoy en día AIDS se ha asociado a problemas post transfusionales en niños (94), se ha logrado identificar el efecto de los CMVH en los cromosomas, observando que produce anormalidades de distribución particularmente el cromosoma No. 2 (88), hecho que no se puede asociar con malformaciones congénitas porque existen muchos factores más que evaluar (119).

Se ha observado que los CMV cuando pierden sus propiedades morfológicas no pierden su capacidad de infectar (39).

VI. MATERIAL Y METODOS

A los recién nacidos se le realizó un examen físico que incluyó peso, talla y circunferencia cefálica. Además, se calculó la edad gestacional por el método de Dubowitz, simplificado y adaptado por Capurro y Shwartz.⁵ —Anexo No. 1—.

A las madres de los RN se les indagó antecedentes del embarazo y parto, y sus características clínicas. Las características clínicas del RN se relacionaron con el aislamiento del virus y con los hallazgos clínicos. —Anexo No. 2—.

Para el diagnóstico de infección congénita; las muestras de orina no contaminadas, se almacenaron a 4°C por una semana (5, 34). Los plasmas para la determinación de anticuerpos fueron almacenados a -20°C por tiempo similar. Todas las muestras fueron trasladadas en hielo a los laboratorios del INCAP en donde se realizaron los análisis correspondientes.

A los niños menores de 13 años se les indagó sexo, raza, antecedentes familiares y se realizó un examen físico completo. —Anexo No. 3—.

Los especímenes de orina fueron inoculados en cultivos de fibroblastos para el aislamiento del virus (92) —Anexo No. 5—, mientras los plasmas se analizaron por la técnica de hemaglutinación indirecta (37, 122). Técnicas de laboratorio. —Anexo No. 10—.

A) MATERIAL PARA CULTIVOS CELULARES

1. Muestras de orina.

5. Método cuantitativo para determinar la edad gestacional de recién nacido de Dubowitz, simplificado y adaptado por Capurro y Shwartz del C.L.D.P.D.H. U.S.A.C. Facultad de Ciencias Médicas, Fase III, Programa de Atención Materno Infantil, Guatemala 1981 (documento 8/81), mimeografiado, reproducido con fines docentes.

2. Fibroblastos de músculo (MRHF).

B) METODOS

1. Recolección de orina.

- Se colectó un total de 82 muestras de orina a igual número de RN.
- Asepsia y antisepsia en la región perineal del RN con agua y jabón.
- Secar perfectamente el área con apósitos estériles.
- Extraer la bolsa colectora de orina de su envoltorio y remover el papel protector de la parte adherente.
- Colocar la bolsa de tal manera que el meato urinario en las niñas quede exactamente en la abertura de la bolsa, y en los niños que penetre el pene.
- Realizar un control estricto de la micción más o menos cada hora. Si al cabo de cuatro horas el paciente no ha orinado cambiar la bolsa con la técnica antes descrita.
- Se vacía la orina de las bolsas por medio de pipetas para depositarla en un tubo de centrifuga.
- Centrifugar las muestras a 4.400 rpm por 20 minutos.
- Transvasar el sobrenadante a tubos plásticos de 12 x 75 mm, agregándoles 0.5 ml de solución penicilina-streptomina.
- Incubar las muestras a 4°C por un espacio no mayor de una semana. Trasladar en hielo a los laboratorios del INCAP para realizar las determinaciones.

- k) Los cultivos fueron observados todos los días por un espacio máximo de seis semanas, anotando los resultados en la hoja de laboratorio correspondiente. —Anexo No. 4—.

C) MATERIAL PARA METODO SEROLOGICO

- Sangre de las madres y de los niños para la obtención de plasma.
- Heparina U.S.P.
- Suero normal de conejo.
- Antígeno (Cepa AD-169).
- Suero control.

D) METODOS

- A las madres de los RN se les tomó 5 ml, la que fue heparinizada, para posteriormente centrifugarla, separarle el plasma y congelarla a -20°C hasta completar todas las muestras y realizar los análisis correspondientes.
- Se realizó un anamnesis a las madres de los antecedentes obstétricos y del parto, se averiguó la edad y se realizó un examen físico para detectar alguna patología, relacionada con problemas obstétricos.
- Para la segunda fase del estudio que se realizó en niños menores de 13 años, se tomó una muestra de sangre venosa de 5 ml de la misma forma que a las madres de los RN. Estas muestras se les tomó tanto a los pacientes hospitalizados como a los que asistieron por primera vez a consulta externa.
- A dichos pacientes se les realizó un examen físico completo, se

averiguó la edad, el sexo, los antecedentes familiares, y se determinó si existía alguna patología.

5. Se realizó la separación de los plasmas para envasarlos y trasladarlos en hieleras a los laboratorios del INCAP.

Se congelaron los plasmas de las madres y de los niños, a una temperatura de -20°C , hasta completar el total de las muestras y hacer la determinación de anticuerpos contra CMV. Se tomó como positiva una dilución igual o mayor de 1:8.

VII. TRATAMIENTO ESTADISTICO

El análisis de los datos se realizó por medio de relaciones, aplicando para este propósito la prueba del Ji Cuadrado (19, 22, 26, 33). En un caso que no fue posible aplicar esta prueba por las características de la muestra se realizó una prueba Binomial por vía de "Z" (63).

Entre los análisis estadísticos se practicaron porcentajes, y la presentación de una gráfica de barras verticales.

VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Muestra de pacientes voluntarios; es por esto que no se tomó el 100 o/o de la población que asistió al hospital durante el período estudiado.
2. Información subjetiva de los pacientes; esta información fue tabulada al recopilar los antecedentes.
3. Problemas técnicos de laboratorio; no fue posible identificar el virus causante de los tres casos de infección congénita a causa de problemas en el congelamiento para preservación de las muestras.

IX. RESULTADOS

A) INFECCION CONGENITA

Se estudiaron 82 niños que constituyeron el 19 o/o del total de partos, que ocurrieron durante un período de 6 meses. Las características de estos pacientes se pueden observar en los Cuadros 1 y 2.

Cuadro No. 1

CARACTERISTICAS DE LOS RN			
VARIABLES	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE	TOTAL DE CASOS
EDAD GESTACIONAL			
Prematuro <38 semanas	8	9.8	82
a Término 38-40 semanas	68	82.9	
Post maduros >41 semanas	6	7.3	
GRUPO ETNICO			
Ladino	37	45.1	82
Indígena	45	54.9	
SEXO			
Masculino	37	45.1	82
Femenino	45	54.9	

Características de los recién nacidos del estudio; Hospital Nacional-Regional de San Marcos, febrero a julio de 1983.

Cuadro No. 2

EXAMEN FISICO			
VARIABLES	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE	TOTAL DE CASOS
CIRCUNFERENCIA CEFALICA			
Microcefalia <33.5 cm	22	26.8	82
Normocefalia 33.5-36.5 cm	59	71.9	
Macrocefalia >36.5 cm	1	1.3	
PESO AL NACIMIENTO			
≥2,500 g	74	90.2	82
<2,500 g	8	9.8	
TALLA			
<47 cm	19	23.2	82
≥47-51 cm	63	76.8	

Examen físico de los recién nacidos del estudio; Hospital Nacional-Regional de San Marcos, febrero a julio de 1983.

El 58.5 o/o (48 casos) de los niños presentaron algún tipo de patología, las cuales fueron: peso y talla bajos, la talla con un intervalo entre 41 y 46 cm y peso entre 1.5 y 2.4 g Microcefalia entre 33 y 33.5 cm, visceromegalia y un caso con múltiples anomalías congénitas. En estos pacientes se observó que el 37.5 o/o (18 casos) presentaron un solo problema mientras que el 62.5 o/o (30 casos) presentaron más de uno.

En los cultivos celulares se logró aislar tres virus (3.6 o/o) que por las características del ECP inducido puede ser algún miembro de la familia Herpes viridae.

B) SEROEPIDEMIOLOGIA

1. Madres:

Se estudió el 16.4 o/o de las madres de los RN ocurridos en el Hospital de la cabecera departamental durante un período de 6 meses, encontrándose que el 79.1 o/o (53 casos) presentaron anticuerpos contra CMVH. No se encontró relación entre edad y tasa de seropositividad ($p > 0.05$, Cuadro No. 3).

Cuando se analizó si la seropositividad se relaciona con los antecedentes obstétricos, se encontró que la paridad juega un papel importante con la edad; hay un mayor índice de seropositividad en las madres primigestas menores de 25 años. Este hecho se invierte en las madres multiparas mayores de 25 años ($P < 0.05$, Cuadro No. 4).

Se investigan los antecedentes patológicos del embarazo, refiriendo las pacientes problemas tales como: infecciones respiratorias superiores, amenaza de aborto, diarrea, fiebre, decaimiento, pérdida de peso y del apetito. Estas variables se relacionaron con la seropositividad para CMVH, encontrándose que no existe relación ($P > 0.05$, ver Cuadro No. 5).

Se evaluaron los antecedentes patológicos del parto, encontrando patología como: trabajo de parto prolongado, ruptura prematura de membranas, retención de placenta y trabajo de parto irregular. No se

Cuadro No. 3

EDAD	PRESENCIA DE ANTICUERPOS		TOTAL DE CASOS
	NEGATIVO	POSITIVO	
< 25 años	8	29	37
≥ 25 años	6	24	30
TOTAL DE CASOS	14	53	67

Presencia de anticuerpos contra CMVH en madres, de RN según edad, Hospital Nacional-Regional de San Marcos, febrero a julio de 1983.

$$\chi^2 = 0.03 \quad (P > 0.05)$$

Cuadro No. 4

EDAD	ANTECEDENTES OBSTETRICOS		TOTAL DE CASOS
	PRIMIGESTAS	MULTIPARAS	
< 25 años	17	12	29
≥ 25 años	2	22	24
TOTAL DE CASOS	19	34	53

Seropositividad contra CMVH relacionado con antecedentes obstétricos según edad; Hospital Nacional-Regional de San Marcos, febrero a julio de 1983.

$$\chi^2 = 14.3 \quad (P < 0.05)$$

encontró relación con la seropositividad contra CMVH ($P > 0.05$, ver Cuadro No. 6).

La seropositividad contra CMVH no se relacionó con el grupo étnico ($P > 0.05$, ver Cuadro No. 7).

Estos resultados sugieren que la paridad juega un papel importante en la seroconversión positiva contra CMVH.

- Además se estudió la población de niños menores de 13 años que constituyó un total del 6.5 o/o de la población que consultó durante el período de estudio. Se determinaron anticuerpos contra CMVH. La tasa de seropositividad fue del 25 o/o en niños menores de 12 meses; aumentando a 69 o/o durante el segundo año de vida. Más del 95 o/o de sujetos mayores de 5 años presentaron anticuerpos contra CMVH. (Cuadro 9 y 10, Anexo No. 9).

Se encontró que existe una diferencia significativa en relación con la edad ($P < 0.05$, Cuadro No. 9 y 10). La edad fue una variable determinante en el patrón de adquisición de la infección.

La prevalencia de anticuerpos anticitomegalovirus fue más alta en el sexo masculino con 55 casos (82.1 o/o). El sexo femenino 12 casos (17.9 o/o) ($Z = 2.52261$, $P < 0.05$) independientemente de la edad (Cuadro 8).

Se evaluó cualquier tipo de patología encontrada en el momento de consulta y se relacionó con la edad en los pacientes seropositivos. Algunas de estas patologías fueron: insuficiencia respiratoria superior, hernias, estrabismo, diarreas, neumonías o bronconeumonías, estos problemas fueron menos frecuentes en los niños mayores de 5 años, los que tuvieron el 21 o/o de enfermedades. Se encontró una diferencia significativa ($P < 0.05$), lo que nos indica que existe una diferencia entre los dos grupos de edad. El 79 o/o de la población menores de 5 años estaba enferma en el momento del estudio (Cuadro No. 11).

Se relacionaron los grupos étnicos de los seropositivos con la edad, el 49.25 o/o (33 casos) de ladinos y un 50.75 o/o (34 casos) de indí-

Cuadro No. 5

EDAD	PATOLOGIA EN EL EMBARAZO		TOTAL DE CASOS
	SI HAY	NO HAY	
< 25 años	9	20	29
≥ 25 años	4	20	24
TOTAL DE CASOS	13	40	53

Seropositividad contra CMVH relacionado con antecedentes patológicos del embarazo según edad; Hospital Nacional-Regional de San Marcos, febrero a julio de 1983.

$$\chi^2 = 1.5 \quad (P > 0.05)$$

Cuadro No. 6

EDAD	ANORMALIDADES DEL PARTO		TOTAL DE CASOS
	SI HAY	NO HAY	
< 25 años	11	18	29
≥ 25 años	9	15	24
TOTAL DE CASOS	20	33	53

Seropositividad contra CMVH relacionados con anomalías del parto según edad; Hospital Nacional-Regional de San Marcos, febrero a julio de 1983.

$$\chi^2 = 0.0009 \quad (P > 0.05)$$

genas, habiéndose encontrado que no existe ninguna relación entre estas variables ($P > 0.05$, Cuadro No. 12).

Los niños menores de 4 años de ambos sexos presentaron un porcentaje de 80 o/o de seropositividad para CMVH, porcentaje que es igual al de las mujeres adultas. Antes de llegar a los 13 años ya adquirieron entre un 15 y 16 o/o más de seropositividad. A esta edad pareciera ser que ya se estableció un patrón epidemiológico para esta población, el que podría llegar hasta un 100 o/o si continuara a este ritmo.

Por considerarlo de importancia se describen a continuación los tres casos de infección congénita:

CASO No. 1:

Paciente femenino, indígena, 2.8 kg de peso, con edad gestacional de 39 semanas; circunferencia cefálica 33.4 cm; talla 47 cm. En el examen físico el paciente presentó configuración irregular del cráneo, anomalías en los pliegues del pabellón de las orejas, hipertelorismo, labio y paladar hendidos, cuello corto, anidactilia en los cuatro miembros, lesiones hiperqueratósicas en vulva y en los miembros inferiores. La paciente nació por operación cesárea por indicación de sufrimiento fetal agudo, naciendo bañada en meconio, con dificultad respiratoria y con un APGAR de 6. La paciente es hija de madre de 42 años; gestas = 10, paras = 10, abortos = 0, hijos vivos = 7, hijos muertos = 3. Los partos anteriores de la madre ocurrieron en su casa y fueron normales. Las defunciones de los 3 hijos ocurrieron durante la edad preescolar. Los demás hijos son normales. La madre presentó título de 1:8 para CMVH y no refirió patología durante su último embarazo. (Ver Figuras No. 3 y 4, Anexo No. 7 y 8).

CASO No. 2:

Paciente femenino, indígena, 3.0 kg de peso, con edad gestacional de 40 semanas; circunferencia cefálica 34 cm; talla 49 cm. La paciente fue producto de parto eutósico simple, con APGAR de 8 al minuto; no presentó ninguna patología. Es hija de madre de 37 años; gestas = 7, paras = 7, abortos = 0, hijos vivos = 5, hijos muertos = 2. Todos sus partos fueron normales. Sólo en este parto acudió al hospital. Sus hijos han sido normales; las dos

Cuadro No. 10

EDAD	PRESENCIA DE ANTICUERPOS				TOTAL DE CASOS
	NEGATIVO		POSITIVO		
	Casos	o/o	Casos	o/o	
<12 meses	9	75	3	25	12
12 a 23 meses	4	30.75	9	69.25	13
24 a 47 meses	2	20	8	80	10
5 a 10 años	1	3.60	27	96.40	28
11 a 12 años	1	4.75	20	95.25	21
TOTAL DE CASOS	17	20.25	67	79.75	84

Presencia de anticuerpos contra CMVH en niños menores de 13 años, según edad; Hospital Nacional-Regional de San Marcos, febrero a julio de 1983.

defunciones ocurrieron en la edad preescolar. La madre presentó un título de anticuerpos de 1:8 para CMVH, y no refirió patología durante el embarazo.

CASO No. 3:

Paciente femenino, ladina, de 2.8 kg de peso, con edad gestacional de 39 semanas: circunferencia cefálica 33.5 cm, talla 49 cm. Fue producto de parto eutósico simple, con APGAR de 8 al minuto, la circunferencia cefálica se encontró en el límite normal inferior, no presentando ninguna otra patología. Su madre tiene 32 años Gestas = 3, paras = 3, abortos = 0, hijos vivos = 3, hijos muertos = 0. Todos sus embarazos y partos fueron normales. Presentó un título de anticuerpos contra CMVH de 1:8, y no refirió ninguna patología durante su embarazo.

Cuadro No. 11

EDAD	CARACTERISTICAS CLINICAS		TOTAL DE CASOS
	PATOLOGIA	NORMAL	
<5 años	14	6	20
≥5 años	10	37	47
TOTAL DE CASOS	24	43	67

Seropositividad contra CMVH relacionado con patología en niños menores de 13 años según edad; Hospital Nacional-Regional de San Marcos, febrero a julio de 1983.

$$\chi^2 = 8.4 \quad (P < 0.05)$$

Cuadro No. 12

EDAD	GRUPO ETNICO		TOTAL DE CASOS
	LADINO	INDIGENA	
<5 años	8	12	20
≥5 años	25	22	47
TOTAL DE CASOS	33	34	67

Seropositividad contra CMVH relacionada con grupo étnico, según edad; Hospital Nacional-Regional de San Marcos, febrero a julio de 1983.

$$\chi^2 = 1.0 \quad (P > 0.05)$$

X. DISCUSION

De 82 casos estudiados para determinar infección congénita por CMV se aisló algún tipo de Herpes en el 3.7 o/o de los casos. Uno de estos pacientes era completamente sano, otro presentó una circunferencia cefálica cercana al límite inferior normal: estos dos casos se podrían asociar a infección citomegálica ya que, como está descrito, la infección congénita a CMV puede presentarse sin sintomatología alguna (44, 91, 117).

El tercer caso es un paciente con múltiples malformaciones que podrían estar asociadas a infección congénita por el agente de Varicela-zoster.

Recientemente, Alfonso describió un caso que presentaba varios defectos en los miembros, lesiones en la piel y a nivel de SNC (4). Las infecciones por Herpes simplex, producen lesiones, principalmente a nivel de piel, y sin causar malformaciones (28, 67). Por problemas de laboratorio no fue posible identificar el virus causante de los tres casos de infección congénita a causa del congelamiento para preservación de las muestras, debido a ello se perdió la viabilidad de los virus, y sólo se identificó que pertenecía a algún miembro de la familia Herpes viridae.

Las madres de los dos niños cuya infección podría asociarse a infección congénita a CMV no refirieron ninguna patología durante el embarazo. Este hecho podría ser explicable por infección latente o reinfección, la cual puede dar como consecuencia una infección intrauterina (27, 56). Si estos dos casos fueran realmente infección a CMV, esto daría un 2.5 o/o de infección congénita, incidencia que es alta. Estos hallazgos se comparan con los de Alford en una población urbana de situación socio-económica deprivada, en la cual se encuentra un 2.2 o/o de infección congénita (5). En Jerusalén, sin embargo se encontró un promedio de infección congénita al año de todo el territorio del 1 o/o (53). Asimismo Larke reportó el 0.42 o/o de infección congénita en Ontario, Canadá (59).

El análisis de las madres estudiadas demuestra que existe una

relación estrecha entre la paridad, con la seropositividad para CMV, siendo más frecuente en primigestas menores de 25 años. Posteriormente se invierte la relación, teniendo mayor seropositividad, las madres mayores de 25 años. Estos datos coinciden con los descritos por Medearis en muestras de suero, y secreciones cervicales de las mujeres de Navajo (62).

Se encontró además, que las madres presentaban, un 79 o/o de seropositividad para CMV, dato que es parecido al reporte de Griffiths, quien encontró un 77 o/o de seropositividad en mujeres blancas del área urbana de Alabama (43).

La infección congénita de estos hijos de madres seropositivas deja en evidencia una vez más que los anticuerpos maternos no protegen al feto de la infección congénita.

El 14 o/o de los niños menores de 6 meses presentaron anticuerpos contra CMV; esto se puede explicar por una infección natal, o por los anticuerpos que son transmitidos de la madre al niño (59, 61, 91, 123). Cabau y colaboradores realizaron un estudio en el sur y norte de Francia en niños menores de 1 año, encontrando valores que oscilan entre el 5.1 a 25.8 o/o de seropositividad en grupos de diferente condición socio-económica (16). Cruz y colaboradores en Santa María Cauqué del Departamento de Sacatepéquez encontraron el 25 o/o de infección natal y un 46.8 o/o antes del 1er año (23) en relación a un 25 o/o encontrados en San Marcos en niños menores de 1 año.

La patología encontrada en el examen físico se relacionó con la seropositividad para CMV, observando que el 58 o/o (14 casos) de las patologías presentadas por los pacientes estaban asociadas a CMV; de éstas la que ocupa el primer lugar en orden de frecuencia (9 casos), es Hernia Inguinal derecha (64 o/o), que es una de las afecciones asociadas, la cual ha sido descrita por diferentes autores (34, 45, 101, 117).

El sexo jugó un papel muy importante en la prevalencia de infección citomegálica, habiéndose encontrado que existe un mayor porcentaje de seropositividad en los niños de sexo masculino. Se observa un 25 o/o de seropositividad en niños menores de 1 año, porcentaje que

asciende hasta el 69 o/o en el segundo año de vida. Este porcentaje asciende al 80 o/o antes de los cuatro años, porcentaje que es similar al encontrado en la población femenina adulta. De los 5 a los 11 años hay un incremento al 96 o/o de seropositividad, valor que se mantiene en los niños menores de 13 años, encontrando que se estabiliza el porcentaje lo cual sugiere que el sexo es un factor determinante en la seroconversión para CMVH. —Anexo No. 9—.

Por otro lado, en una población con un índice tan alto de infección citomegálica, las infecciones bacterianas oportunistas podrían determinar en cierto momento la diferencia entre salud y enfermedad, y las secuelas que con ella lleva, mermando la resistencia del huésped a nivel del tracto respiratorio (31, 69).

Es importante hacer ver que las características epidemiológicas encontradas en la población de San Marcos, son similares a las encontradas por Cruz en el Departamento de Sacatepéquez en los niños menores de 1 año, lo cual hace suponer que la infección citomegálica sigue un mismo patrón epidemiológico; tomando en cuenta las características socio-económicas del área rural guatemalteca.

XI. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de infección congénita a algún miembro de la familia *Herpes viridae* fue de 3.7 o/o, siendo más frecuente en hijos producto de madres gran multíparas.
2. Las madres de los RN presentaron un 79 o/o de seropositividad para CMVH, porcentaje que es similar al de países desarrollados en personas de baja situación socio-económica, malas normas de higiene y hacinamiento.
3. Los niños menores de 13 años presentan un 96 o/o de seropositividad, dato que es comparable con los reportes de países en vías de desarrollo como: Groenlandia, Moroco, Islas Fiji, Manital (55).
4. La población masculina de niños menores de 13 años presentó una frecuencia mayor de seropositividad contra CMVH, hecho que puede asociarse a una mayor exposición al virus.
5. Existe un porcentaje más alto de seropositividad en mujeres embarazadas primigestas, menores de 25 años, hecho que se contrapone en las madres multíparas mayores de 25 años.
6. Las características patológicas encontradas en los niños menores de 13 años se asocian a CMVH.

XII. RECOMENDACIONES

1. Establecer y organizar, como rutina, programas de diagnóstico precoz para infección congénita a CMVH.
2. Organizar programas para tratamiento de las secuelas de la infección congénita a CMVH, como estimulación temprana o tratamiento quirúrgico.

XIII. RESUMEN

Se estudió tres grupos etarios de la población que asisten al Hospital Nacional-Regional de San Marcos, encontrando un 3.7 o/o de infección congénita a algún miembro de la familia Herpes viridae. Se observó un 79 o/o de seropositividad contra CMVH en las madres de estos RN encontrando una mayor prevalencia en las primigestas menores de 25 años, y posteriormente se invierte la relación observando mayor seropositividad en las multíparas mayores de 25 años.

En la población de niños menores de 13 años se observó una prevalencia de seropositividad a CMVH de un 25 o/o en niños menores de 1 año, aumentando al 69 o/o a los 2 años y antes de los 13 años presentan un 96 o/o de seropositividad en ambos sexos. Encontrando que la edad y el sexo son determinantes en la seroconversión a CMVH.

Dichos resultados sugieren que los anticuerpos maternos, no protegen al feto de la infección congénita. La edad de la madre y la paridad es un factor importante en la seropositividad contra CMVH. En los niños menores de 13 años se observa que la patología encontrada está asociada a CMVH, encontrando además que la edad y el sexo son factores determinantes en la seroconversión para CMVH.

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— Adler, S.P. The prevalence of cytomegalovirus viruria among hospitalized children and the risk of cytomegalovirus acquisition by nurses. *N Eng J Med* 1984 May 24; 310(21):1388.
- 2— Adler, S.P. *et al.* Hospital acquired cytomegalovirus (CMV) infections in neonates. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):310A (Abstract No. 1288).
- 3— Agatsuma, H. *et al.* Cell-mediated immunity to cytomegalovirus in immunocompromised patients; effect of radiation or chemotherapy. *Infect Immun* 1979 Oct; 26(1):217-224.
- 4— Alfonso, I. *et al.* Congenital varicella syndrome. *Am J Dis Child* 1984 Jun; 138(6):603-604.
- 5— Alford, C.A. *et al.* Epidemiology of cytomegalovirus. In his: Nahmias, A.J. *The human herpes viruses; and interdisciplinary perspective.* London, Oxford University Press, 1981. 721p. (pp. 159-171).
- 6— Andersen, H.K. Serologic differentiation of human cytomegalovirus strains using rabbit hyperimmune sera. *Arch Gesam Virusforsch* 1971 Jun; 33(6):187-191.
- 7— Andersen, H.K. The influence of complement on cytomegalovirus neutralization by antibodies. *Arch Gesam Virusforsch* 1972 Apr; 36(4):133-140.
- 8— Asociación Americana de Salud Pública. Citomegalia de inclusión. En: *El control de las enfermedades transmisibles en el hombre.* Informe oficial de la Asociación Americana de Salud Pública, Editor Benenson, A.S. 12a. Ed. Washington, Ofic Sanit Panam, 1978 (pp. 32-33) (Publicación de OPS No. 372).
- 9— Atlanta, Department of Health Education and Welfare Public

Health Service Center for Disease Control. Passive Hemagglutination (PHA) test. In: *Serodiagnosis of; toxoplasmosis, rubella, cytomegalic inclusion disease, herpes simplex*, 1977 (pp. 23-56) (Immunology series No. 5 procedural, guide).

- 10— Bale, J.F. *et al.* Experimental murine cytomegalovirus infection of the eye. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):264A (Abstract No. 1069).
- 11— Ballart, R.A. *et al.* Acquired cytomegalovirus infection in preterm infants. *Am J Dis Child* 1979 May; 133(5):482-485.
- 12— Berant, M. *et al.* Papular acrodermatitis with cytomegalovirus hepatitis. *Arch Dis Child* 1983 Aug; 58(12):1024-1025.
- 13— Beanstein, M.T. *et al.* Indirect hemagglutination test for detection of antibodies to cytomegalovirus. *Appl Microbiol* 1971 Jan; 21(1):84-89.
- 14— Brandy, M.T. *et al.* Prevention of posttransfusion cytomegalovirus infection (PTCMV) in neonates by the use of frozen-washed red blood cells (FWRBC). *Ped Res* 1983 Apr; 17(4 part 2):266A (Abstract No. 1074).
- 15— Butt, W. *et al.* Intracranial lesions of congenital cytomegalovirus infection detected by ultrasound scanning. *Pediatric* 1984 May; 73(5): 611-614.
- 16— Cabau, N. *et al.* Seroepidemiology of cytomegalovirus infections during the first years of life in urban communities. *Arch Dis Child* 1979 Apr; 54(4):286-290.
- 17— Cappel, D.F. *et al.* Inclusion bodies (protozoan-like cells) in the organs of infants. *J Pathol Bacteriol* 1947 Jul; 59(3):385-398.
- 18— Carney, W.P. *et al.* T-Lymphocyte subsets and proliferative responses following immunization with cytomegalovirus vaccine. *J Infect Dis* 1983 May; 147(5):958.

- 19— Castillo, M. y F. Leal. La prueba del chi-cuadrado para determinar el grado de asociación. En su: *Apuntes de estadística médica*. Guatemala, 1977. V. 3 (pp. 40-45) (s.d.e.).
- 20— Condie, R.M. *et al.* Prevention of cytomegalovirus infection by prophylaxis with an intravenous hyperimmune, native, unmodified cytomegalovirus Globulin. *Am J Med* 1984 Mar; 76(3A):134-141.
- 21— Congreso Centroamericano de Microbiología, 6o., Guatemala 1983. *Diagnóstico de infecciones por miembros de la familia herpes viridae*. 5 a 9 de Dic. de 1983. (s.d.e.) (pp B-53-62).
- 22— Colon, T. Chi-square test. In: *Statistics in medicine*. Boston, Little Brown, 1974. 372p. (pp. 174-181).
- 23— 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):218-222.
- 24— Cruz, J.R. Los citomegalovirus. *Revista del Colegio Médico de Guatemala* 1980 Dic; 21(2):90-103.
- 25— Dimmick, J.E. Cytomegalovirus and enteric ganglion cells. *J Ped* 1983 Jun; 102(6):1018.
- 26— Downie, N.M. y R.W. Health, χ^2 de Person. En: *Métodos estadísticos aplicados*. 3a. Ed. México, Haerper & Row, 1973. 620 p. (pp. 212-231).
- 27— Dudgeon, J.A. and J.B. Hanshaw, Congenital cytomegalovirus. In his: Remington, J.S. and J.O. Klein. *Viral disease of the fetus and newborn*. Philadelphia, Saunders, 1978. 356 p. (pp. 97-152).
- 28— Dudgeon, J.A. and J.B. Hanshaw, Herpes simplex infection of the fetus and newborn. In his: Remington, J.S. and J.O. Klein. *Viral disease of the fetus and newborn*. Philadelphia, Saun-

ders, 1978. 356 p. (pp. 153-180).

- 29— Dworsky, M. *et al.* Occupational risk of seroconversion to cytomegalovirus (CMV). *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):268A (Abstrac No. 1090).
- 30— Enders, B. Hemaglutinación indirecta. **En: Hojas de laboratorio para el diagnóstico médico.** Frankfurt, Nedde, D. por Behring, 1975. 85 p. (pp. 54-65).
- 31— Fainstein, V. *et al.* Bacterial adherence to pharyngeal cells during viral infection. *J Infect Dis* 1980 Feb; 141(2):172-176.
- 32— Farber, S. *et al.* Intranuclear and cytoplasmatic inclusions ("protozoan-like bodies") in salivary glands and other organs of infants. *Am J Pathol* 1932 Mar; 8(2):123-135.
- 33— Feinstein, A.R. The chi-square test. **In: Clinical biostatistics.** Washington, Mosby, 1977. 452 p. (pp. 293-294).
- 34— Fenner, F. y D.O. White. **En: Virología médica.** 2a Ed. México, Prensa Médica, 1981. 454 p. (pp. 1-454).
- 35— Fenoglio, C.M. *et al.* Viruses and cancer. *Med Clin Nort Am* 1983 Sep; 67(5):1105-1127.
- 36— Fenoglio, C.M. *et al.* Local reaction to CMV vaccine in relation to dose. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):269A (Abstract No. 1097).
- 37— Fucillo, D.A. Microindirect hemagglutination test for cytomegalovirus. *Appl Microbiol* 1971 Jan; 21(1):104-106.
- 38— Garau, J. *et al.* Spontaneous cytomegalovirus monoculeosis with conjunctivitis. *Arch Inter Med* 1977 Nov; 137(11):1631-1632.
- 39— Geelen, J. *et al.* Human cytomegalovirus DNA. I. molecular weight and infectivity. *J Virol* 1978 Jun; 26(3):813-816.

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
(C I C S)

CONFORME:

Dr. José Ramiro Cruz, Colegiado N°438
ASESOR

SATISFECHO:

Dr. Carlos Enrique Mazariegos Morales
Colegiado No. 3452
REVISOR.

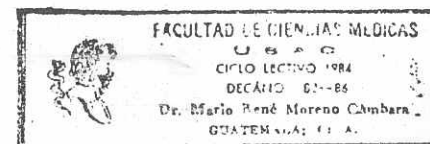
APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cambará
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 10 de Octubre de 1984.



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

- 40— Goedert, J.J. *et al.* Cytomegalovirus transmission among homosexual men. *Ann Inter Med* 1984 Jan; 100(1):156.
- 41— Goldblum, R. *et al.* Rapid high temperature treatment of human milk. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):314A (Abstract No. 1362).
- 42— Goodpasture, E.W. *et al.* Concerning nature of "protozoan-like" cells in certain lesions of infancy. *Am J Dis Child* 1921 May; 21(5):415-425.
- 43— Griffith, P.D. *et al.* A longitudinal study of the serological and virological status of 18 women infected with cytomegalovirus. *Arch Virol* 1978 Apr; 58(2):111-118.
- 44— Hamilton, J.D. Normal papulation. In his: **Cytomegalovirus and immunity**. Switzerland, Karger, 1982. 177 p. (pp. 32,75-82).
- 45— Hanshaw, J.B. Cytomegalovirus. In: Remington, J.S. and J.O. Klein. **Infection disease fetus and newborn infants**. Philadelphia, Saunders, 1976. 1121 p. (pp. 107-153).
- 46— Hanshaw, J.B. Infecciones por citomegalovirus. En: Benson, P.B. and W. Dermontt. **Tratado de medicina interna Cecil-Loeb**. 14a. Ed. México, Interamericana, 1979. t. I (pp. 820-822).
- 47— Harrison, C.J. *et al.* Natural killer cells (NK) recognize early in vitro changes in cell infected with cytomegalovirus (CMV). *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):251A (Abstract No. 987).
- 48— Hayes, K. *et al.* Placental cytomegalovirus infection without fetal involment following primary infection in pregnancy. *J Ped* 1971 Sep; 79(3):401-405.
- 49— Herbert, W.J. Passive hemagglutination with special reference to the tanned cell technique. In: Weir, D.M **Handbook of experimental immunology**. 3a. Ed. Londo, Blackwell, 1978. (Chap 20) (sp).

- 50— Hierbolzer, J.C. *et al.* Standardized viral hemagglutination-inhibition test. *Am Soc Micro* 1969 Nov; 18(5):816-823.
- 51— Horacek, J. *et al.* Transfer of cytomegalovirus by maternal milk. *Acta Virol* 1983 Apr; 27(6):533.
- 52— Horodniceanu, F. *et al.* Assessment of human cytomegalovirus antibody detection techniques. *Arch Virol* 1980 Feb; 64(4):287-301.
- 53— Isacsohn, M. *et al.* Cytomegalovirus infection and diseases in the Jerusalem area. *Isr J Med Sci* 1983 Oct; 19(10):916-920.
- 54— Jawetz, W. *et al.* Citomegalovirus. En su: *Manual de microbiología médica*. 7a. Ed. México, Manual Moderno, 1977. 658 p. (pp. 537-539).
- 55— Krech, U. *et al.* Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus and different parts of the world. *Boll WHO* 1973 Jun; 49(6):103-106.
- 56— Klein, J.Q. *et al.* An introduction to infection of the fetus and newborn infant. In: Remington, J.S. and J.O. Klein. *Infection disease fetus and newborn*. Philadelphia, Saunders, 1976, 1121 p. (pp. 1-32).
- 57— Kumar, M.L. *et al.* Congenital and post natally acquired cytomegalovirus. *J Ped* 1984 May; 104(5):674-679.
- 58— Lang, D.J. Demonstration of cytomegalovirus in semen. *New Engl J Med* 1972 Oct 12; 287(15):756-758.
- 59— Larke, B. *et al.* Congenital cytomegalovirus infection in an urban Canadian community. *J Infect Dis* 1980 Nov; 142(5):647-653.
- 60— Leinikki, P. *et al.* Epidemiology of cytomegalovirus infection during pregnancy and infancy. *Scand J Infec Dis* 1978 Dic;

- 10(2):165-171.
- 61— Mata, L. *et al.* Viral infections during pregnancy and early life. *Am Clin Nutr* 1977 Nov; 30(11):1834-1842.
- 62— Medearis, D.N. *et al.* Cytomegalovirus infection of the female genital tract. *Ped Res* 1970 Apr; 4(5):461.
- 63— Medenhall, W., Pruba de Z. En su: *Introducción a la probabilidad y la estadística* 5a Ed. Caracas, Wadsworth Internacional Iberoamericana, 1979. 480 p. (pp. 270-271).
- 64— Mintz, L. *et al.* Sexual transmitted viral infections in homosexual men. *Med Clin North Am* 1983 Sep; 67(5):1093-1104.
- 65— Morag, A. *et al.* Early Acquisition of cytomegalovirus antibodies in communal settlement (Kibbutzim) in Israel. *Am J Epidemiol* 1984 Jan; 119(2):238-243.
- 66— Murray, H.W. *et al.* Cytomegalovirus retinitis in adults; a manifestation of disseminated viral infection. *Am J Med* 1977 Oct; 63(4):574-584.
- 67— Nabmias, A.J. and A.M. Herpes simplex. In: Remington, J.S. and J.O. Klein. *Infection disease fetus and newborn infants*. Philadelphia, Saunders, 1976. 1121 p. (156-189).
- 68— Neff, B.J. *et al.* Clinical and laboratory studies of live cytomegalovirus vaccine Ad-169. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979 Jan; 160(1):32-37.
- 69— Pass, R.F. Congenital Cytomegalovirus infection increases risk of serious bacterial infection. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):287A (Abstract No. 1151).
- 70— Pass, R.F. *et al.* Epidemiology of cytomegalovirus infections in young children. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):180A (Abstract No. 558).

- 71— Pass, R.F. *et al.* Specific cell-mediated immunity and the natural history of congenital infection with cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1983 Jun; 148(6):953-961.
- 72— Pavan, D. *et al.* Ocular viral infection. *Med Clin North Am* 1983 Sep; 67(5):985-986.
- 73— Perlman, M.B. *et al.* Incidence of cytomegalovirus (CMV) seroconversion following random donor transfusions in neonates. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):330A (Abstract No. 1458).
- 74— Peterson, P.K. *et al.* Risk factors in the development of cytomegalovirus related pneumonia in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1983 Dec; 148(6):1121.
- 75— Pineda, P.K. Enfermedad de inclusión citomegálica. Tesis (Médico y Cirujano). Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1963, 49 p.
- 76— Plotkin, S.A. *et al.* Candidate cytomegalovirus strain for human vaccination. *Infect Immun* 1975 Sep; 12(3):521-527.
- 77— Plotkin, S.A. *et al.* Clinical trials of immunization with the Towne 125 strain of human cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1976 Nov; 134(5):470-475.
- 78— Plotkin, S.A. *et al.* Towne-vaccine-induced prevention of cytomegalovirus disease after renal transplant. *Lancet* 1984 Mar 10; 1(8376):528-530.
- 79— Prifchard, J.A. y P.C. Mc Donald. Enfermedad por citomegalovirus. En su: Williams Obstetricia. 2a Ed. México. Salvat, 1980. 967 p. (pp. 623).
- 80— Primbank, R.A. *et al.* Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus in newborn infant. *J Ped* 1983 Jun; 102(6):1013.
- 81— 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):493-499.
- 82— Reynolds, D.W. *et al.* Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection. In his: Lennette, E.H. and N.J. Schmidt. *Diagnostic procedure for viral, rickettsial and chlamydial infection*. 5a Ed. Washington, American Public Health Association, 1979. 1138 p. (399-439).
- 83— Rinaldo, C.R. *et al.* Mechanisms of immunosuppression in cytomegalovirus mononucleosis. *J Infect Dis* 1980 Apr; 141(4):488-495.
- 84— Ríos, E.R. Citomegalovirus en recién nacidos. Tesis (Médico y Cirujano). Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1979. 38 p.
- 85— Rowe, W.P. *et al.* Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue culture of human adenoids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956 May; 92(1):418-424.
- 86— Rua, J.A. *et al.* Rapid diagnosis of cytomegalovirus in clinical specimens by DNA-DNA hybridization. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):281A (Abstract No. 1168).
- 87— Sacks, S.L. *et al.* Cytomegalovirus hepatitis; evidence for direct hepatic viral infection using monoclonal antibodies. *Gastroenterol* 1984 Feb; 86(2):346-350.
- 88— Sakizli, M. *et al.* Effect of cytomegalovirus on adult human chromosomes. *Acta Virol* 1981 Jan; 25(4):248-250.
- 89— Sarov, B. *et al.* Early acquisition of cytomegalovirus infection in kibbutz children in comparison with urban and Bedouin children in southern Israel. *Isr J Med Sci* 1983 Oct; 19(10):913-915.

- 90— Sarov, I. *et al.* Detection of recurrent cytomegalovirus infection in renal-transplant patients. *J Infect Dis* 1984 Feb; 149(2): 277.
- 91— Schopfer, K. *et al.* Congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of mothers infected before pregnancy. *Arch Dis Child* 1978 Jul; 53(7):536-539.
- 92— Schmidt, N.J. Cell culture technique for diagnostic virology. In his: Lennette, E.H. and N.J. Schmidt. **Diagnostic procedure for viral, rickettsial and clamydal infection.** 5a Ed. Washington, American Public Health Association, 1979. 1138 p. (pp. 65-141).
- 93— Sever, J.L. Application of microtechnique to serological investigations. *J Immun* 1962 Mar; 88(3):320-329.
- 94— Shannon, K. *et al.* Transfusion-associated cytomegalovirus infection and acquired immune deficiency syndrome in an infant. *J Ped* 1983 Dec; 103(6):859-863.
- 95— Shannon, K. *et al.* Abnormal T cell subsets, mytogen hiporesponsiveness and recurrent superinfections in an infant with cytomegalovirus (CMV) infection. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):259A (Abstract No. 1035).
- 96— Shearer, W.T. *et al.* Cytomegalovirus infection in a newborn dizygous twin. *J Pediat* 1972 Aug; 81(8):1161.
- 97— Siegman-Igra, Y. *et al.* Cytomegalovirus encephalitis in a noncompromised host. *Isr J Med Sci* 1984 Feb; 20(2):163-166.
- 98— Smith, M.G. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956 May; 92(1):424-430.
- 99— Smith, M.J. *et al.* High-titre Anti-CMV plasma in treatment of neonatal cytomegalovirus infection. *Lancet* 1984 Feb 25; 1(8374):447-448.

- 100— Spector, S.A. Non-parenteral transmission of cytomegalovirus among hospitalized infants documented by restriction endonuclease digestion analysis. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2): 283A (Abstract No. 1178).
- 101— Stagno, S. *et al.* Comparative serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and natally acquired cytomegalovirus infectin. *J Infect Dis* 1975 Nov; 132(5):568-577.
- 102— Stagno, S. *et al.* Diagnosis of cytomegalovirus infection. In his: Nahmias, A.J. **The human herpes virus; and interdisciplinary perspective.** London, Oxford University Press, 1981. 721 p. (363-373).
- 103— Stavitsky, A.B. Micromethods for the study of proteins and antibodies; procedure and general applications of hemagglutination and hemagglutination-inhibition reactions with tannic acid and protein-treated red blood cells. *J Immunol* 1954 Apr; 72(4):360-367.
- 104— Steigman, A.J. *et al.* El citomegalovirus. En su: Nelson, W.E. **Tratado de Pediatría.** 7a Ed. México, Salvat, 1980. t. I. (pp. 753).
- 105— Stek, M. *et al.* Prevalence of cytomegalovirus antibodies in Nigerian Schoolchildren. *R Soc Trop Med Hg* 1983 Aug; 77(2):275-176.
- 106— Sun, S. *et al.* Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in the newborn by using frozen reconstituted red blood cells. *Ped Res* 1983 May; 17(4 part 2):284A (Abstract No. 1182).
- 107— Tamura, T. *et al.* Cytomegalovirus-specific lymphocyte transformations in subjects of different ages with primary immunodeficiency. *Infect Immun* 1980 Apr; 28(1):49-53.

- 108— Tyrrell, D.A. Immunological methods in virology. In his: Weir, D.M. **Handbook of experimental immunology.** 3a Ed. London, Blackwell Scientific Publication, 1978. (Chap 40) (sp).
- 109— Urrutia, J.J. y L.J. Mata. Infección en la mujer embarazada y su influencia en el producto de la concepción. En: Althabe, O. y R. Schwacs. **Aspectos perinatales del parto prematuro.** Buenos Aires. Ateneo, 1978. 720 p. (pp. 199-213).
- 110— Vargas, C.H. **Enfermedad de inclusión citomegálica.** Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1976. 45 p.
- 111— Villar, L.A. *et al.* Cytomegalovirus infection with acute erosive esophagitis. *Am J Med* 1984 May; 76(5):924-928.
- 112— Voller, A. *et al.* Viral diseases. **The enzymes like immunoabsorbent assay (ELISA).** London, Nuffield Laboratories of Comparative Medicine. The Zoological Society. 1979. 117 p. (pp. 51-53).
- 113— Vonglahn, W.C. *et al.* Intranuclear inclusions in visceral disease. *Am J Pathol* 1925 Sep; 1(5):445-468.
- 114— Weller, T.H. *et al.* Serologic differentiation on viruses responsible for cytomegalic inclusion disease. *Virol* 1960 Sep; 12(1): 130-132.
- 115— Weller, T.H. The cytomegalovirus; ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *New Engl J Med* 1971 Jul 22; 285(4):203-214.
- 116— Weller, T.H. The cytomegaloviruses; ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *New Engl J Med* 1971 Jul 29; 285(5):267-274.
- 117— Weller, T.H. Clinical spectrum of cytomegalovirus infection. In

- his: Nahmias, A.J. **The human herpes viruses; and interdisciplinary perspective.** London, Oxford University Press, 1981; 721 p. (159-171).
- 118— Wentworth, B.B. *et al.* Seroepidemiology of infections due to members of the herpes virus group. *Am J Epidemiol* 1971 Feb; 94(5):496-507.
- 119— Winter, R.M. *et al.* Malformation syndromes; a diagnostic approach. *Arch Dis Child* 1984 Apr; 59(4):294-295.
- 120— Wong, D.T. *et al.* Viral infections in immunocompromised patients. *Med Clin North Am* 1983 Sep; 67(5):1075-1091.
- 121— Wyatt, J.P. *et al.* Generalized cytomegalic inclusion disease. *J Ped* 1950 Mar; 36(3):271-294.
- 122— Yeager, A.S. Improved indirect hemagglutination test for cytomegalovirus using human O erythrocytes in lysine. *J Clin Microbiol* 1979 Jul; 10(1):64-68.
- 123— Yeager, A.S. *et al.* Sequelae of maternally derived cytomegalovirus infections in premature infants. *J Ped* 1983 Jun; 10(6): 918-922.
- 124— Yeager, A.S. Use of Acyclovir in premature and term neonates. *Obstet Gynecol Surv* 1983 Mar; 38(3):157-158.
- 125— Ziegelmaier, R. *et al.* ELISA; demonstration of IgG and IgM, antibodies in infection with cytomegalovirus (CMV) and rubella virus. **Medical Diagnostic.** Frankfurt, Nedde, D. for Behring, 1980 (pp. 16-25).

Anexo No. 1

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE CMVH

H = Hijo de _____ Fecha de toma de muestra _____
 No. de muestra _____ No. de Lab. _____ Fecha del experimento _____
 _____ Cultivo _____ Aislamiento _____ Pasaje _____
 Sexo _____ Raza _____ Peso _____ Edad gestacional por
 el método de Capurro _____
 Circunferencia cefálica _____ Talla _____
 Patología _____

 Cantidad de orina _____

Anexo No. 2

M = Madres

Nombre _____ No. de muestra _____
 No. de Lab. _____ Edad _____ Raza _____
 Gestas _____ Antecedentes del embarazo _____

 Antecedentes del parto _____

 Complicaciones _____
 Título de anticuerpos contra CMVH _____
 Cantidad de plasma _____ Aspecto _____

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE CMVH

Niños menores de 13 años

Nombre _____ Edad _____

No. de muestra _____ No. de Lab. _____

Fecha de toma de la muestra _____ Sexo _____

Fecha del experimento _____ Raza _____

Antecedentes familiares no

Diagnóstico _____

Título de anticuerpos contra CMVH

Cantidad de plasma _____ Aspecto _____

Laboratorio de Virus

Hoja de Trabajo

Anexo No.4,

Fecha experimento: _____

Cultivo: _____

Aislamiento	
-------------	--

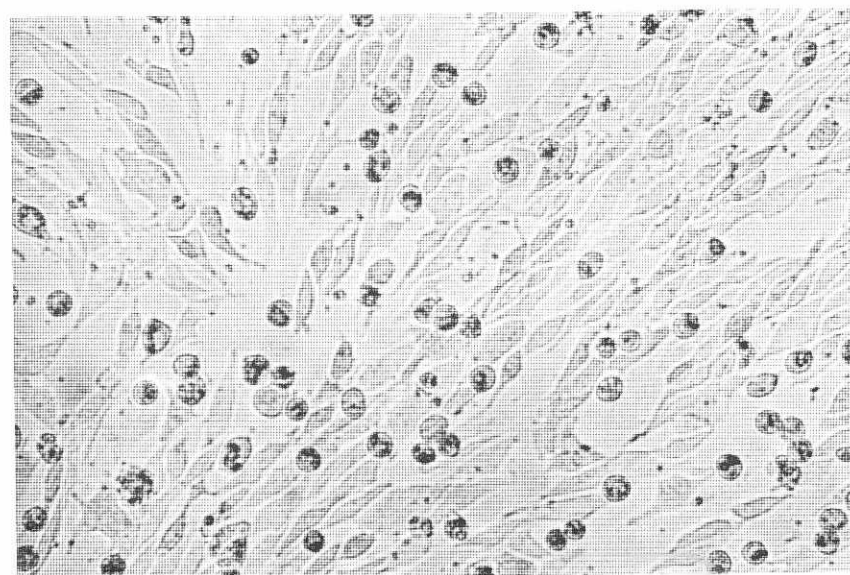
Pasaje:

[illegible]



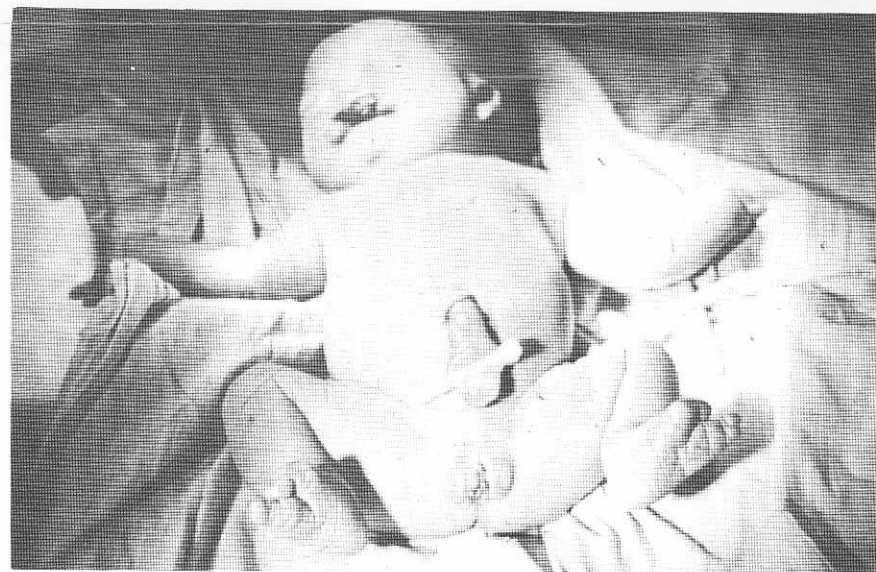
Anexo No. 5

Figura No. 1. Cultivo celular, capa confluyente, vista al microscopio invertido de luz (Unitrón). Fibroblastos humanos, cultivo MRHF (100 X). Foto del autor.



Anexo No. 6

Figura No. 2. Efecto citopático característico de CMVH, cepa AD-169 en fibroblastos MRHF. Vista al microscopio invertido de luz (Unitrón) (100 X). Foto del autor.



Anexo No. 7

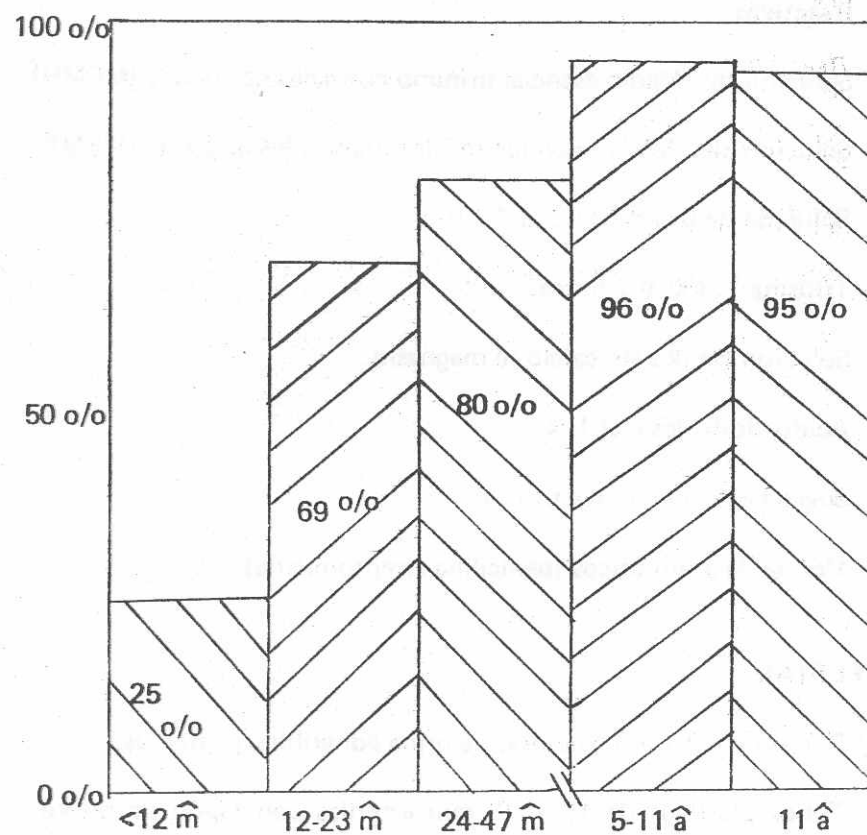
Figura No. 3. Infección congénita a una miembro de la familia Herpes viridae. Obsérvese las múltiples malformaciones, anidactilia, lesiones hiperqueratoides en vulva y miembros inferiores. Foto del autor.



Anexo No. 8

Figura No. 4. Infección congénita a un miembro de la familia Herpes viridae. Obsérvese hipertelorismo, cuello corto, no presenta huellas digitales, sólo pliegues. Foto del autor.

Gráfica No. 1



Porcentaje de seroconversión para CMVH, según edad, en niños menores de 13 años; Hospital Nacional-Regional de San Marcos, febrero a julio de 1983.

m = meses
a = años

Anexo No. 10

CULTIVOS CELULARES

Reactivos

1. Solución de: Medio esencial mínimo con sales de Hank's (MEMH).
2. Solución de: Medio esencial mínimo con sales de Earle (MEME).
3. Solución de bicarbonato al 7.5 o/o.
4. Tripsina 1:300 al 2.5 o/o.
5. Solución Hank's sin calcio ni magnesio.
6. Acido clorhídrico al 1 N.
7. Suero bovino fetal inactivado.
8. Mezcla de antibióticos (penicilina-streptomina).

MATERIAL

1. Bolsas pediátricas colectoras de orina adheribles y estériles.
2. Tubos plásticos de 12 x 75 mm estériles con tapón de presión.
3. Tubos graduados de centrífuga de 15 ml estériles.
4. Tubos de vidrio estériles de 16 x 125 mm.
5. Tubos de polipropileno estériles de 16 x 100 mm con tapón de presión.
6. Botellas graduadas de 400 ml estériles de tapón de rosca.

7. Botellas de leche estériles con tapón de rosca.
8. Pipetas de vidrio de 1,2,5,10 ml estériles.
9. Pipetas Pasteur.
10. Botes para pipetas.
11. Viales de 1 Drakma (3 ml).
12. Campana de inoculación con rayos ultra violeta.
13. Centrífuga Internacional.
14. Centrífuga refrigerada Servall de 20,000 r p m.
15. Filtros Millipore.
16. Membranas Millipore de 0.45 y 0.22 micras.
17. Erlenmeyer de 200, 500, 1000, 2000 ml estériles.
18. Bomba de vacío.
19. Aire de presión.
20. Autoclave.
21. Horno.
22. Bandeja para descarte.
23. Microscopio binocular corriente.
24. Microscopio binocular invertido.
25. Congeladores de -20 , -70°C .

26. Boquillas de doble trampa.

27. Incubadora de 35.8°C.

TECNICA DE INOCULACION DE ORINA

1. Las muestras fueron trasvasadas a los tubos plásticos en que fueron trasladadas a los tubos de polipropileno, estériles de tapón de presión.
2. Las muestras se centrifugaron a 20,000 r p m a 4°C por espacio de 20 minutos.
3. El sobrenadante fue trasvasado a viales de 3 ml.
4. Se prepararon los tubos que contenían las células MRHF con un buen monostrato (Figura No. 1).
5. Se tomaron 0.2 ml de la muestra y se sembró en tubos de tejidos celulares por triplicado.
6. Las muestras se incubaron a 35°C p 40 minutos para favorecer la adsorción, y luego se agregó a cada tubo medio de mantenimiento.
7. Las muestras se incubaron a 35.8°C y se observaron diariamente al microscopio invertido por espacio de 6 semanas, buscando el ECP de CMVH (Figura No. 2 Anexo No. 6).
8. El fluido se cambió cada 3 días a todos los tubos de los cultivos celulares, incluyendo los controles.
9. Las muestras que fueron positivas, se les realizó un pasaje en triplicado y se congeló a -70°C.

TECNICA PARA CULTIVO DE TEJIDOS

1. Las células se mantuvieron en botellas de dilución de leche a 37°C

con 10 ml de solución de MEME (medio de mantenimiento), el cual fue cambiado cada 3 días, realizando pasajes cada 15 días.

2. Técnica de pasaje de botella a botella.

- 2.a Se descartó el fluido de mantenimiento (MEME).
- 2.b Se agregó solución de Hank's sin calcio ni magnesio (HBSS) para lavar los monostratos y eliminar el Suero Bovino Fetal (SBF), el cual es inhibidor de la tripsina.
- 2.c Se agregaron 5 ml de tripsina al 0.25 o/o y se observó al microscopio invertido.

Al empezar a redondearse las células, se descartó la tripsina y se incubó a 37°C por 5 minutos. Mientras tanto se agregaron a la botella de leche 7 ml de Hank's (con pH ajustado, más una solución de penicilina-streptomina, con una concentración final de 100 U.I. de penicilina/ml y 100 mg de streptomina/ml. de medio MEMH) y SBF al 10 o/o inactivado.

- 2.d Al completar el tiempo señalado, las células se desprendieron fácilmente, se les agregó 9 ml. de MEMH los cuales se dividieron en 3 partes, 3 ml en cada botella. A la botella se le agregaron 7 ml de MEMH y se mezcló bien, procurando no hacer espuma, y se incubó a 37°C.

CULTIVO DE CELULAS EN TUBO

1. Se parte del cultivo de células en botella de leche, el cual tenía la superficie interna completamente cubierta de monostratos celulares.
2. Estos monostratos se lavaron con solución HBSS, el cual fue descartado después.

3. Se agregaron 5 ml de Tripsina al 0.25 o/o. Cuando las células empezaron a redondearse se descartó la tripsina.
4. Cada botella se incubó a 37°C por 5 minutos, al cabo de los cuales las células se desprendieron fácilmente.
5. Se agregaron 10 ml de solución MEMH al 10 o/o tratando de desprender las células de la pared de la botella, y luego fue llevado hasta 30 ml de solución MEMH al 10 o/o en cada botella.
6. De cada botella de fibroblastos se obtuvo una cosecha de tres millones de células y se resuspendieron en 30 ml de MEMH al 10 o/o. Cuando las células estaban suspendidas se obtuvo una concentración final de 100,000 cel/ml.
7. En una gradilla de madera se colocaron 30 tuvos de 16 x 125 mm con tapón de rosca, y se le agregó a cada uno un ml de suspensión celular homogenizándola lo mejor posible, con movimiento de la gradilla.
8. Se incubó a 37°C cambiando el fluido cada 3 días obteniendo así las células listas para inocular.

METODO SEROLOGICO

Reactivos

1. Solución Alsever.
2. Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 (PBS).
3. Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.7 (PBS).
4. Eritrocitos Humanos tipo "O" negativo.
5. L-listina.

6. Potenciómetro.
7. Refrigeradora a 4°C.
8. Balanza Analítica.
9. Baño de María de 37° y 56°C.
10. Equipo de Microtiter.

HEMAGLUTINACION INDIRECTA

Método de Fucillo y adaptado por Yeager (37, 122).

1. En botellas de tapón hermético se colocan 40 ml de solución de Alsever.
2. Preparar solución amortiguadora de fosfatos pH 6.7 y 7.2.
3. Preparar Suero Normal de Conejo (SNC).
4. Realizar cultivos celulares con cepa AD-169 para obtener antígeno.
5. Titula antígeno.
6. Preparar suero control positivo y negativo.
7. Rotular las placas de Microtiter y montarlas, colocando 0.025 ml de SNC al 1 o/o en cada copa, a excepción de la primera columna. Agregar 0.050 ml del plasma en todas las copas de la primera columna. Efectuar las diluciones con los microdiluidores precali-brados de 1:16 a 1:1,024.
8. Agregar 0.025 ml de SNC al 1 o/o con Lisina al 0.1 M a todas las copas.

9. Agregar 0.025 de Eritrocitos Humanos "0" negativo al 1 o/o.
10. Incubar 45 minutos a temperatura ambiente. Leer la prueba, si esto no es posible guardarla a 4°C, hasta el momento de la lectura.
11. Realizar la lectura de la prueba de la siguiente manera: tomar como positiva si hay aglutinación completa, considerarla más, menos si el círculo de las células está parcialmente aglutinada. Si el botón compacto de células está sin aglutinar se considera negativo. Considerar el título de anticuerpos si la dilución más alta del plasma da una lectura más o menos, o solamente más.

INSTITUTO DE NUTRICION DE CENTRO AMERICA Y PANAMA

COSTA RICA
EL SALVADOR
GUATEMALA

OFICINA SANITARIA PANAMERICANA
OFICINA REGIONAL DE LA
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

APARTADO POSTAL 1188

CARRETERA ROOSEVELT ZONA 11
GUATEMALA, C. A.

TELEFONOS 48762 AL 4

IN-220-84/NS

CABLE: INCAP

17 de septiembre de 1984

Señores
Centro de Investigaciones de las
Ciencias de la Salud
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos
Presente

Estimados señores:

Por este medio hago constar que asesoré la tesis del Br. Francisco Raúl Fernández Enríquez, trabajo que realizó a mi entera satisfacción.

Sin otro particular, me suscribo atentamente,

Dr. José Ramiro Cruz
Nutrición, Infección e Inmunología



JRC/lder

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

EPSR-0388-84

24 de septiembre de 1934

Señores Miembros del
Comité de Tesis
Centro de Investigación, Ciencias de la Salud -CICS-
Facultad de Ciencias Médicas, USAC
Ciudad, Guatemala

Señores Miembros:

De manera atenta, hago de su conocimiento, que revisé el
Trabajo de Tesis del Br. FRANCISCO RAUL FERNANDEZ ENRIQUEZ, ti-
tulado: "EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS en
el Departamento de San Marcos"; trabajo que a mi criterio, es un
valioso aporte al conocimiento de dicha entidad en nuestro medio
y el que cumple con los requisitos de tesis de pregrado.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"

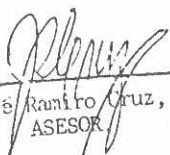


Dr. Carlos Enrique Mazariegos Morales
Director, Programa EPS RURAL

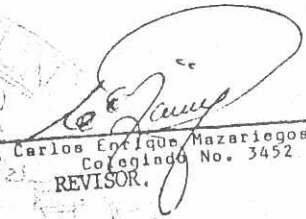
/apc

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
(C I C S)

ME:


Dr. José Ramiro Cruz, Colegiado N°438
ASESOR

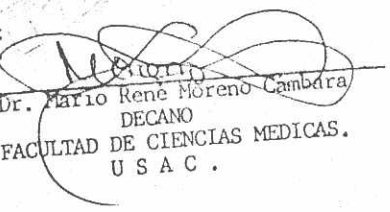
SATISFECHO:


Dr. Carlos Enrique Mazariegos Morales
Colegiado No. 3452
REVISOR.

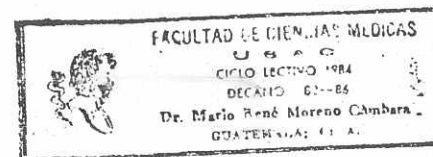
ADO:


DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:


Dr. Mario René Moreno Cambra
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 10. de Octubre de 1984. -



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