

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**INVESTIGACION DE ANTICUERPOS A CITOMEGALOVIRUS
EN DONADORES DE SANGRE PARA TRANSFUSION**

**(Estudio prospectivo de respuesta inmunológica a Citomegalovirus
en 100 donadores de sangre, en el Hospital General "San Juan
de Dios", durante los meses de Julio y Agosto de 1984)**

JULIO CESAR PERALTA MORALES

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 1984

I N D I C E

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
III. REVISION BIBLIOGRAFICA	5
IV. MATERIAL Y METODOS	23
V. RESULTADOS	29
VI. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	35
VII. CONCLUSIONES	41
VIII. RECOMENDACIONES	43
IX. RESUMEN	45
X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47

I. INTRODUCCION

En estudios de citomegalovirus post-transfusión, refieren el riesgo de donar sangre sero positiva a citomegalovirus (CMV), a receptores seronegativos, por la mayor posibilidad de infección, lo que no se observa en la donación de sangre seronegativa a CMV, en receptores seronegativos (6, 7, 22, 39). La infección o enfermedad citomegalovírica, tiene mayor significancia en morbilidad y mortalidad en grupos de pacientes inmunodeficientes, inmunodeprimido o en cirugía cardíaca a corazón abierto (3, 7, 15, 21, 29).

No conociendo en nuestro medio, a nuestro saber, trabajos que determinen el porcentaje de anticuerpos y citomegalovirus en donadores de sangre, se efectuó la presente investigación, que tiene como objetivos básicos: 1) Establecer el porcentaje de anticuerpos a citomegalovirus en 100 donadores de sangre para transfusión en el Hospital General "San Juan de Dios", de esta capital, y 2) Determinar el número de donadores con anticuerpos de infección antigua o reciente a citomegalovirus, y la posibilidad de transmitirla a los receptores.

Se investigó la presencia de anticuerpos Ig. G e Ig. M, a citomegalovirus (CMV), en 100 muestras serológicas, obtenidas de donadores de sangre para transfusión, en el banco de sangre del Hospital ya mencionado, utilizando, el método de Enzima Inmuno ensayo (ELISA), en el departamento de laboratorios centrales de la Dirección General de Servicios de Salud.

Posteriormente, se determinó el porcentaje de anticuerpos a CMV (Ig. G), y el porcentaje de infección activa o reciente, mediante la detección de la Ig. M, así mismo, el porcentaje de seronegatividad a CMV en donadores.

Los resultados obtenidos, nos permiten asumir el riesgo de infección a CMV por transfusión en Hospital General "San Juan de Dios".

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La infección o enfermedad citomegalovírica está producida por parásitos intracelulares de amplia distribución en el hombre, que puede ser congénita o adquirida y puede causar desde una infección asintomática hasta una de carácter severo y aún llevar a la muerte al huésped. Estas infecciones se acompañan de viruria y de presencia de anticuerpos específicos.

Es conocido que pacientes con infección citomegalovírica, puedan tener una viremia oculta, la que puede ocurrir en un donador de sangre adulto, aparentemente normal y causar infección iatrogénica citomegalovírica. Lo que está implícito por la aparición ocasional de mononucleosis citomegalovírica en receptores transfundidos con sangre fresca (37).

Se ha expuesto que las personas seronegativas o citomegalovirus (CMV) están en mayor riesgo a la infección o enfermedad CMV post-transfusión si el donante es seropositivo a CMV (6, 7, 22, 39).

Estudios internacionales de anticuerpos a citomegalovirus en donadores de sangre, oscilan desde un 21 a un 75%, dependiendo de la localización geográfica y de la edad del donador (5).

En nuestro medio, no existen estudios que determinen el porcentaje de anticuerpos a CMV en suero sanguíneo de donadores de sangre. Por lo que se investigó en 100 donadores voluntarios, masculinos, que acudieron al banco de sangre del Hospital General "San Juan de Dios", utilizando el método inmunológico de

Enzimo inmuno ensayo (ELISA), por su alta especificidad, sensibilidad y respuesta rápida en la detección de anticuerpos a citomegalovirus, lo que le ha permitido ganar gran importancia en los últimos años (9). Tomando como variables dependientes el resultado de la prueba serológica: positivo-Negativo, y como variable independiente la edad.

III. REVISION BIBLIOGRAFICA

MONONUCLEOSIS A CITOMEGALOVIRUS POST-TRANSFUSION.

La mononucleosis a CMV post-transfusión, - fué reportada como un síndrome que representaba-hepato-esplenomegalia, malestar, rash, eritema-papular y menos frecuente, ictericia y función hepática anormal que puede presentarse después de algunos días o semanas de la transfusión (1, 19, 27).

Esta infección post-transfusión fué descrita primero, en pacientes que recibieron grandes cantidades de sangre durante la operación de corazón abierto (8, 14, 26).

Se ha demostrado que el riesgo de infección a citomegalovirus post-transfusión, se relaciona más con la cantidad de sangre transfundida y no se limita a operaciones cardíacas (13).

Esta mononucleosis post-transfusión, está ocasionada por un virus que pertenece a la familia herpesviridae, llamado citomegalovirus, de localización mundial y con distribución amplia en el humano.

CARACTERISTICAS MICROBIOLOGICAS DEL CITOMEGALOVIRUS.

Desde un punto de vista morfológico, el CMV es indistinguible de los virus del herpes simple, o de la varicela-zostervirus. El virus contiene DNA con un peso molecular de 80-90 X 10⁶, una densidad de 1.716 g/ml en CsCl y un contenido de guanina más citosina de 58%. Sus ca

racterísticas morfológicas son: La cápside es un icosaedro de 100-110 nm. de diámetro, con 162 capsómeros rodeados por dos cubiertas. Se han descrito 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 microcorpúsculos no virales que se producen en el citoplasma de la célula infectada, se conocen como corpúsculos densos y comparten determinantes antigénicos con los viriones de CMVH, pero no poseen ácido nucléico viral. El virión de CMVH contiene una cubierta lipídica que es indispensable para infectividad. (11, 28, 30, 37).

REACCION A LOS AGENTES FISICOS Y QUIMICOS.

El cito-megalovirus se inactiva con facilidad. Es más estable cuando se suspende en agua destilada que si se suspende en solución salina y es relativamente estable cuando se conserva a 90 grados centígrados, en presencia de sorbitol a 35%.

EPIDEMIOLOGIA Y DISTRIBUCION DEL CITOMEGALOVIRUS.

Las infecciones por CMV pueden adquirirse en cualquier etapa de la vida in útero (infección congénita), al momento de nacer (infección neo-natal), en la infancia temprana, durante la niñez o la vida adulta. La patología que resulta de estas infecciones varían desde excreción viral asintomática hasta enfermedad diseminada fatal (21, 37).

Los citomegalovirus humanos son ubicuos de la población humana y la gran mayoría de las infecciones son asintomáticas.

La incidencia de citomegalovirus ha sido determinada utilizando la prueba de fijación de complemento (FC) y se ha encontrado que la tasa varía desde un 7 hasta por encima del 90%, en diversos países. Así encontramos en N.Y., E. E. U.U., que en la edad de 0 a 10 años se encontró un 6.8%, en San Juan Puerto Rico, entre 1 a 11 años un 20.2%, en Washington, D. C., E.E.U.U., entre los 6 meses a 15 años, un 33%, en Sendai, Japón, entre los 10 meses a 13 años, un 65.5%, en Isla de Pascua, Chile, entre los 7 a los 14 años, un 73.6% y en Tanzania en la edad de 6 meses a 14 años, un porcentaje del 90% (11, 24).

Los porcentajes de mujeres embarazadas de diferentes poblaciones que excretan CMV por orina, varían entre 3 y 6% (11).

En el área rural de Guatemala, 24% de los niños quizá, se infectan al nacer (10), y el 22% de los infantes excretan CMV durante el primer año de vida.

Por lo que apreciamos que el virus se cosmopolita y puede afectar a toda edad, como lo demuestran los porcentajes expuestos.

EPIDEMIOLOGIA DEL CITOMEGALOVIRUS EN GUATEMALA.

En nuestro país, se han llevado a cabo estudios sobre la frecuencia de la infección por citomegalovirus. Así en 1,965, los doctores Tejada, Retana y Castro, describen los seis pri

meros casos en niños que fallecieron de enferme
dad citomegalovírica. (34).

En 1,969, se revisaron un total de 6,875 -
protocolos de autopsias en el Departamento de Pa-
tología del Hospital Roosevelt, desde Mayo de -
1,960, en que se reportó el primer caso de cito-
megalovirus en Guatemala, como un hallazgo de au-
topsia, hasta 1,969, describiendo 8 casos de de-
función por ésta enfermedad en niños menores de
2 años (28).

En 1,972, se detectó una prevalencia de -
1.5% en recién nacidos de una población rural de
68 niños (25), demostrando evidencia de infec-
ción intrauterina por CMV.

En 1,976, se efectúa una revisión de 10 a-
ños de los archivos del Hospital General "San
Juan de Dios", no encontrando reportado ningún
caso de enfermedad citomegálica (36).

En 1,977, los Doctores Cruz, Matta y Urru-
tia, estudiaron 109 niños de una aldea del alti-
plano de Guatemala, encontrando que el 46.8% de
éstos niños demostraron ser positivos durante to-
da su vida y el 41% antes de la 26 semana (10).

En ese mismo año, en el Hospital General -
"San Juan de Dios", se estudiaron 47 niños, los
cuales mostraban manifestaciones clínicas de in-
fección para los agentes TORCH, encontrando en
el sedimento urinario, células con inclusiones
intranucleares patognomónicas de infección CMV
en 9 de los 47 niños (19.2%). De los niños a-
fectados (9), 4 fallecieron (44.4%) y posiblemente
5 (55.5%) fueron víctimas de infección intrau-
terina. (35).

En 1,979, se efectuó un estudio de citome-
galoviruria en 50 niños recién nacidos prematu-
ros y menores de un año asintomáticos a CMV, en
un servicio de Pediatría del Hospital Roosevelt,
a fin de determinar frecuencia de CMV, no encon-
trando ningún caso positivo (30).

Por lo que al revisar los antecedentes de
estudios realizados sobre citomegalovirus, no -
encontramos ninguno que evalúe la respuesta in-
munológica y seropositividad a CMV, en donado-
res de sangre.

EPIDEMIOLOGIA DEL CITOMEGALOVIRUS EN BANCOS DE SANGRE.

La infección debido a citomegalovirus en a-
dultos es una materia de interés creciente. Que
una infección oculta pueda presentarse en un do-
nador de sangre, adulto, aparentemente normal, -
es fuertemente implícito por la aparición oca-
sional de mononucleosis a citomegalovirus (CMV),
en pacientes transfundidos con sangre fresca.

Múltiples estudios se han realizado a ni-
vel internacional para determinar la frecuencia
de anticuerpos a citomegalovirus en donadores -
de sangre. Así encontramos que dependiendo de
la localización geográfica y de la edad del do-
nador, la frecuencia de anticuerpos puede va-
riar, entre 21 al 75% de anticuerpos a CMV, me-
diante CF (5).

Dentro de los Estados Unidos, hay muchos
adultos seronegativos que son, sin embargo, sus-
ceptibles a infección a CMV, transmitida p o r
transfusión. Por ejemplo, se ha encontrado

que el 57% de donadores de sangre, adultos masculinos casuales, en San Francisco, carecen de anticuerpos a CMV. Lo que aumenta el riesgo de infección a CMV primaria (13).

Otros estudios serológicos indican que el 80% de la población mayor de 35 años, posee anticuerpos CMV-CF, cuya frecuencia varía además, de la edad y localización geográfica, el nivel socioeconómico (8, 24, 33).

También encontramos, estudios de seroconversión CMV, como el Prince et al, en 1971, encontrando que el 7% de 59 pacientes que recibieron unidades simples de sangre y el 21% de 72 pacientes que recibieron múltiples transfusiones tuvieron anticuerpos CMV. Es decir, hubo seroconversión, determinada por la prueba de fijación de complemento (FC) (29).

Otros estudios estimativos de frecuencia de seroconversión en post-transfusiones múltiples, han alcanzado entre 25% y 38% (5).

Muchos estudios previos, de pacientes que han recibido transfusiones múltiples, han notado una frecuencia más alta de infección CMV post-transfusión, solamente en pacientes seronegativos. Por otra parte, en un centro de donadores, citomegaloviruria fué encontrada en un 3% de los donadores (3). Mientras que en otro centro CMV fué aislado de los leucocitos periféricos en 2 de 35 donadores saludables (12).

En vista de la alta frecuencia de anticuerpos de citomegalovirus en la población de donadores de sangre, no debería sorprender que el CMV latente, pudiera ser transmitido a receptores de transfusiones de sangre múltiple.

INFECCION CITOMEGALOVIRICA POST-TRANSFUSION.

Aunque las infecciones citomegalovíricas, han sido bien reconocidas como un peligro potencial desde 1,966, pocos servicios de transfusión proveen componentes de sangre que han sido seleccionados específicamente por su bajo riesgo de infección a CMV (19).

En el niño o adulto inmune-competente, la infección a CMV, post-transfusión, generalmente resulta de una seroconversión asintomática o es manifestada como un síndrome leve de mononucleosis heterófilo-negativo, hay una morbilidad mínima asociada con éstas infecciones relacionadas con la transfusión y por lo tanto una necesidad mínima para componentes de sangre, especialmente libres de CMV.

En contraste, la infección a CMV puede estar asociada con significativa morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeficientes tales como: recién nacidos prematuros, niños con síndrome de inmunodeficiencia, pacientes con enfermedades malignas, tratados con quimioterapia intensiva, y radiación y en receptores de transplantados (3, 7, 15).

El CMV que podría estar en muchos lugares, puede contraerse por contacto personal cercano, (incluyendo las transmisiones venéreas), y a través de exposiciones de secreciones infectadas, tales como: orina, excreta, saliva, lágrimas y leche materna. La reactivación de la infección a CMV latente en pacientes inmunodeficientes, es también importante y debe distinguirse de la infección primaria, por ejemplo: las proporciones de infecciones a CMV, son significati-

vamente altas en receptores de trasplantes sero positivos que en receptores seronegativos, sugiriendo que la reactivación de CMV endógeno, es más común que la infección exógena (7, 18, 21).

La inmunosupresión por esteroides, drogas citotóxicas y globulinas antilinfocíticas, parecen contribuir a la reactivación y diseminación de CMV latente en estos pacientes.

Al evaluar el significado de las infecciones a CMV, adquiridas en pacientes inmunocomprometidos, una distinción debe ser hecha entre infección citomegalovírica asintomática y enfermedad por citomegalovirus sintomática (15).

Cuando pacientes inmunodeficientes seronegativos, son expuestos a CMV exógenos, tales como los CMV latentes en órganos donados, la enfermedad citomegalovírica sintomática es más probable que se desarrolle.

Por otro lado, las infecciones CMV asintomáticas, son más probables para resultar de reactivación del virus endógeno (2, 15, 22). Así, la seronegatividad del receptor ha sido identificada como un factor de riesgo para enfermar.

INFECCIONES CITOMEGALOVIRICAS ADQUIRIDAS POR USO DE SANGRE FRESCA.

Una transfusión de sangre fresca, con menos de 24 horas de conservada, o más especialmente, con leucocitos viables, puede determinar en el receptor un síndrome secundario a citomegalovirus expresado por fiebre, esplenomegalia, linfocitos atípicos en sangre periférica y eventualmente alteraciones de la función hepática.

Esta sintomatología puede surgir algunos días o algunas semanas después de la administración de sangre fresca y raramente, después de sangre conservada (1).

Una infección adquirida a citomegalovirus, puede seguir a la transfusión de grandes cantidades de sangre fresca (pero no almacenada con citrato), situación que puede ser un problema en la cirugía cardíaca a cielo abierto y en los pacientes sometidos a una terapéutica a base de inmunosupresores.

Se ha registrado un período de incubación tras la transfusión de tres a cinco semanas. El virus parece que es contenido en los leucocitos y que pierde efectividad con su deteriorización (27).

INFECCIONES CMV POST TRANSFUSION EN RECIEN NACIDOS.

En niños recién nacidos, el papel de las transfusiones de sangre originando infecciones-CMV es más fácil de describir, porque las reactivaciones de las infecciones latentes por CMV no es un factor complicado (22). En el niño a término inmunocompetente, la infección CMV post transfusión es raramente asociada con enfermedad serias. En un estudio de 91 niños recién nacidos que recibieron exsanguino transfusión por hiperbilirrubinemia, aproximadamente el 50% de niños seronegativos a CMV que recibieron sangre sero-positiva a CMV desarrollaron infecciones citomegalovíricas, pero todos fueron asintomáticos.

Un segundo estudio de exsanguino-transfusión demostró que uno de tres niños seronegativos a CMV, recibieron sangre seropositiva a CMV, desarrollando infección CMV. Este niño infectado fué asintemático, así como los otros tres niños seropositivos a CMV que desarrollaron viruria, después de la transfusión con sangre seropositiva a citomegalovirus (22).

En un tercer estudio, 4 de 16 niños que recibieron transfusiones de sangre no tamizada, se infectaron con CMV, de los cuales uno falleció.

De 14 niños que recibieron sangre seronegativa, ninguno se infectó (6).

INFECCIONES CITOMEGALOVIRICAS POST-TRANSFUSION EN PREMATUROS.

En 1,979, un complejo sintomático limitado por sí mismo, fué descrito en 14 niños pretérmino que recibieron múltiples transfusiones. Los mayores descubrimientos clínicos fueron deterioro respiratorio, hepato-esplenomegalia, palidez grisácea, y linfocitosis atípica (3). Tres niños murieron. La infección citomegalovírica fué confirmada por cultivo de virus y exámenes histopatológicos. El reporte concluyó que una fuente probable de infección en éstos niños, fué la exposición a secreciones servicales maternas en el nacimiento, o más probablemente a las múltiples transfusiones de sangre recibidas por éstos niños, en el tratamiento de sus enfermedades primarias (3).

Otro estudio reportó citomegalovirus en 13 de 93 recién nacidos mayores de 3 semanas de e-

dad (33). De los 13 niños infectados, 11 fueron prematuros y 9 de esos 11 desarrollaron viruria antes de alcanzar las 40 semanas post-concepción. Tres niños con viruria fueron sistemáticos con cianosis y apnea.

Un reciente estudio del Centro Médico de la Universidad de Stanfor, evaluó seroconversión CMV, enfermedad y mortalidad en 355 niños transfundidos. En este estudio, la transfusión de sangre seronegativa, previno o evitó la seroconversión a CMV, en 90 niños, y redujo la prevalencia de viruria a CMV, en niños hospitalizados de 4 semanas y más edad de 12.5% a 1.8% (39).

Más significativamente, hubo 4 muertes y un caso de enfermedad clínica serio, en los 10 niños infectados de madres seronegativas, que fueron transfundidos con sangre seropositiva, pero no hubo enfermedad ni mortalidad observada, en los 32 niños infectados de madres seropositivas, que recibieron similares transfusiones de sangre.

El estudio identificó tres factores específicos de riesgo asociado con enfermedad y mortalidad:

- 1) Madres seronegativas
- 2) Transfusiones de más de 50 ml. de sangre, y
- 3) Bajo peso al nacer.

De los 355 niños transfundidos en este estudio, esos 5 niños representaron la única morbilidad y mortalidad. Sin embargo, expresado en términos de niños, recibiendo sangre rutinaria no tamizada, hubo 5 infecciones serias de

citomegalovirus en 164 niños, todos ocurrieron en niños de madres seronegativas, a citomegalovirus.

En vista de esta evidencia, los niños prematuros representan un riesgo significativo de enfermarse y morir por infecciones a CMV asociadas con transfusiones. Es apropiado considerar la selección de sangre seronegativa para la transfusión de tales infantes (3, 31, 39).

INFECCIONES CITOMEGALOVIRICAS POST-TRANSFUSIONES EN MADRES Y OTROS.

Reportes recientes, refieren infecciones de citomegalovirus transmitidas infante-madre, después de una transfusión de sangre neonatal (40). También hay reportes de enfermeras pediátricas cuidando a pacientes con infecciones citomegalovíricas, que están aún en mayor riesgo de seroconversión, mientras que otras que generalmente no están expuestas similarmente (38). Así mismo, se ha informado de transmisiones de citomegalovirus no adquiridos de los padres en un servicio de enfermería neonatal, lo que sugiere que infecciones citomegalovíricas clínicamente benignas pueden tener un papel importante en la expansión secundaria de la infección. Si estas relaciones a infecciones secundarias son confirmadas, tal información incrementaría, la evidencia favoreciendo la transfusión de sangre seronegativa a CMV, en situaciones especiales (32).

EN CIRUGIA.

La mononucleosis citomegalovírica post-

transfusión, ha sido documentada frecuentemente, en pacientes que han tenido by-pass cardiopulmonar y transfusiones, pero solo ocasionalmente, en pacientes que recibieron transfusiones en asociación con otro tipo de cirugía.

Como ya se mencionó en otra parte de este trabajo, la infección citomegalovírica post-transfusión, se relaciona a la cantidad total de sangre transfundida y no se limita a pacientes que sufren de operación cardíaca (23). También se ha dicho que el riesgo de infección citomegalovírica está relacionada con el uso de sangre fresca (1, 27).

Drew, et al en 1,982, informa, de infecciones de citomegalovirus clínicamente evidentes, que se desarrollaron en 5 pacientes, después de operaciones no cardíacas. Cada una de ellas, recibieron varias transfusiones de sangre y tuvieron evidencias de infección citomegalovírica primaria. Estos 5 casos fueron identificados en un período de ocho meses, sugiriendo que éste síndrome puede ocurrir, con mayor frecuencia de lo que comunmente es apreciado (13).

La asociación aparente de mononucleosis post-transfusión debido a citomegalovirus, con la esplenectomía solo puede reflejar el uso frecuente de transfusiones numerosas en este tipo de cirugía.

MEDIDAS PREVENTIVAS PARA REDUCIR LA ENFERMEDAD POR CMV POST-TRANSFUSION.

En vista del peligro potencial de donadores de sangre con infección de citomegalovirus latentes, han sido propuestas recomendaciones para reducir la enfermedad citomegalovírica -

post-transfusión, en receptores inmunodeficientes seronegativos por selección de donadores seronegativos a citomegalovirus, o haciendo transfusiones de células de sangre roja congelada o sin leucocitos viables lo cual pueden reducir infecciones primarias de citomegalovirus (22, 23).

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de infección y/o de enfermedad citomegalovírica requiere estudios virológicos, serológicos y clínicos.

La Mononucleosis citomegalovírica post-transfusión, debe de sospecharse, en aquellos pacientes que presentan secundariamente a la administración de sangre fresca, una sintomatología de fiebre, linfocitosis, con abundantes linfocitos atípicos en sangre periférica, esplenomegalia y función hepática anormal (1, 19, 27).

Para otros investigadores como Klemola, et al., en 1967, 1969, 1979, consideran además otros signos clínicos como linfadenitis, amigdalitis y ausencia de anticuerpos heterófilos. (11).

En recién nacidos prematuros, infectados post-transfusión, pueden presentar un síndrome caracterizado por hepato-esplenomegalia, insuficiencia respiratoria, fiebre y un color gris pálido peculiar (3). Esta sintomatología puede presentarse días o semanas después de la transfusión, o en pacientes post-operados, en quienes la fiebre se desarrolla, 3 o más semanas después de cualquier tipo de cirugía asociada con transfusión (1, 13).

Esta infección citomegalovírica, deberá descartarse en pacientes inmunodeprimidos, con neumonías, enfermedades debilitantes, como leucemia, en trasplante de órganos, o bien en pacientes tratados con inmune supresores, que en el tratamiento de sus enfermedades primarias hayan sido expuestos a transfusión.

Cualquier sospecha o sintomatología sugestiva debe de ser confirmada con estudios complementarios.

AISLAMIENTO DEL VIRUS.

El CMV, se puede aislar en cultivos de fibroblastos humanos derivados de varios tejidos, por ejemplo el tejido embrionario de pulmón, prepucio o miometrio (41). Actualmente, hay varias líneas celulares diploides propagadas seriamente derivadas del pulmón embrionario humano (como WI-38).

El virus se ha logrado aislar a partir de orina, saliva, sangre, leche materna, fluido cervical, tejido adenoide y varias muestras de biopsias y órganos de necropsia (7, 18, 21).

Debido a que el efecto citopático es lento, se han desarrollado otras técnicas para la identificación rápida del virus, como la inmunoperoxidasa, la toma de rojo neutro por células infectadas y microscopía electrónica (11).

METODOS SEROLOGICOS.

Serológicamente, un aumento en el título de anticuerpos es indicativo de infección activa.

va o reciente siempre que los títulos de Ig. M - específica se encuentren elevados (7, 11, 18).

Varios métodos serológicos han sido empleados y que Horodnicoanu y Michelson (1980), han concluido que los métodos más sensibles para determinar anticuerpos contra citomegalovirus son en orden decreciente:

- 1) Técnica del ensayo Inmuno ensimático (ELISA).
- 2) Técnica de Hemaglutinación indirecta (IHA).
- 3) Técnica de Fijación de Complemento (FC)
- 4) Técnica de Contraimmunoelectroforesis (CIEP).

Estas técnicas de detección de inmunoglobulinas específicas nos dan una información más completa para llegar al diagnóstico.

Muchas técnicas han sido desarrolladas, pero los procedimientos clásicos no cumplen a cabalidad con los siguientes criterios: debe de ser una prueba rápida, fácil de realizar, sensible y específica para reconocer la respuesta inmune al virus, que es vital para un diagnóstico efectivo (11).

CONTRAINMUNOELECTROFORESIS (CIEP).

El CIEP, es un método para la detección de anticuerpos por precipitación y separación con-

traelectroforética, la prueba es positiva a CMV, principalmente en el suero de pacientes infectados, durante la fase aguda, obteniéndose reacciones falso positivas en un 33%, por la presencia de factor reumatoideo pero puede ser eliminado por absorción preliminar del suero agregando gamma globulina (16).

FIJACION DE COMPLEMENTO (FC).

Los antígenos utilizados en este método, se obtienen de células infectadas que muestran cambios citopáticos. Este es el procedimiento de diagnóstico estandar para la identificación de infecciones por CMV, aún cuando se trata de un procedimiento complicado y bastante largo (16). La principal causa de falsos negativos es que algunas subclases de inmunoglobulinas Ig. G no fijan el complemento y se cree que los anticuerpos Ig. M, no son reactivos a esta prueba. Esta prueba es positiva en un 97% en infantes con viruria.

HEMAGLUTINACION INDIRECTA (IHA).

Es mucho más sensible que la técnica de fijación de complemento y detecta ambas inmunoglobulinas (Ig. G y M), pero el antígeno que recubre los eritrocitos de carnero es sólo un antígeno soluble, mientras que el antígeno que reacciona en la prueba FC es una combinación de los componentes viral y soluble (17).

TECNICA DEL ENSAYO INMUNOENZIMATICO (ELISA).

Se le considera como un sensible y simple

método, para la determinación cuantitativa de inmunoglobulinas G y M específicas a citomegalovirus. Se ha informado en la literatura que en la prueba, el anticuerpo para ser demostrado en una muestra de suero, debe unirse al antígeno en la placa de prueba, formando un complejo con la enzima reactiva conjugada.

Después de la adición de la solución sustrato, un color verde amarillento es formado por la reacción enzimática, luego los reaccionantes que no se adhieren son removidos por medio de lavado (9).

El reactivo indicador es agregado, el marcador es una enzima, la fosfatasa alcalina o la peroxidasa de rábano de caballo, son los dos más usadas, aunque otras han sido sugeridas.

En la determinación de Ig. G, el ensayo inmunoenzimático fué más sensible que la prueba de fijación de complemento y los títulos de anticuerpos fueron, de 4 a 8 veces más altos (9).

En nuestra investigación, usamos la técnica del Ensayo inmunoenzimático (ELISA), por ser una de las más recomendadas en la actualidad, por su rapidez y especificidad. Condiciones que además de su alta sensibilidad la hacen ser una de las técnicas más usadas en los últimos años en el tamizaje serológico, para el diagnóstico de las infecciones citomegalovíricas.

IV. ASPECTOS METODOLOGICOS

A) MUESTRA.

Se investigaron 100 donadores de sangre para transfusión, que cumplieron con los parámetros exigidos para donar sangre en el Hospital General "San Juan de Dios" de ésta capital.

A cada donador de sangre se le extrajo 5 cc de sangre, se centrifugó, el suero obtenido se guardó estéril a -20 grados centígrados, hasta el momento de su análisis en el Departamento de Laboratorios Centrales de la Dirección General de Servicios de Salud.

A cada donador se le llenó un formulario con datos de identificación, tales como: nombre, edad, sexo, dirección, etc.

Además del material humano de la muestra, participó personal médico calificado: Asesor, Revisor, Coordinador del C.I.C.S. y el autor del trabajo a realizar. Entre el material no humano (Banco de Sangre del Hospital General "San Juan de Dios", Departamento de laboratorios centrales de la Dirección General de Servicios de Salud, reactivos, pipetas, jeringas, frascos estériles, agujas, formularios de identificación y el material propio de ELISA).

B) METODOLOGIA

A todas las muestras serológicas de

los donadores de sangre para transfusión, fueron analizados por el método ELISA para detectar anticuerpos Ig. G a CMV, los que nos dió la seropositividad a CMV que existe en los donadores de sangre en nuestro medio.

Posteriormente a todos los casos sero positivos que mostraron anticuerpos Ig. G a CMV, se les corrió una segunda prueba inmunológica, utilizando siempre el método ELISA, pero esta vez para detectar anticuerpos Ig. M a CMV, lo que nos indicó la fase aguda de la infección citomegalovírica.

Los donadores de sangre con infección aguda, se localizaron mediante el cuestionario de datos de identificación y se notificó a las autoridades de salud del Banco de Sangre del Hospital mencionado y a la Dirección General de Servicios de Salud para continuar evaluación y observación.

DETERMINACION DE VARIABLES

DEPENDIENTES

1. Resultado de la prueba serológica, se consideró.

POSITIVO: Titulación mayor de 1:40
NEGATIVO: Titulación menor de 1:40

INDEPENDIENTES

1. EDAD. Personas mayores de 18 años - que acudieron a donar sangre para transfusión, al Banco de Sangre del Hospital General - "San Juan de Dios"

INSTRUMENTOS DE MEDICION DE LAS VARIABLES

1. CUESTIONARIO

En éste se anotó los datos que nos interesaron para el estudio como lo son nombre, edad, dirección, número de muestra serológica.

1. PRUEBA SEROLOGICA

Se determinó anticuerpos citomegalovíricos en sangre por el método de Enzima Inmunoensayo (ELISA), elaborada por Bebring Institute.

INVESTIGACION DE ANTICUERPOS Ig. G e Ig. M, A CMV EN EL SUERO.

COMPOSICION

Placa para ELISA que contiene 96 pozos de reacción, a los cuales se adhiere el antígeno que se obtiene de fibroblastos humanos infectados con CMV, los cuales son inactivados.

El suero humano anti-CMV, se reconstituye con 0.5 ml. de agua destilada estéril, quedando una dilución de 1:5, el título de éste se da en la etiqueta.

El suero anti-Ig. G. (cadena ALFA), conjugado con fosfatasa alcalina y suero anti-Ig M (Cadena MEDIA), conjugado con fosfatasa alcalina. Estos sueros son producidos a partir de anticuerpos con alta avididad de conejo. 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: PES 1% de Tween 20 pH 7.0 - 7.2 para lavar y 2 N NaOH.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD: Todos los reactivos deben guardarse a 4-6 grados centígrados y podrán utilizarse antes de la fecha de expiración que se indica en la etiqueta.

USO: Para la determinación cualitativa y cuantitativa de anticuerpos (Ig. M, Ig. G) en sueros humanos.

DESCRIPCION DEL METODO.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA: El anticuerpo de la muestra de suero se une al antígeno de la placa formando un complejo con el cual reacciona el conjugado enzimático. Al agregar solución de sustrato, se desarrolla un color verde-amarillento que se forma como resultado del rompimiento enzimático. Los reaccionantes no unidos son eluidos por el proceso de lavado.

ETAPAS DEL PROCEDIMIENTO.

1. Se sacó la placa a la temperatura ambiente durante 5 minutos.
2. Se agregó 0.2 ml. de solución de lavado de cada pozo, eliminándola por succión. Se repitió este procedimiento dos veces, la solución de lavado permaneció en la placa de uno a dos minutos en cada ocasión; esto es con el objeto de eliminar reacciones inespecíficas.
3. Se colocó 0.15 ml. de buffer de dilución en cada pozo, no llenando el primero.
4. Evaluación del estado inmune: Se añadió 0.05 ml. de cada suero (paciente o control) prediluidos 1:5 al primer pozo de cada serie de dilución - tanto para antígeno y antígeno control respectivamente. Detección de infección reciente: empezar con 0.1 ml. de suero del paciente diluido - 1:40 en los pozos libres de amortiguador de dilución.
5. Usando una micropipeta, se transfirió sucesivamente 0.05 ml. de dilución sérica de un pozo al siguiente, descartando 0.05 del último pozo.
6. Las placas en cámara húmeda se incubaron durante tres horas a 37 grados centígrados.

7. Se aspiró las diluciones séricas y se lavó las placas como se describió en 2.
8. Se añadió 0.05 ml. de la dilución de la solución de conjugado enzimático a cada pozo, y se incubó la placa en cámara húmeda por una hora a 37 grados centígrados, como se describió en 6.
9. Se aspiró el conjugado enzimático y se lava la placa como se describió en 2.
10. Se añadió 0.1 ml. de sustrato a cada pozo y se incubó por 45 minutos de 20 a 25 grados centígrados.
11. Al término de ésta última incubación se detuvo la reacción con 0.05 ml. de NaOH 2N.
12. Se leyó el color verde amarillento dentro de un lapso de 1 hora.

EVALUACION

Esto 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 de 1 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.

V. RESULTADOS

CUADRO # 1

INVESTIGACION DE ANTICUERPOS Ig. "G",
A CITOMEGALOVIRUS EN 100
DONADORES DE SANGRE DEL HOSPITAL GENERAL
"SAN JUAN DE DIOS"

GUATEMALA, JULIO-AGOSTO DE 1,984.

RESPUESTA INMUNOLOGICA	F	%
POSITIVO	42	42.00
NEGATIVO	58	58.00
TOTAL	100	100.00

FUENTE: Banco de Sangre HGSJD.
Dirección General de Servicios de
Salud.

CUADRO # 2

INVESTIGACION DE ANTICUERPOS Ig. "M"
A CITOMEGALOVIRUS EN 42
DONADORES CON Ig. "G" POSITIVOS,
EN EL HOSPITAL GENERAL "SAN JUAN DE DIOS"

GUATEMALA, JULIO-AGOSTO DE 1,984.

RESPUESTA INMUNOLOGICA	F	%
POSITIVO	2	4.76
NEGATIVO	40	95.24
TOTAL	42	100.00

FUENTE: Banco de Sangre HGSJD.

Dirección General de Servicios de
Salud.

CUADRO # 3

RELACION ENTRE RESPUESTA INMUNOLOGICA Ig. "G"
A CITOMEGALOVIRUS Y EDAD EN 100
DONADORES DE SANGRE,
DEL HOSPITAL GENERAL "SAN JUAN DE DIOS"

GUATEMALA, JULIO-AGOSTO DE 1,984.

RESPUESTA Ig. G	E D A D			
	MENO RES 35 AÑOS		MAYO RES 35 AÑOS	
	F	%	F	%
POSITIVO	31	41.89	11	42.30
NEGATIVO	43	58.11	15	57.70
TOTAL	74	100	26	100

FUENTE: Banco de Sangre HGSJD.

Dirección General de Servicios de
Salud.

VI. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Con el presente trabajo, se investigó la presencia de anticuerpos en una muestra de 100 sueros de donadores de sangre, a las cuales se les efectuó tamizaje de Ig. G e Ig. M a CITOME GALOVIRUS (CMV) correlacionando los resultados inmunológicos con la edad de los donadores.

Al tamizaje de anticuerpos a Ig. G a CMV, por medio de técnica Enzima inmunoensayo (ELISA), en las 100 muestras serológicas obtenidas de donadores de sangre en el Hospital General "San Juan de Dios", e inmunológicamente trabajadas en el laboratorio serológico de la Dirección General de Servicios de Salud, se obtuvo los siguientes datos:

En el cuadro número 1, se observa que el 42 por ciento de la muestra de donadores de sangre evaluados, tiene anticuerpos Ig. G a CMV, lo que no sucede en un 58% de los mismos, en que el resultado fué negativo, o sea que el 42 por ciento, presentaron anticuerpos en títulos mayores de 1:40, siendo positivos según la prueba diagnóstica utilizada.

Esto significa, que el 42 por ciento de esta muestra, tuvo contacto en alguna oportunidad con el citomegalovirus, dando lugar a la formación de anticuerpos Ig. G a CMV. Este porcentaje podemos considerarlo como intermedio al encontrado en otras naciones, que oscilan entre un 21 y un 75% (5), ésta viabilidad se ha atribuido a la edad del donador, localización geográfica, y situación socio-económica (8, 24, 33).

Determinando en éste mismo tamizaje de anticuerpos Ig. G a CMV que el 58% fueron seronegativos (Cuadro No. 1), lo que viene a demostrar nos que existe un alto porcentaje de seronegatividad a CMV, en los donadores de sangre del Hospital General "San Juan de Dios", muy similar al que existe en Los Angeles, California, en que hay un 57% de donadores seronegativos (29).

Se ha expuesto que las personas seronegativas a CMV, están a mayor riesgo a la infección o enfermedad citomegalovírica post-transfusión si el donante es seropositivo a CMV (6, 7, 22, 39).

De ahí la utilidad de la transfusión con sangre libre de CMV, tema que sigue abierto a discusión, aunque la evidencia de la efectividad de sangre tamizada para anticuerpos a CMV, y la demostración de que la infección puede ser prevenida por su uso, son dignos de crédito.

La diferencia entre los individuos infectados, después de recibir sangre positiva a CMV y los no infectados después de recibir sangre seronegativa es significativa (39).

Al relacionar los resultados de respuesta Ig. G a CMV y edad de los donadores de sangre (cuadro No. 3) se encontró que el 77% de los donadores de sangre investigados eran menores de 35 años y el 23% mayores de dicha edad. Deduciendo que la mayoría de donadores, que acuden al Hospital General, son adultos jóvenes.

Tomamos la variable edad en mayores y menores de 35 años, en relación con la respuesta inmunológica (Ig. G) a CMV, en vista que hay auto

res que informan porcentajes de anticuerpos a CMV en un 80% de personas de 35 años (33), mientras que otros en adultos en forma general, informan que este porcentaje va desde un 40% hasta un 100% (4), informando que la edad y la situación geográfica sean variables a tomar en cuenta como ya se había mencionado.

Sin embargo en nuestra investigación, no se demostró que existiera relación entre la edad y la presencia o ausencia de anticuerpos a citomegalovirus.

Al efectuar el tamizaje de anticuerpos Ig. M a CMV en las 42 muestras serológicas positivas a Ig. G, se encontró que 2 de los sueros de donadores de sangre fueron positivos para CMV (Cuadro # 2).

Esta respuesta inmunológica a Ig. "M", mediante la técnica ELISA, demostró títulos mayores de 1:40 en 2 sueros, esto representa que un 2% de los donadores presentaban anticuerpos tipo Ig. "M" para CMV, lo que significa que éstos tenían infección activa o reciente y que pueden transmitir el citomegalovirus, por medio de la transfusión de sangre al receptor, pudiendo causarle dicha infección o enfermedad.

Este porcentaje del 2% de positividad a Ig. "M" para citomegalovirus, encontrado en nuestra investigación, es parecido al encontrado en otros países en donadores de sangre que van del 2% al 7% (29), aunque en otro centro se encontró aislamiento del virus en leucocitos periféricos en 2 de 32 donadores sanos (12), y en otro se detectó citomegaloviruria en un 3% de los donadores (20).

Por la revisión de literatura podemos consi-
derar que si bien la infección citomegalovírica,
después de transfusiones de sangre, usualmente -
no produce enfermedades clínicas, en unos cuan-
tos pacientes pueden producir mononucleosis post
transfusión. Y éste síndrome puede ocurrir en
cualquier edad, sin embargo la infección citome-
galovírica puede ser acentuada por inmunosupre-
sión, en quienes infecciones primarias pueden -
causar síntomas inquietantes y pueden ocasional-
mente llevar a un resultado fatal, es también u-
na complicación ocasional en pacientes con enfer-
medades debilitantes como leucemia, lupus y o-
tros tratamientos inmunosupresivos.

En el neonato usualmente no parece ser pro-
bable el aparecimiento de síntomas abiertos, des-
pués de infección CMV post-transfusión que en -
personas mayores, tales niños, suelen ser un pe-
ligro para sus padres que usualmente son infecta-
dos por ellos durante los meses subsiguientes.

Si éstas madres resultan embarazadas y no
están inmunes es probable que el feto pueda ser
afectado por enfermedad citomegálica de inclu-
sión.

También se ha hablado del riesgo de usar -
sangre fresca, por la posibilidad de infección a
citomegalovirus, lo cual es probable por la via-
bilidad del virus en las primeras 24 horas.

En cuanto al método inmunológico utilizado,
el enzimo inmuno ensayo (ELISA) demostró, ser de
gran sensibilidad, especificidad y de respuesta
rápida tal como lo cita la literatura (9).

ELISA, es entonces, una prueba efectiva, pe-
ro para nuestra población presenta el inconve-

niente de poseer un costo elevado para ser usa-
do de rutina en un Hospital Nacional, aunque -
consideramos debiera existir un centro de refe-
rencia a nivel nacional, que bien pudiera estar
a nivel de la Dirección General de Servicios de
Salud.

VII. CONCLUSIONES

De los datos obtenidos del presente trabajo podemos concluir lo siguiente:

- 1.- La inmunidad anti-citomalovírica, serológicamente es frecuente en la población donadora de sangre del Hospital General San Juan de Dios, ya que el 42% de los mismos presentó niveles de anticuerpos a citomegalovirus, del Tipo de Ig. "G" mediante el método de Enzima inmuno-ensayo (ELISA).
- 2.- El 2% de los donadores de sangre, presentaron anticuerpos Ig. "M", lo que indica infección activa o reciente a citomegalovirus, de forma asintomática.
- 3.- Existe en nuestro medio, un 2% de donadores de sangre que son seropositivos a citomegalovirus y que potencialmente pueden infectar a receptores de sangre seronegativos y activar el CMV latente del receptor, especialmente en operaciones de corazón abierto o esplenectomías, por medio de transfusión.
- 4.- El 58% de los donadores de sangre para la transfusión del Hospital General San Juan de Dios, carecen de anticuerpos a citomegalovirus, por lo que las transfusiones de éstos podrían usarse en grupos susceptibles

a infección citomegalovírica.

- 5.- En nuestra investigación, no se demostró - que existiera relación entre la edad y la presencia o ausencia de anticuerpos a citomegalovirus.
- 6.- La mayoría de donadores de sangre del Hospital General San Juan de Dios (77%), son adultos jóvenes menores de 35 años.
- 7.- La prueba Enzima inmuno-ensayo (ELISA), es de gran ayuda por su sensibilidad, especificidad, y rapidez de resultados en la investigación de anticuerpos Ig. "G", que usualmente se desarrollan rápidamente después de una infección o enfermedad citomegalovírica.

VIII. RECOMENDACIONES

- 1). Plantear el tamizaje en todos los bancos - de sangre, por medio de ELISA y no usar sangre detectada como positiva a Citomegalovirus (CMV). Donde no se tenga la posibilidad de detectar al Citomegalovirus, no se recomienda el uso de sangre fresca, - excepto de que ya se hayan medido las con secuencias.
- 2). Deben estudiarse poblaciones de donadores de sangre de diferentes areas geográficas - y étnicas de Guatemala, para tener una idea global y específica a cada sector estudiado; del porcentaje de anticuerpos a Citomegalovirus, y poder tener datos epidemiológicos más completos y establecer programas preventivos a CMV en grupos de riesgo.
- 3). Al utilizar la prueba ELISA debe de mantenerse un control muy estricto con respecto al estandar positivo a utilizar, ya que esto constituye la base de comparación para cada dilución, por lo que es importante - contar con una persona calificada; así como realizarla en un lote suficiente de sueros y evitar con ello el deterioro de la placa reactiva.

IX. RESUMEN

El presente trabajo, consistió en la determinación de anticuerpos a citomegalovirus (CMV), estableciendo el número de donadores con anticuerpos de infección antigua o reciente a CMV y la posibilidad de transmitirla a los receptores, utilizando el método enzimo inmuno ensayo (ELISA) en 100 donadores de sangre para transfusión en el Hospital General San Juan de Dios.

La investigación se dividió en varias etapas. Primero se tomó los donadores de sangre, que cumplieron con los parámetros exigidos para donarla, a quienes se les tomó sus datos personales, y se les extrajo 3cc de sangre, centrifgando las muestras y el suero obtenido, fué sometido a análisis mediante la prueba ELISA para determinar la respuesta inmunológica a CMV, en el laboratorio Central de la Dirección General de Servicios de Salud, en donde se investigó anticuerpos Ig. "G" a CMV y a los casos que salieron positivos se les pasó otra prueba con ELISA, pero esta vez para determinar Ig. "M" a CMV. En ésta forma se llegó a las siguientes concluesiones:

- 1.- El 42% de los donadores poseen inmunidad anti-citomegalovírica.
- 2.- El 2% de los donadores presentaron positividad Ig. "M" a CMV lo que significa infección activa o reciente asíntomática.
- 3.- Existe en nuestro medio, un 2% de doadores con infección activa que potencialmente pueden transmitir la infección.

fección CMV a receptores seronegativos y especialmente a grupos susceptibles.

- 4.- El 77% de los donadores del Hospital - General son adultos jóvenes.
- 5.- La prueba ELISA, demostró nuevamente - su eficacia en la detección de anticuerpos Ig. "G" e Ig. "M" a citomegalovirus (CMV).

Este trabajo nos permite determinar el riesgo de infección CMV por uso de sangre seropositiva y tenemos en nuestro medio un 2% de donadores que pueden transmitir la infección CMV por transfusión, así como un 58% de seronegativos que podrían donar sangre para grupos de mayor susceptibilidad, especialmente en casos de cirugía de corazón abierto, en inmunodeprimidos y en grupos de embarazadas.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Antonacio, F. Hemoterapia; uso terapéutico de sangre e dos componentes sanguíneos. Sao Paulo, Rumo Grafica, 1980 113p. (pp. 111-112)
2. Armstrong, J.P. et al, Viral infections in renal transplant recipients. Infect Immun 1976 Oct; 14 (4): 970-975
- 3.- Ballard, R.A. et al. Acquired cytomegalovirus infection in preterm infants. Am J Dis Child 1979 May; 133(5):482-485.
- 4.- Baumgastner, J. D. et al. Severe cytomegalovirus infection in multiply transfused, splenectomised, trauma patients. Lancet 1982 Jul 10; 2(8289): 63-66
- 5.- Bayer, W.L. et al. The blood donor, detection y magnitud de cytomegalovirus carriers states and the prevalence of cytomegalovirus antibody. Yale J Biol Med 1976 Mar; 49(1):5-12
- 6.- Benson, J.W. et al. Cytomegalovirus and blood transfusion in neonates. Arch Dis Child 1979 Jul; 54(7):538-541
- 7.- Betts R.F. et al. Clinical manifestations of renal allograft derived primary cytomegalovirus infection. Am J Dis Child 1977 Jul; 131(7):759-763

- 8.- Birnbaum, G. et al. Cytomegalovirus infection in newborn infante. J Pediat - 1969 Nov; 75(5):789-795
- 9.- Cappel, R. et al. Rapid detection of Ig - and Ig M antibodies for cytomegalovirus by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Arch Virol 1978 Mar; 58(3):253-258.
10. Cruz, J.R. et al. Cytomegaloviruria durante el primer año de vida; estudio - prospectivo en una población indígena de Guatemala. Bol Of Sanit Panam 1977 Sep; 83(3):212-222
11. Cruz, J. R. Los citomegalovirus. Revista del Colegio Médico (Guatemala) 1980 - Dic; 31(2):91-103
12. Diosi, P. et al. Latent cytomegalovirus - infection in blood donor. Brit Med J 1969 Dec 13; 4(5684):660-662
13. Drew, W.L. et al. Transfusion-related cytomegalovirus infection following non-cardiac surgery. JAMA 1982 May 7; 247(17): 2389-2391
14. Embil, J.A. Cytomegalovirus infection follows extra corporal circulation in - children. Lancet 1968 Nov 30; 2(7579):1151-1155
15. Friedman, H.M. Cytomegalovirus; subclinical infection disease. Am J Med 1981 Feb; 70(2):215-217

16. Fortunato, J. et al. Rapid detection of antibodies to cytomegalovirus by counterimmuno-electrophoresis. J Infect Dis 1977 Mar; 135(3):432-437
17. Fuccillo, D.A. et al. Micro indirect hemagglutination test for cytomegalovirus. Appl Microbiol 1971 Jan; 21(1):104-107
18. Ho, M. Virus infections after transplantation in man. Arch Virol 1977 May 55(1):1-24
19. Kaariainen, L. et al. Cytomegalovirus-mononucleosis; isolation of the virus and demonstration of subclinical infections after fresh blood transfusion in connection with heart surgery. Ann Med Exp Fenn 1966 Jun; 44(7):297-
20. Kane, R.C. et al. Cytomegalovirus infection in volunteer blood population. Infect Immun 1975 Apr; 11(4):719-7
21. Krugman, Saul. et al. Enfermedades infecciosas. 5ed. Mexico, Interamericana 1979. 491p (1-12 y 347-355)
22. Kumar, A. et al. Acquisition of cytomegalovirus infection in infants following exchange transfusion; a prospective study. Transfusion 1980 May-Jun; 20(3):327-331
23. Lang, D.J. et al. Reduction of post perfusion cytomegalovirus infections following the use of leukocyte depleted blood. Transfusion 1977 Jul-Aug; 86(1):81-

24. Li, F. et al. Cytomegalovirus infections - among migrant children. Am J Epidem 1967 Jul; 86(1):137-147
25. Matta, 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)
26. Mott, M.G. Cytomegalovirus infection following extracorporeal circulation. Lancet 1968 Dec 14; 2(7581):1298-9
27. Nelson, W.E. et al. Enfermedad de inclusion citomegálica. En su: Tratado de Pediatría. 7 ed. Barcelona, Salvat, - 1980. T.1 (pp.721-722)
28. Pineda Alvarado, Carlos Humberto. Enfermedad de inclusion citomegálica. Tesis (Médico y Cirujano)- Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1969. 49p.
29. Prince, A.M. et al. A serological study of cytomegalovirus infection associated with blood transfusions. N Eng J Med 1971 May 20; 284(20):1125-1135
30. Rios Medina, Edgar Rolando. Citomegaloviruria en recién nacidos. Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala 1979 38p.

31. Spector, S.A. et al. Cytomegaloviruria in older infants in intensive care series. J. Pediatr 1979 Sept; 95(3):444-446
32. Spector, S.A. et al. Cytomegalovirus infection by nonparenteral transmission. Lancet 1981 Oct 10; 2(5684):814-815.
33. Stern, H. Isolation of cytomegalovirus and clinical manifestations of infection at different ages. Brit Med J 1979 Mar 16; 1(5593):665-669
34. Tejada, C.C. et al. Enfermedad de inclusion citomegálica; estudio clínico y epidemiológico de los seis primeros casos observados en Guatemala. Revista del Colegio Médico (Guatemala) 1965 Mar 16(1):11-22
35. Trent, F.R. Prevalencia de infección citomegálica en la población infantil del Hospital General San Juan de Dios. Tesis (Químico Biólogo) - Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala, 1978 48p.
36. Vargas Reyes, Carlos. Enfermedad de inclusion citomegálica. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1976. 46p.
37. Weller, T.H. Cytomegalovirus ubiquitous agents with protean clinical manifestations. N Eng J Med 1971 Jul 22 285(4):203-204

38. Yeager, A.S. et al. Longitudinal, serological study of cytomegalovirus infection in nurses and in personnel without patient contact. J Clin Microbiol - 1975 Nov; 2(5):448-452
39. Yeager, A.S. et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. J Pediatr - 1981 Feb; 98(2):281-287
40. Yeager, A.S. transmission of cytomegalovirus to mothers by infected infants; - Another reason to prevent transfusion-acquired infections. Pediatr Infect Dis 1983 Jul-Aug; 2(4);295-297

no Bo
Eduardo

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

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

CONFORME:

Dr. César Leonel González Camargo.
ASESOR.
César Leonel González Camargo
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO NO. 1224

SATISFECHO:

Dr. Julio Rafael C.
REVISOR.
Dr. Julio Rafael C.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO NO. 1224

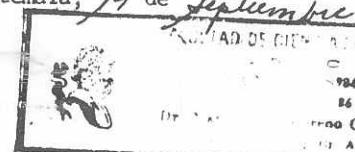
APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

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

Guatemala, 19 de Septiembre



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