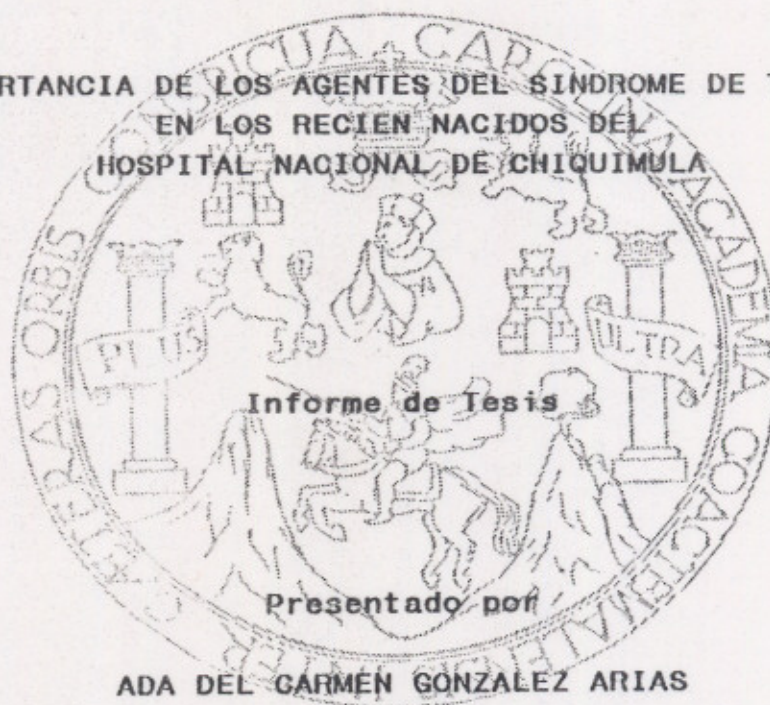


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

IMPORTANCIA DE LOS AGENTES DEL SÍNDROME DE TORCHS  
EN LOS RECIEN NACIDOS DEL  
HOSPITAL NACIONAL DE CHIQUIMULA



Informe de Tesis

Presentado por

ADA DEL GARMÉN GONZALEZ ARIAS

Para optar el título de

QUIMICO BIOLGO

Guatemala, Septiembre de 1995

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

DL  
06  
T(1657)

JUNTA DIRECTIVA

DECANO	LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
SECRETARIA	LICDA. ELEONORA GAITAN IZAGUIRRE
VOCAL I	LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ
VOCAL II	LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
VOCAL III	LIC. MIGUEL ORLANDO GARZA SAGASTUME
VOCAL IV	BR. ANA MARIA RODAS CARDONA
VOCAL V	BR. HAYRO OSWALDO GARCIA GARCIA

DEDICO ESTE ACTO

A: Dios,  
Nuestro Señor.

A: Mis padres,  
Carlos González y Mercedes Arias

A: Mis hermanos,  
Rodolfo, Miriam, Nora, Laura y Leopoldo

A: Mis hijos,  
Jéssica Andrea, Jaime Fernando y Ada Karina

A: Mis sobrinos,

A: El señor  
Jose Luis Sáenz Díaz

A: Mis familiares y amigos.

## AGRADECIMIENTO

A la Licenciada Vivian Matta por su asesoría y apoyo para llevar a cabo este trabajo.

A la casa comercial ABBOTT por la donación de reactivos y el analizador Quantum II, utilizados en la realización de las pruebas de inmunoensayo de fase sólida utilizadas en este trabajo.

## INDICE

	Página
1. RESUMEN . . . . .	1
2. INTRODUCCION . . . . .	2
3. ANTECEDENTES . . . . .	3
3.1 Síndrome TORCHS . . . . .	3
3.2 Enfermedades Asociadas . . . . .	4
3.2.1 Toxoplasmosis . . . . .	4
3.2.2 Sífilis . . . . .	11
3.2.3 Enfermedades por virus . . . . .	17
3.2.3.1 Citomegalovirus . . . . .	18
3.2.3.2 Herpes virus . . . . .	21
3.2.3.3 Rubéola . . . . .	25
4. JUSTIFICACIONES . . . . .	29
5. OBJETIVOS . . . . .	30
6. HIPOTESIS . . . . .	31
7. MATERIALES Y METODOS . . . . .	32
7.1 Universo de trabajo . . . . .	32
7.1.1 Población . . . . .	32
7.1.2 Muestra . . . . .	32

	7.2 Recursos . . . . .	32
	7.3 Procedimientos . . . . .	33
	7.4 Diseño experimental . . . . .	42
8	RESULTADOS . . . . .	43
9.	DISCUSION . . . . .	46
10.	CONCLUSIONES . . . . .	49
11.	RECOMENDACIONES . . . . .	50
12.	REFERENCIAS . . . . .	51
13.	ANEXOS . . . . .	58

## 1. RESUMEN

El presente trabajo determinó la frecuencia de los agentes del síndrome TORCHS en la ciudad de Chiquimula.

Para ello se analizaron 103 muestras serológicas, provenientes de 52 parejas madre-neonato. Fueron incluidos todos aquellos niños que al momento del nacimiento mostraron al menos un signo de padecer infección congénita crónica; o bien que siendo menores de tres meses de edad ingresaran a dicho centro con la misma sintomatología. Se analizaron 52 sueros maternos y 51 sueros provenientes del cordón umbilical.

El 27% de estos neonatos mostraron elevación de los niveles séricos de IgM. Se encontró que el agente más frecuente es *Toxoplasma gondii*, con el 19% de seropositividad, le sigue el virus herpes simplex con el cuatro por ciento, el virus de la rubéola y citomegalovirus con el dos por ciento (2%). No se encontró ningún caso positivo para *Treponema pallidum*. Con los datos obtenidos se determinó que el dos por ciento (2%) de la población estudiada padeció infección mixta por dos agentes.

Dado que la prevalencia de padecer infección congénita por algún agente del síndrome TORCHS es mayor del cinco por ciento (5%) esperado, se considera necesario se implementen pruebas serológicas de tamizaje en todas las mujeres que asisten a control prenatal en el Hospital Nacional de Chiquimula, o en su defecto determinar en los sueros neonatales el nivel de IgM total; así como crear programas educativos con el fin de disminuir la tasa de morbi-mortalidad infantil en nuestro país.

## 2. INTRODUCCION

Se denomina síndrome TORCHS a una serie de anomalías en neonatos que sugieren la presencia de una enfermedad intrauterina crónica.

Los agentes incluidos son *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus herpes simplex, citomegalovirus y otros agentes como *Treponema pallidum*.

Este síndrome constituye una causa del alto índice de morbi-mortalidad infantil en el área rural de nuestro país, por ello se realizó el presente trabajo con el fin de establecer la prevalencia de infección congénita causada por los agentes de este síndrome; en los neonatos patológicos nacidos en el Hospital Nacional de Chiquimula, durante octubre de 1989 a junio de 1991. Se determinó además el agente que aparece con mayor frecuencia y se describió las anomalías más frecuentes en los niños estudiados.

La hipótesis planteadas fueron aceptadas ya que se encontró una prevalencia de infección congénita a los agentes del síndrome TORCHS mayor del cinco por ciento (5%), (27%). El agente más común fue *Toxoplasma gondii*.

Se realizaron pruebas por métodos sensibles y específicos como inmunoensayo en fase sólida para la determinación de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii*, el virus de la rubéola, citomegalovirus y de inmunoensayo (ELISA) para detectar anticuerpos contra el virus del herpes simplex. Para la búsqueda de individuos sífilíticos se utilizaron pruebas de suspensión antigénica y floculación de partículas de carbón. Al no encontrarse ningún caso reactivo para sífilis no se utilizó el método FTA-ABS para confirmación.



### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 Síndrome TORCHS.

El Síndrome TORCHS es un término utilizado para realizar un diagnóstico preliminar en recién nacidos o infantes que presentan una o más anormalidades como resultado de una infección intrauterina crónica. Estas pueden manifestarse dentro del mes posterior al nacimiento y no ser evidente al momento del parto. El síndrome puede estar asociado a una respuesta inflamatoria activa y recuperarse un agente infectante, o bien pueden presentarse solamente las secuelas por tratarse de una infección congénita crónica (1,2).

Los agentes que se incluyen dentro del síndrome son: *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citomegalovirus, virus herpes simplex y otros agentes, especialmente *Treponema pallidum*. Estos microorganismos son capaces de reproducirse en el tejido placentario, atravesar la barrera placentaria y producir infección intrauterina por diseminación materna (1).

En la mujer, el embarazo trae consigo modificaciones en la inmunidad celular, relajación general de las estructuras tisulares, reajustes hemodinámicos y mayores necesidades de nutrición, lo que puede resultar en una amplificación de la virulencia de una infección concomitante (2).

Si la infección materna ocurre durante el primer trimestre de gestación, el feto tiene poco riesgo de adquirirla, ya que la placenta constituye una barrera eficaz contra los microorganismos; y si ésta ocurre los resultados de la infección en un pequeño porcentaje son óbito fetal, expulsión o crecimiento dismórfico. Al madurar el medio materno-fetal la barrera placentaria pierde eficacia, por lo que la infección ocurre con más frecuencia; pero la respuesta inmunológica del feto, cada vez más madura, hace que los signos sean inespecíficos y que la infección sea subclínica (2).

Puede sospecharse del síndrome TORCHS si aparecen uno o más de los signos siguientes:

- Retraso en el crecimiento intrauterino ocasionando bajo peso al nacer y/o corto período gestacional;
- Anormalidades congénitas indicativas de teratogénesis u órganos dañados. Los defectos más comúnmente asociados son: la enfermedad congénita del corazón, especialmente arterioesclerosis o estenosis pulmonar, anormalidades del sistema nervioso central como microcefalia, hidrocefalia, retraso psicomotor, anormalidades de los ojos como cataratas, glaucoma y coriorrenitis;
- Sordera;
- Signos sugestivos de una infección activa, como ictericia, hepatoesplenomegalia, púrpura trombocitopénica, petequias, exantema, lesiones de los huesos, neumonitis, rinitis, vómitos y diarrea (1,3).

El diagnóstico certero debe realizarse por la demostración del organismo causal, ya sea por técnicas histológicas, de cultivo o inmunológicas (1).

Se ha demostrado que la placenta proporciona una barrera parcial para el transporte de elementos solubles o celulares y que de los anticuerpos, la clase IgG es la única capaz de atravesar esta barrera. Si existe infección intrauterina el feto es capaz de sintetizar sus propios anticuerpos IgM e IgA. Por lo tanto, la demostración de estas inmunoglobulinas contra microorganismos teratogénicos indican una infección intrauterina (1).

### 3.2. Enfermedades asociadas.

#### 3.2.1. Toxoplasmosis:

Esta infección ocurre tanto en animales como en humanos. *Toxoplasma gondii* es un protozoo tisular, caracterizado por su pantropismo y su distribución cosmopolita. Su ciclo vital abarca tres fases:

- Taquizoíto: Es la forma de multiplicación activa. La destrucción tisular que provoca constituye la forma aguda de la enfermedad.
- Bradizoítos: Poseen una baja capacidad de multiplicación y son una forma de resistencia. Se localizan en quistes tisulares en cualquier tejido y generalmente no causan lesiones, a excepción de la ruptura quística en la retina. Se asocian a la enfermedad crónica.
- Esporozoítos: Están llenos de oocitos y son la forma resistente que es eliminada en las heces de gatos (1,2).

#### 3.2.1.1. Transmisión:

Según el ciclo evolutivo del parásito, las vías de infección para el humano son por la ingesta de oocitos en comidas contaminadas con heces de gato, por quistes tisulares en carnes mal cocinadas, principalmente cerdo y cordero, y por la transmisión placentaria que ocurre a medida que los microorganismos atraviesan dicha barrera (2).

La toxoplasmosis en mujeres embarazadas ocurre asintómicamente en el ochenta o noventa por ciento de los casos (2). La infección intrauterina ocurre únicamente cuando la madre tiene la enfermedad activa y los taquizoítos circulantes (3). El riesgo de infección fetal se limita a mujeres no inmunes que sufren la infección primaria y en raras ocasiones en las mujeres inmunoincompetentes con infección latente que experimenta reactivación. A la fecha no hay datos de que la infección latente por *T. gondii* en embarazadas sea causa de infección congénita o aborto (3).

Durante el tercer trimestre del embarazo la enfermedad es benigna y más frecuente, que si ocurre durante el primer trimestre.

Se pueden distinguir cuatro patrones de la enfermedad:

- **Forma Asintomática:** Es la más común y usualmente es consecuencia de la transmisión que ha ocurrido durante el tercer trimestre.
- **Enfermedad Moderada:** Caracterizada por prematurez, retraso en el crecimiento intrauterino y en el desarrollo psicomotor, así como líquido cefalorraquídeo anormal.
- **Toxoplasmosis Generalizada:** Se caracteriza por retraso en el crecimiento y uno o más de los siguientes síntomas: ictericia, fiebre, anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, neumonía, miocarditis y petequias (2).
- **Toxoplasmosis Neurológica:** Caracterizada por convulsiones, nistagmus, fiebre o hipotermia, retinocoroiditis bilateral, anemia, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, microcefalia, estrabismo, glaucoma, atrofia óptica, retraso psicomotor, líquido cefalorraquídeo xantocrómico y con niveles protéicos elevados (2,3).

#### 3.2.1.2. Diagnóstico:

Este puede realizarse de tres formas diferentes: examen histológico, aislamiento del parásito y diagnóstico serológico (2).

##### 3.2.1.2.1. Examen histológico:

Se realiza la búsqueda de quistes o taquizoítos en

biopsias tisulares. Este procedimiento ha sido utilizado como diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis con otras patologías tales como linfomas (2).

#### 3.2.1.2.2. Aislamiento del parásito:

Para aislar *T. gondii* de una biopsia de material de autopsia, placenta, sangre o de cualquier otro fluido corporal, debe inocularse en hamsters o por cultivos celulares.

Si se tiene un cultivo positivo de cualquier fluido corporal, se toma como indicativo de una infección activa (2).

#### 3.2.1.2.3. Diagnóstico serológico:

Se han desarrollado varios tipos de pruebas, pero todas son útiles si la respuesta inflamatoria del paciente no se encuentra alterada (4).

La prueba de Sabin Feldman se basa en la lisis de *T. gondii* por los anticuerpos presentes en el suero del paciente y por el complemento. Debido al inconveniente de trabajar con microorganismos vivos, esta técnica ha caído en desuso. Sin embargo, por su especificidad y alta sensibilidad, sigue siendo la reacción de referencia. Detecta anticuerpos a los diez o catorce días después de la infección (1,4).

La aglutinación directa utiliza toxoplasmas completos que son aglutinados directamente. Sin embargo, tiene el inconveniente de necesitar gran número de parásitos, lo cual es difícil de obtener. Puede dar falsos positivos debido a la presencia de IgM inespecífica. Por su especificidad y sensibilidad similar a la hemaglutinación indirecta, es utilizada como prueba de tamizaje (1,4,5).

La hemaglutinación indirecta (HAI) es una prueba sencilla, con antígenos toxoplásmicos que han sido absorbidos sobre eritrocitos. No puede ser usada en el diagnóstico de infección aguda o congénita, debido a que los anticuerpos que detecta aparecen tardíamente. Es la prueba serológica más utilizada en el tamizaje (1,4,6).

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) es equivalente a la prueba de Sabin Feldman y utilizando antisueros anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA o anti-IgE marcados específicamente puede seguirse el curso de la enfermedad.

La detección de anti-IgM es usada en el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita, pero debe eliminarse del suero fetal el factor reumatoideo y los anticuerpos antinucleares, ya que éstos provocan falsos positivos. Además, se detectan falsos negativos debido a altas concentraciones de IgG materna, por lo que sólo el 25% de estas infecciones pueden ser detectadas por este método (1,4,7).

La fijación del complemento manifiesta anticuerpos que aparecen más tardíamente que los detectados por otras pruebas. Durante la recrudescencia se comporta igual que si se tratara de una primoinfección. Puede dar falsos positivos en casos de enfermedad de Chagas, por lo que debe ser empleada junto a HAI, IFI o pruebas inmunoenzimáticas (1,4).

Se han desarrollado gran variedad de pruebas inmunoenzimáticas, pero en general puede dividirse en tipo directo e indirecto.

En la prueba directa se realiza la detección de antígenos circulantes del parásito. Se pueden utilizar anticuerpos totales contra *Toxoplasma gondii* y más recientemente se han utilizado anticuerpos policlonales y monoclonales. En la toxoplasmosis humana los antígenos circulantes se pueden detectar, tanto en el período agudo como en el crónico recurrente.

La determinación puede realizarse en líquido cefalorraquídeo y amniótico, humor acuoso, etc., y tiene importancia diagnóstica (1,4,8,9).

Debido a la compleja estructura antigénica del *Toxoplasma gondii* se obtienen mejores resultados con anticuerpos policlonales que con anticuerpos monoclonales. Se piensa que los primeros antígenos en aparecer los secreta el parásito y los encontrados luego son complejos derivados de la membrana y el citoplasma. Puede aumentarse la sensibilidad del método utilizando el sistema avina-biotina.

En la prueba indirecta se investigan anticuerpos en el suero del paciente. Esta puede realizarse en la forma clásica o convencional y por forma invertida o reversa. En la forma clásica se pueden detectar anticuerpos totales o específicamente IgG, IgM, IgA o IgE. Esta técnica es específica y tiene mayor sensibilidad que la inmunofluorescencia para la detección de IgM, ya que no presenta falsos positivos ni falsos negativos (2,4).

En la prueba indirecta por captación, invertida o reversa, no se presentan reacciones falsas positivas por anticuerpos antinucleares o factor reumatoideo, ni falsos negativos por exceso de IgG maternos. En la detección de IgM por esta modalidad, se obtienen títulos más altos que los obtenidos en la prueba clásica (2,4).

Existe una combinación de la reacción de aglutinación y de inmunoabsorción. Los resultados son equivalentes a los obtenidos por inmunoensayo de captación. Es una prueba sencilla de aplicar (2).

#### 3.2.1.3. Tratamiento:

El tratamiento de la toxoplasmosis se establece cuando existen síntomas de la enfermedad. Si se sospecha o es

confirmada la infección, el tratamiento debe iniciarse lo más rápido posible (10).

Se ha demostrado que la espiramicina administrada durante el embarazo reduce el riesgo fetal y previene la diseminación de la infección en el feto (11).

La dosis de espiramicina es de 500 mg. por vía oral, cuatro veces al día, por tres semanas. Se recomienda la combinación con pirimetamina y sulfadiazina (10,11).

Todo niño con toxoplasmosis congénita debe ser tratado, aún cuando ésta sea asintomática. El objetivo del tratamiento es mantener el número de toxoplasmas en un mínimo hasta que se produzca una inmunidad efectiva y activa, tanto celular como humoral. Es preferible un tratamiento prolongado que uno muy breve. La dosis de pirimetamina es de 2 mg/Kg de peso y de sulfadiazina de 25 mg/Kg de peso, los tres primeros días, para continuar con 1 mg/Kg de peso de pirimetamina y 25 mg/Kg de peso de sulfadiazina, hasta finalizar el tratamiento (10,11).

El aborto terapéutico está indicado si se demuestra, por ultrasonografía, que el sistema nervioso central está seriamente dañado (10,11).

#### 3.2.1.4. Epidemiología:

En las diferentes áreas del país, se han realizado varios estudios a fin de determinar la prevalencia en diferentes grupos etáreos, los cuales se describen en el anexo 1.

En Guatemala y Centro América la enfermedad fue reportada con una frecuencia del tres al ocho por ciento (3 al 8%) (3). Estudios más recientes, realizados en el altiplano del país, reportan una prevalencia del 30%, encontrándose que el 1.3% de los niños estudiados sufrieron infección intrauterina. Llama la atención que todos estos niños murieron antes del primer año de vida (1).



En la región sur-occidental del país se ha reportado un 25% de seropositividad en mujeres embarazadas (12), mientras que en edad escolar el 53% de la población rural estudiada ya poseen anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* (13).

En el Departamento de Chiquimula, Figueroa encontró en 1989 que en parejas madre-neonato existe un 18% de seropositividad, utilizando el método de HAI (14).

### 3.2.2. Sífilis:

Esta enfermedad es causada por *Treponema pallidum* que pertenece a la familia *Spirochaetaceae*. Son organismos celulares delgados, filamentosos y helicoidales. Su cuerpo celular tiene un diámetro que varía de 0.1 a 0.25  $\mu\text{m}$  y una longitud de 5 a 15  $\mu\text{m}$ . Las espirales son uniformes pero se amplían en el extremo celular. Posee tres tipos de movimientos: Rotación, locomoción y flexión (21, 22).

En su pared celular contienen ácido murámico que provee el aspecto filamentosos. Sus fibrillas axiales se originan en cuerpos globulares citoplásmicos, proporcionándole su forma espiral (22).

La célula está recubierta por una segunda membrana que constituye una barrera osmótica, en un medio hipotónico se hincha al tiempo que las fibrillas y el cuerpo protoplásmico se espirilizan. Durante algún tiempo se creyó que estas estructuras correspondían a formas quísticas de algún ciclo vital (22).

*Treponema pallidum* no ha podido ser cultivado *in vitro* y tampoco ha podido ser cultivado en embriones de pollo o en cultivos celulares. El único método en que este microorganismo puede ser aislado y propagado en el laboratorio es por inoculación en animales, generalmente conejos (21).

### 3.2.2.1. Transmisión:

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual. Luego que las espiroquetas han penetrado al huésped, ocurre un período de incubación que varía entre 10 y 90 días. Luego aparece la típica lesión ulcerativa, de base dura e indolora llamada chancro, que desaparece espontáneamente por fibrosis.

Este chancro constituye la lesión primaria, pero generalmente es pasado por alto, sobre todo en mujeres, por localizarse en el cuello uterino o en la pared vaginal.

La enfermedad secundaria se manifiesta después de 2 a 10 semanas de la enfermedad primaria, con un exantema cutáneo generalizado que también puede afectar las mucosas. En este segundo período también aparecen lesiones en los ojos, huesos, articulaciones y/o sistema nervioso central. Todas las lesiones secundarias contienen gran cantidad de espiroquetas, son muy contagiosas y remiten solas. Es por ello que se cree que corresponden a una respuesta inmune generalizada.

Durante la sífilis terciaria las lesiones se presentan con pocas molestias para el paciente; sin embargo, cuando se localizan en el sistema nervioso central, producen parálisis generalizada o tabes dorsal. Si se trata del sistema cardiovascular se producen aneurismas aórticos, y si se localizan en ojos producen ceguera. Se cree que este tipo de lesiones históricas se deban más a una respuesta de hipersensibilidad retardada que a los pocos microorganismos que se encuentran.

La definición clínica de la sífilis congénita, varía de acuerdo al grado de enfermedad aguda en la madre y el estado del recién nacido. Incluye recién nacidos normales, hijos de madres seropositivas (23).

Las manifestaciones clínicas comprenden: prematurez, bajo peso al nacer, lesiones cutáneas, hepatoesplenomegalia, muerte fetal o bien ser asintomática pero el niño es seropositivo (24).

### 3.2.2.2. Diagnóstico:

#### 3.2.2.2.1. Diagnóstico directo:

La observación directa de la espiroqueta en el fluido que proviene de un chancro por campo obscuro, es sin duda la prueba más específica en el diagnóstico de la sífilis. Esta presenta la desventaja de ser poco sensible y de no poder utilizarse en el diagnóstico de la sífilis congénita (25).

#### 3.2.2.2.2. Diagnóstico serológico:

Los métodos serológicos de diagnóstico de la sífilis se fundamentan en la detección de dos tipos de antígenos, los treponematáceos y la cardiolipina.

La cardiolipina llamada también antígeno de Wasserman corresponde al fosfolípido difosfatidilglicerol, el cual se obtiene de tejidos normales, generalmente de músculo cardíaco (21,22).

De todas las variantes de las pruebas no-treponematáceas que se han desarrollado, el RPR y el VDRL tienen una sensibilidad y especificidad aceptables y aunque son fáciles y rápidas de realizar, presentan falsos positivos biológicos (25).

Por lo tanto, son utilizadas como tamizaje, debiendo ser confirmadas por una prueba treponematácea.

Los anticuerpos de Wasserman del sujeto sifilítico son la expresión de la inmunidad humoral, ya que aparecen en infecciones experimentales en chimpancés con *Treponema pallidum* o *cuniculi* (26).

Las pruebas basadas en antígenos treponematáceos son de valor diagnóstico en pacientes que presenten, por ejemplo, pruebas reagínicas positivas sin tener historia o evidencia clínica de sífilis (27).

El test ITP o inmovilización del *Treponema pallidum* se basa en una reacción bactericida en la que interviene el complemento. Utiliza treponemas vivos de la cepa virulenta Nichols, obtenidos a partir de lesiones sífilíticas en conejos. Ha sido considerada como la prueba de referencia (21).

La detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia ha sido ampliamente utilizada, se basa en la detección de anticuerpos que reaccionan con treponemas fijados en láminas y donde intervienen todos los componentes celulares del treponema (23).

Actualmente en el comercio existe un test de hemaglutinación pasiva en la que participan antígenos de superficie del treponema (25,26).

Los criterios que se utilizan para el diagnóstico de la sífilis congénita son los siguientes:

#### 3.2.2.2.2.1. Criterios clínicos:

##### 3.2.2.2.2.1.1. Absolutos:

- Demostración de la presencia de *T. pallidum*, a partir de lesiones, por campo obscuro o histológicamente.

##### 3.2.2.2.2.1.2. Mayor:

- Condiloma lata
- Osteocondritis, periostitis
- Rinitis hemorrágica

**3.2.2.2.2.1.3. Menor:**

- Fisuras en los labios
- Lesiones cutáneas
- Parches en mucosas
- Hepatoesplenomegalia
- Linfadenopatía generalizada
- Signos en el sistema nervioso central
- Anemia hemolítica
- Células o proteínas elevadas en líquido cefalorraquídeo

**3.2.2.2.2.2. Criterios serológicos:**

- Reactivo VDRL o FTA-ABS
- Reactivo FTA-ABS (IgM)
- No reactivo VDRL o FTA-ABS
- Reactivo VDRL o FTA-ABS sin seroconversión a los 4 meses
- Elevación en 3 meses de los títulos de VDRL

**3.2.2.2.2.3. Historia materna:**

- Historia documentada de sífilis adecuadamente tratada en el embarazo.

**3.2.2.2.2.4. Diagnóstico certero:**

**3.2.2.2.2.4.1. Definitivo:**

Criterio clínico absoluto

**3.2.2.2.2.4.2. Probable:**

Cualquier combinación siguiente:

Criterio serológico elevación de títulos de VDRL. Un criterio clínico mayor y un criterio serológico reactivo. Dos

criterios clínicos menores y un criterio serológico reactivo. Un criterio clínico mayor y un criterio clínico menor.

#### 3.2.2.2.4.3. Posible:

Criterios serológicos reactivos, con un criterio clínico menor o sin criterio clínico.

#### 3.2.2.2.4.4. Descartado:

Cualquier combinación siguiente:

Algún criterio clínico y criterio serológico no reactivo. Criterio serológico reactivo con historia materna documentada.

#### 3.2.2.3. Tratamiento:

El tratamiento de la sífilis por metales pesados ha sido reemplazado por la penicilina, que es menos tóxica para el paciente (22).

El tratamiento recomendado por el "Centro de Control de Enfermedades" (CDC) de Atlanta, para infantes sintomáticos o asintomáticos pero VDRL positivos, es penicilina G procaina en dosis de 50,000 U/Kg de peso durante 10 días, por vía parenteral. Para niños asintomáticos, VDRL negativos, pero hijos de madres sifilíticas, se recomienda una dosis única de penicilina G procaina, de 50,000 U/Kg de peso (24,27).

Los pacientes deben ser monitoreados serológicamente a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad, ya que los anticuerpos IgM anti-treponema desaparecen después de 3 ó 6 meses de un tratamiento adecuado y por el contrario, persisten por largo tiempo si el tratamiento no fue el acertado (24,27).

#### 3.2.2.4. Epidemiología:

El origen de la sífilis es incierto, pero se ha demostrado que sus tasas de seropositividad son más altas en ciudades que en áreas rurales (25).

En la ciudad de Guatemala, durante los años de 1975 a 1979, se realizó un estudio donde se encontró que existe un 14% de seropositividad a la enfermedad, confirmándose por la prueba de FTA-ABS el 61.9% de estos casos (27).

En el Hospital Roosevelt, según una encuesta serológica realizada en el año 1979, se encontró una prevalencia del seis por ciento (6%) en recién nacidos. Mientras que en el año 1987, ésta disminuyó al dos por ciento (2%) (29,30).

Figueroa encontró en la ciudad de Chiquimula un caso en que el recién nacido fue reactivo para la prueba VDRL y los padres presentaban chancros, el cual constituyó el cuatro por ciento (4%) de 28 muestras analizadas (14).

Algunos de los estudios realizados en el país se describen en el Anexo 2.

### 3.2.3. Enfermedades por virus:

La mujer embarazada es más susceptible que la mujer no embarazada a las infecciones virales. El mecanismo de infección puede ser ascendente o transplacentario, siendo más común el último.

Muchos virus pueden provocar infección congénita, entre ellos picornavirus, coxsackie grupo B, rubéola, virus ECHO y mixovirus. Sin embargo, los pocos incluidos en el síndrome TORCHS presentan semejanzas en cuanto a manifestaciones clínicas, mecanismos de infección, epidemiología y severas secuelas en el recién nacido (34).

### 3.2.3.1. Citomegalovirus:

Este virus pertenece al grupo herpes virus, que por su estructura y comportamiento biológico también incluye al virus de herpes simplex, varicela-Zoster y el de Epstein Barr. Ha sido aislado de ratas, ratones y humanos (35).

La infección humana es cosmopolita y todos los adultos mayores de 50 años han sido infectados alguna vez sobre todo en áreas de alta densidad demográfica y de bajo nivel sociocultural (36,37).

#### 3.2.3.1.1. Transmisión:

El virus es transmitido por varios mecanismos. A excepción de la transfusión sanguínea y por trasplante de órganos, se requiere que exista un contacto directo. De hecho, es común que hijos y compañeros sexuales de personas infectadas con productos sanguíneos resulten también infectados (36).

El virus ha sido aislado de orina, saliva, sangre, lágrimas, heces, secreciones cervicales y semen. Una persona infectada puede secretar partículas virales en orina o saliva por meses o años. El niño lactante también puede ser infectado con leche materna (36).

A pesar de que es el agente más común dentro de las enfermedades que causan alteraciones congénitas, la gran mayoría de los recién nacidos son asintomáticos.

El bebé que desarrolla la enfermedad de inclusión citomegálica puede tener varios órganos dañados, como el pulmón, hígado, bazo, corazón y cerebro. Las más serias consecuencias provienen al no desarrollarse adecuadamente el sistema nervioso central, por lo que puede manifestarse retraso mental, sordera y ceguera.



Otras alteraciones comunes son ictericia, púrpura, coriorrenitis y calcificaciones cerebrales (35,36,37).

### 3.2.3.1.2. Diagnóstico:

#### 3.2.3.1.2.1. Diagnóstico histológico:

A pesar que citomegalovirus afecta *in vivo* solamente las células epiteliales, en el laboratorio sólo puede ser propagado en fibroblastos humanos, obtenidos de diferentes tejidos.

Histológicamente los virus pueden ser detectados rutinariamente o pueden ser aislados de muestras en las que no se observan las inclusiones citopáticas (35,36).

#### 3.2.3.1.2.2. Diagnóstico citológico:

Citológicamente puede ser detectada la infección al observarse la típica inclusión citomegálica. La célula agrandada muestra un núcleo largo con una inclusión prominente y central que separa la cromatina del margen periférico por un halo. Estas inclusiones pueden verse en muestras de saliva, lavado gástrico y otros fluidos (36).

#### 3.2.3.1.2.3. Diagnóstico serológico:

Este se basa en la detección de anticuerpos. Se han desarrollado técnicas como la fijación del complemento, inmunofluorescencia, hemaglutinación indirecta, radioinmunoensayo y otras.

En la determinación de la enfermedad en recién nacidos, puede usarse el método de ELISA. Los anticuerpos IgM anti-

citomegalovirus pueden detectarse de los 6 a los 8 meses de gestación. Con respecto a la especificidad, tiene una excelente correlación con la fijación del complemento.

Presenta la ventaja que los factores anticomplemento del suero no intervienen, por lo que no se requiere tratamiento previo del suero. Por microtécnica es barato y rápido, incluso al trabajar en gran escala (38).

#### 3.2.3.1.3. Tratamiento:

Aunque se han estudiado algunas drogas, no existe ningún tratamiento específico para la infección por citomegalovirus.

El tratamiento preventivo es lo más indicado para la mujer en edad reproductiva, mejorando las medidas higiénicas (36).

#### 3.2.3.1.4. Epidemiología:

En Chile, Japón, Estados Unidos y Gran Bretaña se han reportado tasas de seropositividad altas, sobre todo en áreas de alta densidad poblacional y bajo nivel socioeconómico (37,39).

En Guatemala, un estudio realizado en el altiplano del país en 1974 demostró que el 25% de los niños se infectan durante el nacimiento y un 15% antes del primer año de vida (1).

En el Hospital San Juan de Dios, durante 1,979, se determinó que de los niños con manifestaciones de síndrome TORCHS, un 19% demostraron tener en el sedimento urinario, células con inclusiones intranucleares patognómicas de infección citomegálica (1,34).

En el área rural, Recinos en 1,982 encontró un 10% de seropositividad en parejas madre-neonato (40). Posteriormente, Jacobo encontró que el 24% de las mujeres que acuden al servicio de maternidad del Hospital de Escuintla posee anticuerpos por el

método de ELISA, pero ninguno de sus neonatos presentó tener IgM específica (41).

Para el Departamento de Chiquimula o zonas aledañas, no se encontró ningún estudio realizado que evaluara la infección por citomegalovirus; se revisó tanto el tesario de la Facultad de Ciencias Médicas como el de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, desde 1,992 retrospectivamente hasta el año 1,985.

### 3.2.3.2. Herpes virus:

Virus perteneciente a la familia *Herpesviridae*. Es icosaédrico y consta de un virión y un núcleo de ADN recubierto por varias capas proteicas. Existen dos tipos, agrupados por sus propiedades antigénicas: el tipo 1 o HSV-1 y el tipo 2 o HSV-2 (35).

#### 3.2.3.2.1. Transmisión:

La infección inicial se produce a través de una erosión de las mucosas o de la piel, donde se produce la multiplicación del virus. De este lugar, el virus se difunde a los ganglios linfáticos regionales, donde se verifica la multiplicación secundaria (35).

La infección primaria del tipo 1 ocurre en personas sin anticuerpos, generalmente niños de edad preescolar y se manifiesta por fiebre, lesiones ulceradas y dolorosas. Provoca gingivostomatitis, queratoconjuntivitis, erupción variceliforme de Kaposi y su complicación más grave es la meningoencefalitis (42).

La primo-infección del tipo 2 generalmente es asintomática, pero puede provocar vulvovaginitis herpética que se caracteriza por inflamación difusa, úlceras superficiales también llamadas

chancros herpéticos, los que están recubiertas por una pseudomembrana amarillenta muy dolorosa. Generalmente se localizan en el cervix. En el varón las lesiones se localizan en el pene y puede haber disuria, dolor y prurito.

La infección recurrente ocurre en la misma región en que se presentó la lesión primaria y en personas sin anticuerpos circulantes. El virus permanece en latencia en los ganglios trigéminos y en el ganglio sacro-ilíaco; esta característica en el HSV-2 es de gran importancia, pues ha sido asociado con el cáncer de cérvix (43,44).

Para la infección congénita se considera que la forma de contagio puede ser de forma ascendente o transplacentaria y la fuente siempre es la lesión preexistente en la madre. Si la infección ocurre alrededor de la vigésima semana, se habla de una infección herpética temprana, mientras que el tipo tardío ocurre después del segundo trimestre (34).

Cuando se trata de una infección adquirida, la fuente de contagio es el canal de parto, aunque puede ser contaminado por personal hospitalario o parientes contaminados. El recién nacido manifiesta microcefalia, calcificaciones craneanas, microftalmia, hepatoesplenomegalia, ictericia, retraso mental, retraso motor, displasia retiniana, coriorrenitis y queratoconjuntivitis (45).

#### 3.2.3.2.2. Diagnóstico:

##### 3.2.3.2.2.1. Cultivo celular:

El cultivo viral es la prueba confirmatoria. Se utilizan células de fibroblasto embrionario humano y células amnióticas humanas, en las cuales puede observarse después de 24 a 48 horas de incubación focos de células refráctiles y ocasionalmente células gigantes.

También puede usarse ectodermo de embrión de pollo, en cuyo caso aparecen pústulas blanquecinas después de 48 horas de incubación (42,46). Posee la desventaja de ser un método engorroso y que se contamina rápidamente.

El virus ha sido aislado de secreciones de ojo, médula ósea, cerebro, orina y leche materna (46).

#### 3.2.3.2.2.2. Diagnóstico citológico:

Este se basa en la detección de la inclusión nuclear con apariencia de vidrio esmerilado, con cromatina marginada e inclusiones eosinófilas intranucleares. La desventaja de este método es que no permite diferenciar entre ambos tipos virales, aunque es un método rápido (35).

#### 3.2.3.2.2.3. Diagnóstico serológico:

Este presenta ventajas de ser rápido, ya que en término de 24 a 48 horas se tienen resultados, detecta anticuerpos IgM o IgG, pero su especificidad depende del procedimiento empleado.

La fijación del complemento no permite diferenciar el tipo viral infectante, puede detectar anticuerpos contra el virión y antígenos solubles (47).

La prueba de neutralización utiliza suero humano con anticuerpos virales específicos que neutralizan la acción citopática del virus, sobre cultivos celulares preparados en tejido de riñón de conejo. Es un método complejo y requiere mucho tiempo (46).

La inhibición de la hemaglutinación es muy sensible y específica, no diferencia el serotipo infectante y presenta alta reacción cruzada.

El método de inmunofluorescencia es rápido, ya sea en la

forma indirecta o directa. Su mayor ventaja es la diferenciación entre las globulinas IgG, IgM e IgA. Es de gran utilidad, sobre todo en el diagnóstico de enfermedad congénita y debido a que otorga resultados rápidos, ayuda en la adecuada dirección del tratamiento (46).

Los métodos inmunoenzimáticos permiten diferenciar entre IgG o IgM específicas. Son sensibles y fáciles de realizar. Aunque puedan darse reacciones inespecíficas, éstas pueden prevenirse tratando los pozos de reacción con suero de ternera (48), mientras que el radioinmunoanálisis es un método altamente sensible que permite detectar niveles bajos de antígenos o anticuerpos, no detectables por otros métodos (47).

#### 3.2.3.2.3. Tratamiento:

Se han utilizado varias drogas para disminuir los síntomas de la infección herpética, las que inhiben la infectividad viral *in vivo*.

Entre ellas están: la iododeoxiuridina o IDU que es muy tóxica; el arabinósido de citocina que es utilizado en infecciones genitales y diseminadas, pero también provoca daño renal, hepático y deplesión medular; el arabinósido de adenina el cual es virostático y menos tóxico, por lo que ha sido utilizado en el herpes neonatal. También se ha utilizado el levamisole (tratamiento antihelmíntico) y la gamma globulina humana, con alto grado de eficacia, después de 20 días de tratamiento (46).

En aquellos embarazos a término que se verifique la posibilidad a la infección herpética en la madre, el mejor método preventivo es la cesárea.

#### 3.2.3.2.4. Epidemiología:

La infección por herpes virus es de las más comunes en el ser humano, habiéndose demostrado la presencia de anticuerpos en el 70-90% de la población en general. Se ha detectado además que la prevalencia del HSV-2 es más alta en mujeres que en hombres (48).

En Guatemala, un estudio realizado en Santa María Cauqué durante 1,972 a 1,974, demostró que los niños menores de un año de edad poseen anticuerpos. No se encontró infección congénita, ya que ninguno de ellos demostró tener anticuerpos tipo IgM (1).

Vásquez en 1,989 reportó que de las mujeres embarazadas muestreadas en el Hospital Roosevelt, el 13% fue positivo para IgG anti-herpes virus, de ellas el 61% eran madres solteras menores de 24 años y de escasos recursos socioeconómicos (49).

Amado reportó en 1985 que del 25% de madres sospechosas (con título en IFI 1:100), que acuden al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, solamente el 11.4% de estos recién nacidos padecen la enfermedad (46).

#### 3.2.3.3. Rubéola:

El virus causante de la infección aún no ha sido plenamente clasificado, ya que debido a su parecido epidemiológico y patológico con el virus del sarampión se le ha incluido en los paramixovirus; aunque posee propiedades de crecimiento que recuerdan a los togavirus del grupo A (37).

El virión es esférico, con una cadena de ARN y tres proteínas de envoltura llamadas E1, E2a y E2b. La proteína E1 es llamada hemaglutinina, sigue siendo activa después de la desintegración del virus y posiblemente posea actividad neutralizante (37,50).

#### 3.2.3.3.1. Transmisión:

La enfermedad es exantémica, contagiosa y aguda, presenta fiebre, linfadenopatía retroarticular, tos, artralgia y cefalea.

El medio de contagio es directo y se cree que los aerosoles de las secreciones respiratorias sean el vehículo, ya que en grupos de hacinamiento la incidencia es alta (51).

En el caso de la mujer embarazada, después de la infección primaria, se establece viremia que continúa con diseminación a la placenta y luego al feto.

Como otras viremias, la infección congénita dependerá de la edad del feto, el nivel de la viremia y la respuesta celular e inmunidad humoral de la madre. Siendo entonces, las secuelas más comunes: bajo peso al nacer, defectos cardíacos, sordera, microcefalia y deficiencias mentales (34,51,52).

#### 3.2.3.3.2. Diagnóstico:

Para detectar la respuesta inmunológica específica de la madre durante el embarazo para la detección del IgG puede utilizarse inhibición de la hemoaglutinación y títulos mayores de 1:32 indican infección previa e inmunidad (51).

Para detectar si el neonato ha sido infectado con el virus, deben medirse los niveles de IgM específica en sangre del cordón al momento del parto, o por muestra obtenida por fetoscopia a partir de la 17 semana de gestación.

En infantes, la demostración de IgG después de los 7 meses e incluso a los 2 o 3 años de edad, en ausencia de infección natural, se considera diagnóstico de infección congénita (51,53).

La inmunidad mediada por células también juega un papel importante en la infección por rubéola. Pueden detectarse complejos inmunes años después de la infección.



#### 3.2.3.3.3. Tratamiento:

La rubéola es considerada una enfermedad benigna para niños y adultos jóvenes. Sin embargo, la infección congénita presenta mayor riesgo.

El tratamiento es básicamente preventivo para la mujer en edad reproductiva, para lo cual se han elaborado vacunas y programas de vacunación. Aunque se fabrican muchos tipos de vacunas, las más utilizadas son Cendehill, HPV--77 y RA27/3.

En principio, la infección por vacunas es similar a la infección natural; sin embargo, el tiempo de incubación es más corto y la fase de viremia no es demostrable. No existe excreción respiratoria de virus.

Las vacunas pueden presentar efectos secundarios como la artritis y artralgiás, en cuyos casos es demostrable la presencia del virus en el líquido sinovial. No existe congruencia si al aplicar accidentalmente a una mujer embarazada pueda ocurrir un efecto teratogénico. Sin embargo, no es recomendable aplicarla a niños menores de un año de vida, y mujeres embarazadas o que planean un embarazo dentro de por lo menos tres meses (52,53).

#### 3.2.3.3.4. Epidemiología:

La tasa de malformaciones del neonato cuando ocurre la infección en el primer trimestre de embarazo, varía del 25 al 35%; para las semanas 13 a 16 ésta desciende hasta el 6 a 10% y para después de la 17 semana no se observan malformaciones, aunque puede presentarse retraso en el crecimiento (51).

Cáceres y Rodríguez publicaron en 1,976 que el 78.8% de los niños provenientes de diferentes lugares de la ciudad presentaron al nacer anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en títulos mayores de 1:8, mientras que al cabo de un año, únicamente el 26.3% de estos niños presentaron anticuerpos; por lo tanto se considera que a esta edad los anticuerpos presentes se deben a la existencia de contacto con el virus, aunque la enfermedad haya pasado inadvertida (53). Concluyen además, que la población guatemalteca está expuesta a muy temprana edad a contraer naturalmente la enfermedad, por lo que las mujeres en edad reproductiva tienen un riesgo muy bajo de contraerla y provocar infección fetal (53).

En 1,982 Recinos reportó el uno por ciento (1%) de seropositividad al virus en mujeres que dan a luz en el área urbana (40).

Amado en 1,985, encontró un caso (2.3%) en 44 parejas madre-neonato, en los Hospitales San Juan de Dios y Gineco-Obstetricia del IGSS (46).

#### 4. JUSTIFICACIONES

Durante un estudio piloto realizado en el Hospital Nacional de Chiquimula que evaluaba la enfermedad de Chagas congénita se observó que existe un alto número de neonatos patológicos sugestivos de padecer infección congénita a otros agentes TORCHS.

La mayoría de estos neonatos mostraron bajo peso al nacer, prematurez y otras alteraciones, siendo esto una causa importante del alto índice de morbilidad y mortalidad infantil en nuestro país.

Es importante conocer la frecuencia con que aparecen los diferentes agentes del síndrome como causa de estas malformaciones y alteraciones congénitas; para enfocar y poder establecer programas educativos de prevención y control, así como el tratamiento adecuado. Esto beneficiaría a la comunidad, ya que se disminuiría una de las causas que provoca el alto índice de morbi-mortalidad infantil.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. GENERAL:

Determinar la frecuencia de infección congénita por agentes del síndrome TORCHS, en los neonatos patológicos nacidos en el Hospital Nacional de Chiquimula.

### 5.2. ESPECIFICOS:

- 5.2.1. Determinar el agente causante de infección congénita más frecuente.
- 5.2.2. Describir las anomalías más frecuentes con el agente causal.
- 5.2.3. Determinar hábitos de riesgo en población.

## 6. HIPOTESIS

- 6.1. La frecuencia de infección congénita por *T. gondii*, *T. pallidum*, virus herpes simplex, virus de la rubéola y citomegalovirus es mayor al cinco por ciento (5%) de los neonatos patológicos nacidos en el Hospital Nacional de Chiquimula.
  
- 6.2 El agente TORCHS más frecuente en infección congénita es *Toxoplasma gondii*.

## 7. MATERIALES Y METODOS

### 7.1 Universo de trabajo:

Los recién nacidos en el Hospital Nacional de Chiquimula, y los niños menores de 3 meses de edad que ingresen a dicho centro, durante el período comprendido del mes de octubre de 1989 al mes de junio de 1991.

### 7.2 Población:

Los neonatos patológicos nacidos en el Hospital Nacional de Chiquimula, y los niños menores de 3 meses de edad que ingresen a dicho centro, mostrando al menos un signo de enfermedad congénita.

#### 7.1.2. Muestra:

Durante 1,989 a 1,991 se realizó el estudio evaluación fisiopatológica de la enfermedad de Chagas en dicho hospital. En este período se recolectaron muestras sanguíneas de 52 parejas madres-neonatos que fueron almacenadas en congelación (ver Toma de Muestras).

### 7.2. Recursos:

#### 7.2.1. Humanos:

- Br. Ada del Carmen González Arias, tesista.
- Licda. Vivian Matta, asesor.
- Personal que labora en la sala de maternidad del Hospital Nacional de Chiquimula.
- Personal que labora en el proyecto de investigación "Transmisión Congénita y Evolución Fisiopatológica de la Enfermedad de Chagas en Zonas Endémicas de Guatemala: Chiquimula".

### 7.2.2. Físicos:

- Instalaciones de la sala de maternidad de dicho hospital.
- Instalaciones del laboratorio clínico del mismo hospital.
- Instalaciones del departamento de citohistología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

### 7.2.3. Materiales:

- Jeringas hipodérmicas, de 5 y/o de 10 cc.
- Cristalería: tubos de hemólisis, pipetas pasteur, viales, portaobjetos para VDRL, etc.
- Centrífuga
- Hieleras con congelante, para el transporte de muestras.
- Refrigeradora
- Congelador a  $-70^{\circ}\text{C}$ .
- Set de reactivos comerciales.
- Microscopio.
- Lector de ELISA, Quantum Analyser II, de la casa ABBOTT.

### 7.3. Procedimiento:

#### 7.3.1. Toma de Muestras:

La recolección de muestras se realizó durante octubre de 1,989 a junio de 1,991, en colaboración con el personal de la Sala de Maternidad de dicho hospital. En total se recolectaron sueros provenientes de 52 parejas madres-neonatos. Los recién nacidos mostraron al menos un signo de padecer infección congénita.

En el momento del parto se recolectó sangre del cordón umbilical; luego se obtuvo la muestra materna por punción venosa a quien además se le entrevistó según ficha epidemiológica Anexo 3.

Los sueros obtenidos por centrifugación de la fracción coagulada, se mantuvieron en refrigeración hasta su traslado en

frío y semanalmente al departamento de Cistohistología donde fueron almacenados a  $-70^{\circ}\text{C}$ , hasta el momento de procesarlos.

Las muestras se descongelaron y fueron alicuotadas en fracciones para evitar cambios de temperatura que podrían disminuir el nivel de anticuerpos.

Se determinará en la sangre del cordón niveles de IgM total, se realizaron las pruebas de RPR y VDRL, además se detectó anticuerpos del tipo IgM anti-*Toxoplasma gondii*, anti-citomegalovirus, anti-virus herpes simplex y anti-rubéola.

### 7.3.2. Metodología:

#### 7.3.2.1. Determinación de niveles de IgM:

Se evaluó el nivel total de IgM en la sangre del cordón por inmunodifusión radial según el instructivo de la casa comercial Kallestad.

Para ello volúmenes iguales de sueros de referencia y sueros problemas son colocados en pozos sobre gel de agarosa que contiene el antígeno monoespecífico. Las muestras difunden radialmente a través del gel y con el antígeno forman un anillo de precipitación, cuyo diámetro es equivalente al complejo antígeno-anticuerpo que se forma cuando la concentración del antígeno ha sido totalmente consumida.

Los reactivos con que se cuentan son:

- Placas que contienen gel de agarosa bufferada a  $\text{pH}=7.2$ .
- Al menos tres sueros de concentración conocida.

El procedimiento indica no usar sueros hemolizados y que todos los reactivos se encuentren a temperatura ambiente.



- Colocar 10  $\mu$ l de sueros de referencia, sueros control y muestras se cubre la placa.
- Incubar por 48 horas a temperatura ambiente.
- Medir el anillo formado en los pozos de las muestras y plotear en la gráfica lineal concentración (mg/dl) en abcisas y en las ordenadas el diámetro ( $\text{mm}^2$ ). El valor normal para muestras de sangre del cordón es de 0 a 20 mg/ml, un valor más alto es indicativo de infección activa.

#### 7.3.2.2. Prueba de RPR:

Se utilizó esta prueba de floculación como primer tamizaje tanto para la muestra materna como a la muestra del cordón. Se utilizará el reactivo comercial de la casa Inmuno Scan.

La preparación produce una macrofloculación negra si es enfrentado a un espécimen reactivo. Si se combina con un espécimen no reactivo se produce una suspensión homogénea de color gris.

Los reactivos que utiliza son:

- Suspensión antigénica bufferada que contiene cardiolipina, lecitina, colesterol y partículas de carbón.
- Sueros control reactivo, moderadamente reactivo y no reactivo.
- Colocar una gota de muestra (aproximadamente 0.05 ml) en la placa de reacción.
- Adicionar 0.5 ml de suspensión antigénica.
- Rotar por 8 minutos a 100 r.p.m.

- Evaluar según se presente una floculación negra como reactivo y si se presenta como suspensión gris homogénea como no reactivo.

#### 7.3.2.3. Prueba de VDRL:

A todas las muestras también se les practicó la prueba de VDRL. Utilizando la suspensión modificada y estabilizada de la casa ORTHO, en la que puede usarse suero o plasma sin inactivar. Esta suspensión contiene clorhidrato de colina como inactivador y como estabilizador EDTA.

- Colocar 0.05 ml de la muestra, suero control positivo o suero control negativo, en celdas reactivas.
- Enfrentar con 0.022 ml de la suspensión antigénica.
- Rotar por 4 minutos a 180 r.p.m.
- Evaluar usando microscopio con poco aumento (100 x). Si se observa completa dispersión del antígeno se trata de muestras No-Reactivas. Si se observa desde una leve hasta una franca algutinación se trata de muestras Reactivo débil a Reactivo.

#### 7.3.2.4. Test FTA-Abs:

Para la confirmación de todas las muestras que fueran RPR-VDRL reactivas serían procesadas de acuerdo al instructivo de la casa Behring.

Se utilizaría una suspensión de *T. pallidum*, cepa Nichols que se fija sobre portaobjetos con zonas reactivas libres de grasa.

- Diluir las muestras en el medio de absorción.

- Incubar por 30 a 60 minutos en baño-maría a 37°C.
- Coloca 10 µl de muestra o de sueros control en c/pozo de reacción.
- Incubar por otros 30 minutos en cámara húmeda a 37°C.
- Lavar con buffer de fosfatos.
- Cubrir las zonas de reacción con el conjugado anti-IgM humana-fluoresceina.
- Incubar 30 minutos bajo las mismas condiciones.
- Lavar con buffer de fosfatos y secar.
- Usar microscopio fluorescente. Si una muestra es positiva exhibirá franca fluorescencia en el contorno de los treponemas.

#### 7.3.2.5. Detección de anticuerpos Anti-Herpes virus:

En la sangre del cordón se detectó anticuerpos del tipo IgM según se describe el procedimiento de la casa Behring.

El anticuerpo presente en el suero reacciona con el antígeno adherido a la placa. Este complejo reacciona con el conjugado enzimático, que luego de agregar el sustrato adecuado desarrollará un color proporcional a la cantidad de anticuerpos presentes.

- Diluir previamente 1:40 el suero del paciente y el suero control.
- Agregar 0.1 ml en cada pozo de reacción, tanto de antígeno como de control de antígeno.

- Realizar diluciones seriadas.
- Incubar por una hora en cámara húmeda a 37°C.
- Lavar.
- Agregar el conjugado enzimático.
- Incubar bajo las mismas condiciones.
- Lavar.
- Incubar por 45 minutos a temperatura ambiente.
- Detener la reacción por adición de NaOH 2N.
- Valorar fotométrica o visualmente; en este caso se hará visualmente. Una reacción positiva será aquella en que la reacción coloreada más intensa en el pozo del antígeno que en el pozo de control de antígeno, el título será dado por la dilución mayor donde se evidencie esta diferencia. La referencia es dada por el suero control positivo en la dilución de referencia.

#### 7.3.2.6. Determinación de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii*:

Se determinó anticuerpos del tipo Igm usando test de la casa ABBOTT.

- Diluir 20 µl del suero control y suero del paciente en 2.0 ml del buffer de dilución.
- Agregar a cada pozo de reacción 200 µl de la dilución anterior.
- Colocar la perla de poliestireno en la que ha sido absorbido el antígeno.

- Incubar por 2 horas a 37°C en baño de maría.
- Lavar.
- Agregar 200 µl del conjugado enzimático.
- Incubar por 1 hora en las mismas condiciones.
- Preparar la solución del sustrato.
- Lavar y trasladar las perlas a los tubos de lectura.
- Adicionar 300 µl del sustrato (utilizar el sustrato como blanco).
- Incubar por 30 minutos a temperatura ambiente.
- Detener la reacción con 1 ml de ácido sulfúrico 1N.
- El color desarrollado entre amarillo y naranja es proporcional a la cantidad de anticuerpos que han reaccionado. Las lecturas se harán espectrofotométricamente a 492 nm contando con el analizador Quantum II proporcionado por la casa ABBOTT Laboratories.

Los valores obtenidos por las muestras son comparadas al control positivo bajo, y si la relación obtenida es mayor o igual a 0.500 es considerada positiva.

#### **7.3.2.7. Determinación de anticuerpos anti-citomegalovirus:**

Esta determinación se hizo usando el test de la casa ABBOTT, que es una prueba inmunoenzimático de fase sólida. El suero es previamente tratado para remover las inmunoglobulinas del tipo IgG evitando falsos positivos en presencia del factor reumatoideo.

- Diluir 10  $\mu$ l de sueros control y del paciente en 500  $\mu$ l del buffer de dilución.
- Colocar 20  $\mu$ l de esta dilución en los pozos de reacción.
- Agregar 200  $\mu$ l del buffer de incubación.
- Adicionar la perla portadora del antígeno.
- Incubar por 2 horas a 37°C.
- Lavar.
- Agregar 200  $\mu$ l del conjugado enzimático.
- Incubar por 2 horas a 37°C.
- Preparar la solución del sustrato.
- Lavar y trasladar las perlas a los tubos de reacción.
- Pipetear 300  $\mu$ l de la solución sustrato, incluyendo 2 tubos adicionales como blanco.
- Incubar 30 minutos a temperatura ambiente.
- Detener la reacción agregando 1 ml de ácido sulfúrico 1N.
- El color amarillo-naranja que se desarrolla es proporcional a la cantidad de anticuerpos presentes en el suero.
- Determinar las absorvancias utilizado el analizador Quantum II proporcionado por ABBOTT Laboratories.

Los valores obtenidos por las muestras son comparados al control positivo bajo, si la relación es mayor o igual a 0.500 se considera positiva.

#### 7.3.2.8. Determinación de anticuerpos anti-rubéola:

Se utilizó el test Rubazyme-M de la casa ABBOTT.

- Diluir muestra y suero control 1:20 con el buffer de dilución de la muestra.
- Agregar 20  $\mu$ l de esta dilución y del buffer de incubación de la muestra, a cada pozo de reacción.
- Incubar a 45°C por 60 minutos.
- Adicionar la perla recubierta con virus de Rubéola.
- Incubar a 45°C por 90 minutos.
- Lavar.
- Agregar 200  $\mu$ l del conjugado enzimático.
- Incubar a 45°C por 90 minutos.
- Preparar la solución del sustrato.
- Lavar y trasladar las perlas a los tubos de lectura.
- Agregar 300  $\mu$ l del sustrato.
- Incubar a temperatura ambiente por 30 minutos.
- Detener la reacción con 2 ml de ácido sulfúrico 1N.
- Medir espectrofotométricamente con el analizador Quantum II.
- Las muestras positivas tendrán una relación entre la absorvancia presentada por la muestra y el control positivo bajo igual a 1.090; si la relación se encuentra entre 0.910 y 1.090 el resultado será ambiguo, teniéndose que hacer una nueva lectura, y si la relación es menor a 0.910 la muestra es considerada negativa.

#### 7.4. Diseño de investigación:

##### 7.4.1. Muestra:

Los sueros provenientes de las 52 parejas madre-neonato fueron recolectados (ver toma de muestra 6.3.1.) e incluidos en este estudio, de acuerdo a los siguientes criterios:

- Que al nacer mostraron al menos un signo de padecer infección congénita: bajo peso al nacer, prematuridad, teratogénesis u órganos dañados o signos de infección activa.
- Que ingresaran al centro hospitalario mostrando los anteriores signos y ser menores de tres meses de edad.

Luego de su traslado fueron congelados hasta el momento procesarlos.

##### 7.4.2. Tipo de estudio:

Transversal.

##### 7.4.3. Análisis de resultados:

Por tratarse de un estudio que determinó la prevalencia de los diferentes agentes, los resultados fueron analizados, determinando la tasa de prevalencia específica por microorganismo y la tasa total.



## 8. RESULTADOS

El presente trabajo se realizó en conjunto con el proyecto "Transmisión congénita y evolución fisiopatológica de la enfermedad de Chagas en zonas endémicas de Guatemala: Chiquimula", realizándose la recolección de muestras en el Hospital Nacional de Chiquimula, durante octubre de 1989 a junio de 1991.

Se recolectaron en total 52 muestras de parejas madres-neonatos. Incluyéndose todos aquellos niños que mostraron al momento de nacer al menos un signo de padecer infección congénita, o bien que ingresaron a dicho centro siendo menores de tres meses de edad manifestando la misma sintomatología.

Las muestras sanguíneas se obtuvieron, en el caso de los neonatos tomando sangre del cordón umbilical en el momento del nacimiento, en el caso de los infantes menores de tres meses por punción venosa efectuada por colaboración del personal médico del servicio de pediatría de dicho hospital. Al momento de obtener la muestra sanguínea de la madre, la cual se extrajo por vía venosa, se le entrevistó para obtener los datos de la ficha epidemiológica.

Los sueros fueron transportados al departamento de Citohistología de esta Facultad y almacenados a  $-20^{\circ}\text{C}$  el momento de su proceso. Para lo cual fueron alicuotados en 10 fracciones para evitar descongelamientos repetidos.

Las características físicas de los neonatos patológicos que se estudiaron se muestran en la Tabla 1. Todos estos neonatos mostraron al menos una anomalía; encontrándose más frecuentemente el bajo peso al nacer acompañado de prematuridad; seguido de alteraciones en la temperatura corporal tanto fiebre como hipotermia. Las alteraciones neurológicas que se encontraron fueron anencéfalos y óbitos fetales; en estos

últimos casos fue difícil obtener la muestra sanguínea, pues tanto el cordón umbilical como la placenta se hallaban alterados con nódulos o calcificaciones. Otras características físicas se encontraron en casos aislados, correspondiendo a una tasa del tres por ciento (3%).

Hubo de descartarse un caso ya que no se contaba con el suero neonatal, por tratarse de una mola hidatiforme. El suero materno fue negativo a las pruebas de RPR, VDRL y *Toxoplasma gondii*-IgG.

Los neonatos estudiados representan el 1.24% de los nacimientos ocurridos en Chiquimula reportados a la unidad de informática de la Dirección General de Servicios de Salud.

Se detectaron niveles séricos de IgM por difusión radial en gel de agarosa. Encontrándose que el 30.77% de los neonatos estudiados mostraron niveles mayores de 20 mg/dl de esta inmunoglobulina sérica, la que corresponde a una infección activa. El 27% de la muestra estudiada fue positiva para al menos un agente incluido en el síndrome y el dos por ciento (2%) a una infección mixta por dos agentes, Anexo 5.

Para la búsqueda de aquellos casos en que la elevación de IgM sérica se debiera a individuos sifilíticos se uso como tamizaje las pruebas de floculación de partículas de carbón RPR, así como la suspensión modificada del antígeno VDRL. Se encontró que ninguno de los neonatos ni las madres fue reactivo para estas pruebas, por lo que no hubo necesidad de montar el método de inmunofluorescencia FTA-ABS para su confirmación.

Para detectar anticuerpos contra el virus herpes simplex se utilizó la prueba inmunoenzimática de la casa Behring. Se encontró que el 4% fueron positivos a esta prueba. Se trató de 2 casos en que las malformaciones manifestadas fueron severas.

Uno de ellos fue anencéfalo y el otro un óbito fetal con alteraciones neurológicas y gastrointestinales, Tabla 2. El neonato anencéfalo también fue positivo para citomegalovirus.

Para las determinaciones de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus y el virus de la rubéola se utilizó la prueba inmunoenzimática de fase sólida de la casa comercial ABBOTT, así como el analizador Quantum II. Los resultados obtenidos se pueden observar en la Tabla 2. Gracias a la colaboración de esta casa también pudo realizarse la búsqueda de anticuerpos IgG en los sueros maternos, encontrándose que la tasa de frecuencia para el parásito en mujeres que dan a luz neonatos patológicos es del 48%.

Como se muestra en la Tabla 2, *Toxoplasma gondii* tienen una tasa de prevalencia del 19% siendo el agente mas frecuente. Todos los neonatos positivos para el parásito solamente mostraron bajo peso al nacer y/o prematurez sin ninguna otra alteración física.

En la búsqueda de casos de rubéola congénita, solamente se encontró un caso, que corresponde al dos por ciento (2%). Este neonato solamente mostraba bajo peso al nacer y no se encontraron calcificaciones en la placenta.

Solamente se encontró un caso positivo para citomegalovirus, correspondiendo al dos por ciento (2%). Este caso fue también positivo para el virus herpes simplex. Mostró alteraciones neurológicas ya que era anaencéfalo, además era muy pequeño, tanto en peso como en talla, para su edad gestacional. Este caso mixto fue diagnosticado clínicamente como rubéola congénita.

## 9. DISCUSION

La población estudiada posee bajos recursos económicos como lo refleja el tipo de habitación que poseen ya que el 20% corresponde al tipo de mas bajo costo, el bajareque con techo de palma y muy pocas personas llegan a tener un techo de lámina.

Se tuvo la oportunidad de visitar algunas de estas habitaciones y se comprobó que además de los escasos recursos también poseen malos hábitos higiénicos. Se pudo observar que aves de corral, perros gatos y cerdos compartían el dormitorio y la cocina-comedor.

El total de muestras estudiadas fue de 52 sueros maternos y 51 sueros neonatales debido a que se descartó un caso pues se trataba de una mola hidatiforme, sin embargo al suero materno se le realizaron las pruebas de RPR, VDRL y anti-*Toxoplasma gondii* IgG siendo negativo para todas ellas.

El 30.77% de estas muestras sanguíneas neonatales tuvieron niveles de IgM total por arriba de 20 mg/dl que se considera el límite normal. El 27% de las muestras fue positivo a algún agente estudiado; la diferencia probablemente se deba a infecciones por otros agentes no incluidos en este estudio ya que todos los bebés presentaron más de algún signo sugestivo de infección congénita, Anexo 5.

El 71% de los casos que no demostraron niveles altos de esta inmunoglobulina, fueron incluidos en este estudio por mostrar al menos un signo clínico de infección congénita, probablemente se deba a otras causas como desórdenes genéticos o bien a un desarrollo inadecuado del embarazo debido a una alimentación deficiente.

*Toxoplasma gondii* es un parásito que se trasmite por comer carnes infectadas mal cocinadas o contaminadas con heces de gato. El hacinamiento descrito antes representa un alto riesgo de contraer esta infección; así como el hecho de que el tres por ciento (3%) de estas personas ingieren carne cruda o mal cocinada. Esto puede explicar el por qué 48% de las madres incluidas en este estudio tuviesen anticuerpos circulantes contra este parásito, así como ocurre en la zona rural del país (3,12,13).

La literatura reporta que el 18% de los neonatos patológicos nacidos en el Hospital Nacional de Chiquimula son positivos a este agente, por la prueba de inhibición de la hemaglutinación (14). En este estudio se encontró que el 19% de los niños estudiados son positivos, utilizando una metodología mas sensible y específica.

Todos estos neonatos mostraron solamente bajo peso al nacer y prematurez, según la literatura esto ocurre durante un infección moderada cuya contaminación ocurre durante el último trimestre de embarazo (12).

El agente herpes simplex es el siguiente en frecuencia con cuatro por ciento (4%) lo que corresponde a dos casos. Uno presentó labio leporino, espina bífida e intususpección de los intestinos. La madre durante la entrevista refirió historia obstétrica de 2 óbitos fetales en las 2 gestaciones anteriores.

El otro caso positivo para herpes simplex también lo fue para citomegalovirus, el cual representa al dos por ciento (2%) de la población estudiada y con una probabilidad del dos por ciento (2%) de que ocurra una infección mixta por dos agentes. En la literatura consultada no hay datos sobre reacciones cruzadas por estos dos agentes.

Sin embargo es importante indicar que la sensibilidad y especificidad del método empleado en esta oportunidad es alta. El producto de la gestación fue anencéfalo, prematuro y de bajo peso, además mostró hipotermia, hepatomegalia y petequias. Para este agente no se encontró ningún dato epidemiológico para la ciudad de Chiquimula o zonas aledañas.

El virus de la rubéola se encontró en el dos por ciento (2%) de la población. La madre de este neonato refiere no haber padecido de ningún malestar durante el embarazo. Como refiere la literatura la rubéola congénita depende de la edad del feto, el nivel de la viremia y la respuesta inmune de la madre (34,51,52). El neonato solamente mostró bajo peso al nacer y prematuridad, lo que concluye que la infección ocurrió durante el último trimestre pasando desapercibida para la madre.

La sífilis congénita ha sido reportada para el Hospital Nacional de Chiquimula en un cuatro por ciento (4%) de los neonatos patológicos (14). Durante ese estudio se encontró un caso en el que el neonato fue VDRL reactivo y los padres mostraban chancros. Sin embargo este estudio incluyó una muestra mayor y no se detectó ningún caso reactivo para la prueba de VDRL. Por ello se considera que realmente la incidencia de *Treponema pallidum* para la ciudad de Chiquimula no es detectable.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 La frecuencia de neonatos patológicos nacidos en el Hospital Nacional de Chiquimula es de 1.24%.
- 10.2 En el 27% de los neonatos patológicos incluidos en el estudio se detectó infección intrauterina ocasionada por al menos un agentes del síndrome TORCHS.
- 10.3 La frecuencia de los agentes TORCHS, en la muestra se distribuye de la siguiente manera:  
*Toxoplasma gondii* con 19%  
Herpes simplex con cuatro por ciento (4%)  
Citomegalovirus con el dos por ciento (2%)  
Virus de la rubéola con el dos por ciento (2%).
- 10.4 No se encontró ningún caso de infección a *Treponema pallidum*.
- 10.5 El bajo peso al nacer y la prematurez son los signos mas comunmente encontrados, aún en casos que no corresponden a infecciones ocasionadas por los agentes estudiados.
- 10.6 La alta prevalencia de *Toxoplasma gondii* probablemente se deba al hacinamiento de la población y a malos hábitos higiénicos.
- 10.7 Conocer la frecuencia de estos agentes permite disminuir riesgos de padecer infección congénita.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Siendo la frecuencia de los agentes del síndrome TORCHS del 27.0% es necesario que a todos aquellos neonatos sugestivos de padecer infección congénita se le evalúe el nivel sérico de IgM total.
- 11.2 Siendo la frecuencia de los agentes incluidos en el síndrome TORCHS del 27%, es recomendable que en el control prenatal de toda mujer en el Hospital Nacional de Chiquimula se incluya dentro de su rutina ginecológica las pruebas de tamizaje, para detectar casos nuevos y evaluar tratamientos tanto preventivos como curativos.
- 11.2 Es necesario también registrar estadísticamente estos resultados con el objeto de mantener actualizada la referencia de la prevalencia de estos agentes en la comunidad.
- 11.3 Crear y mantener programas educativos en la población que instruyan a las personas sobre enfermedades de transmisión sexual, feco-oral y por vectores para así disminuir considerablemente la alta tasa de morbi-mortalidad infantil de nuestro país.



## 12. REFERENCIAS

1. Cáceres A., Cano F. Estudios sobre infecciones materno-fetales en Guatemala. *Perspectiva* 1985;6:136-137.
2. Frenkel JK. Toxoplasmosis. *Rev Asoc. Guatemala Parasitol y Med Trop*, 1989;4:4-12.
3. Argueta R. Hallazgos clínicos en niños con infección intrauterina o perinatal. Estudios sobre infección intrauterina en Guatemala. V Congreso Centroamericano de Microbiología y Parasitología. *Memorias*. Honduras 1979; 16-18p.
4. Apt W. Avances en el diagnóstico serológico de la toxoplasmosis. *Parásito al Día*, 1988;12-39.
5. Desmont G., Remington JS. Direct agglutination test for diagnosis of toxoplasma infection: Method for increasing sensitivity and specificity. *J. Clin Microbiol* 1980;11:562-569.
6. Sever JL, et al. Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrics* 1988;82:181-192.
7. Franco EL, et al. Immunoglobulin G and Immunoglobulin M polar starting of *Toxoplasma gondii* in the direct immunofluorescence test. *J. Clin Microbiol* 1980;12:780-784.
8. Araujo FG, Remington JS. Antigenemia in recently acquired acute toxoplasmosis. *J. Infectious Disease* 1980;141:144-149.
9. Ise Y, et al. Detection of circulating antigens in sera of rabbits infected with *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun.* 1985;48:269-272.

10. Frenkel JK. Indicaciones y métodos para el tratamiento de la toxoplasmosis. IV Congreso Latinoamericano de la Federación Latinoamericana de Parasitólogos. Memorias. San José, Costa Rica. 1976.
11. Horfeld F, *et al.* Fetal toxoplasmosis: Outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. J. Pediatr. 1989;115:765-769.
12. Licardié CE. Toxoplasmosis y embarazo, investigación serológica en 52 embarazadas del Municipio de San Juan Tecuaco, Santa Rosa. Guatemala: Universidad de San Carlos (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1986.49p.
13. Ovalle JF. Toxoplasmosis; Determinación de niveles séricos de anticuerpos Anti-Toxoplasma en 150 niños de la aldea Santa Rosa. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de graduación, Facultad de Medicina) 1986. 45p.
14. Figueroa FM. Enfermedades de Transmisión congénita en recién nacidos del Hospital Modular de Chiquimula. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1989. 42p.
15. Valdez AA. Infección por *Toxoplasma gondii* y anomalías de la gestación; determinación de niveles séricos de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii*. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1987. 45p.
16. Esteves LE. Anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii*; determinación de frecuencia de niveles a anticuerpos utilizando el método HIA en 100 mujeres, en la Gomera, Escuintla. Guatemala" Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1987. 91p.
17. López IY. Infección por *Toxoplasma gondii* en el área rural de Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia)

1977.

18. Arreaga DA. Toxoplasmosis aguda en el embarazo en el área de Pantaleón, Escuintla; estudio prospectivo para determinar IgM-anti-*Toxoplasma gondii*. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1990. 68p.
19. Hichos O. Frecuencia de toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y sífilis en 60 recién nacidos con retraso en el crecimiento intrauterino de tipo simétrico; estudio prospectivo. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1990. 68p.
20. Mendoza LFJ. Frecuencia de anomalías congénitas en abortos espontáneos, estudio prospectivo de 30 casos en el Depto. de Gineco-Obstetricia de H.G.S.J.D. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1986. 49p.
21. Hardy PH. Treponema. (in Blair JE. Manual of Microbiology. USA: Williams and Wilkis. 1970. XVII+727p.) 313-322.
22. McCarty M. Infecciones por bacterias y micóticas. (en Davis BD., et al. Tratado de Microbiología. España: Salvat. 1979. XV+1559p.) p.903-909.
23. Müller F. Diagnosis of syphilis during the perinatal period. Medical Laboratory suppl. 1984;1:88-98.
24. Mascola L., et al. Congenital syphilis. Am J Disease of Children 1985;139(6):575-80.
25. Fletes C. Epidemiología y diagnóstico de la sífilis; Estudios sobre infección intrauterina en Guatemala. (Mesa Redonda). V Congreso Centroamericano de Microbiología y Parasitología. Memorias. Honduras 1979.

26. Musher DM. The immunology of syphilis. *Int J Dermatol* 15(8):566-76, 1976.
27. López CR. Inmunología clínica de la sífilis y de las falsas reacciones biológicas. IV Congreso Latinoamericano de Federación Latinoamericana de Parasitólogos. Memorias. San José, Costa Rica 1976.
28. Jaffe HW, Larsen SA, Jones OG, Dans AE. Hemagglutinations test for syphilis antibodies. *Amer J Clin Pathol* 1978;70:230-233.
29. Torres ME. Sífilis congénita en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1987.
30. Meneses LF. Sífilis prenatal, experiencia de 5 años en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1974. 18p.
31. Bonilla CM. Lues congénita en 300 recién nacidos del Hospital Nacional de Antigua Guatemala durante septiembre a octubre de 1985. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1986. 59p.
32. Solórzano AD. Sífilis en mujeres embarazadas, determinación anticuerpos en el Hospital Nacional de Cuilapa. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1987.
33. Sanchinelli SE. Factores perinatales implicados en la prematuridad del recién nacido: Hospital Nacional de Escuintla. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1989. 75p.
34. Trent F. Infecciones virales del feto humano; Estudios sobre infección intrauterina en Guatemala. (Mesa Redonda)

- V Congreso Latinoamericano de Microbiología y Parasitología. Honduras 1979.
35. Dulbeco R y Ginsberg HS. Citomegalovirus. (en Davis BD, et al. Tratado de Microbiología. España: Salvat. 1979 XV+1559p.) p. 1273-1276.
  36. Bale JF, Blackman J, Murph JJ, Andersen R. Congenital cytomegalovirus infection. Am J Dis Child. 1986;140:128-131.
  37. Vial R, et al. Serologic screening for cytomegalovirus, rubella virus, herpes simplex virus, hepatitis B virus, and *Toxoplasma gondii* in two urban populations of pregnant women in Chile. PAHO Bulletin 1986;20:53-61.
  38. Ziegelmaier R, Behners F, Enders G. ELISA: Demonstrations of IgG and IgM antibodies in infections with citomegalovirus (CMV) and rubella virus. Medical Laboratory. 1980;8:16-23.
  39. Numazoki Y, et al. Primary infection with human Citomegalovirus: Virus isolation from healthy infants and pregnant women. Am J Epidemiol 1970;91:410.
  40. Recinos AL. Investigación de anticuerpos a CMV por un método inmunológico en niños menores de 3 meses de edad y búsqueda complementaria de otros agentes del Síndrome TORCH. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1982.
  41. Jacobo CH. Determinación de anticuerpos anti-CMV en pacientes embarazadas, estudio prospectivo realizado en 100 pacientes con embarazo a término, atendidas en el Hospital Nacional de Escuintla. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1988.

42. Tokumaro, T. Herpesviruses. (in Bleir JE, et al. Manual of Clinical Microbiology. USA: American Society for Microbiology. 1970. XVII+725p.) p.562-567.
43. Godfrey M, Clay J, Mathews R. Neonatal herpes. Jama 1987;257:2915-2916.
44. Poste G, Hawkins D, Thomlinson S. Herpesvirus hominis infections of the female genital tract. Obstet Gynecol 1972;40:871-876.
45. Light I. Posnatal adquisition HSV by newborn infant; A review of the literature. Pediatrics 1979;65:480-482.
46. Amado, P. Diagnóstico de infección herpética en recién nacidos con sintomatología del síndrome TORCH; por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI). Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1985 53p.
47. Pereira L, et al. Serological analysis of herpes simplex virus type 1 and 2 with monoclonal antibodies. Infect Immunity 1982;35:363-367.
48. Meurman O. Demonstration of specific IgM-class antibodies in diagnosis of viral disease. Medical Laboratory 1980;8:1-15.
49. Vásquez OH. Presencia de anticuerpos anti-HSV-2 en pacientes embarazadas, Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1989 68p.
50. Hinman AR. Prevention of congenital rubella infection: Symposium sumary. Pediatrics 1985;75:1162-1165.

51. Chiriboga-Klein S, *et al.* Growth in congenital rubella syndrome and correlation with clinical manifestations. *Pediatr* 1989;115:251-255.
52. Enders G. Rubella infections. *Medical Laboratory suppl.* 1984;1:58-71.
53. Rodríguez M, Cáceres A. Inmunidad al virus de la Rubeola en la Ciudad de Guatemala. *Bol Of San Panamer* 1976;81:503-511.
54. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. Immunochemicals quatitation of antigen by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965;2:235-254.
55. Gispen R, *et al.* *Clin Exp Immunol* 1975;22:431.
56. Van Loon AM, *et al.* Enzyme-Linked immunoabsorbent assay that uses labeled antigen for detection of immunoglobulin M and A antibodies in toxoplasmosis: Comparison with indirect immunofluorescence and double-sandwich enzyme-linked immunoabsorbent assay. *J Clin Microbiol* 1983;17:997-1004.
57. Griffths OD, *et al.* Cytomegalovirus infection during pregnancy: Specific IgG antibodies as a marker of recent primary infection. *J Inf Dis* 1982;145:647-653.
58. Cleay TJ, *et al.* Direct Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Delection of antibodies of Rubella virus in human sera. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1978;19:281-293.

ANEXO 1  
 PORCENTAJE DE SEROPOSITIVIDAD  
 ANTI-TOXOPLASMA GONDII EN GUATEMALA

Autor	Año	% Seroposividad	Población
López IY	1977	30*	Recién Nacidos del alti plano del País.
Licardié CE	1986	25*	Mujeres embarazadas en la región sur-occidental del País.
Ovalle JF	1987	00*	Relación entre el trabajo de parto prematuro y aborto con factores de riesgo, en la capi-
Estévez LE	1987	88*	Mujeres en edad reproductiva
		43*	Mujeres con historia de abortos
		14■	Toxoplasmosis aguda.
Figuroa FM	1989	18■	Madre-neonatos, en Chiquimula.
Arreaga DA	1990	20■	Embarazadas en Escuintla
Hichos O	1990	00■	Recién nacidos, con retraso en el crecimiento intrauterino, en la capital.

\* Determinación de IgG

■ Pesquisa de anticuerpos IgM



ANEXO 2

PORCENTAJE DE SEROPOSITIVIDAD  
A SIFILIS EN GUATEMALA

Autor	Año	% Seropositividad	Población
Bonilla CM	1986	2.3*·	Sífilis congénita, recién nacidos en Antigua
Solórzano AD	1986	3■	Mujeres embarazadas en Hospital de Cuilapa
Torres ME	1987	2*	Recién nacidos en Hospital Roosevelt
Figueroa FM	1989	4*·	Madres-neonatos, en Hospital de Chiquimula
Sanchinelli SE	1989	0.7*	Recién nacidos en Hosp. de Escuintla.
Hichos O	1990	5*	En recién nacidos pequeños para edad gestacional, capital.

- ▼ VDRL reactivo
- HIA
- Confirmados por FTA-ABS

ANEXO 3

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE CITOLOGIA  
PROYECTO DE INVESTIGACION DE CHAGAS

ENCUESTA CLINICO -- EPIDEMIOLOGICA

No. de Orden: \_\_\_\_\_  
Nombre de la Madre: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_  
Residencia: \_\_\_\_\_  
Antecedentes Médicos de Importancia: \_\_\_\_\_  
Signos y síntomas: \_\_\_\_\_  
Edad del Embarazo: \_\_\_\_\_  
Historia Obstétrica:  
g: \_\_\_\_\_ P: \_\_\_\_\_ Ab: \_\_\_\_\_ HV: \_\_\_\_\_ HM: \_\_\_\_\_ Cesáreas: \_\_\_\_\_

Examen Pediátrico Completo:

Sexo del Recién Nacido: \_\_\_\_\_  
Edad Gestacional: \_\_\_\_\_ Apgar: \_\_\_\_\_  
Talla: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Circunferencia Cefálica: \_\_\_\_\_  
Fiebre: \_\_\_\_\_ Hipotermia: \_\_\_\_\_ Ictericia: \_\_\_\_\_ Lesiones de Piel: \_\_\_\_\_  
Paladar Hendido: \_\_\_\_\_ Sindactilia: \_\_\_\_\_ Hepatoesplenomegalia: \_\_\_\_\_  
Alteraciones Gastrointestinales: \_\_\_\_\_ Examen Neurológico: \_\_\_\_\_  
Examen Oftalmológico: \_\_\_\_\_ Agudeza Auditiva: \_\_\_\_\_

Examen de la Placenta:

Peso: \_\_\_\_\_ Diámetro: \_\_\_\_\_ Inserción del Cordón: \_\_\_\_\_  
Signos de Inflamación: \_\_\_\_\_

Datos Epidemiológicos:

Conoce la chince "picuda" \_\_\_\_\_ Ha sido picado: \_\_\_\_\_  
Ha donado sangre: \_\_\_\_\_ Ha recibido sangre: \_\_\_\_\_  
Su casa es de: Techo: \_\_\_\_\_ Paredes: \_\_\_\_\_  
Tiene perros: \_\_\_\_\_ gatos: \_\_\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_  
Ingesta carne cruda: \_\_\_\_\_

## ANEXO 4

TABLA 1

ANORMALIDADES FISICAS MAS FRECUENTES  
EN NEONATOS NACIDOS EN EL  
HOSPITAL NACIONAL DE CHIQUIMULA

ANORMALIDAD	PORCENTAJE
Bajo peso/prematurez	79.0
Fiebre /hipotermia	12.0
Anencéfalos/óbitos fetales	12.0
Examen neurológico alterado	12.0
Paladar hendido/labio leporino	9.0
Alteraciones gastrointestinales	6.0
Sindactilia	6.0
Hepatoesplenomegalia	6.0
Ictericia	3.0

TABLA 2

TASA DE PREVALENCIA DE LOS AGENTES  
TORCHS EN LOS NEONATOS PATOLOGICOS NACIDOS EN  
EL HOSPITAL NACIONAL DE CHIQUIMULA

AGENTE	TOTAL	PORCENTAJE
<i>Toxoplasma gondii</i>	10	19.0
Herpes simplex	2	4.0
Citomegalovirus	1	2.0
Virus de la rubéola	1	2.0
<i>Treponema pallidum</i>	0	0.0
Descartado	1	2.0
Negativos	37	71.0
Total	52	100

TABLA 3

TASA DE SEROPOSITIVIDAD  
A ALGUN AGENTE DEL SINDROME TORCHS

	TOTAL	PORCENTAJE
Casos positivos	15	27.0
Casos mixtos a 2 agentes	1	2.0
Casos negativos	37	71.0

TABLA 4

CONDICIONES DE RIESGO  
A CONTRAER ENFERMEDADES INCLUIDAS EN  
EL SINDROME TORCHS

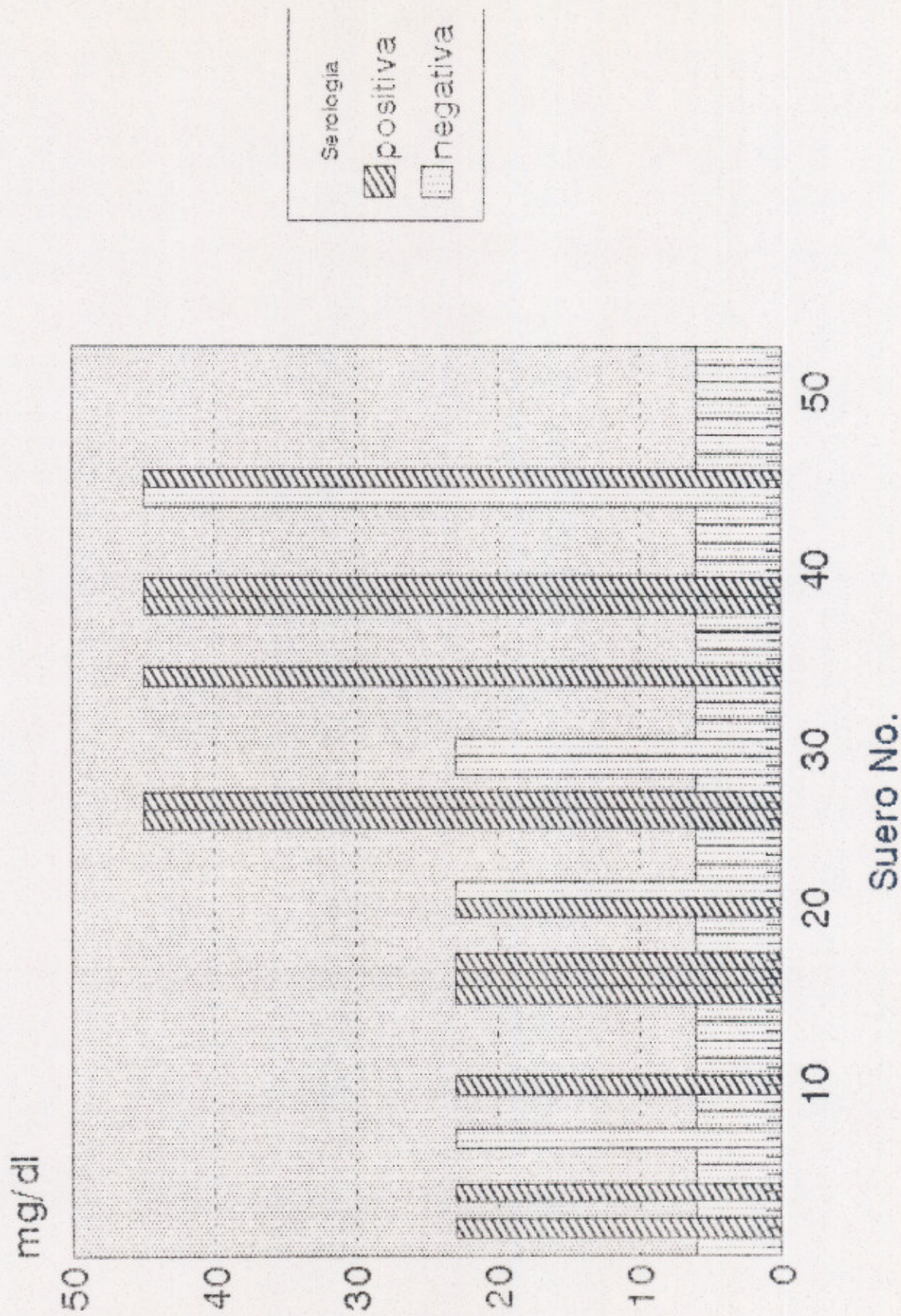
	PORCENTAJE
Tenencia de animales	45.0
Ingesta de carne cruda	3.0
Transfusiones sanguíneas	6.0
Habitaciones de bajareque	2.0

TABLA 5

SEROPOSITIVIDAD EN SUEROS MATERNOS

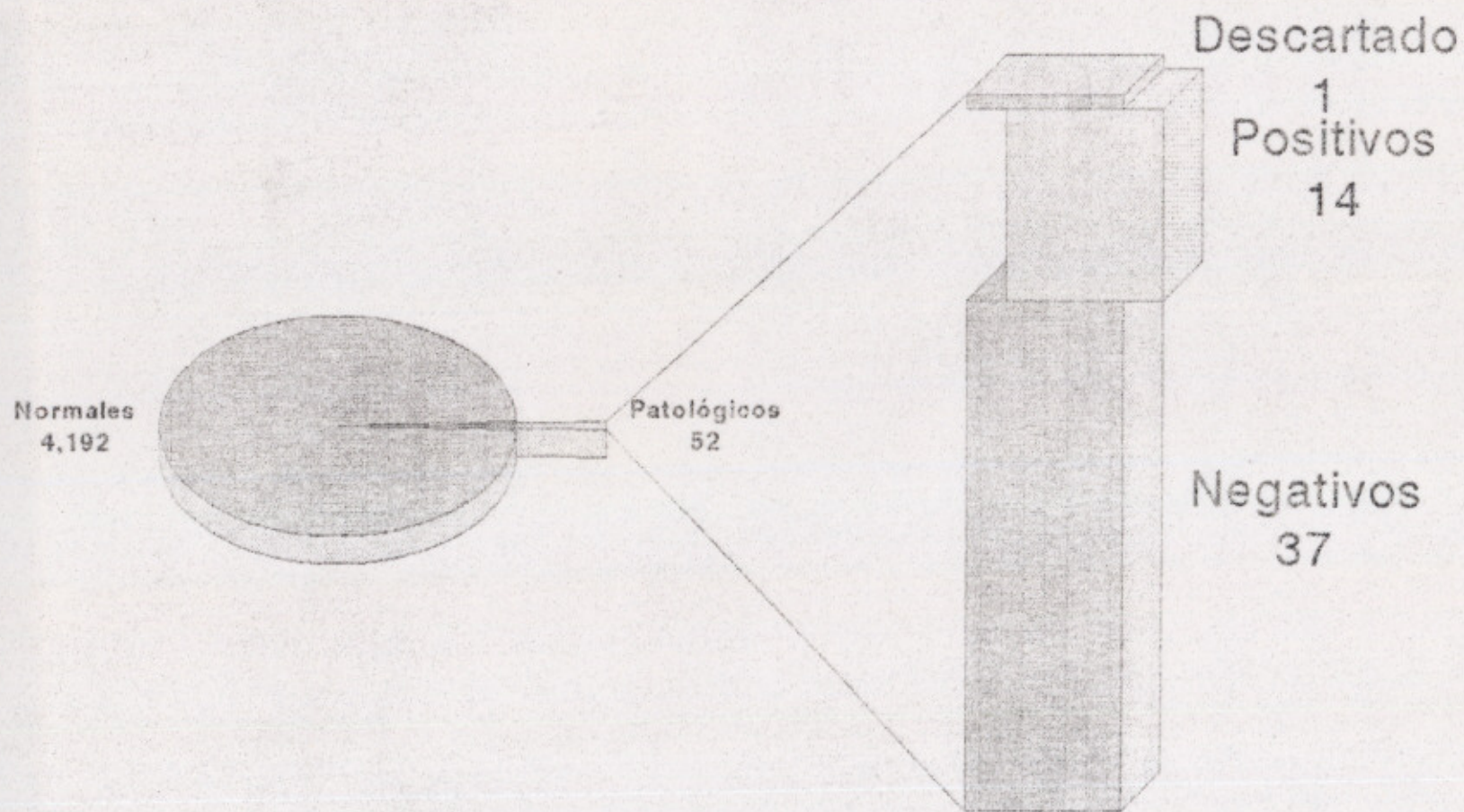
PRUEBA	PORCENTAJE
RPR-VDRL	00.0
IgG- <i>Toxoplasma gondii</i>	48.0

# Niveles séricos de IgM total



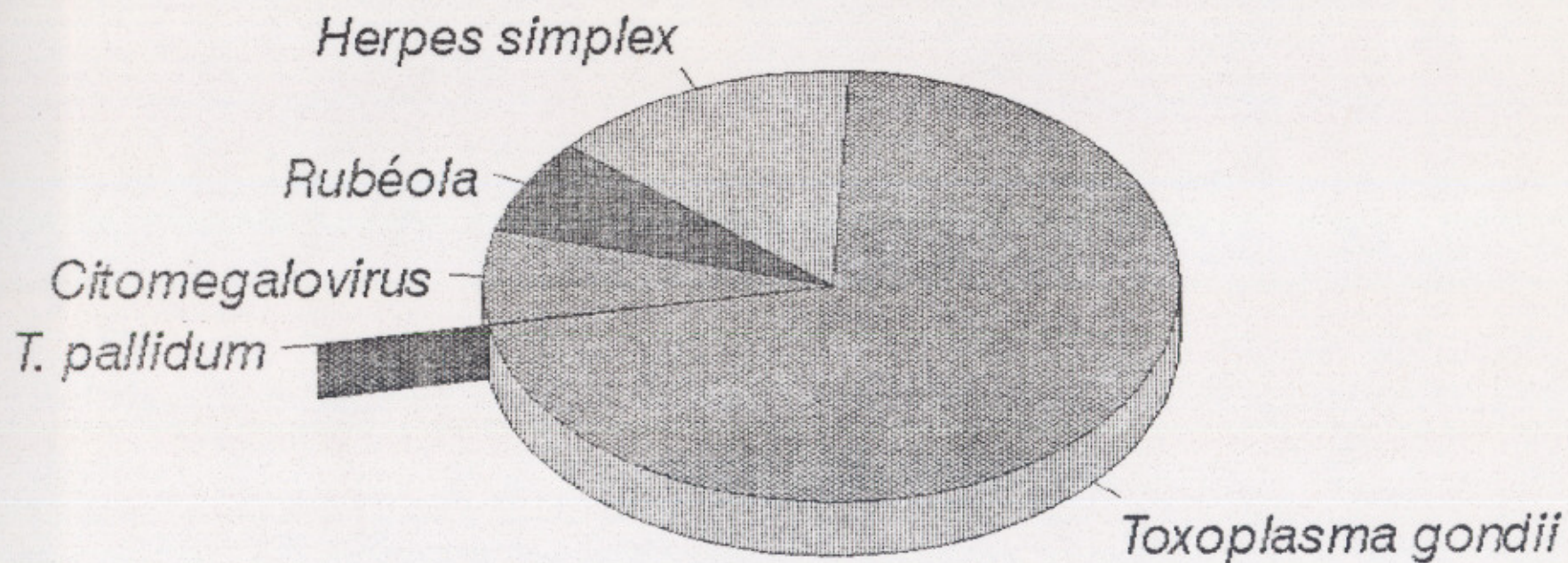
# Neonatos Nacidos en el Hospital Nacional de Chiquimula

---



## Frecuencia de los agentes TORCHS en el Hospital Nacional de Chiquimula

---





*Ada González*  
ADA DEL CARMEN GONZALEZ ARIAS

*Vivian Matta*  
LICDA. VIVIAN MATTA  
Asesora

*Gerardo Arroyo*  
LIC. GERARDO ARROYO  
Director de Escuela Química Biológica

*Jorge Pérez Folgar*  
LIC. JORGE PEREZ FOLGAR  
Decano