

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

**PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DE LA INFECCIÓN POR
CITOMEGALOVIRUS EN MUJERES EMBARAZADAS QUE ASISTEN A LA
MATERNIDAD DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

Informe de Tesis

Presentado por

Ana Cecilia Lucero Morales

**Para optar al título de:
Química Biológica**

Guatemala, junio de 2006

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

**PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DE LA INFECCIÓN POR
CITOMEGALOVIRUS EN MUJERES EMBARAZADAS QUE ASISTEN A LA
MATERNIDAD DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

Ana Cecilia Lucero Morales

Química Bióloga

Guatemala, junio 2006

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	INTRODUCCIÓN.....	3
III.	ANTECEDENTES	
	A. Historia.....	5
	B. Etiología	5
	C. Patogenia	6
	D. Formas de transmisión.....	9
	E. Manifestaciones clínicas.....	12
	F. Respuesta inmunológica a Citomegalovirus.....	14
	G. Diagnóstico.....	16
	H. Tratamiento y prevención.....	18
	I. Epidemiología	21
	J. Citomegalovirus en Guatemala	22
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	24
V.	OBJETIVOS.....	25
VI.	HIPÓTESIS.....	26
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
VIII.	RESULTADOS.....	33
IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	41
X.	CONCLUSIONES.....	45
XI.	RECOMENDACIONES.....	46
XII.	REFERENCIAS.....	47
XIII.	ANEXOS.....	53

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	INTRODUCCIÓN.....	3
III.	ANTECEDENTES	
	A. Historia.....	5
	B. Etiología	5
	C. Patogenia	6
	D. Formas de transmisión.....	9
	E. Manifestaciones clínicas.....	12
	F. Respuesta inmunológica a Citomegalovirus.....	14
	G. Diagnóstico.....	16
	H. Tratamiento y prevención.....	18
	I. Epidemiología	21
	J. Citomegalovirus en Guatemala	22
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	24
V.	OBJETIVOS.....	25
VI.	HIPÓTESIS.....	26
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
VIII.	RESULTADOS.....	33
IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	41
X.	CONCLUSIONES.....	45
XI.	RECOMENDACIONES.....	46
XII.	REFERENCIAS.....	47
XIII.	ANEXOS.....	53

I. RESUMEN

Citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los Virus Herpes y se caracteriza por su capacidad para mantenerse en estado latente y asociarse a infecciones recurrentes. El virus se replica *in vivo* en distintos tipos de células y crece perfectamente sobre fibroblastos. El CMV debe su nombre a que las células infectadas aumentan su tamaño tomando un aspecto redondeado lo que se denomina citomegalia.

La mayoría de los seres humanos se infectan en algún momento de la vida; la primera infección se adquiere habitualmente en la infancia, por transmisión a través de la saliva, pero hay otras formas de contagio como consecuencia de contacto con sangre, orina, leche materna y secreciones genitales infectadas. CMV es importante para ciertos grupos de alto riesgo como individuos inmunológicamente comprometidos, pacientes transplantados, mujeres embarazadas y neonatos. En este último grupo puede causar daños graves e irreversibles hasta incluso la muerte.

El objetivo principal de la presente investigación fue establecer el porcentaje de positividad de CMV, a través de la detección de anticuerpos específicos IgG e IgM en embarazadas que asistieron a la maternidad del Hospital Roosevelt a su control prenatal durante los meses de agosto y septiembre de 2004.

Participaron 274 embarazadas en distintos estadios de gestación, aplicando un muestreo por conveniencia. A cada paciente se le solicitó firmar un informe de consentimiento, en el cual aceptó participar voluntariamente en el estudio (Anexo 2). La serología fue complementada con los datos obtenidos en una encuesta epidemiológica, a través de la cual se recolectaron datos generales de las pacientes.

Se realizó la determinación de anticuerpos IgG contra CMV obteniéndose un porcentaje de positividad de 98 % (269/274) e IgM contra CMV a 92 mujeres escogidas al azar encontrando un 7.6 % (7/92) utilizando el método de inmunoensayo ligado a enzima

(ELISA). El porcentaje de mujeres con resultado positivo para IgM es alto ya que en la literatura se ha reportado entre un 3 a 5 %. Esto es de suma importancia ya que nos habla de embarazadas con infección primaria o reactivación del virus durante el período de gestación por lo que sería necesario monitorear a los neonatos nacidos en estas condiciones.

CMV está directamente relacionado con el nivel socioeconómico, las condiciones de hacinamiento y baja escolaridad. Estas son características que se presentan en los países en vías de desarrollo. Aunque no se encontró diferencia significativa en la escolaridad, el 100 % de las mujeres analfabetas resultó positivo para anticuerpos IgG contra CMV (tabla 2) (6, 15).

En conclusión, los resultados demuestran un alto porcentaje de positividad de CMV en embarazadas, por lo que existe la necesidad de implementar de rutina técnicas que detecten la presencia de la infección, para tomar medidas y así evitar el riesgo de transmisión transplacentaria y prevenir severos daños en los neonatos. Se realizó un algoritmo de diagnóstico el cual se espera brinde asistencia al médico en el manejo de las infecciones causada por CMV en mujeres que asisten a su control prenatal en la unidad de maternidad del hospital Roosevelt.

II. INTRODUCCIÓN

Citomegalovirus (CMV) causa a nivel mundial altos índices de mortalidad en neonatos, especialmente en países en vías de desarrollo como Guatemala. La prevalencia de anticuerpos contra CMV es baja en Europa, Australia y algunas partes de Norte América, pero significativamente alta en países subdesarrollados como algunos del continente africano y del suroeste de Asia. La prevalencia de la infección depende en parte de la localización geográfica y de factores socioeconómicos (1).

Cuando una embarazada adquiere la infección por CMV las secuelas sobre el recién nacido puede ser graves, ya sea que el neonato adquiera la enfermedad de forma perinatal o postnatal. Si la infección es adquirida de forma perinatal puede causar desde la muerte *in utero* hasta infecciones fetales asintomáticas que pueden traer consecuencias a largo plazo y provocar infección generalizada con elevada mortalidad (2 - 4).

La transfusión sanguínea constituye una vía para la transmisión postnatal. El 13.5 % de los lactantes que reciben sangre de donantes seropositivos adquieren la infección. El contagio de lactantes prematuros por transfusión de sangre puede provocar enfermedad clínica significativa, siendo la neumonía y la hepatitis las manifestaciones principales (5).

En el año 2003, en un estudio de 373 donadores del Banco de Sangre del hospital San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala, se concluyó que 70 % fue positivo para CMV-IgG y dentro de ellos 21.7 % para CMV-IgM, esto demuestra la alta prevalencia de anticuerpos contra CMV que existe en la población guatemalteca (6).

En el área de maternidad del hospital Roosevelt se atienden un promedio de 800 mujeres embarazadas al mes. Este hospital no cuenta con un programa de prevención de las infecciones de transmisión congénita ya que a la fecha no se realiza el tamizaje de agentes causantes de infección intrauterina tales como: *Toxoplasma gondii*, rubéola, Citomegalovirus y *Herpes simplex* conocidos como agentes TORCH.

El presente estudio pertenece al protocolo de evaluación de infecciones con potencial de transmisión perinatal en el departamento de maternidad del hospital Roosevelt, que contó con el apoyo del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y cuyo objetivo era determinar el porcentaje de positividad de los agentes del TORCH, *Trypanosoma cruzi* y virus de Varicela en embarazadas.

El objetivo principal de esta investigación era establecer el porcentaje de positividad de CMV y su distribución en los diferentes trimestres del embarazo en mujeres gestantes que asistieron durante el período de agosto y septiembre del 2004 a las clínicas de consulta externa del hospital Roosevelt para su control prenatal. Para ello se evaluó la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra CMV por medio del método de Ensayo Inmunoenzimático (ELISA). Se obtuvo un porcentaje de positividad de 98 % (269/274) para anticuerpos IgG contra CMV y de 7.6 % (7/92) para IgM. Se No se encontró asociación entre serología positiva y los factores de riesgo estudiados.

III. ANTECEDENTES

A. Historia

Citomegalovirus (CMV) fue aislado por primera vez en 1,956 por Smith y colaboradores en pacientes con enfermedad de inclusión citomegálica congénita y actualmente se le conoce como un patógeno importante en todos los grupos de edad (7, 8).

Cuando se informó por primera vez que se había logrado que los citomegalovirus humanos formaran réplicas *in vitro* (Rowe y colaboradores, 1956; Welles y colaboradores, 1957), se pudo disponer de las técnicas para estudiar las infecciones clínicas reconocidas atribuibles a estos agentes (7, 8).

En 1960, Weller y colaboradores propusieron el nombre de citomegalovirus. En los años siguientes se multiplicaron los estudios sobre CMV con lo cual se reconoció su distribución mundial y sus efectos en fetos y pacientes infectados que presentaban anomalía en el sistema inmune (8).

Casi toda la investigación inicial se concentró en las entidades conocidas de la enfermedad de inclusión citomegálica generalizada (CID), la forma congénita diseminada de la infección. Transcurrió otro decenio antes de que se descubriera que la CID y otras entidades clínicas era sólo el principio, de un número mucho mayor de infecciones no evidentes que afectaban regularmente a los neonatos como resultado de la transmisión vertical por descamación genital materna de CMV (7).

B. Etiología

CMV pertenece a la familia de los Virus Herpes que incluye al Herpes virus I y II, virus de Varicella-Zoster y virus de Epstein-Barr. El CMV es icosaédrico con diámetro de 180 a 200 nanómetros, cápside de 162 capsómeros y un ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario que consiste en una doble hélice que contiene un genoma de 1×10^8 daltons. Las partículas virales o cápsides están rodeadas por una envoltura y algunos de sus núcleos

contienen una subestructura o tegumento interno a manera de anillo. El virus contiene también proteínas y lípidos esenciales (3, 5 - 7, 9 - 12).

El CMV pierde su infectividad al someterse a ciertos fenómenos físicos tales como: calentamiento a 56 °C por 50 minutos, exposición a éter al 20 por ciento por 2 horas o cuando se conserva a un pH menor de 5 (6).

La replicación del virus se acompaña de la producción de grandes inclusiones intranucleares y de inclusiones citoplasmáticas más pequeñas. Al parecer, el virus se replica *in vivo* en distintos tipos de células y crece perfectamente sobre fibroblastos. Se desconoce si el CMV es oncogénico *in vivo*. Sin embargo, raras veces el virus es capaz de transformar los fibroblastos y se han identificado fragmentos de la transformación genómica (figura 1) (6).

C. Patogenia

El CMV debe su nombre a que las células infectadas aumentan su tamaño tomando un aspecto redondeado lo que se denomina citomegalia; entre otras características que se observan en las células infectadas está la aparición de una gran inclusión nuclear rodeada de una aureola, que le da aspecto de “ojo de lechuza” (5, 6, 10).

Se han definido dos tipos de infecciones, la primaria y la reinfección o activación de CMV. La primaria ocurre en una persona inmunológicamente seronegativa, es decir no infectada previamente. La infección recurrente es subsecuente y corresponde a la activación de una infección latente o una reinfección en una persona inmunológicamente seropositiva (6).

Siguiendo a la infección primaria, el CMV se mantiene en estado latente por integración en el cromosoma celular de la célula huésped o por persistente replicación viral de bajo nivel que es adecuadamente controlada por el sistema inmune (13).

Debido a la latencia del virus después de la infección primaria y el período de reactivación, la replicación del CMV causa infecciones recurrentes. Es comúnmente reconocido que la infección primaria por CMV es transmitida con más frecuencia al feto y causa mayor daño fetal que la infección recurrente, además si la infección primaria ocurre en etapas tempranas de gestación mayor será el daño causado en el feto (3, 14).

La patogenia del CMV suele ser similar a la de los demás herpesvirus. Comparte la capacidad para:

- Diseminarse de célula a célula en presencia de niveles altos de anticuerpos: el CMV es un virus asociado a las células que infecta y se disemina de una a otra si éstas se fusionan, protegiéndose así de la inactivación mediada por anticuerpos (6,10).
- Establecer una infección latente en el huésped: tras la infección primaria el virus permanece en estado de latencia. El lugar exacto donde se lleva a cabo esta latencia y los mecanismos a los que responde aún no han sido esclarecidos, pero se sospecha que los leucocitos, sobre todo los mononucleares, contienen el virus latente (6).
- Reactivación en condiciones de inmunodepresión: la infección latente por CMV se reactiva en los estados de inmunodepresión y posiblemente por estimulación alogénica (respuesta del huésped a células transfundidas o transplantadas) (6).
- Inducir una inmunodepresión temporal en el individuo: la infección primaria por CMV, incluso en los casos asintomáticos, induce una fuerte inversión del cociente entre los linfocitos T cooperadores y supresores, debido sobre todo al incremento en la población de linfocitos T cooperadores. Al cabo de los meses, este cociente vuelve a la normalidad o a un estado cercano al existente antes de la infección (6).

Al penetrar en el organismo, el CMV infecta a los linfocitos y leucocitos y se disemina por todo el cuerpo en el interior de estas células, las cuales pueden infectarse por partículas virales libres o a través del contacto con otras células. El virus se replica sin causar síntomas y establece una infección latente en el huésped, pudiendo activarse, replicarse y excretarse durante mucho tiempo sin causar sintomatología alguna (6).

La patología del CMV puede variar dependiendo la edad y el estado inmunológico del paciente:

1. Huéspedes normales

El CMV se transmite de una persona a otra por diferentes rutas, requiriendo todas ellas contacto íntimo con el material portador del virus. En niños mayores y adultos normales hay un período de incubación de 4 a 8 semanas después de la exposición. La enfermedad es un síndrome semejante a la mononucleosis infecciosa. La mayor parte de las infecciones son subclínicas. Igual que todos los herpesvirus, CMV establece infecciones latentes para toda la vida. El virus puede ser propagado de manera intermitente desde faringe y en la orina por meses o años después de infección primaria (6).

La inmunidad mediada por células se deprime durante la infección primaria por CMV y pueden transcurrir varios meses antes de que se recupere. Este efecto puede contribuir a la persistencia de la infección (9).

2. CMV en el embarazo

Una mujer embarazada se vuelve susceptible a muchas enfermedades, está puede infectarse durante los períodos prenatal, perinatal o postnatal.

a. Infecciones prenatales o congénita

La infección prenatal suele ser adquirida por vía transplacentaria. La viremia durante el embarazo es el origen más frecuente de infección prenatal con CMV. Como en otras infecciones congénitas, la infección en la madre suele ser subclínica. Las embarazadas con riesgo especial son las que trabajan en salas cuna con neonatos o en unidades de trasplante renal. Se cree que la causa más común de infección congénita es la transmisión de virus reactivado *in utero* (6, 7).

b. Infecciones perinatales

La infección perinatal se debe a exposición a secreciones cervicales infectadas con CMV. El CMV se encuentra en el cuello uterino o la orina de 5 % de las embarazadas y puede atravesar la placenta, en especial si en la infección materna primaria hay viremia (9).

Las infecciones en fetos y recién nacidos por CMV pueden ser graves. Alrededor del 1% de niños nacidos vivos por año en Estados Unidos padecen infecciones congénitas por el virus. (2, 9)

Alrededor de la mitad de los fetos nacidos a través de un cérvix infectado, adquieren la infección por CMV y comienzan a excretar el virus a las tres o cuatro semanas de edad (9).

c. Infecciones postnatales

Las infecciones postnatales casi siempre son adquiridas por contacto con diversas secreciones que se sabe están infectadas con CMV, como la orina, saliva, leche y, posiblemente, heces y lágrimas. Para la transmisión de este agente se requiere un estrecho contacto, por lo que es posible que el CMV, como la mononucleosis infecciosa se transmita con el beso (7).

En estos casos, los lactantes por lo común han recibido cierta cantidad de anticuerpos maternos y por ello, las infecciones por CMV adquiridas de manera perinatal tienden a ser subclínicas (9).

D. Formas de transmisión

La mayoría de los seres humanos se infectan en algún momento de la vida; la primera infección se adquiere habitualmente en la infancia, transmitida a través de la saliva, pero hay otras formas de contagio: vía sanguínea, por transfusiones, con orina, leche materna y secreciones genitales. Así mismo el CMV puede afectar a individuos

inmunológicamente comprometidos y en pacientes con tratamiento inmunosupresor (5, 8, 15).

En poblaciones socioeconómicamente pobres y en los países subdesarrollados la infección por CMV es característica, evidentemente como resultado de las condiciones de hacinamiento (6, 15).

Existen evidencias de que el CMV se transmite sexualmente o que al menos requieren contacto personal íntimo; algunas de éstas son:

1. El virus se transmite entre adultos por contacto personal, durante el contacto prolongado con personas excretoras del virus.
2. La transmisión requiere contacto íntimo con una persona que excreta el virus en su saliva, leche, orina y otros fluidos corporales.
3. Se ha aislado CMV en el cervix del 13 al 23 % de las mujeres que acuden a centros especializados en enfermedades de transmisión sexual.
4. Se ha aislado CMV en el semen, siendo esta la secreción corporal en la que se encuentran los títulos más elevados.
5. Entre los pacientes hospitalizados, las fuentes principales del virus son los productos hemáticos y los órganos transplantados (5, 6, 10).

a. Grupos a riesgo de infección

- Neonatos

El CMV puede ser transmitido de forma vertical, esto se refiere a la transmisión de la madre al feto durante el embarazo. En la infección perinatal por CMV, el recién nacido puede adquirir el CMV al atravesar el canal del parto y por contacto postnatal con la leche u otras secreciones maternas (3, 6, 16 - 18).

Cuando se adquiere el CMV durante el embarazo las infecciones fetales pueden ser inadvertidas, graves y diseminadas. La enfermedad de inclusiones citomegálicas aparece aproximadamente en un 5 % de fetos infectados y se observa casi exclusivamente en recién nacidos de madres que sufrieron la infección primaria durante el embarazo. Entre 60 – 80 % de los neonatos con CMV sufrirán manifestaciones tales como petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia (5, 6, 16, 19).

En un 30 a 50 % se encuentra microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino y prematuridad, con menor frecuencia hay hernias inguinales y coriorretinitis (6, 14, 16, 20 - 23).

El pronóstico en lactantes con infección grave es malo, con mortalidad en el 20 al 30 % de los casos; en la mayoría de casos desarrollan un deterioro intelectual o problemas auditivos. La mayor parte de las infecciones congénitas por CMV no se manifiestan clínicamente al nacer: un 5 a 25 % de lactantes infectados asintomáticos desarrollan alteraciones psicomotoras, auditivas, oculares o dentarias importantes en años posteriores (6).

- Receptores de transplantes de órganos

Los pacientes receptores de transplantes tienen un alto riesgo de infectarse con CMV, debido a la recepción de órganos de individuos o donadores infectados. Además, estos pacientes se encuentran en estado de inmunosupresión por lo que se vuelven susceptibles a infecciones oportunistas. La mortalidad debido a la pulmonía de CMV es tan alto como 40% en pacientes receptores de trasplante de médula ósea (13).

- Pacientes inmunocomprometidos

El CMV es un herpes virus ubicuo que causa en pacientes inmunocompetentes una enfermedad subclínica pero en neonatos y personas inmunocomprometidas causa altos índices de mortalidad debido a la inmunosupresión de estos pacientes (14).

El CMV es un agente infeccioso oportunista característico en los individuos inmunocomprometidos. Estos pacientes pueden sufrir también infección primaria, que en ellos provoca con más frecuencia enfermedad sintomática (9).

La infección diseminada de CMV es común en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y a menudo se asocia a gastroenteritis y coriorretinitis, además en estos pacientes se puede presentar viremia (14, 23).

E. Manifestaciones clínicas

Aunque algunos pacientes no manifiestan síntomas en la infección con CMV, otros presentan una enfermedad que puede poner en peligro su vida o dejar huellas a largo plazo (5, 25).

Desde el punto de vista clínico predominan los síntomas generales inespecíficos, como malestar general, falta de apetito y febrícula. En los estudios de laboratorio se observan linfocitos atípicos, hepatitis química y colestasis y, con menos frecuencia, trombocitopenia (8).

1. En huéspedes normales

La infección primaria por CMV en niños mayores y adultos causa un síndrome espontáneo de mononucleosis infecciosa. La enfermedad se caracteriza por malestar, mialgia, fiebre prolongada, anormalidades de la función hepática y linfocitosis con un exceso de linfocitos atípicos (6).

Las infecciones por CMV ocurren en la mayoría de humanos, principalmente durante las primeras dos décadas de vida (13).

2. En neonatos

El riesgo de tener un hijo con infección sintomática aumenta en mujeres cuya infección es primaria y depende del trimestre en el cual haya sido adquirido el CMV, ya que entre más temprano se adquiere el virus las secuelas para el feto son peores (9).

La infección fetal por CMV puede ser completamente asintomática, aunque entraña el riesgo de secuelas a largo plazo o de provocar cuadros de infección generalizada con elevada mortalidad (2 - 4).

La mayoría de las infecciones congénitas por CMV son clínicamente inaparentes en el momento del nacimiento, aunque estudios prospectivos de niños infectados han demostrado que el 5 – 25 % padecen de sordera, anomalías psicomotoras, oculares o dentales (2, 7).

Algunas de las manifestaciones clínicas más comunes causadas por este virus es el bajo peso al nacer, que en un bebé a término es menor de 5 libras, aunque también puede deberse a muchas otras enfermedades infecciosas como la toxoplasmosis, rubéola o sífilis, y a factores de riesgo de la madre como el fumar, la mala nutrición, abuso de alcohol, adicción a drogas, hipertensión o incluso a un cuidado prenatal deficiente (3, 5).

La infección congénita puede causar la muerte del feto *in utero*. La enfermedad por inclusión citomegálica (infección por CMV diseminada) de recién nacidos se caracteriza por afección de sistema nervioso central y reticuloendotelial. Alrededor de 90 % de lactantes con enfermedad citomegálica padecerán alteraciones significativas del sistema nervioso central en los dos años siguientes; son comunes la pérdida grave de agudeza auditiva, anormalidades oculares y retraso mental (2, 3, 7, 9, 24).

Las manifestaciones clínicas de la infección congénita grave son: hepatomegalia, esplenomegalia, microcefalia, retraso mental, ictericia, trastornos motores, petequias, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales (3, 6, 7, 10, 24).

La enfermedad fulminante se caracterizará por: ictericia, hepato-esplenomegalia y erupción petequeal (exantema) y trombocitopenia, en un recién nacido generalmente prematuro, unas horas o pocos días después del nacimiento. Aparecerán también otros síntomas como: letargo, trastornos respiratorios, ataques convulsivos y el desenlace fatal puede presentarse en algunos días o unas cuantas semanas (3, 6, 7, 9, 11).

Muchos lactantes afectados presentan secuelas neurológicas gravísimas. Serán comunes el retraso mental, los trastornos motores, calcificaciones intracraneales y microcefalia. En muchos lactantes la microcefalia se observará ya al nacer o se hará aparente en unos pocos meses (3, 6, 7, 9, 11).

F. Respuesta inmunológica contra CMV

El CMV posee la capacidad de diseminarse de célula a célula en presencia de anticuerpos circulantes, establecer un estado de infección latente en el huésped y reactivarse en condiciones de inmunodepresión (9).

El CMV tiene patogenicidad limitada en el huésped no inmunocomprometido a pesar de haberse demostrado un claro efecto citopático tanto *in vivo* como *in vitro*. Dicho efecto está relacionado a dos factores: primero abarca las características propias del grupo viral y el segundo comprende la respuesta protectora de inmunidad de un individuo normal (6).

La respuesta de inmunidad tiene dos componentes: respuesta humoral y celular. La inmunidad celular es esencial para resolver y controlar la infección por CMV. En la respuesta celular, la infección primaria es seguida de activación de linfocitos T tipo CD8 restringidos por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), cuya función es destruir

de manera específica células infectadas con CMV y células NK no restringidas por CMH. La respuesta celular que se presenta después de la infección, se desarrolla de forma lenta. La inmunidad celular dirigida de manera específica contra los antígenos tempranos intermediarios del CMV es el aspecto más importante de la defensa del huésped (6, 11).

Las características inmunitarias principales son: el incremento de la cantidad de linfocitos CD8 y disminución transitoria de la cantidad de linfocitos CD4 por lo que la inmunidad celular está disminuida, induciendo inmunodepresión transitoria en el receptor y estableciendo una infección asintomática. De forma característica, la infección por CMV tiene efecto inmunodepresor. Esto puede ayudar al establecimiento de latencia y también a prevenir la inmunopatogenia y los síntomas (11).

La inmunidad humoral depende sobre todo de anticuerpos dirigidos contra ciertas regiones virales específicas, como la gB que corresponde a la cubierta viral, así como contra la región UL44 de la cápside y contra el antígeno temprano IE-1 (6).

La respuesta humoral hacia la infección causada por el CMV se da por la producción de anticuerpos específicos. La inmunoglobulina M (IgM) que aumenta sus títulos entre la segunda y cuarta semana de la infección primaria mientras que la producción de anticuerpos IgG es casi 2 a 3 meses después (13, 25, 26).

La inmadurez de la respuesta inmunitaria en los lactantes con infección congénita o perinatal, resulta en excreción crónica de CMV en secreciones nasofaríngeas y orina. La respuesta blastógena de linfocitos en respuesta a CMV, está deteriorada en estos lactantes infectados de manera crónica. Este defecto, característica principal de la disfunción en estos lactantes, mediada por células al final se restaura coincidiendo con el cese de la excreción viral (11).

G. Diagnóstico

Hay muchas razones de peso para recomendar el diagnóstico y monitoreo temprano de las infecciones congénitas por CMV, entre ellas las de tipo moral y físicas. El diagnóstico prenatal también representa un paso determinante para la aplicación del tratamiento adecuado no sólo a la madre sino también al recién nacido. Además, puede contribuir a decidir sobre si continuar o terminar con el embarazo (3, 18, 20, 28).

Para el diagnóstico de la infección congénita por CMV se pueden utilizar tanto muestras clínicas de la madre como del feto. En el caso de la madre se puede utilizar sangre y orina. Para el feto, se puede utilizar sangre ó muestras de fluido amniótico; la sangre fetal puede utilizarse para medir la carga viral así como para demostrar la presencia de anticuerpos IgM contra el virus (3).

1. Diagnóstico clínico

Aunque algunos pacientes no manifiestan síntomas en la infección con CMV, otros presentan una enfermedad que puede poner en peligro su vida o dejar huellas a largo plazo (5, 25).

En la clínica van a predominar los síntomas generales inespecíficos, como malestar general, falta de apetito y febrícula. En los estudios de laboratorio se observan linfocitosis atípica, hepatitis química y colestasis y, con menos frecuencia, trombocitopenia (8).

2. Diagnóstico de laboratorio

a. Métodos que detectan anticuerpos contra CMV

Se dispone de una gran variedad de técnicas serológicas que permiten detectar anticuerpos de las clases IgM e IgG contra CMV de forma individual o conjunta. Las técnicas habituales son fijación de complemento, inmunofluorescencia, aglutinación pasiva y los métodos inmunoenzimáticos (EIA o ELISA) (3, 6, 27).

- Fijación de complemento: detecta conjuntamente anticuerpos IgM e IgG, pero es poco sensible y muy laborioso, por lo que en la actualidad se utilizan métodos más modernos.
- Inmunofluorescencia indirecta: es más sensible que la fijación de complemento, permite la detección individualizada de distintos tipos de anticuerpos, pero genera falsos positivos por la presencia de receptores Fc, inducidos por el CMV, en las células infectadas que sirven de sustrato antigénico de la reacción.
- Aglutinación con partículas de látex sensibilizadas con antígeno de CMV: permite la detección conjunta de IgM e IgG es sensible, específica, sencilla y rápida de ejecución, es una buena técnica de tamizaje. La versión cuantitativa de la técnica es también fiable para demostrar el incremento de los niveles séricos de anticuerpos.
- Métodos inmunoenzimáticos (EIA): son métodos muy sensibles, los reactivos comercializados y los procedimientos automatizados, en general son específicos y permiten cuantificar y determinar de forma individual los niveles de diferentes isotipos de anticuerpos de modo que no hay diferencias sustanciales entre ellos en cuanto eficacia diagnóstica.

Los ensayos para la detección de IgM han sido utilizados para la detección de anticuerpos IgM específicos anti-CMV en el suero humano (3, 27).

b. Métodos para detección del virus

- Citometría de flujo: Métodos como la citometría de flujo están siendo utilizados para el diagnóstico de CMV en células de sangre periférica en pacientes infectados. Esta técnica es de gran utilidad para un diagnóstico rápido y para el monitoreo del tratamiento de las personas con la enfermedad (30).
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Además hay técnicas mucho más específicas, pero que a su vez representan más costo para el paciente, siendo una de ellas la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus

siglas en inglés) que detecta y amplifica el material genético del virus; las muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo son útiles para esta prueba. El PCR ha sido útil en el diagnóstico clínico desde mediados de 1980, esta prueba ha permitido impedir la recurrencia de la enfermedad, el diagnóstico temprano y el monitoreo de la eficacia de la droga anti-CMV (12, 13, 18, 20, 22, 28, 29).

H. Tratamiento y prevención

1. Tratamiento

No existe tratamiento específico para las infecciones congénitas o perinatales por CMV. Se han utilizado distintos fármacos antivirales para los recién nacidos con síntomas, pero todos han fracasado (5).

Dos son los fármacos antivirales eficaces en el tratamiento de las infecciones por CMV; el Ganciclovir (dihidroxipropoximetilguanina [DHPG], Cytovene) y el Foscarnet (ácido fosfonofórmico). *In vitro* el Ganciclovir ha demostrado actividad contra todos los herpesvirus humano. Se puede emplear para tratar las infecciones graves por CMV en pacientes inmunocomprometidos (2, 9, 14).

El tratamiento con Ganciclovir, es efectivo para la infección activa en pacientes con trasplante o con infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), está totalmente contraindicado en el recién nacido con infección congénita, porque, según los especialistas, los beneficios no serían mayores que los perjuicios que podrían provocar en el niño (5, 33).

Otro problema asociado con la infección de CMV es la reactivación del CMV latente en individuos inmunosuprimidos, tales como los individuos que han recibido trasplantes de médula ósea. El tratamiento de pacientes de trasplante de médula ósea con

Ganciclovir temprano después del trasplante reduce la incidencia de reactivación de CMV, pero la enfermedad de CMV puede ocurrir luego (14).

El tratamiento específico para CMV será determinado por el médico del bebé basándose en los siguientes criterios:

- a. La edad gestacional del bebé, su estado general de salud y los antecedentes médicos.
- b. La gravedad de la enfermedad
- c. La tolerancia del bebé a determinados medicamentos, procedimientos o terapias
- d. Las expectativas para la evolución de la enfermedad (19).

La resistencia del CMV a agentes antivirales es un fenómeno reconocido, que ha sido observado tanto en el laboratorio como en la clínica. Las infecciones causadas por la resistencia antiviral del CMV ha sido encontrada exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con SIDA, receptores de médula ósea y trasplantes de órganos sólidos y pacientes con enfermedades malignas hematológicas (13, 30, 31).

En pacientes con inmunodeficiencias son tres los agentes antivirales utilizados en el tratamiento de la infecciones por CMV, entre ellos el Ganciclovir, Foscarnet y Cidofovir. La resistencia del CMV al ganciclovir esta relacionada con mutaciones en la región UL97 del genoma viral y/o mutaciones en el ADN polimerasa viral. La resistencia hacia el Foscarnet y Cidofovir es asociada a mutaciones en el ADN polimerasa (13, 30, 31).

2. Prevención

Las principales vías de prevención para el contagio de CMV son la sexual, el trasplante de tejidos y la transfusión de sangre. El semen representa un vector fundamental para la diseminación sexual del CMV durante contactos tanto heterosexuales como homosexuales, por lo que es de suma importancia el uso del condón para prevenir el contagio (9).

En el caso del transplante de tejidos y la transfusión de sangre es importante que en bancos de sangre se utilice la prueba de CMV de rutina para garantizar que está libre del virus (9).

Aunque no es posible prevenir con efectividad la transmisión congénita y perinatal de CMV, las mujeres seropositivas experimentan menos riesgo de tener un hijo con enfermedad sintomática por el virus debido a la inmunidad adquirida (9).

La enfermedad congénita causada por el CMV es un problema de salud pública el cual parece no resolverse mediante una profilaxis inmune activa o por la vacunación. Debido a que la infección congénita causa retraso mental en niños, el CMV es considerado un candidato para la erradicación en la población humana por medio de la vacunación (6).

La meta de los programas de prevención del CMV es el desarrollo de una vacuna que pueda ser administrada a mujeres seronegativas en edad reproductiva para prevenir infecciones primarias durante el embarazo. (3)

En los últimos 30 años, el desarrollo de una vacuna contra el CMV se ha dirigido a 4 enfoques estratégicos: (i) vacunas con virus atenuados, (ii) vacunas con virus recombinantes, (iii) vacunas con péptidos; y (iv) vacunas de ADN. La primera vacuna desarrollada es la que contiene virus atenuados; sin embargo, esta vacuna representa varios

problemas entre ellos el hecho que el virus puede reactivarse y vivir de forma latente en el cuerpo del ser humano, además el CMV puede ser oncogénico *in vivo* (3).

Se han preparado vacunas con CMV vivo atenuado, que inducen formación de anticuerpos, así como inmunidad mediada por células. Sin embargo, no se conoce la duración de la inmunidad, el nivel de protección contra infecciones futuras ni el riesgo de oncogénesis relacionada con la vacuna. Se está considerando la posibilidad de vacunas de virus muertos, subunidades e híbridos, como alternativa (3, 9).

I. Epidemiología y distribución

El CMV tiene una distribución mundial, al igual que los otros virus de la familia *Herpesviridae*. La prevalencia de anticuerpos contra este virus es baja en Europa, Australia y algunas partes de Norte América, pero significativamente alta en países subdesarrollados del continente africano y el suroeste de Asia. Esta relación no siempre se mantiene ya que la prevalencia de anticuerpos en países prósperos como los escandinavos es relativamente alta; también depende en parte de la localización geográfica y de factores socioeconómicos, ya que infecta entre el 50 - 85 % de adultos en Estados Unidos (1, 6, 10).

En 1985, Stagno y Whitley estimaron el porcentaje materno de adquirir tanto la infección primaria como la recurrente así como también el riesgo de transmisión intrauterina al feto dividiendo a las mujeres en dos grupos: nivel socioeconómico bajo y alto. En ambos grupos, la transmisión al feto ocurre en 40 % de los casos, con el 10 a 15 % de recién nacidos con síntomas y de 85 a 90 % de ellos con enfermedad congénita asintomática (3).

Estudios basados en la serología indican que el 80 % de la población en general posee anticuerpo FC-CMV después de los 35 años (10).

En infantes entre 5 y 9 meses de edad, la excreción del virus fue demostrada en un 60 %, en un estudio realizado en el Hospital Nacional de Sendai, Japón (Numazaki, 1970).

Los informes de varios estudios demuestran que el grado viremia en niños está comprendido en un rango del 3 al 27 %, mientras en el primer año de vida la incidencia de viremia es del 15 - 18 % (10).

En Inglaterra y Wales, la infección intrauterina por CMV ha sido estimada como la responsable de daños en el sistema nervioso central en un promedio de 800 a 2000 niños nacidos vivos/año. Se estima que los 3.7 millones de nacimientos vivos ocurridos en Estados Unidos en 1970 por lo menos 3700 de ellos, nacieron con daño cerebral inducido por este virus. Según datos obtenidos en el *Center of Disease Control and Preventions* (CDC) en el año 2005, aproximadamente 1% de neonatos nacidos en Estados Unidos nació infectado congénitamente por el CMV. El rango de personas portadoras sanas en Helsinki y Filadelfia oscila entre 5 y 12 por ciento (10).

En Argentina, la prevalencia en embarazadas y recién nacidos varía entre el 55 – 90 %. La primera infección en individuos sanos es generalmente asintomática, pero en algunas personas, como los infectados por vía perinatal o los que padecen depresión del sistema inmune, el riesgo de contraer la enfermedad o reactivaciones de la infección es mayor; un ejemplo de esto son los enfermos de SIDA y los que ha recibido transplantes de órganos (5).

J. Estudios realizados en Guatemala

En Guatemala se han llevado a cabo estudios sobre la frecuencia de la infección por CMV, Ramírez refiere en su tesis que el primer trabajo se realizó en 1965, donde se describieron los primeros seis casos de enfermedad citomegálica en niños que fallecieron (8).

Beargie & Trent en 1973 encontraron infección intrauterina con una frecuencia de 1 % en una población de recién nacidos sépticos del hospital Roosevelt. En 1982, Recinos encontró que la frecuencia de CMV como agente etiológico de infección intrauterina era

alta al estudiar niños menores de tres meses por medio de un método inmunoenzimático (10).

En 1986, Ramírez reportó que en 48 mujeres embarazadas que acudieron al hospital General San Juan de Dios durante los meses de mayo a junio de 1986 se encontró una seropositividad del 64.5 % a CMV utilizando un método inmunoenzimático (8).

En el año 1995, Torselli concluyó que existe una alta prevalencia de infección por CMV ya que en 100 mujeres embarazadas estudiadas en el servicio de post-parto inmediato del hospital Roosevelt, encontró que el 97% eran portadoras de anticuerpos IgG contra el CMV (1).

En el año 2003, Juárez concluye que de 373 donadores que asistieron al Banco de Sangre del hospital General San Juan de Dios y que fueron incluidos en el estudio, 264 fueron positivos para IgG anti-CMV y dentro de ellos 81 lo fueron para IgM anti-CMV, dato que indica la alta prevalencia de anticuerpos CMV que existe en la población guatemalteca (6).

IV. JUSTIFICACIÓN

CMV es un virus con alta prevalencia a nivel mundial, capaz de producir enfermedad congénita con secuelas graves. La transmisión del virus es muy fácil ya que se encuentra prácticamente en todos los fluidos corporales.

Cuando una mujer embarazada adquiere la enfermedad se puede observar que dependiendo de la edad gestacional, los neonatos pueden sufrir severos daños congénitos permanentes e incluso la muerte. Además una mujer en período gestacional que adquiera la infección en el primer trimestre del embarazo puede tener como consecuencia un aborto inesperado.

Se ha determinado que este virus tiene una amplia distribución en nuestro país y que un alto porcentaje de la población presenta anticuerpos IgG para CMV desde muy temprana edad y ha padecido la enfermedad de forma totalmente asintomática. En el año 1995, Torselli concluyó que en 100 embarazadas estudiadas en el servicio de post-parto inmediato del hospital Roosevelt, encontró que el 97% eran portadoras de anticuerpos IgG - CMV.

En el área de maternidad del hospital Roosevelt se atienden un promedio de 800 mujeres embarazadas al mes. Este hospital no cuenta con un programa de prevención de la infecciones de transmisión congénita ya que a la fecha no se realiza el tamizaje de agentes causantes de infección intrauterina tales como: *Toxoplasma gondii*, Rubéola, Citomegalovirus y *Herpes simplex* (agentes TORCH). El presente estudio pertenece al protocolo de evaluación de infecciones con potencial de transmisión perinatal en el departamento de maternidad del hospital Roosevelt, que contó con el apoyo del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y cuyo objetivo principal era determinar el porcentaje de positividad de los agentes del TORCH, *Trypanosoma cruzi* y virus de Varicela en embarazadas. Esta investigación tenía como objetivo principal establecer la frecuencia con la que se presenta el CMV en embarazadas.

V. OBJETIVOS

A. General

Determinar el porcentaje de positividad de citomegalovirus en mujeres embarazadas que asisten a la maternidad del Hospital Roosevelt.

B. Específicos

- 1) Establecer asociaciones entre serología positiva a Citomegalovirus y factores de riesgo.
- 2) Elaborar un algoritmo de diagnóstico, atención y control para la mujer embarazada.

VI. HIPÓTESIS

El presente estudio no presenta hipótesis debido a que es un estudio descriptivo transversal.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo de trabajo

1. Población

Embarazadas que asistieron a control prenatal al Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt.

2. Muestra

La muestra fue de 274 embarazadas que asistieron a las clínicas de maternidad del Hospital Roosevelt en el período comprendido entre los meses de agosto y septiembre del año 2004.

B. Recursos

1. Humanos:

a. Asesores:

Licda. María Paula De León

MSc. Vivian Matta

Dr. Carlos Mejía

b. Coasesor:

Dr. Marco Antonio Barrientos

c. Investigador:

Br. Ana Cecilia Lucero Morales

2. Físicos:

a. Equipo:

- lector de ELISA
- centrífuga
- refrigeradora a 4 °C
- congelador a -20°C
- incubadora a 37 °C
- pipetas automáticas

b. Materiales:

- tubos de extracción de vacío sin aditivo de 10 mL (Vacutainer)
- camisa Vacutainer
- agujas multimuestra de 21× ½ para extracción al vacío.
- algodón
- alcohol
- liga
- microviales
- pipetas Pasteur
- puntas azules
- puntas amarillas
- guantes
- bata de laboratorio

c. Reactivos:

- 3 Kits de reactivo IgG contra Citomegalovirus de Diagnostics Systems Laboratories (DSL)
- 1 Kit de reactivo IgM contra Citomegalovirus de Internacional Immuno-Diagnostics.

3. Institucionales

- a. Laboratorio Microbiológico de Referencia (LAMIR). Departamento de Citohistología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.
- b. Departamento de Maternidad, Hospital Roosevelt
- c. Centro de Referencia de Inmunoanálisis (CERIA)
- d. Departamento de Análisis Estadístico e Informática del Instituto de Investigaciones Químicas y Biológica –IIQB- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

C. Metodología

1. Se obtuvo la autorización del Comité de Investigación y Docencia del Hospital Roosevelt para llevar a cabo el muestreo en dicho hospital.
2. Toma de muestra y recolección de datos:
 - a. Se seleccionaron todas las pacientes que asistieron a control prenatal a la maternidad del Hospital Roosevelt durante los meses de agosto y septiembre el año 2004. A cada paciente se le solicitó firmar el informe de consentimiento, en el cual aceptó participar voluntariamente en el estudio (Anexo 2). Este trabajo fue parte del proyecto “Protocolo de evaluación de infecciones con potencial de transmisión perinatal en el Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala”, por lo que se utilizó el mismo informe de consentimiento y la hoja de recolección de datos (Anexo 3).
 - b. Toma de muestra y recolección de datos:
 - Se seleccionó el sitio de punción, se utilizó con más frecuencia las venas mediana cubital y mediana cefálica.
 - Se aplicó torniquete por medio de una liga y se desinfectó el área con un algodón impregnado alcohol.
 - Se extrajo 10 ml de sangre con tubos de extracción al vacío sin aditivo.

- Se transportaron las muestras al Departamento de Citohistología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Las muestras se centrifugaron 5 minutos a 3000 rpm.
- Se aspiró el suero y se colocó en viales rotulados con el número de muestra.
- Las muestras se preservaron por triplicado.
- Las muestras fueron almacenadas a -20°C hasta su proceso.

3. Detección de anticuerpos IgG e IgM contra CMV

a. Detección de anticuerpos IgG contra CMV por medio de la técnica de ensayo inmunoenzimático (ELISA):

Procedimiento:

- Se marcaron las tiras de microtitulación que se iban a utilizar.
- Se realizó una dilución 1:101 distribuyendo 10 μl de suero en 1 ml de buffer específico.
- Se agregó 100 μl de la dilución de cada muestra, 100 μl del calibrador 1, 2, 3, 4 y 5 y 100 μl del control negativo en los pozos respectivos. Se dejó uno para el blanco.
- Agregar 100 μl de mezcla de sustrato TMB (solución cromógena de tetrametilbenceno y peróxido de hidrógeno) al pozo blanco.
- Se cubrieron los pozos y se incubó 45 minutos a 37°C .
- Se lavó cuatro veces los pozos por 30 segundos con un mínimo de 200 μl de la solución de lavado provista en cada kit.
- Se agregó a cada pozo 100 μl de una antiglobulina humana IgG (conjugado anti-IgG) marcada con peroxidasa.
- Se cubrieron los pozos y se incubó 45 minutos a 37°C .
- Se lavó cuatro veces los pozos por 30 segundos con 200 μl de solución de lavado provista en cada kit.
- Se agregó 100 μl de sustrato TMB a cada pozo.

- Se incubó 15 minutos a temperatura ambiente. Evitando la exposición directa a la luz.
- Se agregó 100 µl de solución de parada (H_2SO_4).
- Se leyó la absorbancia de cada pozo a 450 nm.
- Resultados cuantitativos: la concentración de anticuerpos IgG-CMV pueden ser expresados en EU/ml (unidades europeas/mililitro). Se construyó una gráfica donde se plotearon las concentraciones de los calibradores vrs OD.
- **Interpretación:**
 - Negativo: Concentración de IgG < 9 EU/ml.
 - Zona Gris: Concentración de IgG de 9 a 11 EU/ml.
 - Positivo: Concentración de IgG > 11 EU/ml.

b. Detección de anticuerpos IgM contra CMV por medio de la técnica de ensayo inmunoenzimático (ELISA):

Procedimiento:

- Se marcaron las tiras de microtitulación que se iban a utilizar.
- Se realizó dilución 1:40 de las muestras, calibrador y controles con una solución absorbente.
- Se agregó 100 µl de muestra, calibrador y controles diluidos en los respectivos pozos. Se colocó también 100 µl de solución absorbente en el pozo A1 destinado a blanco de muestra.
- Se cubrieron los pozos y se incubaron 30 minutos a temperatura ambiente.
- Se removió el líquido de los pozos y se lavó 3 veces con el buffer de lavado.
- Se agregó 100 µl de conjugado anti globulina humana IgM marcada con peroxidasa.
- Se cubrieron los pozos y se incubaron 30 minutos a temperatura ambiente.
- Se removió el líquido de los pozos y se lavó 3 veces con el buffer de lavado.
- Se agregó 100 µl de solución cromógena de tetrametilbenceno y peróxido de hidrógeno (TMB) a cada pozo.
- Se cubrieron los pozos y se incubaron 30 minutos a temperatura ambiente.

- Se agregó 100 µl de HCl 2N para detener la reacción.
- Se leyó la absorbancia de cada pozo a 450 nm.
- Se dividió cada absorbancia dentro de la absorbancia del calibrador.

- **Interpretación:**

Negativo: Valor < 0.9

Zona Gris: Valor 0.91 – 0.99

Positivo: Valor > 1.0

D. Elaboración del Protocolo de atención:

Al finalizar la investigación se realizó en conjunto con el personal del Departamento de Maternidad, Unidad de Infectología y el grupo de trabajo de la investigación un algoritmo que permita la atención y el diagnóstico de las enfermedades infecciosas de la mujer embarazada (Anexo 4).

E. Diseño de la investigación

1. Tipo de estudio

Este estudio fue descriptivo, transversal.

2. Diseño de muestreo

Se realizó un muestreo por conveniencia, en 274 embarazadas que asistieron a su control prenatal al Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt. La muestra se calculó mediante el programa Epi Info 3.2.2.

3. Análisis

Se estimó el porcentaje de positividad de CMV para esta población con intervalo de confianza del 99% y un límite de error de 5%.

VIII. RESULTADOS

En el presente trabajo se establecieron los niveles de anticuerpos IgG contra el CMV en 274 embarazadas que asistieron a su primera consulta prenatal en la Maternidad del Hospital Roosevelt en el período comprendido en los meses de agosto y septiembre del 2004. Así mismo se determinaron los anticuerpos IgM contra CMV en 92 mujeres escogidas al azar.

El porcentaje de positividad de anticuerpos IgG contra CMV encontrado en esta población fue 98% (269/274) utilizando el método de ELISA (tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje de positividad para anticuerpos IgG contra CMV (n = 274)

CMV IgG		
	Número	Porcentaje
Positivo	269	98
Negativo	5	2
Total	274	100

Datos obtenidos experimentalmente.

A través de la encuesta epidemiológica, se logró recolectar datos que permitieron establecer grupos etáreos, procedencias y factores de riesgo. En referencia a la edad, en la tabla 2 se observa que en los grupos de 16 – 20 años y 21 – 25 años el porcentaje de positividad fue de 96.4 % y 96.3 % respectivamente, mientras que el resto presentó el 100 % de positividad.

En relación al nivel de preparación se encontró que el 97.9 % de mujeres alfabetas resultó positivo para anticuerpos IgG contra el CMV, así como el 100% de mujeres analfabetas. De estas 188 finalizaron la primaria (75 %), 131 cursaron nivel básico (52 %) y únicamente 13 asistieron a la universidad (4.74%) (Tabla 3).

Tabla 2. Distribución de resultados positivos para anticuerpos IgG contra CMV según la edad y escolaridad

Característica	Positivo	Número (n)	Porcentaje
Edad			
< 15	6	6	100
16 – 20	54	56	96.4
21 – 25	79	82	96.3
26 – 30	61	61	100
31 – 35	46	46	100
36 – 40	20	20	100
> 41	3	3	100
Escolaridad			
Alfabeto	244	249	97.9
Analfabeta	25	25	100

Datos obtenidos experimentalmente.

En la tabla 3, se observa que de las mujeres que se encontraban en el primer trimestre de embarazo, el 96 % resultó positivo para IgG-CMV. El 44.8 % (123/274) de mujeres evaluadas se hallaban en el tercer trimestre de gestación y de ellas, el 97.5 % fue positivo para IgG contra CMV. Para el segundo trimestre el 100 % fue positivo (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de resultados positivos para anticuerpos IgG según el trimestre del embarazo (en meses)

Trimestre de embarazo	Positivo	Número (n)	Porcentaje
Primero	48	50	96
Segundo	101	101	100
Tercero	120	123	97.5

Boleta de recolección de datos.

La tabla 4 resume la información relacionada al número de abortos, encontrando que el 97.7 % de las mujeres con historia de un aborto resultó positivo para anticuerpos IgG-CMV, este porcentaje aumenta a 100 % en las madres con 2 y 4 abortos.

Tabla 4. Frecuencias de resultados positivos IgG contra CMV en mujeres con o sin abortos

Abortos	Positivo	Número (n)	Porcentaje (%)
0	210	214	98.1
1	44	45	97.7
2	14	14	100
4	1	1	100

Boleta de recolección de datos.

En la tabla 5 se observa que en mujeres con historia de un mortinato el 90.9 % fue positivo para anticuerpos IgG-CMV, este porcentaje aumentó a 100 % en madres con historia de 2 y 3 mortinatos.

Tabla 5. Frecuencias de resultados positivos IgG contra CMV en mujeres con o sin mortinatos

Mortinatos	Positivo	Número (n)	Porcentaje (%)
0	256	260	98.4
1	10	11	90.9
2	2	2	100
3	1	1	100

Boleta de recolección de datos.

La tabla 6 muestra que el porcentaje de seropositividad aumenta con el número de parejas sexuales, encontrándose un 100 % en mujeres que refirieron haber tenido 2 o más parejas sexuales.

Tabla 6. Frecuencia de resultados positivos IgG contra CMV en mujeres con más de una pareja sexual

Número de parejas	Positivo	Número (n)	Porcentaje (%)
1	180	184	97.8
2	65	66	98.5
3	15	15	100
4	5	5	100
5	1	1	100
6	3	3	100

Boleta de recolección de datos.

Únicamente 13 (4.83 %) mujeres fueron transfundidas por lo menos una vez en su vida y de ellas, el 100 % resultó positivo para CMV-IgG.

Tabla 7. Frecuencia de mujeres positivas para CMV-IgG que obtuvieron al menos una transfusión

Número de transfusiones	Positivo	Número (n)	Porcentaje (%)
0	261	266	98.1
1	10	10	100
2	2	2	100
3	1	1	100

Boleta de recolección de datos.

En la tabla 8 se observa que 12 (4.5 %) mujeres con resultado positivo para CMV-IgG han padecido una infección de transmisión sexual tal como gonorrea o herpes genital; sólo una mujer afirmó ser positiva para VIH. Todas aquellas mujeres que tuvieron al menos una infección de transmisión sexual resultaron seropositivas para CMV-IgG.

Tabla 8. Frecuencia de mujeres positivas para CMV-IgG que tuvieron alguna infección de transmisión sexual (ETS) en su vida

ETS	Positivo	Número (n)	Porcentaje (%)
gonorrea	2	2	100
Herpes genital	3	3	100
sífilis	0	0	0
VIH	1	1	100
chancro	0	0	0

Boleta de recolección de datos.

En relación a los títulos de anticuerpos, en la tabla 9 se observa que el 55.4 % demostró títulos en un rango de 11 a 49 EU/ml y el 42.7 % obtuvo una cuantificación 50 – 99 EU/ml.

Tabla 9. Cuantificación de anticuerpos IgG contra CMV en diferentes grupos etáreos

	< 15	16 – 20	21 – 25	26 – 30	31 – 35	36 – 40	> 41	Total
	años	años	años	años	años	años	años	
Negativo								
< 9 EU/ml	0	2	3	0	0	0	0	5
Positivo								
Título > 11 EU/ml								
11 – 49	6	34	42	29	24	14	3	152
50 – 99	0	20	37	32	22	6	0	117
≥ 100	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	6	56	82	61	46	20	3	274

Boleta de recolección de datos.

La frecuencia de anticuerpos IgM contra CMV en la población estudiada fue de 7.6 % (7/92) utilizando el método ELISA (tabla 10).

Tabla 10. Porcentaje de positividad para anticuerpos IgM-CMV (n= 92)

CMV IgM		
	Número	Porcentaje
Positivo	7	7.6
Negativo	85	92.4
Total	92	100

Boleta de recolección de datos.

Los neonatos nacidos de las mujeres con un resultado positivo para CMV-IgM, nacieron con características físicas normales ya que todos se encontraban con un peso mayor de 5.5 lb. (> 2.5 Kg.), talla entre 48 y 52 cm y una circunferencia cefálica en una rango de 33 y 35 cm. Todos los neonatos nacieron sin malformaciones y signos físicos aparentes de infección congénita.

Tabla 11. Características físicas del neonato nacido de mujeres IgM-CMV positivo

Neonato	Peso (lb)	Talla (cm)	Circunferencia cefálica (cm)
1	7.3	50	35
2	6.2	49	33
3	7.5	51	35
4	6.8	50	34.5
5	6.7	49	34
6	7.2	49	34
7	6.5	48	33

El presente estudio pertenece al protocolo de evaluación de infecciones con potencial de transmisión perinatal en el departamento de maternidad del hospital Roosevelt, que contó con el apoyo del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y cuyo objetivo principal era determinar el porcentaje de positividad de los agentes del TORCH, *Trypanosoma cruzi* y virus de Varicela en embarazadas.

Al finalizar la investigación se realizó un algoritmo de diagnóstico el cual brinda asistencia al médico para el manejo de las infecciones causada por CMV en mujeres que asisten a su control prenatal en la unidad de Maternidad del Hospital Roosevelt y en neonatos nacidos de mujeres con resultado positivo (anexo 4).

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CMV es la causa más común de infección congénita a nivel mundial. En el presente estudio participaron 274 mujeres que acudieron a su primera consulta para su control prenatal en la maternidad del hospital Roosevelt. Según la tabla 1, los datos obtenidos en este estudio sugieren un porcentaje de positividad de 98 % (269/274 mujeres) de anticuerpos IgG-CMV.

Se ha determinado que este virus tiene una amplia distribución en nuestro país y que un alto porcentaje de la población presenta anticuerpos IgG para CMV desde temprana edad y ha padecido la enfermedad de forma totalmente asintomática. En el año 1995, Torselli y colaboradores concluyeron que en 100 embarazadas estudiadas en el servicio de post-parto inmediato del hospital Roosevelt, el 97% eran portadoras de anticuerpos IgG contra CMV y de ellas únicamente el 3 % resultó positivo para IgM demostrando que la infección primaria o reinfección es bastante baja (1).

En otros países la seroprevalencia de infección latente por CMV reportada es de 40 a 100 % en España según la zona geográfica, 52 % en Alemania, 50 a 85 % en Estados Unidos, 80 % en Cuba, 90 % en Colombia y de 55 a 90 % en Argentina. Además, en Estados Unidos se reporta una incidencia de infección primaria en mujeres embarazadas que varía de 1 a 3 % (1, 6, 10, 39).

CMV está directamente relacionado con el nivel socioeconómico, condiciones de hacinamiento y baja escolaridad. Estas son características que se presentan en los países en vías de desarrollo. Aunque no se encontró diferencia significativa en la escolaridad, el 100 % de las mujeres analfabetas resultó positivo para anticuerpos IgG contra CMV (tabla 2) (6, 15).

La mayoría de seres humanos se infectan en algún momento de la vida; la primera infección se adquiere habitualmente en la infancia, principalmente durante las primeras dos

décadas de vida. Se puede observar que el rango de 16 a 25 años fue el que presentó el menor porcentaje de positividad (96.3 %) para CMV-IgG (tabla 2), lo cual probablemente se deba a que es una población joven. La literatura reporta que más del 80 % de la población general posee anticuerpos FC-CMV después de los 35 años (5, 8, 10, 13,15).

Se observó una mayor frecuencia de embarazadas que asistió a su primera consulta durante el tercer trimestre de gestación (120/274) (tabla 3). El 97.5 % de estas mujeres resultó positivo para CMV-IgG. Esto es de importancia ya que indica que muchas de las mujeres que asisten a un control prenatal a este centro asistencial lo hacen de forma tardía, por lo que el diagnóstico y tratamiento de una infección congénita podría no llegar a tiempo.

En relación al número de abortos, el 100 % de mujeres que habían tenido entre 2 y 4 abortos resultó positivo para anticuerpos IgG-CMV. Aunque se ignora la causa de estos abortos, es conocido que una infección por CMV adquirida de forma primaria durante el embarazo puede causar la muerte *in utero* del feto dependiendo del trimestre del embarazo (2, 3, 7, 9, 24).

En el presente estudio se encontró que el 97.8 % de las mujeres que han tenido una sola pareja sexual obtuvieron un resultado positivo para CMV-IgG, este porcentaje aumenta a 100 % para aquellas mujeres con 3 a 6 parejas sexuales. El número de parejas sexuales podría representar un factor de riesgo ya que el CMV puede también transmitirse de forma sexual (5, 8, 15).

Únicamente 4.83 % de mujeres con un resultado positivo para CMV-IgG fueron transfundidas por lo menos una vez en su vida (tabla 7). En un estudio realizado en el 2003 por Juárez y cols, se concluyó que de 373 donadores que asistieron al Banco de Sangre del Hospital General San Juan de Dios, 264 (70.7 %) eran portadores de anticuerpos IgG contra CMV y 81 (22 %) para CMV-IgM, este dato que indica la alta prevalencia de anticuerpos contra el CMV que existe en la población guatemalteca que asiste a donar sangre (6).

El 4.46 % de las mujeres con resultado positivo para CMV-IgG reportaron haber padecido una enfermedad de transmisión sexual entre ellas gonorrea, herpes genital, chancro, sífilis y VIH. Sólo una mujer afirmó ser positiva para VIH. Todas aquellas mujeres que tuvieron al menos una enfermedad de transmisión sexual resultaron positivas para CMV-IgG. El CMV puede transmitirse a través de los fluidos corporales tales como saliva y secreciones genitales por lo que cualquiera de las mujeres con CMV-IgG positivo pudo haber adquirido la enfermedad durante un contacto sexual (5, 6, 10).

La respuesta humoral hacia la infección causada por el CMV se da por la producción de anticuerpos específicos. La inmunoglobulina M (IgM) aumenta sus títulos entre la segunda y cuarta semana de la infección primaria mientras que la producción de anticuerpos IgG es casi 2 a 3 meses después. El 55.4 % de mujeres del estudio posee títulos de anticuerpos IgG-CMV en un rango de 11 a 49 EU/ml esto demuestra una reacción leve y es posible que estos anticuerpos aún puedan ir en aumento (13, 25 ,26).

La frecuencia de embarazadas positivas para CMV-IgM encontrada fue de 7.6 % (7/96). Este resultado es alto ya que en la literatura se ha reportado un porcentaje entre 3 y 5%. Esto es de suma importancia ya que nos habla de mujeres con infección primaria o reactivación del virus durante el embarazo por lo que sería necesario monitorear a los neonatos nacidos en estas condiciones. De las mujeres positivas para estos anticuerpos 57.1% (4/7) se encontraba en el segundo trimestre de gestación. Durante este período puede que se esté dando una reactivación o infección primaria del virus por la disminución de defensas. Como característica, la infección por CMV tiene efecto inmunodepresor ayudando al establecimiento de latencia (11).

Aunque los neonatos nacidos de mujeres IgM positivo no poseían signos, síntomas o características físicas de infección congénita tales como: bajo peso al nacer, micro o macrocefalia, estos podrían desarrollar secuelas a largo plazo, ya que la mayor parte de infecciones congénitas por este virus no se manifiestan al nacer, pero de estos un 5 a 25 %

de lactantes infectados desarrollarán alteraciones psicomotoras, auditivas, oculares o dentarias. Una limitante de nuestro estudio es que no se pudo realizar un seguimiento a estos neonatos para evaluar síntomas posteriores (tabla 11) (6, 38).

Al encontrarse un porcentaje de positividad tan alto el riesgo queda distribuido en toda la población de embarazadas estudiadas.

Los resultados de la investigación indican que el CMV es una infección con una frecuencia alta en nuestro país que puede causar secuelas graves en neonatos dependiendo la edad gestacional en la que sea adquirido el virus. Al finalizar la investigación se realizó un algoritmo de diagnóstico el cual brinda asistencia al médico para el manejo de las infecciones causada por CMV en mujeres que asisten a su control prenatal en la unidad de maternidad del hospital Roosevelt.

X. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de positividad para CMV IgG en embarazadas que acudieron a su control prenatal fue de 98 %.
2. El porcentaje encontrado en 92 mujeres escogidas al azar en este grupo para anticuerpos IgM fue de 7.6 % (7/92).
3. El riesgo queda distribuido en toda la población de embarazadas al encontrarse un porcentaje de positividad tan alto.
4. Se realizó un algoritmo de diagnóstico para brindar asistencia al médico para el manejo de las infecciones causada por CMV en mujeres que asisten a su control prenatal en la unidad de maternidad del hospital Roosevelt.

XI. RECOMENDACIONES

1. Instituir la prueba de anticuerpos contra el CMV IgG e IgM para todas las mujeres embarazadas que asisten a su control prenatal en cualquier entidad pública, tomando en cuenta que sería más útil la IgM para determinar la presencia de una infección activa.
2. Realizar un seguimiento de los anticuerpos IgM en cada trimestre de gestación para así detectar si ocurre seroconversión e infección activa en toda mujer con anticuerpos IgG negativo al inicio del embarazo.
3. Monitorear los anticuerpos IgM en cada trimestre de gestación para observar reactivación del virus a toda madre con anticuerpos IgG positivo al inicio del embarazo.
4. Realizar la prueba de anticuerpos IgM contra el CMV a todos aquellos neonatos nacidos de mujeres con resultado positivo para estos anticuerpos ya que pueden presentar una infección activa y ser portadores del virus.
5. Difundir los resultados de este estudio en los diferentes centros asistenciales para que con ello se observe la importancia de implementar la prueba de CMV en todas las mujeres embarazadas que asisten a un control prenatal.

XII. REFERENCIAS

1. Torselli C. Infección por Citomegalovirus en mujer embarazada y su transmisión perinatal. Guatemala: Universidad Francisco Marroquín. (Tesis de Graduación, Médico y Cirujano) 1995.
2. Robes J, Massó J. Medicina Interna. 1 ed. España. Tomo I. Editorial Masson S.A. 1997.
3. Revello MG and Gerna. G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. Clin. Microbiol. Rev. 2002. Disponible en: <<http://cmr.asm.org>> Fecha de consulta: 8 de enero 2004
4. Pereira L, *et al.* Human Cytomegalovirus Transmission from the Uterus to the Placenta Correlates with the Presence of Pathogenic Bacteria and Maternal Immunity. J. Virol. 2003. Disponible en: <<http://jvi.asm.org>> Fecha de consulta: 15 noviembre 2003
5. Citomegalovirus en el Embarazo. Argentina. 2003. Disponible en : <<http://www.buenasalud.com>> Fecha de consulta: 10 de enero 2004
6. Juarez I. Prevalencia de infección por Citomegalovirus en donadores que asisten al banco de sangre del Hospital General San Juan de Dios. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2003. 52p.
7. Krungman K, *et al.* Enfermedades Infecciosas. 3 ed. México D.F: Editorial Interamericana McGraw-Hill. 1988. (p.639)

8. Ramírez A. Determinación de anticuerpos a Citomegalovirus por el método de ELISA, en 48 pacientes embarazadas, del Hospital General San Juan de Dios, durante los meses de Mayo a Junio de 1986. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1986. 42 p
9. Murray P, *et al.* Microbiología Médica. 2 ed. España. Editorial Harcourt Brace. 1997. (587-592 p)
10. Recinos A. Investigación de Anticuerpos a Citomegalovirus por un método inmunoenzimático en niños menores de tres 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. 35 p.
11. Stites D, Terr A, Parslow T. Inmunología Básica y Clínica. 8 ed. México D.F: Editorial Manual Moderno.1996. (p. 895-896)
12. Davoli E, *et al.* Evaluation of the Prime Capture CMV DNA Detection Plate System for Detection of Cytomegalovirus in Clinical Specimens. J Clin. Microbiol. 1999. Disponible en :<<http://www.jcm.asm.org>> Fecha de consulta: 15 diciembre 2003.
13. Razonable R, Paya C, Smith T. Role of the Laboratory in Diagnosis and Management of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell and Solid-Organ Transplant Recipients. J Clin Microbiol. 2002. Disponible en. <<http://www.jcm.asm.org>> Fecha de consulta: 15 diciembre 2003.
14. Bunnell B, Morgan R. Gene Therapy for Infectious Diseases. Clin. Microbiol. Rev. 1998. Disponible en :<<http://www.cmr.asm.org>> Fecha de consulta: 15 de noviembre 2003.

15. Folgueira M. Low weight when being born. Estados Unidos. 2003. Disponible en: <http://www.translate.google.com/translate?hl=en&sl=es&u> Fecha de consulta: 14 diciembre 2003.
16. Cecil B. Tratado de Medicina Interna. 20 ed. México: Editorial Interamericana McGraw-Hill. Vol 1 1994. (p.2045-2048)
17. Lipitz S, *et al.* Outcome of Pregnancies With Vertical Transmission of Primary Cytomegalovirus Infection. *Obstet. Gynecol.* 2002. Disponible en: <http://www.greenjournal.org> Fecha de consulta: 08 enero 2004.
18. Forouzan I. Fetal abdominal echogenic mass: an early sign of intrauterine cytomegalovirus infection. *Obstet. Gynecol.* 1992. Disponible en: <http://www.greenjournal.org> Fecha de consulta: 15 noviembre 2003.
19. Omeñaca F. El Recién Nacido de alto riesgo. El citomegalovirus. 2003. Disponible en: <http://www.mmhs.com/clinical/peds/spanish/hrnewborn/cmvm.htm> Fecha de consulta: 15 diciembre 2003.
20. Nigro G, *et al.* Prenatal Diagnosis of Fetal Cytomegalovirus Infection After Primary or Recurrent Maternal Infection. *Obstet. Gynecol.* 1999. Disponible en: <http://www.greenjournal.org> Fecha de consulta: 15 noviembre 2003.
21. Pletcher B, *et al.* Intrauterine cytomegalovirus infection presenting as fetal meconium peritonitis. *Obstet. Gynecol.* 1991. Disponible en: <http://www.greenjournal.org> Fecha de consulta: 08 enero 2004.
22. Fadel H, Ruedrich D. Intrauterine resolution of nonimmune hydrops associated with cytomegalovirus infection. *Obstet. Gynecol.* 1988. Disponible en: <http://www.greenjournal.org> Fecha de consulta: 10 diciembre 2003.

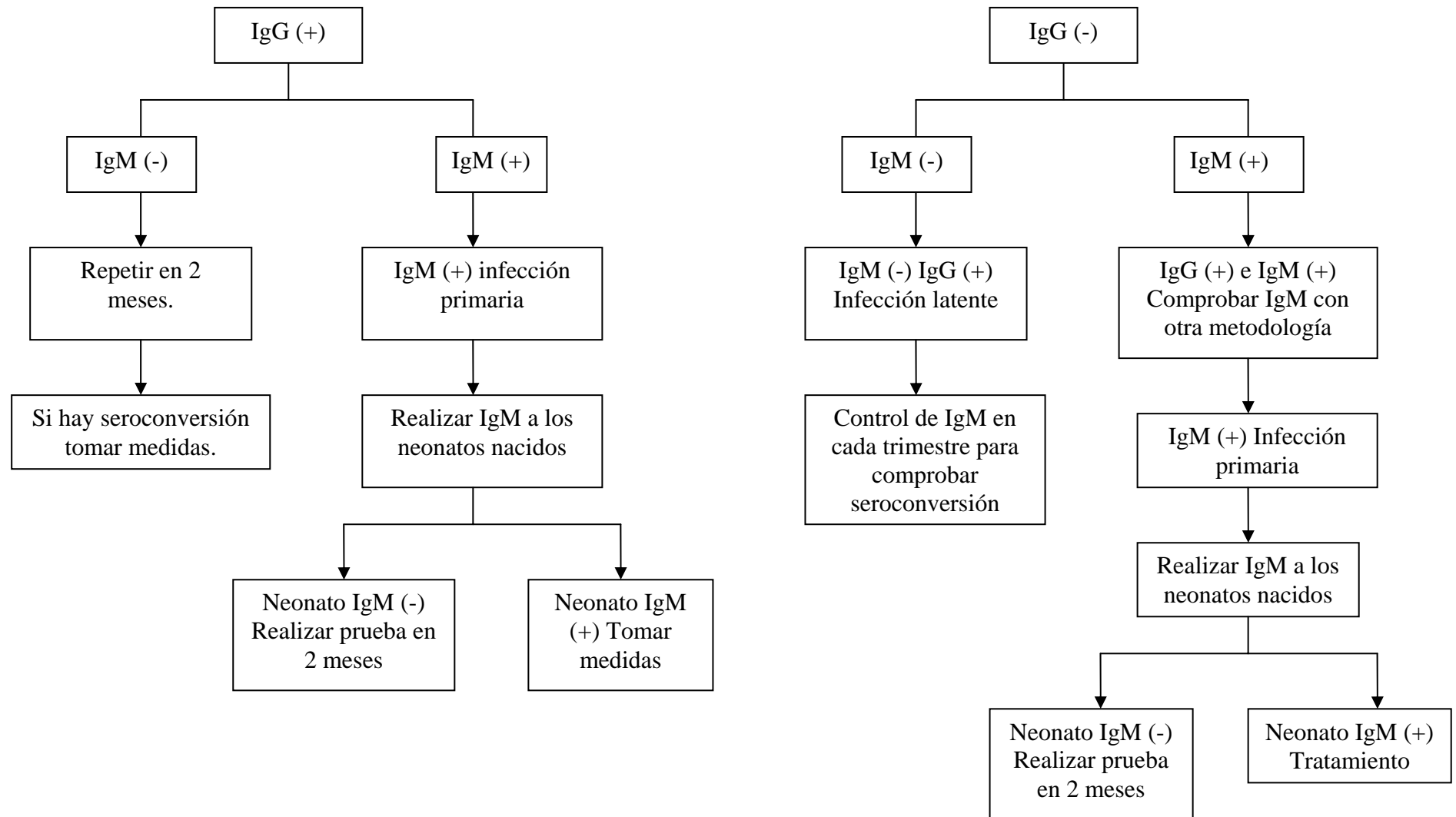
23. Bodéus M, Hubinont C, Goubau P. Increased Risk of Cytomegalovirus Transmission In Utero During Late Gestation. *Obstet. Gynecol.* 1999. Disponible en: <<http://www.greenjournal.org>> Fecha de consulta: 08 enero 2004.
24. Jabs D, *et al.* Comparison of Cytomegalovirus Loads in Plasma and Leukocytes of Patients with Cytomegalovirus Retinitis. *J. Clin. Microbiol.* 1999. Disponible en: <<http://www.jcm.asm.org>> Fecha de consulta: 12 diciembre 2003.
25. Cederqvist L, Latif A, Meyer J. Fetal and maternal humoral immune response to cytomegalovirus infection. *Obstet. Gynecol.* 1986. Disponible en :<<http://www.greenjournal.org>> Fecha de consulta: 08 enero 2004.
26. Lipitz S, *et al.* Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol.* 1997. Disponible en: <<http://www.greenjournal.org>> Fecha de consulta: 15 de noviembre 2003.
27. Hopson D, Niles A, Murray P. Comparison of the Vitek Immunodiagnostic Assay System with three immunoassay systems for detection of cytomegalovirus-specific immunoglobulin G. *J. Clin. Microbiol.* 1993. Disponible en: <<http://www.jcm.asm.org>> Fecha de consulta: 15 de noviembre 2003.
28. Vogel J, *et al.* New PCR assay for rapid and quantitative detection of human cytomegalovirus in cerebrospinal fluid. *J. Clin. Microbiol.* 1996. Disponible en : <<http://www.jcm.asm.org>> Fecha de consulta : 12 de diciembre 2003.
29. Nelson C, *et al.* PCR detection of cytomegalovirus DNA in serum as a diagnostic test for congenital cytomegalovirus infection. *J. Clin. Microbiol.* 1995. Disponible en : <<http://www.jcm.asm.org>> Fecha de consulta: 15 noviembre 2003

30. McSharry J. Uses of flow cytometry in virology. Clin. Microbiol. Rev. 1994. Disponible en: <<http://www.cmr.asm.org>> Fecha de consulta: 04 enero 2004.
31. Erice A. Resistance of Human Cytomegalovirus to Antiviral Drugs. J. Clin. Microbiol. 1999. Disponible en : <<http://www.cmr.asm.org>> Fecha de consulta: 15 diciembre 2003.
32. Omeñaca F, MD. Boletín de Hospital Materno Infantil La Paz, Madrid. Disponible en: <<http://www.zambon.es/.../03mujer/atlas/fichas/7031.htm>> Fecha de consulta: 05 junio 2004.
33. Shanley J, *et al.* Pathogenesis of reactivated latent murine cytomegalovirus infection. Am. J. Pathol. 1979. Disponible en: < <http://www.ajp.amjpathol.org> > Fecha de consulta: 10 enero 2004.
34. Gerna G, *et al.* Rapid screening for resistance to ganciclovir and foscarnet of primary isolates of human cytomegalovirus from culture-positive blood samples. J. Clin. Microbiol. 1995. Disponible en: <<http://www.jcm.asm.org>> Fecha de consulta: 15 noviembre 2003.
35. Lazzarotto T, *et al.* Development of a New Cytomegalovirus (CMV) Immunoglobulin M (IgM) immunoblot for Detection of CMV- Specific IgM. J. Clin. Microbiol. 1998. Disponible en: < <http://www.jcm.asm.org> > Fecha de consulta: 10 enero 2004.
36. Lazzarotto T, *et al.* Prenatal Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection. J. Clin. Microbiol. 1998. Disponible en: < <http://www.jcm.asm.org> > Fecha de consulta: 10 enero 2004.

37. Díaz A, Valdés M, Resik S. Infecciones por Citomegalovirus. Rev Cubana Med Gen Integr. 1998. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol14_3_98/mgi12398.htm Fecha de consulta: 06 julio 2004.
38. Lazzarotto T, *et al.* Evaluation of the Abbott AxSYM Cytomegalovirus (CMV) Immunoglobulin M (IgM) Assay in Conjunction with Other CMV IgM Tests and a CMV IgG Avidity Assay. Clin Diagn Lab Immunol. 2001. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov> Fecha de consulta : 12 diciembre 2005.
39. Schmid S. Cytomegalovirus (CMV) infection. National Center for Infectious Diseases (CDC). Disponible en: www.cdc.gov Fecha de consulta: 09 enero 2006.

XIII. ANEXOS

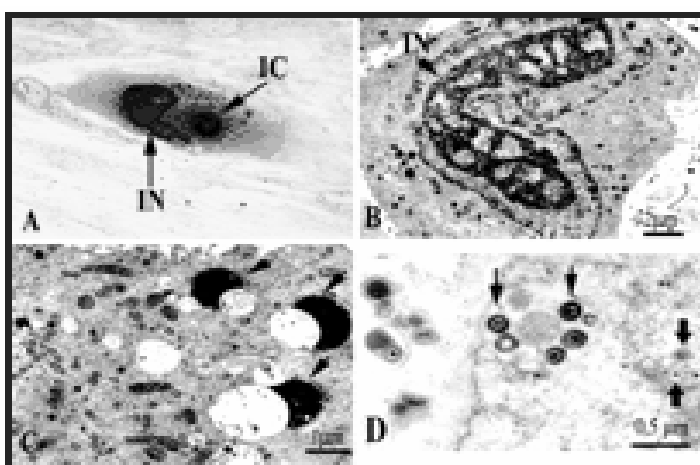
ANEXO 4.
ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN CAUSADA POR CITOMEGALOVIRUS EN EMBARAZADAS QUE ASISTEN A LA MATERNIDAD DEL HOSPITAL ROOSEVELT



X. ANEXOS

Anexo 1

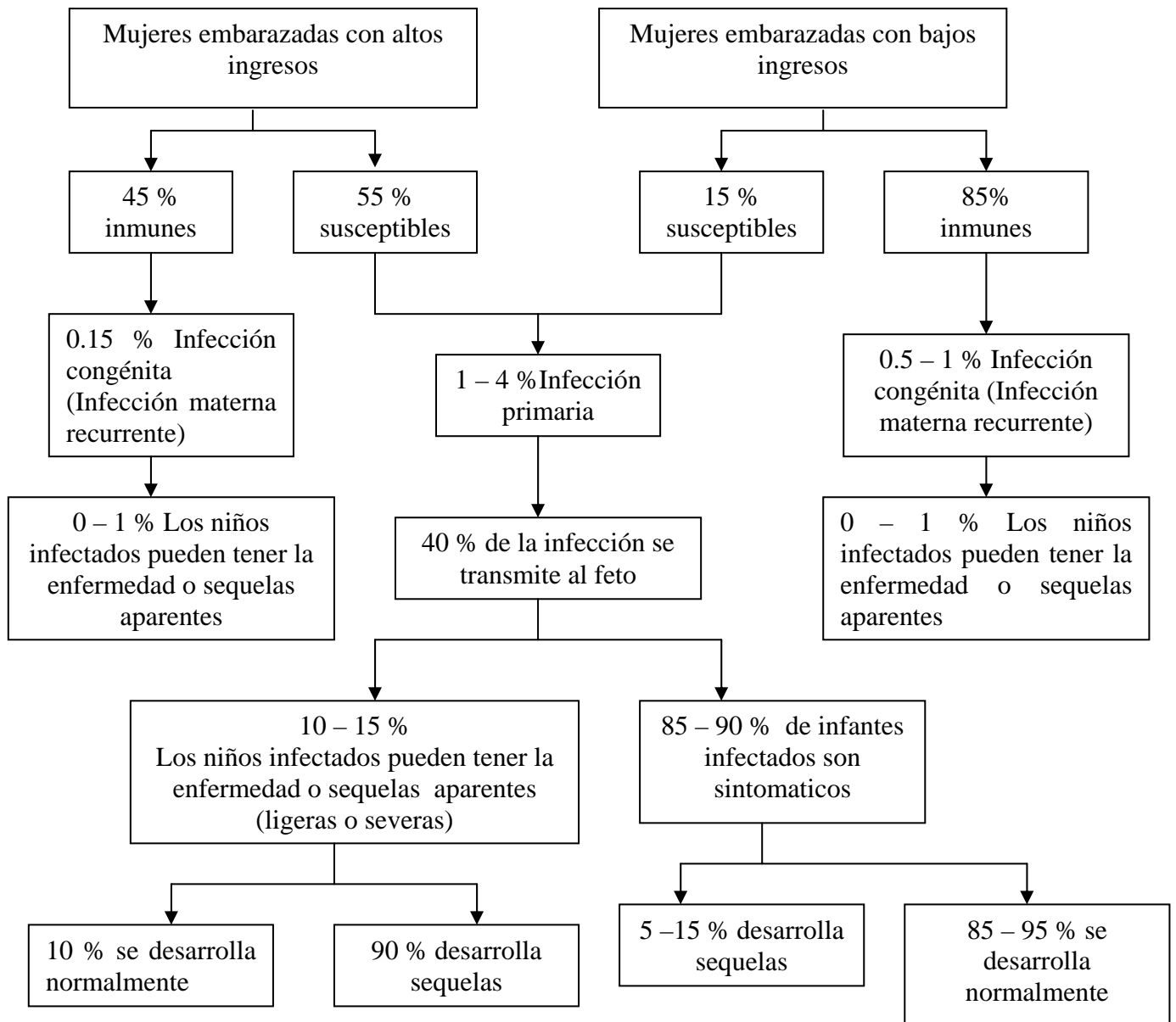
Figura 1. Replicación del CMV en cultivo celular en fibroblastos de pulmón de embrión humano.



- A. Fibroblastos humanos infectados con CMV 120 horas post infección. Anticuerpos humanos intranucleares (IN), Cuerpos de inclusión intracitoplasmático (IC).
- B. Inclusión intranuclear en herradura de caballo.
- C. Cuerpos densos (flechas) .
- D. Las partículas de virus que maduran en el nivel de la membrana nuclear.

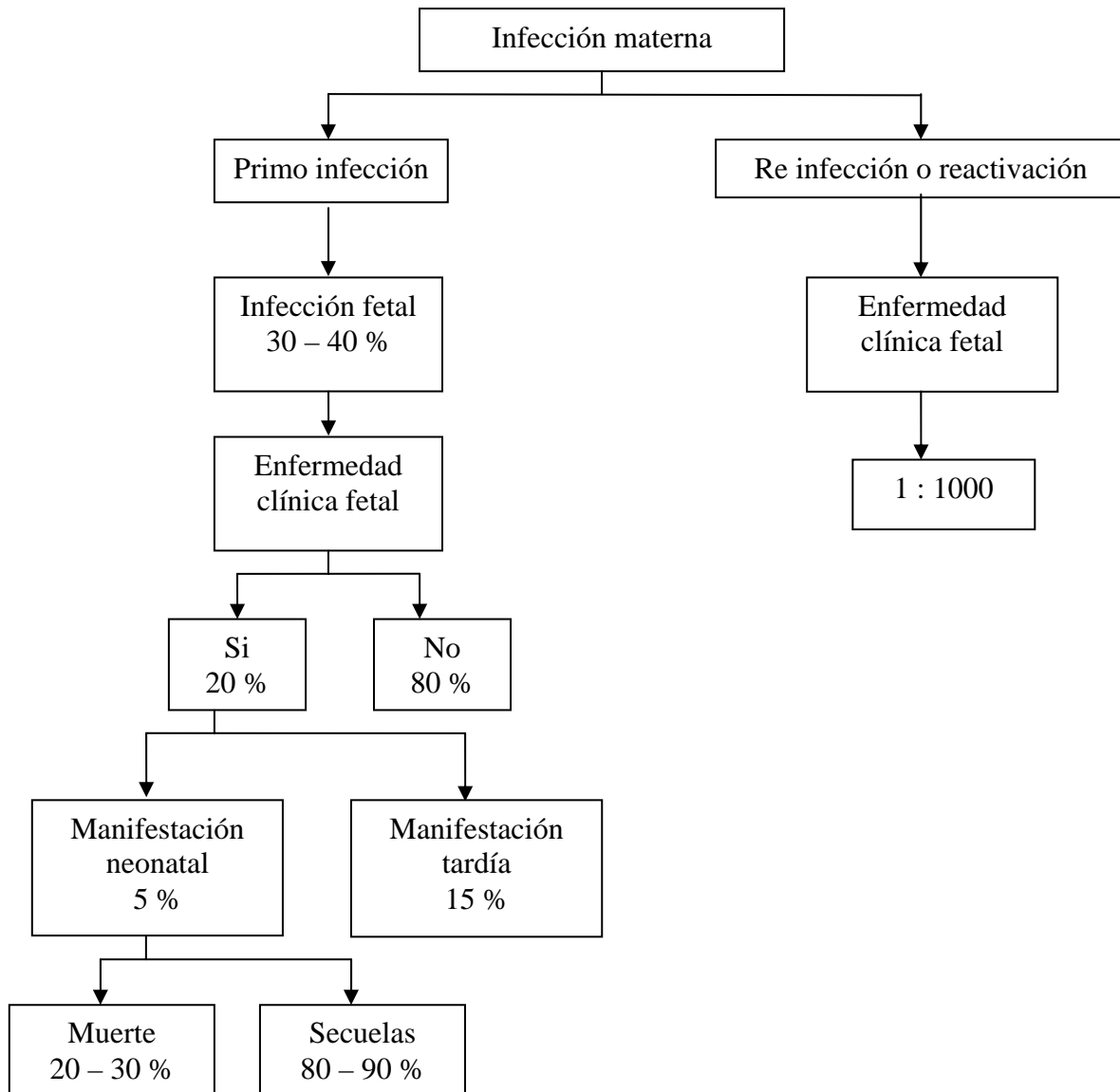
Tomado de: Revello MG and Gerna. G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. Clin. Microbiol. Rev. 2002. p. 680-715.

Gráfica 1. Consecuencias del CMV en el embarazo



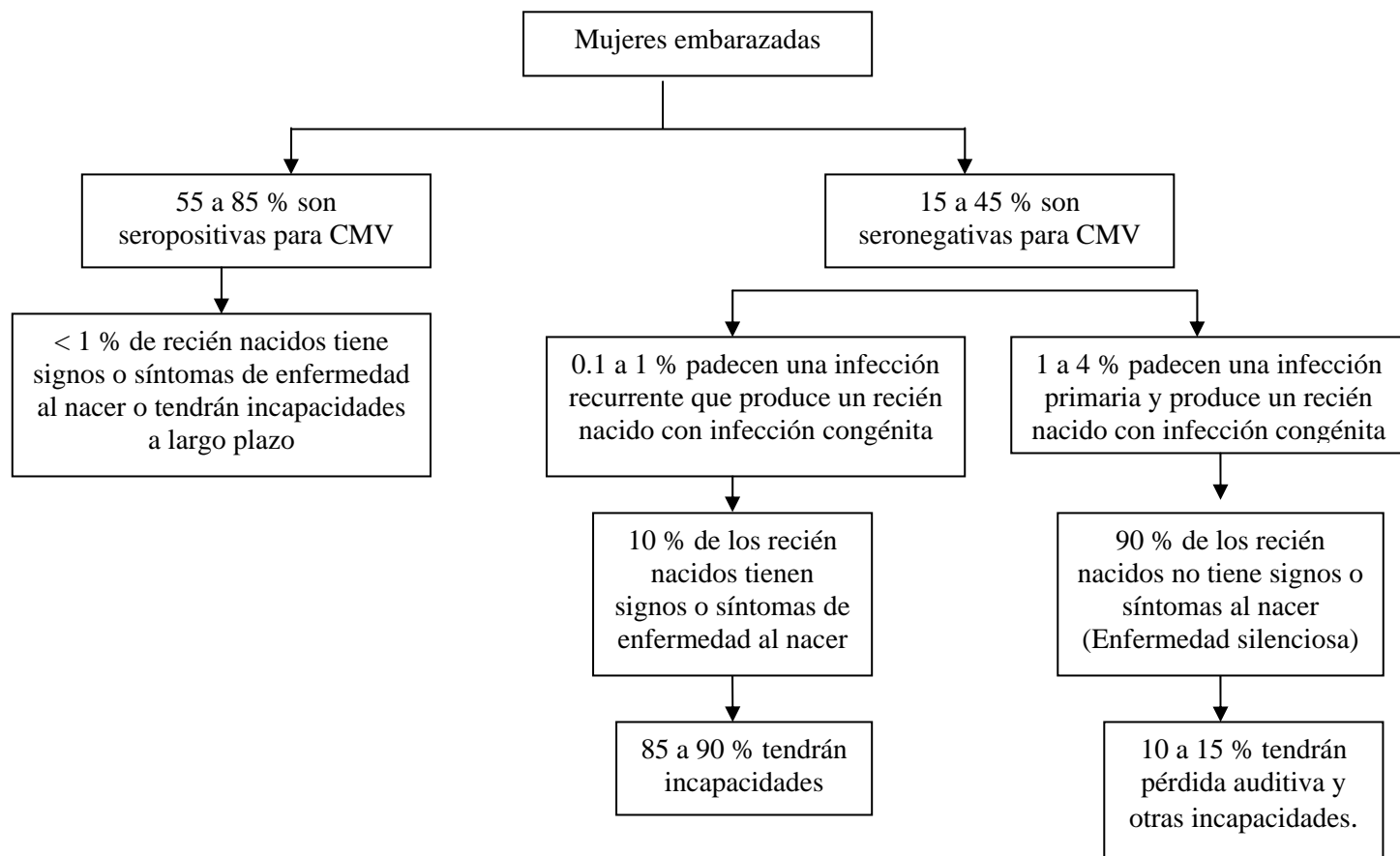
Tomado de: Revello MG and Gerna. G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. Clin. Microbiol. Rev. 2002. p. 680-715.

Gráfica 2. Repercusiones feto- neonatal en la infección por CMV



Tomado de: Díaz A, Valdez M, Aguirre S. Infecciones por Citomegalovirus. Rev Cubana Med Gen Integ. 1998

Grafica 3. Repercusiones feto- neonatal en la infección por CMV en mujeres embarazadas en Estados Unidos.



Tomado de: Demoler G. Lo que toda la gente debe saber a cerca del Citomegalovirus. National Congenital CMV Disease Registry.

Anexo 2 Informe de Consentimiento

Protocolo de evaluación de infecciones con potencial de transmisión perinatal en el Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala Agosto y septiembre 2004

Hospital Roosevelt, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

Identificación: Este estudio está siendo conducido por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y el Hospital Roosevelt. Usted está invitada a participar como voluntaria dentro de un estudio sobre la seropositividad a los agentes TORCH, *Trypanosoma cruzi* y virus de Varicela en las mujeres embarazadas que acuden a la consulta prenatal del Hospital Roosevelt.

Procedimientos: Durante el estudio será entrevistada acerca de usted, su trabajo, familia y enfermedad. Además se le solicitará consentimiento para revisar su historial médico. Las entrevistas se llevarán a cabo en la clínica, de ser necesario y si usted acepta el equipo de investigación puede visitarla en su lugar de residencia. La información recolectada será parte de su historia clínica y será confidencial.

Riesgos: No existen riesgos específicos relacionados con su participación en este estudio que difieran de los riesgos mínimos asociados al seguimiento clínico regular que se realiza a todos los pacientes de la clínica.

Beneficios: Si usted desea participar, recibirá información acerca de su condición, su tratamiento y prevención. Su participación ayudará a adquirir un mejor entendimiento del tratamiento, control y prevención de la misma además en caso de ser positiva a algunas de las infecciones mencionadas anteriormente, su hijo recibirá el tratamiento apropiado.

Confidencialidad: Su información será mantenida en la confidencialidad de acuerdo a la práctica médica estándar. Su nombre no será utilizado en ningún reporte o publicación resultante de este estudio. La información del estudio será codificada y guardada en archivos bajo llave. Sólo el personal tendrá acceso a los archivos, cuando sea necesario.

Consideraciones Financieras: Su participación en el estudio no implicará ningún gasto para usted. No se le dará compensación directa por participar en el estudio.

Preguntas: Si usted tiene alguna pregunta o problema relacionado con este estudio, por favor no dude en contactar al Dr. Carlos Mejía en la clínica de Infectología, del Hospital Roosevelt, al teléfono: 4711441, extensión 2106.

Participación Voluntaria: Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no ser parte del estudio o salir de él en cualquier momento y sin ningún perjuicio en su tratamiento médico.

Consentimiento:

1. Yo reconozco que mi participación en este estudio es voluntaria. Tengo la libertad para participar o salir del estudio en cualquier momento.
2. Yo doy el permiso a los investigadores de este estudio para usar la información recolectada en el cuestionario y concedo el acceso a mi archivo médico del Hospital.

Firma del paciente o familiar: _____ Nombre: _____ Fecha: _____

Firma del testigo: _____ Nombre: _____ Fecha: _____

Firma del entrevistador: _____ Nombre: _____ Fecha: _____

Anexo 3
Protocolo de evaluación de infecciones con potencial de transmisión perinatal en el
Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala

Nombre: _____ Código: _____
 Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____
 Lugar de Nacimiento: _____
 Residencia: _____
 Alfabeto: _____ Primaria incompleta: _____ Primaria completa: _____
 Básicos: _____ Diversificado: _____ Universitaria: _____

Religión: Católica: _____ Evangélica: _____ Otra: _____ Ninguna: _____

Edad de inicio de relaciones sexuales: _____
 Edad del primer embarazo: _____
 Número de parejas sexuales en su vida: _____

Casada: _____ Soltera: _____ Unida: _____ Viuda: _____

Antecedentes:
 Obstétricos:
 Embarazos: _____ Partos: _____ Abortos: _____ Mortinatos: _____
 Edad de embarazo actual: _____

Infecciones de Transmisión sexual:
 Sífilis: _____ Gonorrea: _____ Chancro: _____ Papilomas: _____
 Herpes: _____ Leucorrea: _____ Otras: _____

Antecedentes de transfusiones de sangre: Si _____ No: _____
 Número de transfusiones previas: _____
 Año de las transfusiones: _____

Uso de sustancias:
 Alcohol: _____ Tabaco: _____ Cocaína: _____ Crack: _____
 Marihuana: _____ Otras: _____

Otras infecciones:
 Sarampión: _____ Rubéola: _____ Varicela: _____ Parotiditis: _____
 Herpes: _____ Hepatitis B: _____ Hepatitis A: _____
 Toxoplasmosis: _____ Sífilis: _____ VIH: _____
 Otras: _____

Vacunaciones:
 Tétanos últimos 10 años: _____
 Hepatitis B _____ Hepatitis A: _____ Rubéola: _____

Resultados actuales:

	IgG	IgM	Otra
Rubéola:	_____	_____	_____
Herpes II:	_____	_____	_____
CMV:	_____	_____	_____
Varicela:	_____	_____	_____
Chagas:	_____	_____	_____
Toxoplasmosis:	_____	_____	_____

Otras:

VIH	_____	_____	_____
VDRL:	_____	_____	_____
HBsAg	_____	_____	_____

Fecha de entrega de resultados a expediente los pacientes:

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
 Universidad de San Carlos de Guatemala
 Ciudad Universitaria, zona 12

Clínica de Enfermedades Infecciosas
 Departamento de Medicina Interna
 Hospital Roosevelt

Con apoyo de: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)

