

CITOMEGALOVIRURIA DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA: ESTUDIO PROSPECTIVO EN UNA POBLACION INDIGENA DE GUATEMALA

Dres. José R. Cruz,¹ Leonardo J. Mata² y Juan J. Urrutia³

De 1972 a 1974, se efectuó en el área rural guatemalteca de Santa María Cauqué un estudio prospectivo para determinar la incidencia y la prevalencia de excreción urinaria de citomegalovirus en niños, desde su nacimiento hasta el primer año de edad. Los resultados sugieren que casi el 25% se infecta en el momento de nacer y un 15% adicional adquiere el virus, por otras vías, a muy temprana edad.

Introducción

Es bien conocido el daño que causa la infección sintomática por citomegalovirus (CMV) adquirida *in utero*, específicamente hepatosplenomegalia, microcefalia, ictericia, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales y retraso mental (1-3). Además, existen estudios que señalan que la infección congénita inaparente con estos virus es causa de defectos físicos y mentales, especialmente en niños que nacen con niveles elevados de inmunoglobulina M (IgM) (4, 5).

Se ha observado que un alto porcentaje de lactantes del área rural de Guatemala muestra niveles altos de IgM en suero del cordón umbilical (> 19 mg/ml) y un gran número de ellos tiene peso deficiente al nacer (6). Dado que los citomegalovirus son más prevalentes en poblaciones de bajo nivel socioeconómico (7), se decidió determinar el patrón de infección por estos virus en los niños del área rural mencionada.

Material y métodos

Se estudiaron 109 niños de Santa María Cauqué, Guatemala (8), nacidos durante el

período comprendido entre el 21 de julio de 1972 y el 4 de febrero de 1974. Estos niños representaron el 76% de todos los nacidos vivos en la localidad durante dicho período.

Métodos virológicos. Para el aislamiento de los citomegalovirus (CMV) se tomaron muestras de orina a las 48 horas siguientes al nacimiento y a las 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 35, 43, y 52 semanas de vida. Los especímenes se recolectaron en bolsas plásticas estériles desechables y se centrifugaron a $900 \times G$ a $4^\circ C$ durante 30 minutos. Se inoculó 0.1 ml del sobrenadante en cada uno de dos tubos de cultivo de fibroblastos humanos de amígdala fetal y, después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, los monostratos celulares se alimentaron en medio esencial mínimo con sales de Earle y 2% de suero bovino fetal inactivo. Cada dos días y durante 30 días como mínimo, se observaron los histocultivos para encontrar efectos citopáticos característicos.

Antropometría. En el momento del nacimiento se determinó el peso, talla, circunferencia cefálica y torácica de los niños; estas mediciones se repitieron frecuentemente y para el presente estudio se emplearon las efectuadas a las 12, 26, 40 y 52 semanas de edad.

Serología. También en el momento del nacimiento se obtuvo una muestra de sangre del cordón umbilical, se dejó coagular y se separó el suero mediante dos ciclos de centri-

¹Departamento de Salud Pública Tropical Escuela de Salud Pública de Harvard, Boston, Mass., E.U.A.

²Director, Instituto de Investigación en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

³Jefe, Programa de Nutrición-Infección, División de Biología y Nutrición Humana, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), Guatemala.

fugación a $300 \times G$ durante 10 minutos. Se determinó la concentración de IgM por el método de inmunodifusión radial (placas Hyland).

Resultados

De los 109 niños estudiados, 51 (46.8%) excretaron CMV en algún momento de su primer año de vida, excreción que apareció a las cuatro semanas en la edad más temprana y a las 52 semanas en la más tardía. Sin embargo, entre los lactantes excretadores de CMV, la mitad presentó positividad a las 12 semanas de vida, la que alcanzó al 88% de los niños a los seis meses de edad (cuadro 1). El hecho de que la excreción urinaria de CMV se manifieste a tan temprana edad se confirma al analizar la incidencia por 100 semanas-niño, en que aparecen valores muy elevados en las primeras 25 semanas (cuadro 2).

Es necesario mencionar que, al igual que

en otros estudios en los que se han encontrado resultados similares (9, 10), en 14 casos de los 51 positivos la excreción urinaria de CMV duró, por lo menos, 30 semanas. Sin embargo, a diferencia de los estudios mencionados, el peso al nacer no tuvo correlación alguna con la subsecuente excreción de CMV; el peso promedio de los niños que excretaron CMV fue igual al de los niños no excretadores: 2,574 g y 2,572 g, respectivamente (cuadro 3). Este mismo fenómeno se observó con las circunferencias de cabeza y tórax. Además, al analizar el crecimiento físico durante el primer año de vida no se encontró diferencia significativa en la ganancia de peso. Asimismo, las otras medidas antropométricas no mostraron correlación con la excreción de CMV.

La síntesis de IgM fetal—indicación de estimulación antigénica *in utero*—no presentó diferencias entre los casos positivos y negativos por CMV (cuadro 4). Asimismo, no se observó correlación entre el sexo de los

CUADRO 1—Prevalencia de la excreción de citomegalovirus (CMV) durante el primer año de vida de 109 niños estudiados prospectivamente en Santa María Cauqué, Guatemala, 1972-1974

| Edad (en semanas) | Semanas de observación | Semanas positivas | | Niños | Niños positivos | | Niños positivos acumulados | |
|----------------------|---------------------------|----------------------|------|-------|--------------------|------|-------------------------------|------|
| | | No. | % | | No. | % | No. | % |
| 0-12 | 224 | 28 | 12.5 | 107 | 25 | 23.4 | 25 | 23.4 |
| 13-25 | 223 | 75 | 33.6 | 95 | 40 | 42.1 | 45 | 41.3 |
| 26-38 | 84 | 28 | 33.3 | 48 | 19 | 39.6 | 48 | 44.0 |
| 39-51 | 58 | 19 | 32.7 | 43 | 15 | 34.9 | 50 | 45.9 |
| 52-58 | 17 | 6 | 35.3 | 16 | 6 | 37.5 | 51 | 46.8 |
| Total | 606 | 156 | 25.7 | 109 | | | 51 | 46.8 |

CUADRO 2—Incidencia de citomegaloviruria durante el primer año de vida de 109 niños estudiados prospectivamente en Santa María Cauqué, Guatemala, 1972-1974.

| Edad (en semanas) | Niños | Semanas de observación | Incidencia | Incidencia acumulada | Incidencia por 100 semanas-niño |
|----------------------|-------|---------------------------|------------|-------------------------|---------------------------------------|
| 0-12 | 107 | 224 | 25 | 25 | 11.16 |
| 13-25 | 95 | 223 | 20 | 45 | 8.96 |
| 26-38 | 48 | 84 | 3 | 48 | 3.57 |
| 39-51 | 43 | 58 | 2 | 50 | 3.44 |
| 52-58 | 16 | 17 | 1 | 51 | 5.88 |

CUADRO 3—Peso al nacer y excreción posnatal de citomegalovirus de 109 niños estudiados en Santa María Cauqué, Guatemala, 1972-1974.

| Excreción de CMV | Niños | Pesos al nacer | | | |
|------------------|-------|----------------|----|-----------|----|
| | | ≤ 2,500 g | | > 2,500 g | |
| | | No. | % | No. | % |
| Positiva | 51 | 19 | 37 | 32 | 63 |
| Negativa | 58 | 19 | 33 | 39 | 63 |
| Total | 109 | 38 | 35 | 71 | 65 |

CUADRO 4—Valores de inmunoglobulina M (IgM) en el suero del cordón umbilical y excreción posnatal de citomegalovirus en niños de Santa María Cauqué, Guatemala, 1972-1974.

| Excreción de CMV | Niños | Valores de IgM | | | |
|------------------|-------|----------------|----|----------------|----|
| | | ≥ 20 mg/100 ml | | < 20 mg/100 ml | |
| | | No. | % | No. | % |
| Positiva | 44 | 17 | 39 | 27 | 61 |
| Negativa | 53 | 23 | 43 | 30 | 57 |
| Total | 97 | 40 | 41 | 57 | 59 |

lactantes y la excreción citomegálica posparto: 26 de 56 niñas (46%) y 25 de 53 niños (47%) fueron positivos.

Discusión

Se ha sugerido que en el momento del parto, el niño puede contaminarse con CMV a partir de las secreciones vaginales o mediante la leche materna, saliva y orina en la etapa posnatal (7).

De las observaciones realizadas en este estudio se desprende que un alto porcentaje de recién nacidos en Santa María Cauqué empiezan a excretar CMV por la orina a una edad muy temprana (4-12 semanas). Si se considera que la presencia de anticuerpos maternos transfundidos placentariamente puede retardar la viruria, entonces puede suponerse con cierto grado de certeza que estos niños se infectaron en el momento de

nacer. Esta hipótesis se refuerza por el análisis del desarrollo físico intrauterino en el que no aparece diferencia alguna entre los niños excretadores de CMV y los no excretadores. En consecuencia, ello induce a descartar la posibilidad de infección citomegálica *in utero*.

Debe tomarse en cuenta que no existe diferencia en los niveles de IgM total en suero de cordón umbilical entre ambos grupos de lactantes—los que resultaron elevados en los dos casos—dato que sugiere que pueden existir en la comunidad otros agentes diferentes de los CMV que inducen un estímulo antigénico fetal. Dicho factor, aunado a la desnutrición crónica que sufren las madres de Santa María Cauqué, podría ser la causa del bajo peso al nacer; y este a su vez, razón por la cual no hay diferencia en este parámetro entre los niños positivos y negativos por CMV.

Además, es de hacer notar que muchos de los niños de Santa María Cauqué comienzan a excretar CMV en etapas más tardías del primer año de vida. En comunidades rurales como la estudiada, es necesario considerar otras vías de infección. Así, ocupa un lugar relevante la práctica muy difundida de la lactancia materna y la aglomeración familiar característica, como factor que predispone la transmisión horizontal de CMV a través de saliva y orina.

A pesar de que en este estudio no se observaron efectos de los CMV sobre el crecimiento físico del niño en el primer año de vida, debe admitirse que en otro trabajo se ha demostrado que la infección por agentes citomegálicos tiene consecuencias nocivas aun en adultos (7); por lo tanto, no se descarta la posibilidad de que los lactantes pueden sufrir daños funcionales con secuelas importantes. Otro aspecto que merece atención es el desarrollo intelectual, en el que es posible que las lesiones solo se manifiesten hasta una etapa más avanzada de la niñez. Se ha señalado al virus de la rubéola—otro agente teratogénico—como responsable de daño cerebral, incluso varios años después de una infección congénita (11, 12). En conse-

cuencia, ante la presencia de una infección temprana por dichos agentes, se hará necesaria la observación por períodos prolongados.

Por último, dado que existe la posibilidad de que los niños con citomegaloviruria sean más susceptibles a otras infecciones que los lactantes normales, es conveniente destacar la posible inmunosupresión inducida por CMV (13).

Resumen

Se determinó el patrón de excreción urinaria de citomegalovirus en 109 niños de Santa María Cauqué, área rural de Guate-

mala. De ellos, 51 niños (46.8%) resultaron positivos en algún momento de su primer año de edad; 23.4% excretó CMV antes de las 12 semanas de vida y 41% antes de las 26.

La presencia de CMV en la orina no tuvo correlación con el sexo, peso al nacer y concentración de inmunoglobulina M en suero del cordón umbilical. La desnutrición crónica que sufre la población de Santa María Cauqué y la presencia de otros agentes que inducen un estímulo antigénico fetal, diferentes de los CMV, podrían ser los factores responsables del bajo peso al nacer y de los elevados niveles de IgM observados en suero del cordón umbilical. □

REFERENCIAS

- (1) McCracken, G. H. Jr., H. M. R. Shinefield, K. Cobb *et al.* Congenital cytomegalic inclusion disease: A longitudinal study of 20 patients. *Amer J Dis Child* 117:522-539, 1969.
- (2) Hanshaw, J. B. Congenital cytomegalovirus infection: A fifteen year perspective. *J Infect Dis* 123:555-561, 1971.
- (3) Weller, T. H. y J. B. Hanshaw. Virologic and clinical observations on cytomegalic inclusion disease. *New Engl J Med* 266:1233-1244, 1962.
- (4) Starr, J. G., R. D. Bart, Jr. y E. Gold. Inapparent congenital cytomegalovirus infection. Clinical and epidemiologic characteristics in early infancy. *New Engl J Med* 282:1075-1078, 1970.
- (5) Reynolds, D. W., S. Stagno, K. Gayle-Stubbs *et al.* Inapparent congenital CMV infection with elevated cord IgM levels. Casual relation with auditory and mental deficiency. *New Engl J Med* 290:291-296, 1974.
- (6) Mata, L. J., J. J. Urrutia, A. Cáceres y M. A. Guzmán. The biological environment in a Guatemalan rural community. En Proceedings Western Hemisphere Nutrition Congress. III (Miami, Florida, agosto-septiembre, 1971). 1972, págs. 257-264.
- (7) Weller, T. H. The cytomegaloviruses: Ubiquitous agents with protean clinical manifestations. I. *New Engl J Med* 285:203-214, 267-274, 1971.
- (8) Mata, L. J., J. J. Urrutia y B. García. Efecto de las infecciones y la dieta sobre el crecimiento del niño: Experiencia en una aldea guatemalteca. *Bol Of Sant Panam* 66(6):537-548, 1969.
- (9) Numazaki, Y., N. Yano, T. Morizuka *et al.* Primary infection with human cytomegalovirus: Virus isolation from healthy infants and pregnant women. *Amer J Epidem* 91:410-417, 1970.
- (10) Starr, J. y E. Gold. Congenital cytomegalovirus infection associated with low birth weight. *J Pediatr* 74:815-816, 1969.
- (11) Townsend, J. J., J. R. Baringer, J. S. Wolinski *et al.* Progressive rubella panencephalitis: Late onset after congenital rubella. *N Engl J Med* 292(19):990-993, 1975.
- (12) Weil, M. L., H. Itabashi, N. E. Cremer *et al.* Chronic progressive panencephalitis due to rubella virus simulating subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 292(19):994-998, 1975.
- (13) Howard, R. J., V. Kuererth y J. S. Najarian. Interactions of cytomegalovirus (CMV) and the immune system. *Fed Proc* 32 848, 1973. (Condensado.)

Cytomegaloviruria during the first year of life: Prospective study in an Indian population of Guatemala (Summary)

The pattern of urinary excretion of cytomegalovirus (CMV) was determined in 109 children in Santa María Cauqué, a rural area of Guatemala. Of these, 51 children (46.8 per cent) proved to be

positive at all times during their first year of life; 23.4 per cent excreted CMV before the 12th week of life and 41 per cent before the 26th week.

No correlation was found between the presence

of CMV in the urine and sex, birth weight and concentration of IgM in umbilical cord serum. The chronic malnutrition affecting the population of Santa María Cauqué and the presence of other

agents that induce a fetal antigenic stimulus different from CMV may be the factors responsible for low birth weight and the high levels of IgM in the umbilical cord serum.

Citomegalovirúria durante o primeiro ano de vida: Estudo prospectivo numa povoação indígena de Guatemala (Resumo)

Determinou-se o padrão de excreção urinária de citomegalovírus em 109 crianças de Santa María Cauqué, área rural de Guatemala. Desse total, 51 crianças (46,8%) revelaram-se positivas em certo momento de seu primeiro ano de vida; 23,4% excretaram CMV antes das 12 semanas de vida e 41% antes das 26 semanas.

A presença de CMV na urina não guardou relação com o sexo, o peso ao nascer e a con-

centração de imunoglobulina M no soro do cordão umbilical. A desnutrição crônica de que padece a população de Santa María Cauqué e a presença de outros agentes que induzem um estímulo antigênico fetal, diferentes dos CMV, poderiam ser os fatores responsáveis pelo baixo peso ao nascer e pelos altos índices de IgM observados no soro do cordão umbilical.

Citomégalovirurie durant la première année de vie: Etude prospective dans un village indigène du Guatemala (Résumé)

Les intéressés ont déterminé la norme d'excrétion urinaire de citomégalovirus chez 109 enfants de Santa María Cauqué, zone rurale du Guatemala. De ceux-ci, 51 (46,8%) se sont révélés positifs à un moment de leur première année de vie; 23,4% ont excrété des CMV avant la fin des 12 premières semaines de vie et 41% avant celle des 26 premières semaines.

La présence de CMV dans l'urine n'avait aucun rapport avec le sexe, le poids à la naissance et la

concentration d'immunoglobuline M dans le sérum du cordon ombilical. La dénutrition chronique dont souffre la population de Santa María Cauqué et la présence d'autres agents qui induisent un stimulant antigénique foetal, différents des CMV, pourraient être les facteurs responsables du faible poids à la naissance et des niveaux élevés de IgM constatés dans le sérum du cordon ombilical.