

INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS

Ana Gloria Díaz Martínez,¹ Manuela de la Caridad Valdés Abreu² y Sonia Resik Aguirre³

RESUMEN: Se ofrece una revisión actualizada sobre la infección por citomegalovirus a partir de la consulta de artículos referidos de 1990 a 1996 en las bases de datos MEDLINE, LILACS, Literatura Cubana de Medicina y Noticias de Salud. Se revisaron 37 artículos. Se abordan los aspectos más importantes de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento, así como la prevención y los métodos de control para evitar las enfermedades citomegálicas.

Descriptores DeCS: INFECCIONES POR CYTOMEGALOVIRUS/sangre; INFECCIONES POR CYTOMEGALOVIRUS/orina; INFECCIONES POR CYTOMEGALOVIRUS/líquido cefalorraquídeo.

La infección humana por citomegalovirus (CMV) ha ganado en importancia en la medicina moderna. Un gran número de enfermedades son producidas por el CMV, en dependencia del estado inmunológico del individuo. Este virus produce infecciones latentes con recurrencias periódicas que en pacientes inmunodeprimidos pueden adquirir un carácter aún más grave, como ocurre en el SIDA.¹⁻⁹

El CMV forma parte del complejo TORCH, apelativo que reúne a varias entidades (*Toxoplasma gondii*, Rubéola,

Citomegalovirus, y *Herpes virus*) con muchos puntos de contacto entre ellos, pero su causa no es sólo viral, también puede ser protozoaria. Éstas pueden provocar infección en el feto con los daños consecuentes.⁵

La infección en las mujeres embarazadas por este agente condiciona el nacimiento de niños enfermos graves que en muchos casos mueren en edades tempranas o nacen muertos, recién nacidos infectados congénitamente que aparentemente son niños sanos, pero que al paso del tiempo, durante su desarrollo, sufren retrasos y tras-

¹ Licenciada en Bioquímica del Departamento Servicios Especiales de Información del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana.

² Especialista en Información Científica del Departamento Servicios Especiales de Información del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana.

³ Especialista de I Grado en Microbiología. Laboratorio ETS. Departamento de Virología IPK.

tornos graves que le impiden ser un adulto normal, tanto en su aspecto físico como intelectual. También se han reportado casos de nacimiento de niños sanos que no se les manifiesta la enfermedad.³

En nuestro país se realizan ingentes esfuerzos por disminuir o erradicar las causas de la mortalidad infantil, por lo que resulta importante considerar la aplicación de medios diagnósticos que permitan detectar en estadios tempranos, en la madre o su descendencia, la presencia o no de este virus, así como en personas con sospechas clínicas.

Este trabajo ofrece una revisión teórica actualizada sobre el CMV dirigida no sólo al personal médico especializado en este tema, sino a otros especialistas interesados en el estudio de este virus.

Manifestaciones clínicas

La infección grave diseminada se denominó enfermedad de inclusión citomegálica (EIC), y se caracteriza por la presencia de calcificaciones intracerebrales, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, trombocitopenia púrpura, exantema macular, anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, apnea, virurias al nacer y diversos deterioros estructurales y funcionales de órganos. Las infecciones maternas primarias durante la gestación, provocan una EIC devastadora.^{7,10-13,14}

Por otra parte, la infección por CMV puede conllevar aborto, nacido muerto, o muerte posnatal por hemorragia, anemia hemolítica, lesión del hígado o del SNC.^{15-17,21}

La intensidad del proceso de la enfermedad es muy variable en la infección congénita. Ésta se presenta de 2 formas fundamentales: la forma asintomática, que puede producir secuelas neurológicas, y más adelante hepatoesplenomeglia, tromboci-

topenia, coriorretinitis y raras secuelas neurológicas; y por último, la forma grave, frecuente en los prematuros, en las que se encuentran, los síntomas anteriores y el íctero. Las criaturas nacidas con enfermedad grave, no mortal, tienen típicamente poco peso al nacer y sufren fiebre. Del 10 al 30 % de los lactantes con infección CMV congénita, sintomática, morirán en los primeros meses de vida. Sin embargo, cabe señalar que pueden nacer niños sanos de madres infectadas.^{3,12,17,20-23}

La adquisición perinatal de una infección CMV, suele ser asintomática. Sin embargo, un niño nacido de una mujer seronegativa puede presentar neumonía posnatal o hepatitis si se infecta con CMV por una transfusión. Este riesgo es particularmente importante en lactantes muy prematuros que quizás no adquieran inmunoglobulinas maternas.^{10,22-24}

Por otro lado, las infecciones adquiridas después del nacimiento o en la fase adelantada de la vida, frecuentemente son asintomáticas. Una enfermedad febril aguda, denominada mononucleosis por citomegalovirus o bien hepatitis por citomegalovirus, puede depender del contacto iatrógeno o espontáneo con el CMV. Por su parte, el síndrome posperfusión se presenta de 2 a 4 semanas después de una transfusión con sangre fresca que contenga CMV, y se caracteriza por fiebre que dura de 2 a 3 semanas, hepatitis de intensidad variable, con ictericia o sin ella, linfocitosis atípica con característica similar a la de la mononucleosis infecciosa y, en ocasiones, una erupción.^{12,24} Entre los episodios febriles, el paciente, aunque cansado, no se siente muy enfermo.^{23,25}

Algunos científicos relacionan una infección previa por CMV con el síndrome de Guillain Barré.^{3,24,25}

Las infecciones por CMV son frecuentes en todas las formas de aloinjertos, y

puede causar neumonitis intersticial, hepatitis, encefalitis, retinitis y enfermedad difusa de inclusión citomegálica. Se ha detectado en homosexuales y en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).^{2,9,18,25-27}

De acuerdo con esto, gran parte de la morbilidad y cierta mortalidad relacionadas con el SIDA se atribuyen a infecciones por CMV de hígado, cerebro (con nódulos gliales), aparato digestivo (lesiones ulcerosas) pulmones, pneumonitis intersticial difusa que coexiste con frecuencia con la infección por *Pneumocystis carinii*, y en los ojos (retinitis). Se considera que desempeña alguna función en la aterogenesis.¹⁰

Diagnóstico

Es posible aislar en el laboratorio el CMV en cultivo de tejidos y mediante la inoculación a fibroblastos humanos cultivados, pero no a partir de células epiteliales humanas cultivadas, para ello es necesario transportar con rapidez las muestras refrigeradas a un laboratorio de virología preparado.^{10,13,17,18,23,26,28,29}

El aislamiento de CMV se realiza a partir de las muestras de orina, sangre, LCR o tejidos afectados en forma específica por el proceso de la enfermedad (biopsias). En el caso de las embarazadas se aplican, en el primer trimestre, técnicas invasivas como amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas y cordocentesis con el objetivo de diagnosticar la infección en el feto.^{26,28,30}

Tradicionalmente, el diagnóstico de la infección por CMV se realiza mediante el aislamiento viral en cultivos de fibroblastos humanos, proceso muy largo y laborioso que requiere hasta 30 días. En estos cultivos se necesitan de 1 a 2 semanas para los cambios citológicos ya mencionados ante-

riormente. Es necesaria la propagación seriada antes de que el virus alcance cantidades elevadas.^{9,21,29}

Debido al rápido avance de la medicina es indispensable contar con técnicas que permitan un diagnóstico rápido y preciso para intervenir adecuadamente en el manejo de pacientes de alto riesgo como embarazadas, trasplantados, enfermos de SIDA y con alteraciones renales sometidos a trasplantes y diálisis, mediante anticuerpos que combinan el aislamiento viral y la inmunofluorescencia indirecta.^{9,21}

Quizás se requieran semanas para recuperar e identificar el virus, sin embargo, aunque es posible que la evolución de la citopatología sea lenta, ciertos antígenos virales aparecen con rapidez (horas) en las células inoculadas. El uso de anticuerpos monoclonales de los antígenos iniciales de CMV unidos a preparados de antiglobulina, inoculados, marcados, aplicados en ampollitas cubiertas y centrifugadas, puede permitir la detección rápida y específica del virus.⁶

El diagnóstico serológico se basa en la demostración de una seroconversión simultánea o un cambio serológico importante (cuádruplo o mayor) que refuerza la relación causal del virus y el trastorno clínico. Es posible valorar la serología de CMV mediante la fijación de complemento, inmunofluorescencia y la valoración de inmunoabsorbancia ligada a enzimas (ELISA). Es útil la detección serológica del IgM específica en el CMV para identificar infecciones recientes y esto puede ser demostrado durante la fase aguda de la infección primaria de CMV. La aparición rápida de anticuerpos específicos, fijadores de complemento durante la enfermedad apoyan el diagnóstico.^{1,3-5,11,12,19,30-32}

En la literatura se sugiere que un título de anticuerpo de fijación de complemento mayor que 1:8, en el lactante con unos 6

meses de edad, resulta más bien una infección activa, que una transferencia pasiva de anticuerpo materno.^{3,18}

También se demuestra la presencia de macroglobulinas específicas del CMV en lactantes infectados congénitamente, usando un método de inmunofluorescencia indirecta. Además se detectan antígenos virales en células infectadas, por medio de anticuerpos unidos a fluoresceína.^{3,18}

La infección congénita por CMV humano estimula la producción de IgM y frecuentemente de anticuerpos IgA, y esta evaluación es útil para un examen de investigación en la detección de infección intrauterina debida al CMV.³

Un aspecto importante para el diagnóstico es la morfología de una célula infectada, teñida con Giemsa-May-Grunwald, que muestra alrededor de la célula una inclusión intranuclear rodeada por un halo y el cuerpo de inclusión yuxtannuclear en el citoplasma. La lesión nuclear madura alrededor de las 72 horas.^{4,5,18,33,34}

Las técnicas ultrasónicas son capaces de detectar malformaciones en el SNC del feto in útero, incluso en aquellas madres asintomáticas.^{16,18,32,33}

Las técnicas de detección de anticuerpos monoclonales dirigidos a proteínas precoces de CMV y ADN recombinante, y la de antígenos precoces fluorescentes (DAPF), mediante anti-cuerpos monoclonales son ampliamente utilizadas, y presentan parámetros de sensibilidad y especificidad similares al aislamiento viral; pero necesitan facilidades de cultivos de tejidos no disponibles en todos los laboratorios.²⁷

Es interesante señalar que en la literatura se reportan varias técnicas que demuestran la presencia de DNA viral en las células infectadas, el cual comienza a formarse aproximadamente a las 24 horas posteriores a la infección y continúa 96 horas después.³

La técnica Dot Blot no necesita de cultivos celulares y puede ser útil para el diagnóstico precoz, utilizando una sonda adecuada para dar el nivel de coincidencia y especificidad con el DAPF, los resultados pueden estar entre 48 y 72 horas.⁹

La recuperación de fragmentos subgenómicos donados de DNA de CMV permiten detectar, de manera directa y específica, el CMV, mediante procedimientos de hibridación. Actualmente, se explora la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) como un medio para el aislamiento e identificación rápida y específica del CMV en infectados.^{1,8,11,17,24,35}

Sin importar la técnica utilizada, la diseminación prolongada del virus y la reactivación intermitente del CMV latente pueden confundir la interpretación en la obtención del virus.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puede ser muy difícil diferenciar las infecciones de CMV adquiridas después del nacimiento en hospederos normales, de las causadas por virus Epstein-Barr (EBV). Esto ocurre en la mononucleosis, la hepatitis A, B, C, u otros virus de la hepatitis, la neumonía intersticial y la causada por *Pneumocystis carinii*.^{1,4}

Asimismo, resulta difícil diferenciar las infecciones congénitas por toxoplasmosis, rubéola, HSV; también es importante diferenciar entre sífilis congénita y sepsis bacteriana, u otras posibles entidades que causan confusión en recién nacidos de las causadas por CMV. Todas pueden acompañarse de manifestaciones similares. Estas diferencias se establecen por estudios de laboratorio.¹

En el presente, se dispone de determinaciones de IgM específica para CMV, toxoplasmosis, rubéola y HSV. La recupera-

ción del agente específico en CMV, rubéola o HSV es un medio riguroso de identificación.^{1,6}

El método de inmunofluorescencia de anticuerpos distingue la formación activa de anticuerpos de la inmunidad pasiva de origen materno.^{3,9,11,24}

Tratamiento

Hasta fechas recientes, se administraron diversos fármacos antivirales, factores de transferencia, antisueros y esteroides con vistas a tratar infecciones por CMV, pero sin ningún éxito concluyente. Lo más que se logró fue la depresión pasajera del título viral sin alteración del estado clínico ni de la evolución final de la infección viral. El uso intensivo de interferón en receptores de trasplantes renales redujo la diseminación del virus y mejora en apariencia los trastornos clínicos concurrentes. Se suspendió la utilización de la inmunosupresión como medio para controlar infecciones por CMV en receptores de aloinjertos. Estudios preliminares recientes, muestran una mejoría en algunos pacientes inmunodeficientes con infecciones graves por CMV tratados con 9-(1,3 dihidroxi-2-propoximetil) guanina (DHPG). La administración de aciclovir a pacientes con trasplante de médula ósea (TMO) para evitar infecciones por virus varicela zóster y HSV reduce el riesgo de afección relacionada con CMV y mejora la supervivencia. El empleo de inmunoglobulina intravenosa específica para CMV con DHPG y sin ella ha reducido en algunos estudios los síntomas relacionados con CMV en receptores de TMO. Se encontró que los pacientes con neumonitis por CMV evolucionaron positivamente. El foscarnet, un análogo del pirofosfato, es un fármaco antiviral, en investigación, que inhibe la DNA polimerasa de CMV y se estudia como

una alternativa terapéutica del DHPG en la retinitis por CMV. También se estudia el tratamiento concomitante con DHPG y azidotimidina (AZT) en pacientes con SIDA infectados con CMV. En los Estados Unidos se ha aprobado el ganciclovir para tratar la retinitis por virus citomegálico en personas con inmunodeficiencias, aunque en 1994 se reporta por *Chow S*, et al. que el uso del ganciclovir en pacientes inmunodeprimidos, provoca mutación en el citomegalovirus, que lo hace resistente a este tratamiento y totalmente ineficaz.^{1,2,4,20,33,36} (Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Grupo de Información Especial. Boletín de Información Diaria, 7 de junio de 1996).

Un paciente adulto con hiper-ganmaglobulinemia, e infección pulmonar puede ser mejorado con un *pool* de inyecciones de ganmaglobulinas dadas a intervalos frecuentes.³

Estudios *in vitro* demuestran que el poli C, un RNA sintético de doble cadena, que es un potente inductor de interferón, produce una notable reducción de CMV en fibroblastos sensibles a la acción del interferón, por supuesto que no es activa en otros fibroblastos humanos que son relativamente resistentes a la acción del interferón. Sin embargo, con la inducción de altos niveles de interferón en sangre por la administración de la vacuna del sarampión no se ha encontrado disminución de la excreción del virus.³

Según la literatura, la infección viral responde favorablemente al tratamiento con citosina-arabinosa (ARA-C), aún en bajas dosis por períodos cortos. Aunque se demostró que el título se reduce, no se elimina completamente.³

Se reportó otro tratamiento con adenosina arabinosa (ARA-A) con una dosis alta y prolongada y se observó que además de decrecer el virus excretado, hubo

un aumento significativo en talla y peso. No se encontró toxicidad o inmunosupresión evidente, lo que sugiere que es el mejor candidato para la terapia por medicamentos.^{3,35} Sin embargo, *Amstey* expone que no existe eficacia clínica medible con ARA-A, indoxuridina, ni con ARA-C.²⁹

La citarabina también es utilizada para tratar a niños con infección de CMV congénita y se comprobó que la excreción de CMV fue reducida temporalmente en algunos y eliminada del todo en otros casos, pero en 2 pacientes produjo una marcada toxicidad, con vómitos, neutropenia y trombocitopenia y no influyó en la excreción del CMV por lo que aún no ha sido definido su efecto beneficioso en el curso clínico de la infección.³

En tanto, parece que la respuesta de los lactantes con infección diseminada del CMV a la terapia antiviral es totalmente infructuosa. Esto puede ser atribuible al sistema inmune dañado por la infección de CMV.³

Prevención y control

Los recién nacidos necesitan protección contra las enfermedades citomegálicas y la inmunización materna puede permitir esta protección, pues los recién nacidos que adquieren el CMV, ya sea por vía posnatal o transplacentaria, están protegidos contra la enfermedad si su madre adquirió anticuerpos antes del embarazo.^{1,29}

El aborto terapéutico no es un método de control prudente pues no es conocido si en las primeras 20 semanas el feto es vulnerable o no.³

Finalmente, la única posibilidad de intervención es detectar a las mujeres que presentan infección primaria durante el embarazo. Muchas de ellas están asintomáticas y el médico sólo puede intervenir en los

casos en que la madre acude a él por un síndrome de mononucleosis.³⁴

Las medidas preventivas que deben tenerse en cuenta para el control de esta afección son, entre otras: la precaución al manipular pañales, y el lavado de las manos meticuloso después de cambiarlos, del aseo o de defecar los recién nacidos; las mujeres con edad de procreación que trabajan en las salas de obstetricia y pediatría, en instituciones especiales que atienden a preescolares con retardo mental deben cumplir con las precauciones universales; y considerar medidas estrictas de higiene; en los recién nacidos de madres seronegativas, se debe evitar la transfusión de sangre de donantes con seropositividad al virus citomegálico; debe evitarse el trasplante de órganos o tejidos de un donante seropositivo al virus citomegálico a un receptor seronegativo. También debe existir un control del paciente, de los contactos y del ambiente: que consiste en la notificación a la autoridad local de la salud de la detección de casos con CMV mientras permanezcan en el hospital pacientes con excreción vírica conocida, cabe adoptar las precauciones que se siguen con las secreciones, desinfección concurrente de las secreciones de enfermos hospitalizados y los artículos contaminados con éstas. No ha sido posible prevenir las infecciones por CMV en personas seronegativas de riesgo (recién nacidos, receptores de injertos) con productos hematológicos y aloinjertos seronegativos para CMV.^{2,37}

En conclusión, la infección de CMV, en recién nacidos, adquirida por transfusiones puede evitarse estudiando en el paciente y en los posibles donadores la presencia de anticuerpos contra CMV; los lactantes seronegativos no deben recibir productos hemáticos de donadores seropositivos.⁴

Para estimular el potencial de desarrollo y proporcional la terapéutica adecuada, en todos los niños con infección por CMV

congénita deben hacerse valoraciones audiológicas, oculares y psicomotoras frecuentes durante la niñez.⁴

SUMMARY: An update review on the infection caused by cytomegalovirus is made based on the consultation of articles referred to from 1990 to 1996 in the MEDLINE, LILACS, Cuban Medical Literature and Health News databases. 17 articles were reviewed. The most important aspects of clinical manifestations, the diagnosis, the treatment, as well as the prevention and methods of control to avoid cytomegalic diseases are approached.

Subject headings: **CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS/blood; CYTOMEGALOVIRUS INFECTION/urine; CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS/cerebrospinal fluid.**

Referencias bibliográficas

1. Cecil RF, Long DJ. Infección por citomegalovirus. En: Tratado de medicina interna. 19 ed. México, DF: Interamericana, 1994:1966-8.
2. Benenson A. Infecciones víricas citomegálicas. En: El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 15 ed. Washington, DC:OPS, 1992:301-5.
3. Balfour HH, Heussner RC. Cytomegalovirus: silent cause of birth defects En: Herpes Diseases and your health. Minneapolis: University of Minnesota, 1985:120-37.
4. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Enfermedades causadas por virus. En: El manual de Merck. 7 ed. México, DF: Nueva Editorial Interamericana, 1986:158-214.
5. Zurlo JT, O'Neill D, Polis MA, Manischewitz Y, Basiler RM. Lack of clinical utility of cytomegalovirus blood and urine cultures in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1993;118(1):12-7.
6. Sukh KH, Dadalyan LG, Vauk LV, Kalafati TI, Sidelhikova VM. Diagnostics and prognostic value of specific immune response to cytomegalovirus in pregnant women with a history of habitual abortion. *Akush Gineko (Mosk)* 1992;(3):30-3.
7. Serov VN, Mozykantova VS, Kalashnikov VG. Congenital cytomegalic inclusion disease clinical and anatomic characteristics. *Akush Gineko (Mosk)* 1992;(3):33-6.
8. Bitsch A, Kirchner H, Dupke R, Bein G. Cytomegalovirus transcripts in peripheral blood leukocytes of actively infected transplant patients detected by reverse transcription. Polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1993;167:740-3.
9. Marrero M, Álvarez M, Valdés D, Valdivia A. Detección de citomegalovirus en orina mediante hibridación ADN-ADN. *Rev Cubana Med Trop* 1992;44(2):124-8.
10. Sinzger C, Plachter B, Stenglein S, Jahn G. Immunohistochemical detection of viral antigen in smooth muscle, stromal, and epithelial cells from acute human cytomegalovirus gastritis. *J Infect Dis* 1993;167:1427-32.
11. Gozian J, Salord JM, Chovaid C, Duviner C, Picard O, Meyohas MC, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) Late m-RNA detection in peripheral blood of AIDS patients. Diagnostic value for HCMV disease compared with those of viral culture and HCMV DNA detection. *J Clin Microbiol* 1993;31(7):1943-5.
12. Machado CM, Funk Vilas-Boas LC, Sunuta LM, Weinberg A, Shighematsu K. Infecção perinatal pelo citomegalovirus en hospital público do município de São Paulo. Estudio prospectivo. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1991;33(2):159-66.
13. Neil D, Theise MD, Conn M, Swan N, Thung MD. Localization of cytomegalovirus antigens in liver allografts over time. *Hum Pathol* 1993;24(1):103-8.
14. Donner C, Leisnard C, Brancort F, Rodesch F. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks gestation in prenatal diagnosis congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diag* 1994;14:1055-9.

15. Woldman WJ, Knight DA, Huang EH, Sedmak DD. Bidirectional transmission of infectious cytomegalovirus between monocytes and vascular endothelial cells: an in vitro model. *J Infect Dis* 1995;121:263-72.
16. Achiron R, Pinhas-Daniel O, Lipitz S, Heiman Z, Reichmann B, Amnd MS. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal cerebral ventriculitis associated with asymptomatic maternal cytomegalovirus infection. *Prenat Diag* 1994;14:523-6.
17. Atkins JT, Demmber GJ, William WD, McDonald JM, Istas AS, Buffone GJ. Polymeric chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis* 1994;169:1334-7.
18. Álvarez M, Marrero M, Soler M, Puig L, Moreno D, Reyes L, et al. Diagnóstico rápido de citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunocomprometidos mediante anticuerpos monoclonales que reconocen proteínas precoces virales. *Inst Oswaldo Cruz, Río de Janeiro* 1989;84(2):265-8.
19. Catanzarite V, Daukner WM. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: false negative amniocentesis at 20 weeks gestation. *Prenat Diag* 1993;13:1021-5.
20. Schuebke K, Henry K, Bolfono HH, Olson D, Crane T, London C. Congenital cytomegalovirus infection as a result of non primary cytomegalovirus disease in a number with acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr* 1995;126(2):293-5.
21. Hogge WA, Buffone GI, Hagge JS. Prenatal diagnosis of cytomegalovirus (CMV) infection: a preliminary report. *Prenat Diag* 1993;13:131-6.
22. Shen CY, Chang SF, Yang SL, Wu CW, Yang YS, Ho HN, et al. Cytomegalovirus is present in seven from a population of men seeking fertility evaluation. *J Infect Dis* 1994;169:222-3.
23. Boppana S, Pass RF, Brit WJ. Virus specific antibody responses in mother and their newborn infant with asymptomatic congenital cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 1993;167(1):72-7.
24. Gass P, Kiessling M, Schaefer P, Mester C, Schvitt HP, Kühn JE. Detection of human cytomegalovirus DNA in paraffin sections of human brain by polymerase chain reaction and the occurrence of false negative results. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993;56:211-4.
25. Basker JF, Furnari B, Huang EC. Demonstration of developmental anomalies in mouse fetuses by transfer of murine cytomegalovirus DNA-injected eggs to surrogate mothers. *J Infect Dis* 1993;167:1288-95.
26. Grose C, Weiner CP. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: two decades later. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(2):477-50.
27. Adler SP, Star SE, Platkin SA, Henepfling SH, Stuar P, Stuar EA, et al. Immunity induced by primary human cytomegalovirus infection protects against secondary infection among women of childbearing. *J Infect Dis* 1985;171:26-32.
28. Nicolini U, Kustermann A, Tassis B, Fogliani R, Galimnerti A, Perciralle E, et al. Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection. *Prenat Diag* 1994;14:903-6.
29. Amstey MD. Tratamiento y prevención de infecciones virales (HSV, CMV, HPV, HBV) *Clin Obstet Gynecol* 1988;2:489-97.
30. Curry CJR, Honoré LH. Protocolo para la investigación de pérdidas gestacionales. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25(3):729-47.
31. Pannuti CS, Stemein KE, Calvalho RP, Miranda LN, Angelo HD, Vilas-Boas LS, et al. Síndrome Mononucleosis simule na infancia. Incidencia da infeccáo por citomegalovirus diagnosticada a través de deteccáo immunoenzimática de anticorpos IgM. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1983;25(6):300-4.
32. Ann C, Collier HH, Phoda H, Paceta LR, Rover T de. Cervical but no urinary excretion of cytomegalovirus is related to seasonal activity and contraceptive practices in sexually active women. *J Infect Dis* 1995;171:33-8.
33. Chow S, Erice A, Jordan MC, Gregory M, Kendal V, Christine ML, et al. Analysis of the UL97 phospho transferase coding sequence in clinical cytomegalovirus isolates and identification of mutations conferring ganciclovir resistance. *J Infect Dis* 1985;171:576-83.
34. Martin SH. Citomegalovirus infection. En: Harrison TR, ed. *Principles of internal medicine*. Singapore: Mc Graw-Hill, 1994:794-6.
35. Cathomas G, Morris P, Pekle K, Cummigham I, Emmanuell D. Rapid diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in marrow transplant recipients by bronchoalveolar lavage using the polymerase chain reaction, virus, culture, and the direct immunostaining of alveolar cell. *Blood* 1993;81(7):1909-14.
36. Stanberry LR, Glasgow LA. Viral infection of the fetus and newborn. En: Strinifellow DA,

- Bale JF, Carey L, Caouch RB, Glasgow LA, Keon ER, et al. *Virology. Michigan: The Upjohn*, 1988:91-104.
37. Stagno S, Pass RF, Iwosky ME, Alford CA. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25(3):563-76.

Recibido: 16 de junio de 1997. Aprobado: 11 de diciembre de 1997.

Lic. *Ana Gloria Díaz Martínez*. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Calle 27 No. 110 entre M y N, Vedado, Ciudad de La Habana.