

11237  
Zej  
185

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

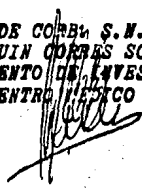
SECRETARIA DE MARINA  
CENTRO MEDICO NAVAL

DETECCION DE INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS EN EL  
RECEN NACIDO POR CUERPOS DE INCLUSION EN ORINA

TESIS QUE PRESENTA  
ADELINO VARONA GONZALEZ  
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD  
EN PEDIATRIA MEDICA

DIRECTOR DE TESIS  
CAP. DE NAV. S.N.M.C.  
ARMANDO H. HERNANDEZ NIETO  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA  
MEDICA

CAP. DE COB. S.N.M.C.  
JOAQUIN CORTES SOTO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA  
CENTRO MEDICO NAVAL



TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

MEXICO, D.F. 1985



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b>JUSTIFICACION</b> .....           | <b>1</b>  |
| <b>HIPOTESIS DEL TRABAJO</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>ANTECEDENTES GENERALES</b> .....  | <b>3</b>  |
| <b>ANTECEDENTES HISTORICOS</b> ..... | <b>6</b>  |
| <b>OBJETIVOS</b> .....               | <b>7</b>  |
| <b>MATERIAL Y METODOS</b> .....      | <b>7</b>  |
| <b>RESULTADOS</b> .....              | <b>9</b>  |
| <b>REPORTE DE UN CASO</b> .....      | <b>10</b> |
| <b>DISCUSION</b> .....               | <b>12</b> |
| <b>RESUMEN</b> .....                 | <b>13</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA -</b> .....          | <b>15</b> |

JUSTIFICACION

Existe una serie de padecimientos infecciosos adquiridos in utero que por la semejanza de sus manifestaciones clínicas se agrupan constituyendo el complejo de TORCH. Los agentes causales son los virus de: La rubéola, el herpes simple, hepatitis B y Citomegalovirus (CMV) así como el toxoplasma gondii considerado como protozoario (1,2,3). La frecuencia global de infección materna es impresionante (cerca del 14 %), sin embargo, la infección más frecuente es la de citomegalovirus que ocurre en el 13 % de éstos (con fluctuación del 3 al 15 %). La frecuencia más elevada se observa en población de bajo nivel económico. Las infecciones maternas por CMV que ocurren durante el embarazo se localizan en la mayor parte en las vías genitourinarias e indudablemente reflejan reactivaciones de virus latente, reinfecciones o ambas. Un número menor de embarazos son complicados por infecciones primarias.

La infección materna con manifestaciones clínicas es excepcional y la excreción viral subclínica es la regla para CMV (4,5,6,7,8).

La frecuencia global de infección fetal, aunque menor que la infección materna, es alta variando de 0.6 a 2.5 % de todos los nacidos vivos siendo CMV la infección dominante con frecuencia de 0.5 a 2.5 % de productos nacidos vivos (5,7,9).

La llamada afección intrauterina silenciosa ocurre en el 90 % de infecciones causadas por CMV. Se cree que la infección natural por éste es específica de especie y en realidad no se conocen los vectores en el ciclo de transmisión por lo que se estima que el hombre es el único reservorio y la transmisión horizon-

tal ocurre por contacto directo de persona a persona. Las fuentes del virus incluyen secreciones bucofaríngeas, orina, secreción cervicovaginal, líquido espermático, leche materna y sangre. La excreción del virus persiste durante mucho tiempo reportándose hasta 8 años y como promedio 4 (1,3,5,9,10).

Entre 0.5 (5) a 2.5 % ( promedio 1 % ) de recién nacidos son infectados in utero; otro 3 al 30 % en -- grupos socioeconómicos pobres de países desarrollados pueden ser infectados en el momento del parto probablemente por las secreciones cervicovaginales o a -- través de la leche del seno materno (5,8).

### HIPOTESIS DEL TRABAJO

**Número uno:** Conocer en nuestro medio la incidencia de enfermedad citomegalovírica en recién nacidos y compararla con la mencionada en el marco de referencia.

**Número dos:** Conocer el índice de confiabilidad del estudio de sedimento urinario ( inclusiones celulares ) en el diagnóstico temprano de la enfermedad, correlacionándolo con los hallazgos clínicos y -- confirmando el diagnóstico mediante -- pruebas serológicas.

**Número tres:** Correlacionar los hallazgos clínicos -- en los casos positivos, con la evolución de la enfermedad.

### ANTECEDENTES

La transmisión intrauterina puede seguir a la infección materna primaria probablemente por la presencia del virus en la circulación; sin embargo ésta, no es predecible ya que ocurre en menos del 50 % de los recién nacidos. No se sabe aún si la edad gestacional en el momento de la infección materna influye en la transmisión in utero, pero ha sido descubierta infección fetal después de infección materna en los tres trimestres de la gestación pero puede ser transmitida in utero como consecuencia de reactivación de infección latente o de persistencia de infección crónica en mujeres inmunes (11). Las transmisiones natal y postnatal temprana siguen un patrón similar y dependen con más frecuencia de reactividad o de virus persistentes en los genitales maternos o mamas.

La transmisión por productos sanguíneos también constituye una posibilidad sobre todo en lactantes prematuros serosusceptibles (8). Tan solo 10 % de los lactantes infectados congénitamente muestran estigmas de enfermedad en el período neonatal (5); el otro 90 % son subclínicamente infectados al comienzo de la vida, pero en 10 % de éstos pueden surgir efectos tardíos, sobre todo daño auditivo que se desarrolla en la infancia temprana ( 1 a 2 años ) y que puede ser progresiva. Menos del 30 % de los recién nacidos infectados muestran signos de daño orgánico en estas circunstancias.

Es importante tener en mente de que las infecciones adquiridas en el período neonatal con daño leve de aparición tardía se relacionan con la persistencia del virus por largo tiempo.

Numazaki y asociados en 1970 propusieron dos mecanismos de transmisión vertical: Transplacentario e intracervical durante el parto; Stagno et al. agregan el seno materno (1).

Más recientemente se afirma que el virus latente al reactivarse se multiplica en los órganos genitales de la mujer embarazada después del segundo trimestre y se excreta con las secreciones cervicales.

Los niños que adquieren la infección durante el parto no manifiestan viruria en el momento del nacimiento pero lo harán durante los primeros tres meses de la vida. Los niños infectados verticalmente eliminan el virus por la saliva, nasofaringe y orina por varios meses y sirven como fuente importante de propagación horizontal. Así mismo se menciona que a través del contacto sexual se puede transmitir el virus ya que el hombre lo lleva en el líquido seminal.

En cuanto a las manifestaciones clínicas del recién nacido, varían desde la ausencia de síntomas hasta ser una infección letal. Los rasgos clínicos más importantes son: hepatoesplenomegalia, ictericia e elevación de la bilirrubina directa, púrpura trombocitopénica, bajo peso al nacimiento y microcefalia. El síndrome completo tiene una incidencia de 1/3000 nacimientos y generalmente está asociado con daño irreversible del sistema nervioso central; muchos niños manifiestan rash petequeal con trombocitopenia y hepatoesplenomegalia en las primeras 48 horas de vida; en otros la enfermedad tiene principio en la segunda o tercera semana (1).

Las afecciones oculares tienen una frecuencia variable entre 15 a 50 % de los neonatos sintomá-

ticos, cosa que antes se atribuía a rubéola o toxoplasmosis. Por primera vez en 1957 se encontraron células afectadas en la retina y cuerpo coroides, y se aísla CMV en el humor acuoso por Burns en 1959; más tarde se han descrito muchas lesiones oculares principalmente retinitis y afección del nervio óptico, lesiones que aparecen al nacimiento o poco tiempo después observándose áreas blancas perivasculares, despigmentadas en sacabocado, diseminadas en el polo posterior e incluso puede haber invasión macular aunque menos frecuente que en la toxoplasmosis. En segundo lugar el nervio óptico que aparece atrofiado hasta en un 25 % de los pacientes. Puede haber también microftalmía, conjuntivitis, córnea turbia, uveítis anterior y catarata (11,12,13,14,15).

En el cerebro el virus tiene predilección por la matriz germinal endodérmica y sustancia blanca subyacente con destrucción de neuronas, calcificación y gliosis resultantes. Pueden ocurrir defectos en la organización celular, polimicrogiria, hipoplasia cerebelosa, microcefalia y dilatación ventricular aunque clínicamente las lesiones pueden no ser identificables al nacimiento o haber retardado grave en el desarrollo intrauterino con microcefalia, espasticidad, atrofia cerebral, retraso psicomotor, convulsiones y pérdida de la audición. La microcefalia grave con dilatación ventricular causa a menudo la muerte en los primeros 6 a 18 meses de la vida (8,16,17,18).

A nivel hepático, además de la hipertrofia de la glándula, hay ictericia en el 60 % de los que tienen síntomas en las primeras 24 horas si la infección es congénita, o más tarde, si la infección es perinatal. La hepatomegalia puede durar hasta 4



años ( promedio 21 meses ), y la ictericia hasta tres meses (16,19).

Las alteraciones cardiacas no son frecuentes pero se han reportado miocarditis, estenosis de la válvula pulmonar y mitral (16,20).

Desde el punto de vista inmunológico los niños con infección congénita tienen producción acelerada de IgG monoclonal (20).

Las placas radiográficas pueden mostrar calcificaciones periventriculares sólo en las formas congénitas además de la microcefalia e hidrocefalia. La afección pulmonar revela infiltrado intersticial y alveolar (3,17,18).

#### ANTECEDENTES HISTORICOS

Los primeros tipos humanos de CMV se aislaron en 1955 por Smith (1) de material de autopsia de dos niños descritos por Rowe et al. y por Weller y asociados los cuales aislaron el virus de tejido hepático y orina de tres infantes sobrevivientes con enfermedad citomegálica. Antes de este tiempo, esta enfermedad se consideró rara y fatal, encontrada en niños con un síndrome semejante a eritroblastosis fetal, sepsis, sífilis o toxoplasmosis. El aislamiento del CMV proveyó no solamente de un medio para detectar la infección activa antemortem, sino también las bases para el desarrollo de una prueba de fijación de complemento útil para el diagnóstico aunque actualmente se han reconocido varios y heterogéneos tipos de virus (1,2,8,18).

En la actualidad se pueden detectar las típicas inclusiones basófilas, en ojo de búho, en las células epiteliales del sedimento urinario reciente

mente emitido, en los recién nacidos con infección congénita resultando un método seguro y poco costoso (8).

### OBJETIVOS

Basados en la alta frecuencia reportada de enfermedad citomegalovírica como infección neonatal, el presente trabajo tiene como objetivo primario el determinar la incidencia de esta enfermedad en el servicio de neonatología del Centro Médico Naval mediante el estudio de sedimento urinario, considerado como el método menos costoso y de alta confiabilidad en el diagnóstico temprano en la enfermedad adquirida intrauterinamente.

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 93 niños nacidos en el Centro Médico Naval durante el período comprendido del 1 de Noviembre de 1984 al 31 de Enero de 1985 de los cuales correspondieron 55 al sexo masculino contra 38 del sexo femenino con el fin de detectar enfermedad citomegalovírica mediante el estudio de inclusiones celulares del sedimento urinario con la siguiente metodología:

1.- *Historia clínica materna:* Se consideraron todos los datos de la historia clínica general haciendo hincapié en la edad materna, antecedentes personales patológicos infecciosos, antecedentes ginecobstétricos, edad gestacional, evolución del embarazo, tipo de parto y complicaciones durante éste.

2.- *Historia clínica del recién nacido:* haciéndose énfasis en el peso, talla, perímetro cefálico, tórácico, abdominal, temperatura rectal, examen de fondo de ojo, detección de hepatoesplenomegalia, coloración

de tegumentos, así como exploración física integral.

3.- Recolección urinaria diaria a los 93 recién nacidos durante los tres primeros días de vida extrauterina mediante la siguiente técnica:

a) Asepsia de la región genital y aplicación de bolsa estéril de polietileno (Standard).

b) La bolsa se dejó durante dos horas como tiempo máximo y en caso de la no obtención de orina, ésta retiró y se efectuó nuevamente el primer paso (letra a).

c) Cuando se obtuvo la muestra de orina, se envió al departamento de patología de inmediato para su procesamiento. No se efectuó refrigeración de las muestras.

d) Procesamiento en el departamento de patología mediante el siguiente método(21):

alcohol al 96 % ( 1 minuto ) y lavar

alcohol al 80 % ( 1 minuto ) y lavar

alcohol al 70 % ( 1 minuto ) y lavar

alcohol al 50 % ( 1 minuto ) y lavar

agua destilada y lavar

hematoxilina de Harris (2-3 minutos)

dejar durante 10 minutos bajo chorro fino de agua

alcohol al 50 % ( 5 minutos ) y lavar

alcohol al 70 % ( 5 minutos ) y lavar

alcohol al 80 % ( 5 minutos ) y lavar

alcohol al 96 % ( 5 minutos ) y lavar

solución de anaranjado II o anaranjado G (2 minutos ).

alcohol al 96 % y lavar dos veces

alcohol al 96 % y lavar

alcohol al 96 % y lavar

solución colorante policroma EA 31 ( 1/2 a 1 minuto ).

según que la solución sea o no reciente.  
alcohol al 96 %, lavar intensamente  
alcohol al 96 %, lavar intensamente  
alcohol absoluto ( 5 minutos )  
alcohol absoluto y xileno en partes iguales ( 5  
minutos )  
xileno, lavar intensamente  
xileno, 5 minutos  
cubrir con Merckoglas.

4.- Reporte citológico: éste se reportó como po-  
sitivo cuando se encontraron inclusiones celulares  
haciendo mención cuantitativa de (+) como escasas,  
(++) moderadas, (+++) abundantes; y como negativo  
cuando éstas estuvieron ausentes.

### RESULTADOS

Las edades maternas fluctuaron de 19 a 35 años  
con promedio de veinticinco; 63 pertenecientes a la  
clase socioeconómica baja contra 10 de clase media-  
alta. 75 casos con antecedentes ginecobstétricos de  
dos o más embarazos anteriores contra 18 primigestas.  
Las edades gestacionales fluctuaron de 35 a 42 sema-  
nas correspondiendo 65 casos de 36 a 42 semanas con-  
tra 8 de 35 a 37 semanas. 27 productos fueron extraí-  
dos mediante operación cesárea contra 66 mediante  
vía vaginal.

El peso al nacimiento fue adecuado para la edad  
gestacional en 90 casos contra 3 por abajo de per-  
centila 10. No se detectaron alteraciones en el pe-  
rímetro cefálico, torácico, abdominal y talla en ---  
ninguno de los casos.

De los 93 casos se reportaron 92 muestras consi-  
deradas como negativas contra 1 positiva, siendo con-  
firmada la presencia de enfermedad mediante pruebas

inmunológicas y correlación con los hallazgos clínicos, lo que traduce una incidencia de enfermedad citomegalovírica de 1.07 % de todos los nacidos vivos durante el período estudiado.

#### REPORTE DEL CASO

Recién nacido del sexo masculino producto de la primera gestación, madre de 19 años de edad de medio socioeconómico bajo, de 35 semanas por FUN, sin control prenatal (sin referir patología aparente). Obtenido por vía vaginal con trabajo de parto espontáneo de 13 horas de duración sin aplicación de medicamentos. Ruptura artificial de membranas 15 minutos antes con líquido amniótico de características macroscópicas normales. No se reportan complicaciones durante el parto. APGAR 7-7 Silverman de 3. Peso al nacimiento 1 500 gramos, perímetro cefálico 32 Cms. Torácico 32 Cms. Abdominal 30 Cms. Talla 46 Cms. Temperatura 36 oC. Frecuencia cardíaca 145 X' Frecuencia respiratoria 45 X'.

**A LA EXPLORACION FISICA:** Hiporreactivo, palidez moderada de tegumentos, reflejo de Moro débilmente positivo, succión débil siendo catalogado por método de Campbell de 35 semanas. Normocéfalo sin alteraciones faciales, fondo de ojo normal, narinas y oídos permeables, pabellones auriculares simétricos con poco cartilago, bien implantados, labio y paladar completos. Tórax sin datos aparentes. Abdomen con borde hepático a 4 Cms. por debajo del borde costal y Bazo a 2 Cms. Testículos ausentes de bolsa escrotal y canal inguinal en forma bilateral, pene con meato central, el escroto es liso y poco desarrollado. Cadera normal. Extremidades superiores normales, las inferiores con pliegues plantares anteriores.

El grupo sanguíneo y Factor Rh de la madre-padre e hijo: O positivo. Antecedentes heredofamiliares sin

importancia.

**EVOLUCION:** Dado de alta al tercer día de vida extrauterina reingresando a la unidad 12 días después mostrando ictericia franca observada por la madre desde el 5o. día, siendo la causa de su regreso.

Se recibe paciente hipotérmico ( 35.6 oC ) con tinte icterico intenso, hiporreactivo, con reflejos - de succión y deglución débiles, hepatomegalia ( 4 Cms por abajo de borde costal ) y esplenomegalia ( 2 Cms por abajo de borde costal ).

Se efectuaron estudios de laboratorio reportando BH con 12.1 de hemoglobina y hematocrito de 39, CMH 31; leucocitos 32 400 con 20 % de linfocitos, monocitos 2 %, eosinófilos 0, basófilos 0, segmentados 73 %, bandas 3 %. Tiempo de protrombina 13.1 " (100 %), plaquetas 399 000. Transaminasa glutamicopirúvica 97 U/ml. Bilirrubinas totales de 24.6 mg % con - directa de 16.4 e indirecta de 8.2 . Examen general de orina: Bilirrubinas +++ resto normal.

**ESTUDIOS RADIOGRAFICOS:** Rx de cráneo sin alteraciones. Teleradiografía de tórax con imágenes sugestivas de proceso bronconeumónico.

**REPORTE DEL SEDIMENTO URINARIO:** Positivo a inclusiones celulares ( +++ ).

**ULTRASONOGRAFIA DE HIGADO Y VIAS BILIARES:** Hígado aumentado de tamaño pero con densidad normal, no hay dilatación de vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas.

Se efectúan los siguientes diagnósticos:

- 1.- Enfermedad infecciosa por Citomegalovirus de origen probablemente congénito
- 2.- Bronconeumonía
- 3.- Criptorquidia bilateral.

Se maneja en incubadora con alimentación a través de sonda nasogástrica, se inicia antibioticote-

rapta con penicilina G sódica cristalina, amikacina (dosis habituales) siendo el tiempo de manejo de diez días con dichos medicamentos.

Durante su estancia se observó tendencia a la hipotermia a pesar del manejo en incubadora durante los 5 primeros días, posteriormente hubo control adecuado de ésta. La titulación fue en decremento paulatino. El control radiográfico mostró mejoría a partir del 5o. día y se consideró curado el proceso bronconeumónico al 10o día. La hepatomegalia se mantuvo estable hasta su alta de la unidad y la esplenomegalia remitió totalmente. El peso fue en incremento hasta alcanzar 2 200 gramos.

El reporte de anticuerpos anticitomegalovirus resultó positivo.

Al 35o. día de estancia hospitalaria fue dado de alta en buenas condiciones generales controlando su temperatura adecuadamente, reflejos de succión y deglución adecuados con ganancia ponderal de 700 gramos. Dos meses posterior a su alta la hepatomegalia ha remitido por completo.

### DISCUSION

El presente trabajo, a pesar de haberse efectuado con una población pequeña estadísticamente y en un lapso relativamente corto, es significativo para nuestro medio ya que las estadísticas reportadas son comparables. El caso encontrado nos hace reflexionar que no debemos olvidar a la enfermedad citomegálica dentro del diagnóstico diferencial en toda ictericia tardía que curse con hepatoesplenomegalia, y que un simple examen de sedimento urinario puede darnos el diagnóstico tempranamente, evitando estudios de alto costo

que en ocasiones no están a nuestro alcance.

Los hallazgos clínicos del caso así como su evolución no se salen de los reportados en el marco de referencia. El diagnóstico fue corroborado mediante examen serológico con titulación de anticuerpos anticitomegalovirus.

Consideramos que la confiabilidad del estudio de sedimento urinario está dado tanto por la adecuada obtención como por el procesamiento y lectura de la muestra.

### RESUMEN

Dada la alta incidencia, referida por diversos autores, de enfermedad citomegalovírica como causa de infección subclínica en el recién nacido, se realizó el rastreo de 93 niños nacidos en el Centro Médico Naval durante el período del 1 de Noviembre de 1984 al 31 de Enero de 1985 mediante el estudio de sedimento urinario durante tres días consecutivos al nacimiento en búsqueda de inclusiones celulares compatibles con el diagnóstico de dicha enfermedad y conocer su incidencia en nuestro medio así como correlacionar los hallazgos clínicos con la evolución del padecimiento.

La obtención de la muestra fue efectuada mediante bolsas colectoras de polietileno estériles (standar) previa asepsia de la región genital e inmediato procesamiento bajo la técnica de Papanicolaou.

La lectura se consideró positiva cuando existieron inclusiones celulares en "ojo de búho" y se reportó cuantitativamente como (+) cuando éstas fueron escasas, (++) moderadas, (+++) abundantes y negativo cuando estuvieron ausentes.

Se detectó un caso de enfermedad citomegalovírica de los 93 estudiados lo cual nos traduce una incidencia de 1.07 % que es comparable con la reportada en el marco



de referencia. Dicho paciente presentó ictericia moderada desde el 5o. día de vida extrauterina acompañándose de hepatoesplenomegalia y curva ponderal baja. El diagnóstico fue confirmado por titulación de anticuerpos anticitomegalovirus positivos.

Fue manejado con antibioticoterapia por presentar cuadro bronconeumónico agregado el cual se consideró curado al 10o. día de tratamiento. Su manejo general fue a base de incubadora por inadecuado control de temperatura así como alimentación a través de sonda por el pobre desarrollo del reflejo de succión y deglución que presentaba.

Fue dado de alta 35 días después de su internamiento persistiendo sólo la hepatomegalia la cual remitió dos meses después. El estudio de sedimento urinario para inclusiones celulares fue negativo 60 días posterior a su alta de la unidad.

Se considera que la confiabilidad del estudio de sedimento urinario en el diagnóstico de enfermedad citomegalovírica en el recién nacido está dada tanto por la adecuada obtención como por el procesamiento y lectura de la muestra.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Panjuani ZF: Cytomegalovirus in the perinatal period. *Am J Dis Child.* 135:56, 1981.
- 2.- Jasso L: Neonatología pediátrica. Editorial Manual Moderno. p 156, 1983.
- 3.- Ballard RA, Drew WL, et al.: Acquired cytomegalovirus infection in preterm infant. *Am J Dis Child.* 133:482, 1979.
- 4.- Hayes K, Danks DM, Gibas H: Cytomegalovirus in human milk. *N Engl J Med.* 287:177, 1972.
- 5.- Lang DJ: The Epidemiology of cytomegalovirus infections: Interpretation of recent observations. In Krugman S (Eds): *Infections of the fetus and newborn infant.* Vol 3. p 35, 1975.
- 6.- Rawls WE, Gardner HL, Flanders RW: Genital en two social groups. *Am J Obstet Gynecol.* 110:682, 1971.
- 7.- Tagno S, Reynolds DW, Huang ES: Congenital cytomegalovirus infection: Occurrence in an immune population. *N Engl J Med.* 296:1254, 1977.
- 8.- Kempe CH, Hankovits GA: Diagnóstico y tratamiento pediátricos. Infección por citomegalovirus. Editorial Manual Moderno. p 742, 1983.
- 9.- Gold E, Hankovits GA: Cytomegalovirus, epidemiology and control. Plenum Medical Book Co. p 143, 1976.
- 10.- Pass R, Stagno S, Myers GJ: Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infections: Results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics.* 66:758, 1980.
- 11.- Schaffer DB: Hallazgos oculares en infecciones intra-uterinas. *Clin North Am.* 3:415, 1981.
- 12.- Frenkel LD, Keys NP, Hefferen SJ: Unusual eye abnormalities associated with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 66:763, 1980.

- 13.- Burns RP; Cytomegalovirus inclusion disease uveitis: Report of a case with isolation from aqueous humor of in tissue culture. *Arch Ophthalmol.* 61:376, 1959.
- 14.- Hanshaw JB, Dudgeon JA; *Viral diseases of the fetus and newborn.* Edit W.B. Saunders Co. p 40, 1978.
- 15.- Berenberg W, Nankervis G; Long-term follow-up of cytomegalovirus inclusion disease of infancy. *Pediatrics.* 46:403, 1970.
- 16.- McAllister RM, Wright HT, Tasem WM; Cytomegalic inclusion disease of newborn twins. *J Pediatr.* 64:278, 1964.
- 17.- Navi NJ, Angevine JN; Congenital cytomegalic inclusion disease with porencephaly. *Neurology.* 18:470, 1968.
- 18.- Diaz del Castillo E; *Pediatría Perinatal. Infección por citomegalovirus.* Editorial Interamericana. p 371, 1982.
- 19.- Lang DJ, Marshall WC, Pincott JR; Cytomegalovirus: Association with neonatal hepatitis and biliary atresia. *Ed Education and Welfare.* p 230, 1977.
- 20.- Kinsberg AG, McCracken GH, LoSpaluto J; Monoclonal macroglobulinemia and cytomegalic inclusion disease *Pediatrics.* 51:518, 1973
- 21.- Papanicolaou GH; *J Lab Clin Med.* 26:1200, 1941