

**SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS PARA
CITOMEGALOVIRUS, TOXOPLASMA GONDII Y VIRUS
DE HEPATITIS A Y B EN EL NIÑO DESNUTRIDO GRAVE**
**CITOMEGALOVIRUS, TOXOPLASMA GONDII AND HEPATITIS
VIRUS TYPES A AND B ANTIBODY SEROPREVALENCE IN THE
GRAVIDLY MALNOURISHED CHILD**

Alis Amesty de Valbuena^{1,2}; *Montserrat de Villarroel*^{1,3,4}; *Adalberto Granados*⁴;
*Robert Andrade*⁴; *Esperanza Méndez*⁴; *Marilis Rivero*⁵; *Leticia Porto*⁶; *Diana Callejas*⁶

RESUMEN

La desnutrición infantil ha sido motivo de numerosas investigaciones desde hace más de dos décadas tratando de entender y explicar todos los cambios que se suceden como consecuencia de la disminución de la ingesta proteico-calórica. Hoy se conocen los cambios que ocurren en el sistema inmunitario y día a día se investiga más sobre nuevos aspectos en este campo. Sin embargo poco se conoce sobre la respuesta del desnutrido frente a algunas enfermedades infecciosas como las producidas por el *Citomegalovirus* (CMV), la Hepatitis por Virus A y B y la toxoplasmosis. Con la finalidad de conocer este aspecto se realizó un estudio serológico para investigar los anticuerpos dirigidos contra el virus de Hepatitis A y B, el CMV y *Toxoplasma gondii* en una población de 64 desnutridos graves entre 6 y 24 meses y compararlos con un grupo etéreo similar de 35 niños controles (eutróficos). Se encontró que para CMV la seroprevalencia en el niño desnutrido fue del 48.4% en comparación con el 34.22% del grupo de niños controles. Igualmente para *Toxoplasma gondii* el porcentaje de seroprevalencia para el desnutrido (10.9%) fue superior al del grupo control (2.8%). No se encontró diferencias en la seroprevalencia para el virus de Hepatitis A en el grupo de desnutridos y control, mientras que para el virus de Hepatitis B tan sólo un desnutrido presentó anticuerpos anticore IgM positivo (indicativo de infección reciente) y ninguno del grupo control. Al estudiar la infección reciente para CMV mediante la investigación de anticuerpos IgM específicos, se encontró que el 22% de los pacientes desnutridos fueron recién infectados contrastando

-
1. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia.
 2. Cátedra de Microbiología. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia.
 3. Cátedra de Pediatría. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia.
 4. Hospital Chiquinquirá.
 5. Hospital Universitario de Maracaibo.
 6. Centro de Referencia Viroológica. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia.

con el 8.3% del grupo control. Para Toxoplasmosis se demostró infección reciente en el 57.1% de los casos y no hubo ningún caso en el grupo control. No se demostró infección reciente en ninguno de los dos grupos para el Virus de Hepatitis A. El mayor porcentaje de todos los pacientes recién infectados tanto para *Toxoplasma gondii* como para CMV correspondió al grupo etéreo de 12 a 24 meses. Estos resultados nos permiten concluir que la desnutrición es un factor predisponente para la infección temprana por CMV y *Toxoplasma gondii*, que ésta se adquiere predominantemente después del año de vida y que dadas las condiciones de inmunodeficiencia transitoria que presenta el desnutrido, deben considerarse estas infecciones cuando existan cuadros clínicos como neumonía, meningoencefalitis o diarrea cuya etiología por los exámenes convencionales no haya podido ser esclarecida.

Palabras claves: Desnutrición, Seroprevalencia, *Citomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, Virus de Hepatitis A y B.

ABSTRACT

During the last two decades, a number of research studies have boarded the matter of Child Malnutrition trying to understand and explain all of the changes that have occurred as consequence of the reduction of proteic-calorical intake. Today we know of the changes occurring in the immunity system and day by day more research is made on new matters in this field. Anyhow, little is known of the response of the malnourished when exposed to some infectious diseases such as those produced by *Citomegalovirus* (CMV), Hepatitis virus types A and B and *Toxoplasma*. In the object of acknowledging this aspect a serological study was performed to investigate the antibodies directed against Hepatitis virus types A and B, CMV and *Toxoplasma gondii* in a population of 64 gravídly malnourished children between 6 and 24 months of age comparing these with a group of 35 similarly aged (eutrophic) children which made up the control group. CMV seroprevalence was 48.4% in the malnourished children group in comparison to 34,2% in the control group. Likewise, *Toxoplasma gondii* seroprevalence percentage was higher in the malnourished group (10.9%) than in the in the control group (2,8%). No differences were encountered in Hepatitis virus type A seroprevalence between the malnourished group and control group, whilst only one malnourished individual showed IgM positive anticore antibodies (indicators of a recent infection) and none appeared in the control group. When studying recent infection through the investigation of IgM specific antibodies it was found that for CMV, 22% of the malnourished patients had been recently infected in comparison to 8.3% of the control group. Recent toxoplasmosis infection was evidenced in 57.1% of the cases, none of these occurring within the control group. Recent Hepatitis virus type A infection was not observed in any of the two groups. The major percentage of recently infected patients for *Toxoplasma gondii* and CMV were in the 12 to 24 month age group. These results bring us to the conclusion that malnutrition is a predisposing factor for early CMV and *Toxoplasma gondii* infection; that these infections are predominantly acquired after the first year of life; and that due to the transitory immunodeficient conditions existent in the malnourished, these infections must be taken into account when encountering clinical symptomathologies such as pneumonia, meningoencephalitis or diarrhea which have not been clearly diagnosed by conventional assays.

Key words: Malnutrition, Seroprevalence, *Citomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, Hepatitis virus types A and B.

INTRODUCCIÓN

La desnutrición o malnutrición proteico-calórica (MPC) constituye actualmente uno de los problemas más graves de la población pediátrica y de acuerdo con los estudios epidemiológicos se ha establecido que existe una íntima correlación entre desnutrición e infección.^{1,2,3} Aun cuando desde hace mucho tiempo se ha observado esta correlación, no es sino en las últimas décadas cuando ha quedado demostrado que la MPC deteriora la función inmune y tanto los mecanismos inespecíficos de defensa como los mecanismos específicos se encuentran comprometidos. Los numerosos trabajos realizados en el área apoyan este concepto. Así se ha encontrado que si bien los valores de las inmunoglobulinas séricas se encuentran elevadas,^{4,5} existe en contraposición una disminución de la IgA secretora;⁶ de igual manera los valores del complemento particularmente del C3, se encuentran bajos.⁷ Los mecanismos de la inmunidad celular son deficientes con una respuesta disminuida o ausente de las reacciones de hipersensibilidad tardía, con un recuento bajo de las subpoblaciones linfocitarias CD8, CD3 y CD4, en especial de estas dos últimas.^{8,9}

Todas estas alteraciones inmunitarias condicionan a que el desnutrido se comporte como un inmunodeficiente secundario por lo que las manifestaciones clínicas de una infección suelen ser graves recordando el comportamiento de los inmunocomprometidos por una enfermedad de base (leucemia, carcinoma) o los pacientes sometidos a terapia inmunosupresora.^{10,11}

Neumonía, sepsis, meningitis y diarrea representan el espectro de infecciones más importantes en el desnutrido. Sin embargo, poco se conoce en ellos sobre otras enfermedades infecciosas como son las infecciones por *Citomegalovirus* (CMV), la Hepatitis viral y la Toxoplasmosis.

La infección por *Citomegalovirus* es producida por un virus de la familia *Herpesviridae*, patógeno exclusivo del hombre, capaz de infectar a personas de todas las edades en todo el mundo sin respetar condición socio-económica ni cultural. Hoy en día es reconocido como el agente que causa el mayor número de infecciones congénitas y es el que más se asocia como oportunista en pacientes con enfermedades graves y en pacientes inmunocomprometidos.^{12,13} Después de la infección primaria el virus puede permanecer latente sujeto a reactivación y es excretado por la saliva la leche y la orina a veces durante años.^{14,15}

Durante el momento del parto la transmisión del CMV puede hacerse por la aspiración de secreciones cervicovaginales al momento del paso del feto por el canal del parto y más tarde durante la etapa del recién nacido a través de la saliva o la leche materna.¹⁶ Después de este período la adquisición de la infección por el virus comienza tempranamente, generalmente en los tres primeros años de la vida, influidos principalmente por la excreción viral en el ambiente hogareño o por la exposición temprana al virus en otros ambientes como los hogares de cuidado diario.^{17,18}

La hepatitis viral incluye cuadros clínicos con manifestaciones similares pero diferentes en cuanto a su etiología y a sus características epidemiológicas. Está representada por la Hepatitis por virus A o infecciosa, Hepatitis por virus B o sérica y la Hepatitis por virus no A no B con sus dos tipos epidemiológicamente diferentes: la Hepatitis por virus C con mecanismo de transmisión parenteral, y la Hepatitis por virus E cuyo mecanismo de transmisión es enteral.^{19, 20, 21}

El virus de la Hepatitis A pertenece al grupo de los picornavirus, tiene distribución universal y se transmite de persona a persona a través de la ruta oral fecal, sobre todo en niños de una misma familia especialmente si hay hacinamiento y condiciones precarias con malos hábitos higiénicos y mala disposición de excretas.¹⁹ Es una enfermedad predominantemente de la infancia y la mayoría de los niños desarrolla una infección subclínica o inaparente.²¹

El virus de la Hepatitis B (VHB) pertenece al grupo de los virus hepatotropos o hepadnavirus, posee un componente antihigiénico externo, el antígeno de superficie (AgsHB), tiene además un componente interno o central que contiene el antígeno core (AgcHB) y un tercer antígeno, el antígeno e (AgeHB), el cual está relacionado con el grado de infectividad.^{22, 23} El virus puede transmitirse vía placentaria al feto a partir de una madre embarazada antígeno E positiva.²⁴ El virus puede transmitirse también por el contacto inaparente con secreciones infectantes de mucosas o a través de una transfusión de sangre o sus derivados, hecho poco común hoy en día por la investigación del AgsHB en los donadores, ya que este antígeno se encuentra presente en la sangre de portadores asintomáticos y en los pacientes con las formas agudas o crónicas de la enfermedad.^{25, 26}

Por último, la Toxoplasmosis es una enfermedad de distribución universal producida por un protozooario intracelular, el *Toxoplasma gondii*. La enfermedad se adquiere por la ingestión de ooquistes provenientes de heces de gatos que contaminan el suelo, agua o alimentos, o al ingerir carne poco cocida de vaca o cerdo.^{27, 28} Cuando la enfermedad es adquirida por una madre durante el embarazo la infección puede ser transmitida al feto vía placentaria.²⁹

Cualquiera de las entidades clínicas que hemos señalado cuando se presentan durante la etapa de recién nacido o durante la edad pediátrica pueden cursar de manera sintomática o no, generalmente bajo esta última forma.^{30, 31} Es por ello que el diagnóstico de estas entidades clínicas descansa en la investigación de los anticuerpos desarrollados durante la infección. De manera general las pruebas utilizadas permiten detectar anticuerpos de la clase IgG, indicativos de una infección pasada o los anticuerpos de la clase IgM indicativos de una infección reciente y en el caso de un recién nacido de una madre serorreactiva o recién infectada, permitirá diferenciar entre inmunidad materna prestada o una infección congénita.

El empleo de las pruebas serológicas ha permitido conocer la seroepidemiología de estas enfermedades en diferentes regiones del mundo, especialmente en la población adulta,³² sin embargo poco se conoce sobre la seroprevalencia en la edad pediátrica especialmente por debajo de los 2 años de vida. Por otra parte nada se conoce sobre este aspecto en el paciente desnutrido.

Estas consideraciones además del hecho que el desnutrido se comporta como un inmunodeficiente secundario y que en su medio ambiente están dadas las condiciones que favorecen tales enfermedades como hacinamiento, malas condiciones higiénicas, etc., motivó nuestro interés para la realización de este trabajo con la finalidad de:

- 1.- Determinar la seroprevalencia de anticuerpos contra *Citomegalovirus*, *Toxoplasma gondii* y Virus de Hepatitis A y B en un grupo de niños desnutridos.
- 2.- Determinar estos mismos anticuerpos en un grupo de niños controles (eutróficos) de la misma condición socioeconómica y de la misma edad y sexo.
- 3.- Comparar los resultados del grupo bajo estudio con el grupo control.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población a estudiar

Entre enero de 1995 y noviembre de 1997, se estudiaron 64 desnutridos graves clasificados de acuerdo con los parámetros antropométricos peso/edad, peso/talla, talla/edad, en <4 DS según las curvas de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto Nacional de Higiene (INH). El grupo estuvo constituido por niños de ambos sexos, en edades comprendidas entre 6 meses y 2 años. Como grupo control se estudiaron 35 niños eutróficos de condiciones socioeconómicas similares, de igual edad y sexo.

Métodos

Una muestra de sangre venosa fue obtenida de cada paciente a estudiar y de cada niño del grupo control y colocada en un tubo de vidrio sin anticoagulante con la finalidad de obtener el suero el cual fue guardado a -20° C, hasta el momento de ser procesado.

A cada muestra se le determinaron anticuerpos de la clase IgG para *Toxoplasma gondii*, *Citomegalovirus* y Virus de Hepatitis A y B. Los sueros con resultados positivos fueron luego procesados para investigar anticuerpos de la clase IgM.

Pruebas empleadas

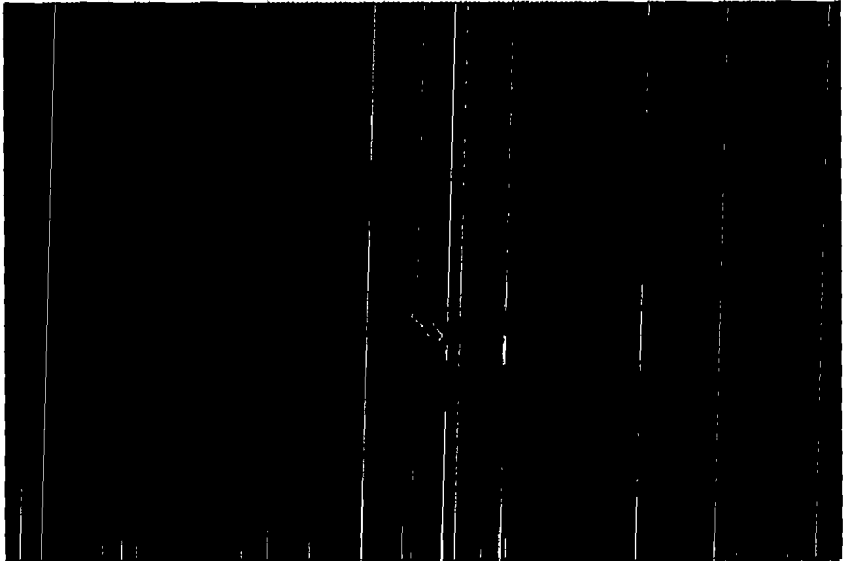
Para Toxoplasmosis se utilizó la prueba de Hemaglutinación indirecta (HAI), la cual permitió conocer el título de anticuerpos de la clase IgG presente en el suero. Un resultado positivo fue considerado cuando el título fue superior de 1:8 en cuyo caso se determinaron anticuerpos de la clase IgM empleando el método ELISA.

Para investigar los anticuerpos IgG contra CMV se empleó una prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizando una dilución 1:16 del suero, en caso de positividad se determinaron los anticuerpos de la clase IgM empleando para ello un método inmunoenzimático (ELISA).

Para el virus de Hepatitis A se utilizó una prueba inmunoenzimática (ELISA) para investigar tanto los anticuerpos de la clase IgG como de la clase IgM. Este mismo método se empleó para investigar anticuerpos anticore IgM, así como para el antígeno de superficie del virus de Hepatitis B.

Análisis estadístico

Para buscar significancia estadística se utilizó la Prueba de T de Student para muestras no apareadas.



Muestra de una prueba positiva de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para *Citomegalovirus* a la dilución 1:16 de un suero problema. Puede observarse claramente la tinción nuclear de la célula infectada por citomegalovirus utilizada como sustrato.

RESULTADOS

Los resultados de la investigación de anticuerpos IgG para CMV como Toxoplasmosis y Virus de Hepatitis A y B, aparecen en la Tabla N°1 y Figura 1. El 48% de los desnutridos (31/64) mostraron anticuerpos contra CMV, a diferencia del 34.2 % (12/35) del grupo de niños eutróficos con una significancia estadística para el grupo de desnutridos de $p < 0.02$. Igualmente para *Toxoplasma gondii* hubo un mayor porcentaje de positividad 10.9% (7/64) para el grupo de desnutridos en comparación con el grupo de control 2.8% (1/35). Debido al escaso número de casos positivos no pudo obtenerse significancia estadística. Contrariamente para Hepatitis A los resultados encontrados fueron similares en ambos grupos 26.6% en los desnutridos y 25% en los eutróficos. En cuanto a la investigación de anticuerpos para Virus de Hepatitis B anticore (AcHB) y el antígeno de superficie (AgHB), sólo un caso del grupo de desnutridos (2.8%) resultó positivo para antígeno core y negativo para antígeno de superficie indicando una infección reciente por el virus.

La determinación de anticuerpos IgM para CMV, *Toxoplasma gondii* y Virus de Hepatitis A con la finalidad de detectar infección reciente en los casos positivos para anticuerpos IgG mostró los siguientes resultados (Tabla N° 2, Figura 2). Para CMV el 22% de los desnutridos (7/31) mostraron infección reciente a diferencia del 8.3% (1/12) del grupo control. Para *Toxoplasma gondii* sólo se demostró infección reciente en el 57,1% de los desnutridos (4/7), no hubo ningún caso en el grupo control. Así mismo no se encontró infección reciente para el virus de Hepatitis A en ninguno de los 2 grupos estudiados y sólo un caso para el virus de Hepatitis B en el grupo de desnutridos.

La Fig. N° 3 muestra la distribución por grupos etáreos de los pacientes desnutridos y del grupo control con pruebas IgG positivas para *Citomegalovirus*, *Toxoplasma* y virus de Hepatitis A. El mayor número de casos se encontró en el grupo etáreo de 6 a 11 meses tanto para desnutridos como para el grupo control. Sin embargo cuando se hizo la misma distribución por grupos etáreos en los pacientes con infección reciente (IgM positivos) se encontró que para CMV el mayor porcentaje en los dos grupos estudiados se encontró entre 12 a 24 meses con un 57.2% en los desnutridos y un 66% en el grupo control. Igualmente para *Toxoplasma gondii* el mayor número de casos recién infectados (75%) se encontró en el grupo de 12 a 24 meses (Tabla N° 3, Figura N° 4). Estos resultados reflejan que los anticuerpos encontrados en ambos grupos especialmente en el grupo etáreo de 6 a 11 meses como aparece en la Figura 3 fueron anticuerpos maternos transferidos pasivamente vía placentaria. El único caso de infección reciente para el virus de Hepatitis B fue un niño de 13 meses de edad.

TABLA N° 1
INVESTIGACIÓN DE ANTICUERPOS IgG CONTRA CITOMEGALOVIRUS (CMV),
TOXOPLASMA GONDII Y VIRUS DE HEPATITIS A Y B EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS
DESNUTRIDOS GRAVES
MARACAIBO 1995-1997

POBLACIÓN	CMV		ANTICUERPOS (IgG)					
	N°	(%)	TOXOPLASMA N°	(%)	HEPATITIS A N°	(%)	HEPATITIS B N°	(%)
DESNUTRIDOS	31/64	(48,4)	7/64	(10,9)	8/30	(26,6)	1/35	(2,8)
CONTROL (EUTRÓFICOS)	12/35	(34,2)	1/35	(2,3)	5/20	(25,0)	0/20	0

N° representa la relación entre el número de casos con resultados positivos y el número total de casos estudiados.

FIGURA N° 1
ANTICUERPOS CONTRA CITOMEGALOVIRUS (CMV), TOXOPLASMA GONDII Y
VIRUS DE HEPATITIS A Y B EN UNA POBLACIÓN DE DESNUTRIDOS GRAVES
MARACAIBO 1995-1997

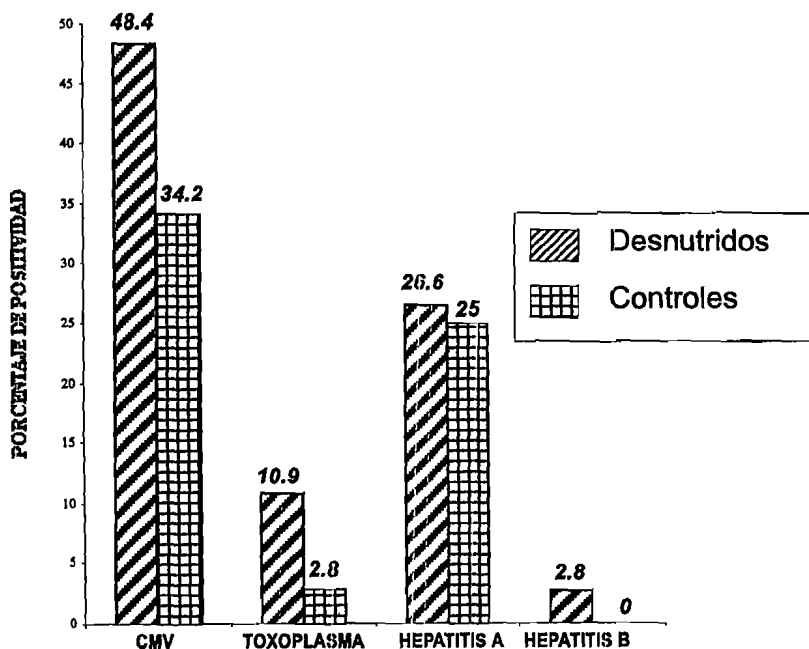


TABLA N°2
INVESTIGACIÓN DE ANTICUERPOS IgM CONTRA CITOMEGALOVIRUS (CMV),
TOXOPLASMA GONDII Y VIRUS DE HEPATITIS A EN UNA POBLACIÓN DE
DESNUTRIDOS CON ANTICUERPOS IgG POSITIVOS
MARACAIBO 1995-1997

POBLACIÓN	ANTICUERPOS (IgM)					
	CMV		TOXOPLASMA		HEPATITIS A	
	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)
DESNUTRIDOS	7/31	(22)	4/7	(57,1)	0/8	0
CONTROL (EUTRÓFICOS)	1/12	(8,3)	0/1	0	0/5	0

N° representa la relación entre el número de casos IgM positivos y el número total de casos IgG positivos

FIGURA N° 2
NÚMERO DE CASOS IgM POSITIVOS EN UNA POBLACIÓN DE DESNUTRIDOS
GRAVES CON ANTICUERPOS IgG PARA CITOMEGALOVIRUS (CMV),
TOXOPLASMA GONDII Y HEPATITIS A
MARACAIBO 1995-1997

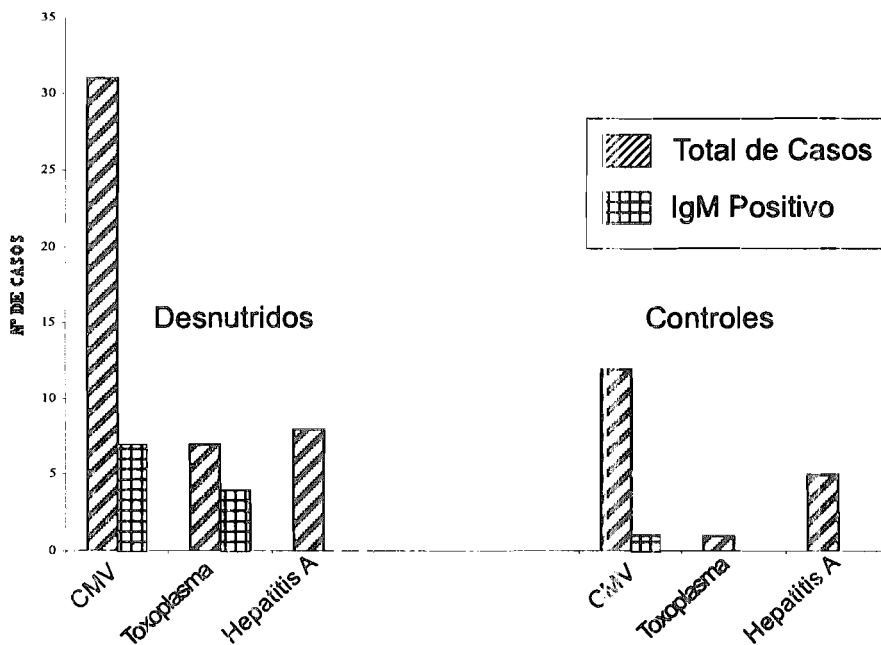


TABLA N° 3
FRECUENCIA DE INFECCIÓN RECIENTE (ANTICUERPOS IgM POSITIVOS)
PARA CITOMEGALOVIRUS (CMV) Y TOXOPLASMA GONDII EN UNA POBLACIÓN DE
DESNUTRIDOS DE ACUERDO AL GRUPO ETÁREO
MARACAIBO 1995-1997

GRUPO ETAREO	ANTICUERPOS (IgM)					
	CMV		CONTRÓLES		TOXOPLASMA	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
6-11 MESES	3/7	(42,8)	1/3	(33,4)	1/4	(25)
12-24 MESES	4/7	(57,2)	2/3	(66,6)	3/4	(75)

Nº representa el número de casos IgM positivos para cada grupo etáreo en relación al número total de casos IgG positivos

FIGURA N° 2
INVESTIGACIÓN DE ANTICUERPOS IgG CONTRA CITOMEGALOVIRUS (CMV),
TOXOPLASMA GONDII Y VIRUS DE HEPATITIS A Y B EN UNA POBLACIÓN DE
DESNUTRIDOS GRAVES DISTRIBUIDOS DE ACUERDO AL GRUPO ETÁREO.
MARACAIBO 1995-1997

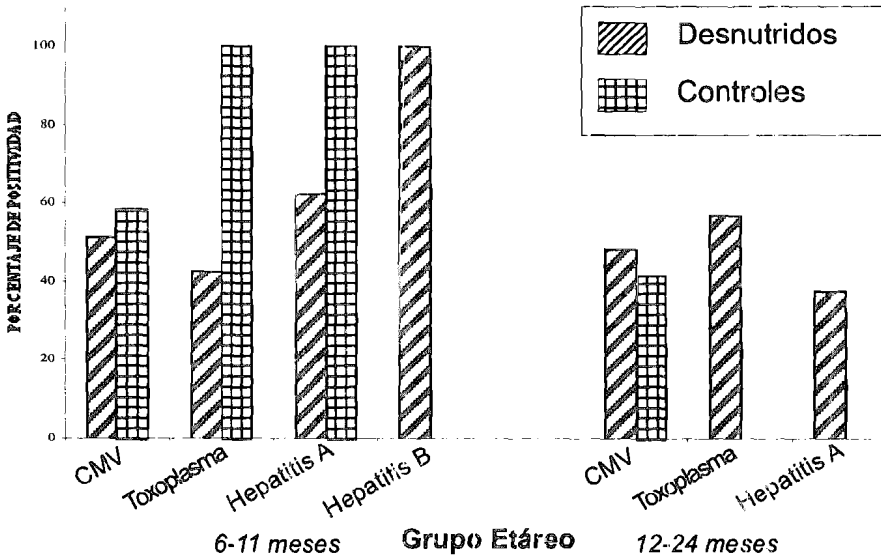
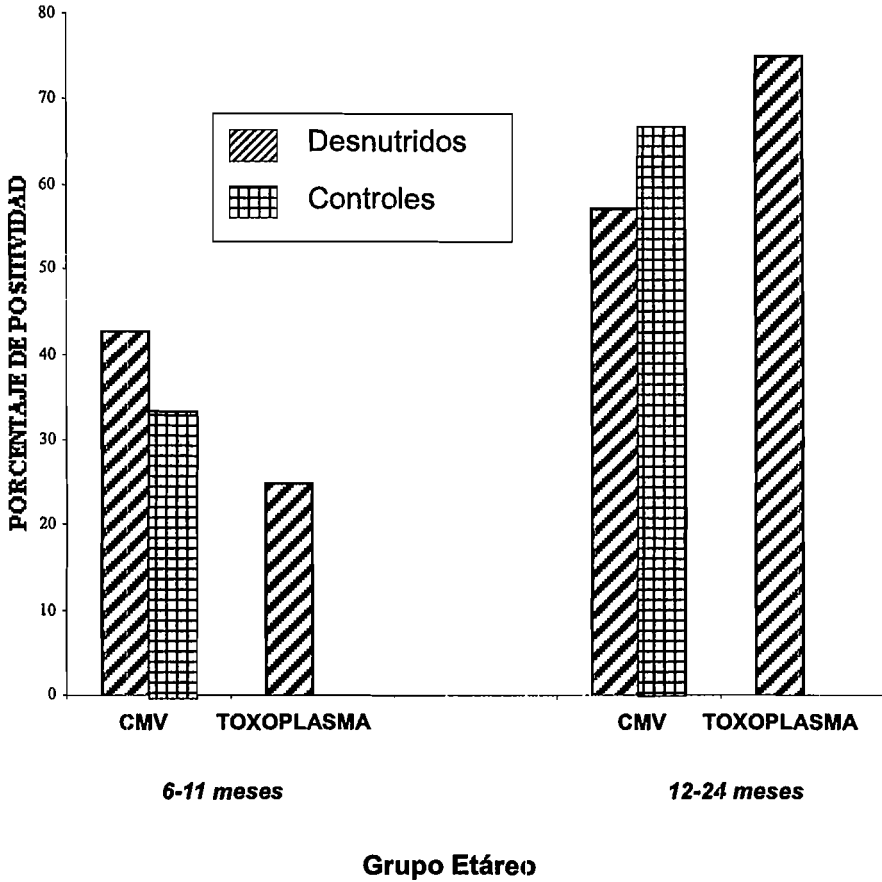


FIGURA N° 4
PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DE INFECCIÓN RECIENTE PARA
CITOMEGALOVIRUS (CMV) Y TOXOPLASMA GONDII EN DESNUTRIDOS
GRAVES DE ACUERDO AL GRUPO ETÁREO
MARACAIBO 1995-1997



DISCUSIÓN

No sólo la malnutrición y sus efectos negativos sobre el sistema inmunitario determinan una alta tasa de morbimortalidad en el desnutrido, sino que también las malas condiciones higiénicas, el hacinamiento, la mala disposición de excretas y la ausencia de agua potable en algunas regiones del mundo son factores agravantes que condicionan un incremento de las enfermedades infecciosas en estos pacientes.

El efecto sinérgico entre malnutrición e infección ha sido reportado por Puffer y Serrano al demostrar que el 60.9% de las muertes producidas por enfermedades infecciosas están asociadas a la desnutrición, esto comparado con el 32.7% de las muertes producidas por otras causas.³³ Los reportes más recientes hechos por la Unicef en 1997 involucran a las enfermedades infecciosas en el 43% de las muertes ocurridas en los niños por debajo de los 5 años de edad en los países en desarrollo comparados con tan sólo el 1.2% de estas mismas enfermedades en los países desarrollados.³⁴

Son numerosas las enfermedades infecciosas a las que comúnmente se expone la población pediátrica en general como son las infecciones del tracto respiratorio superior (bronquitis, neumonía) o del tracto digestivo (diarrea), la meningitis y la sepsis entre las más frecuentes. Otros cuadros clínicos menos frecuentes pero no por ello menos importantes dentro de la patología pediátrica y que cursan generalmente de manera asintomática son la Hepatitis viral, la Toxoplasmosis y la infección por *Citomegalovirus*.^{22, 26, 27, 28}

Nada se conoce sin embargo sobre la seroprevalencia de anticuerpos para estas enfermedades en el paciente desnutrido y las referencias encontradas al respecto durante la edad pediátrica han sido realizadas casi en su totalidad en los grupos etáreos mayores de dos años por lo cual se hace difícil comparar nuestros resultados con los de otros investigadores. No obstante el análisis por separado de cada uno de estos resultados permitió hacer las siguientes consideraciones:

Citomegalovirus

En lo que respecta al CMV la seroprevalencia para el paciente desnutrido fue del 48.4% y para el grupo control de 34.2%. En los estudios de seroprevalencia realizados en diferentes regiones del mundo en la población pediátrica se reporta que para Finlandia,³⁵ India,³⁶ y Guatemala³⁷ el porcentaje de seropositividad es del 40%, porcentaje superior al encontrado en el grupo de niños control (34.2%). En otras regiones del mundo la seroprevalencia es menor. Así para la población pediátrica española es del 22%³⁸ similar a la de los niños suecos³⁹ mientras que en los niños australianos es del 17%.⁴⁰ Estos resultados contrastan con los encontrados en el grupo control de esta investigación y más aún en el grupo de desnutridos donde la seroprevalencia fue del 48.4%. Tales resultados nos llevan a pensar que existe en el

desnutrido una mayor predisposición a sufrir infecciones por el CMV, lo cual podría explicarse parcialmente por su estado de inmunodeficiencia transitoria (particularmente de la inmunidad celular) que presentan estos pacientes. Al efecto ha sido reportado que en los pacientes con este déficit inmunitario la morbilidad por CMV se encuentra aumentada y que un gran número, muchos de los pacientes infectados por este virus presentan gastroenteritis y neumonía como una complicación frecuente.

Aparte de lo anterior, pudiera pensarse también que existe en el desnutrido una mayor predisposición a la infección por el CMV dada las precarias condiciones socioeconómicas y el hacinamiento en que viven estos pacientes, factores determinantes para que haya una mayor excreción viral por las personas adultas que conviven con él y donde la excreción viral materna es de particular importancia. El contacto íntimo permanente especialmente con la madre, parece jugar un papel primordial en la adquisición temprana de la infección por el CMV. Pass y col.⁴¹ han reportado que los niños que son confinados a cunas durante el primer año de la vida son más difíciles de adquirir la infección por CMV que aquéllos que asisten a guarderías o que los niños que ya gatean o caminan; sin embargo tales reportes son controversiales ya que otros autores señalan que el porcentaje de seroconversión de los niños que permanecen en el hogar son similares al de los niños que asisten a guarderías especialmente en las familias más pobres,⁴² y otros autores han reportado una mayor seroprevalencia de anticuerpos en los niños que asisten a guarderías. Lo interesante de este hecho es que estos niños son capaces de transmitir el virus a la madre y que la excreción viral por parte de ellos es prolongada.

La edad de adquisición de la infección por el CMV es también el reflejo de la exposición temprana al virus. Combinando estudios serológicos con la investigación del virus en la orina se ha demostrado que aproximadamente del 10 al 15 % de los niños son infectados tempranamente durante el primer año de la vida y entre el 20 y el 80 % ya tienen anticuerpos para los tres años de edad dependiendo esto entre otros de factores tales como si el niño nace de una madre seronegativa o de una madre seropositiva, ya que en esta última situación según Peckman y col.⁴³ existe más riesgo de infectarse (33%) que si se nace de una madre seronegativa. En el presente estudio se encontró una aparente infección temprana antes de los 2 años de edad en el 48.4% de los desnutridos y en el 34.2% de los eutróficos. Sin embargo, si consideramos la edad de estos pacientes, la presencia de estos anticuerpos no necesariamente indican infección reciente por lo que debe plantearse la posibilidad de que los mismos sean el resultado de una infección congénita o de una infección adquirida, la cual puede suceder durante el período neonatal o en los primeros meses de vida. Esta interrogante pudo ser despejada al determinar los anticuerpos IgM específicos ya que en los casos de una infección congénita éstos no persisten más allá del sexto mes de la vida y en el caso de una infección adquirida éstos estarán presentes durante seis a ocho meses después de la infección. Considerando estos

conceptos pudo descartarse la infección congénita en nuestros pacientes ya que los que presentaron una prueba IgM positiva fueron mayores de ocho meses de vida, demostrando por lo tanto una infección adquirida en el 22% de los desnutridos^{7,31} y en el 8.3% de los eutróficos^{1,12} demostrándose nuevamente una mayor predisposición del desnutrido a la infección reciente (Tabla N^o 2). Pudo demostrarse igualmente que antes del año de edad hubo infección reciente en el 42.8% de los desnutridos y entre los 12 y 24 meses en el 57.2%, porcentajes estos elevados de acuerdo a los estimados por Pass y col.⁴¹ y Peckman y col.⁴³

Virus de Hepatitis A

Los resultados relacionados con el virus de la Hepatitis A mostraron que la seroprevalencia para este virus en nuestro estudio fue similar en los dos grupos estudiados, desnutridos (26.6%) y eutróficos o controles (25.0%), esto contrasta con los resultados para el CMV y tal vez pueda estar determinado por las características epidemiológicas particulares de la adquisición por este virus.

Varios trabajos han sido realizados en diferentes regiones del mundo con la finalidad de estudiar la seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis A pero todos han sido hechos al igual que para CMV en grupos etéreos mayores de los dos años encontrándose que existe una gran variación de los resultados desde un 2% hasta casi un 100%. Así en los niños del Brasil se ha reportado una seroprevalencia mayor del 90%⁴⁴ comparable a la de los niños mejicanos,⁴⁵ mientras que en los niños norteamericanos la seroprevalencia está entre un 2% y un 17%.⁴⁶ En la población pediátrica española se reportan resultados del 63% en los niños gitanos, 46% en niños de orfanatorio y 23% en niños de familias clase media alta.⁴⁷ Los estudios hechos en niños de Thailandia muestran que a partir de los dos años de edad la seroprevalencia es ya del 20%,⁴⁸ hallazgos éstos similares a los de la presente investigación y que se correlaciona también con los reportados en un trabajo realizado por Valbuena, A. y col. en la ciudad de Maracaibo, Venezuela donde la seroprevalencia para este grupo etéreo estuvo entre el 25% y 31%.⁴⁹

La interrogante que nuevamente se planteó en los niños seropositivos fue si esto era debido a anticuerpos maternos transferidos pasivamente vía placentaria, los cuales pueden permanecer en el niño hasta los diez meses de vida, o simplemente tratarse de una infección recientemente adquirida. Ésta no se demostró en ninguno de los casos de los dos grupos estudiados, ya que todos fueron anticuerpos IgM negativos, y esto parece reforzar el concepto de que los anticuerpos maternos pueden al menos parcialmente proteger de la infección por el virus de la Hepatitis A por lo menos durante los doce meses de vida, ya que en los niños con anticuerpos del grupo etéreo de 12 a 24 meses, la edad mayor en el grupo fue de 13 meses, resultados éstos similares a los reportados en la ciudad de Maracaibo.⁴⁹

Virus de Hepatitis B

En relación con el virus de la Hepatitis B, del total de los dos grupos estudiados, sólo un caso de los desnutridos se encontró positivo con infección reciente (2.8%) ya que presentó anticuerpos anticore IgM positivo. Los escasos trabajos aparecidos en la literatura sobre la seroprevalencia para el virus de Hepatitis B en el niño han sido realizados en grupos mayores de dos años reportándose seroprevalencias tan elevadas como del 60%. Fue interesante el hallazgo del único trabajo realizado en niños desnutridos nigerianos entre 1 y 3 años de edad donde se encontró que el 26% de ellos tenían anticuerpos para el virus de Hepatitis B vs. El 20% de los niños eutróficos.⁵⁰ Estos resultados contrastan enormemente con los nuestros y esto puede guardar estrecha relación con la epidemiología de la enfermedad la cual constituye un problema de salud pública en los países africanos

Toxoplasmosis

Por último en lo que respecta a la Toxoplasmosis, la investigación de anticuerpos mostró un 10.9% de seroprevalencia para el grupo de niños desnutridos en comparación con el 2.8% de los niños eutróficos (Tabla N° 1).

La infección producida por el *Toxoplasma gondii* es de distribución universal y los porcentajes de seroprevalencia al igual que para el virus de la Hepatitis y el Citomegalovirus varía de una región a otra. Numerosos estudios han sido hechos a nivel mundial para determinar la seroprevalencia de la Toxoplasmosis en la población adulta especialmente en la mujer embarazada por la posibilidad de transmisión de la enfermedad al feto, reportándose cifras que van desde el 5% en los indios navajos americanos hasta un 87% en Francia.⁵¹ En Venezuela para un total de 14 estados la seroprevalencia encontrada fue de un 54%⁵² y para los habitantes de la ciudad de Maracaibo entre un 53% y un 61.5%.⁵³

Los trabajos realizados en la población pediátrica muestran que la seroprevalencia guarda relación directa con la del adulto. Tales trabajos nuevamente han sido realizados en grupos etéreos de más de dos años y en ellos se muestra que la seroprevalencia puede ir desde un 0% en los indios navajos hasta un 33% en los niños de París y un 40% en los niños del Salvador.⁵⁴ Trabajos más recientes realizados en poblaciones rurales de Israel han mostrado que los niños judíos que viven en Kibbutz no llegan a desarrollar anticuerpos sino a partir de los 10 años de edad en contraste con los otros niños que viven en villas donde en 20.5% de ellos ya muestran anticuerpos para esta edad.⁵⁵ Resultados similares han sido encontrados en África Central en niños de Ruanda donde el 12% ya tienen anticuerpos desde los 14 años de edad.⁵⁶ En los niños irlandeses de más de 4 años la seroprevalencia está entre 10% y 16%.⁵⁷

En Venezuela el Dr. Serrano reporta para niños del estado Zulia una seroprevalencia del 0% en el grupo etáreo de 6 a 23 meses y del 3.3% para el grupo de 2 a 4 años. Este porcentaje es similar a nuestro grupo de niños eutróficos con 2.8% pero muy inferior al grupo de desnutridos con un 10.9%. La mayor seroprevalencia en el grupo de desnutridos parece apuntar nuevamente a una mayor susceptibilidad a infectarse por *Toxoplasma gondii* y si consideramos que la inmunidad celular en ellos se encuentra deprimida y que ésta juega un papel importante para controlar la diseminación del protozoo, es factible que en estos pacientes puedan presentarse en cualquier momento manifestaciones clínicas de una retinocoroiditis o complicaciones más graves como una meningoencefalitis o un cuadro neumónico. Por otra parte, dadas las condiciones de hacinamiento y la presencia de animales domésticos como los gatos en la vivienda, de estos desnutridos determinan el mayor contacto con las formas infectantes del protozoo: los ooquistes, los cuales se encuentran en la tierra contaminada con heces de gatos. Las mismas consideraciones sobre si los anticuerpos encontrados son el resultado de una transferencia placentaria de anticuerpos de una infección congénita o adquirida debe hacerse también en este caso. La investigación de anticuerpos IgM pudo demostrar infección reciente sólo en el grupo de los desnutridos (57.1%), y de ellos el mayor porcentaje (75%) correspondió de 12 a 24 meses (Tabla N° 3).

Los resultados encontrados en la presente investigación nos permiten concluir que la desnutrición parece favorecer las infecciones producidas por el *Citomegalovirus* y el *Toxoplasma gondii*, mas no las infecciones producidas por los virus de la Hepatitis A y B. Factores relacionados con la epidemiología de estas enfermedades pueden contribuir también a esta alta prevalencia de anticuerpos que presenta el desnutrido en comparación con el grupo control de niños eutróficos.

Es interesante señalar que el niño que se infecta por CMV es fuente de infección en el hogar y si la madre es seronegativa puede producirse en ella una infección primaria, hecho importante si se trata de una embarazada, riesgo que en este grupo poblacional de la ciudad de Maracaibo es del 56.3%.⁵⁹ Por otro lado estos niños desnutridos infectados por CMV pueden presentar una complicación clínica de la infección por el virus tal como un cuadro de neumonía o diarrea.

Para la infección por *Toxoplasma gondii* es importante reconocer que aun cuando el desnutrido no representa una fuente de infección para los demás ésta puede también complicarse en algún momento como un cuadro de meningoencefalitis o neumonía o bajo una forma silente como una coriorretinitis.

Los resultados de este trabajo nos llevan a sugerir que la investigación serológica sobre *Citomegalovirus* y *Toxoplasma gondii* debe realizarse en el paciente desnutrido lo cual serviría de prueba inicial o de base cuando estos pacientes presenten algún cuadro clínico como neumonía, gastroenteritis o meningoencefalitis y cuya etiología no haya quedado esclarecida por los exámenes convencionales realizados. El resultado

de estos exámenes, sobre todo la investigación de anticuerpos IgM, podrá orientar si existe para ese momento una infección activa o reciente por CMV o *Toxoplasma gondii*; y por consiguiente permitirá orientar la conducta terapéutica apropiada. Por otra parte es recomendable cuando se trate de un paciente con anticuerpos para *Toxoplasma gondii* realizar un fondo de ojo para descartar un daño ocular.

Por último se sugiere que la presente investigación sea ampliada para estudiar un rango mayor de edades en el niño desnutrido a fin de determinar si existen variaciones de seroprevalencia con la edad.

REFERENCIAS

- 1.- SCRIMSHAW NS, TAYLOR CE, GORDON JE: Interactions of nutrition and infections. Geneva World Health Organization 1968.
- 2.- SUSKIND D, MURTHY K, SUSKIND R: The malnourished child an overview. In the Malnourished Child. Nestle Nutrition Work shop Series. Vol. 19 p.p. 1-22, 1990.
- 3.- CHANDRA RK: Interactions of Nutrition, Infection and Immune Response. Immunocompetence In Nutritional Deficiency. Methodological consideration and Intervention Strategies. Act Paed Sc 4. 179:68:137-144, 1979.
- 4.- NOHR C, TCHERVENKOW J, MEAKINS J, CHRISTOUN: Malnutrition and humoral immunity long-term protein deprivation. J Surg Res. 40:432-437, 1989.
- 5.- KASTZ M, STIEHM R: Host Defense In Malnutrition. Pediatrics. 59(4): 490-495, 1977.
- 6.- SIRISINHA S, SUSKIND R, EDELMAN R, ASVAPAKA CH, OLSON R: Secretory and serum IgA in children with protein calorie malnutrition. Pediatrics 55(2): 165-170, 1975.
- 7.- CHANDRA R: Serum complement and Immunoconglutinin in malnutrition. Arch Dis Chil. 50: 225-229, 1975.
- 8.- AMESTY DE VA, VILLARROEL M, DIEZ EP, DÍAZ S, GRANADOS A, MONTIEL M, SALAS D, RIVERO M: Aspectos inmunológicos del desnutrido: I El desnutrido en recuperación nutricional. Inv Clin. 37(2) 95-111, 1996.
- 9.- ZENG B, CHIAN Y, HENG S, WU K, HOU M, GONG-G: Change of T lymphocyte subset in peripheral blood of children with malnutrition and zinc deficiency. Hwa-Hsi, Kota Hsuehpao. 22(3) 337-339, 1991.
- 10.- RUSKIN J, REMINGTON IS, Toxoplasmosis in the compromised host. Ann. Intern Med 84: 193-199, 1976.
- 11.- HANSHAW J: Cytomegalovirus Infections. Ped In Rev. 8: 245-251, 1981.
- 12.- GEHRM R: Human cytomegalovirus. Biology and clinical perspective Advance in pediatrics. 38: 203-232, 1991.
- 13.- PREECE P, PEARL K, PECKMAM C: Congenital cytomegalovirus infection. Arch Dis Child. 59: 1120-1126, 1984.
- 14.- HAYES K, DANKS D, GIBAS H, JACK I: Cytomegalovirus in human milk. N. Engl J Med. 287: 177-179, 1972.
- 15.- REYNOLDS D, STAGWO S, HOSTY T, TILLER M, ALFORD C: Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. N Engl J Med. 290: 291-296, 1974.
- 16.- GRANSTROM M, LEINIKKIP P, SANTAVUORI P, PETTAY O: Perinatal cytomegalovirus infection in man. Arch Dis Child. 52: 354-359, 1977.
- 17.- TABEL L, FRANK A, YOW M, BAGLOY A: Acquisition of cytomegaloviral-infections: logical study. J Infect Dis. 151: 948-952, 1985.

- 18.- ADLER S: Molecular epidemiology of cytomegalovirus viral transmission among children attending a day care center. *J Ped.* 112: 366-372, 1988.
- 19.- FRANCIS D, MAYNARD J: The transmission and out core of Hepatitis A, B and non A, non B: A review. *Epidemiol Rev.* 1: 18-20, 1979.
- 20.- GANDI B, JOSH Y, TANDON B: Prevalence of virus and exposure to viral Hepatitis A to Indians. *Lancet* 2: 374-380, 1981.
- 21.- KRUGMAN S: Viral Hepatitis update. *Ped Rev.* 7: 3-8, 1985.
- 22.- DEINHART F, GUST D: Hepatitis. *Foro Mundial de la Salud* 4: 155-162, 1983.
- 23.- OKADA K, KAMIYAMA F, INOMATA M: E antigen and anti C serum of asymptomatic carrier mother as indicators of positive and negative transmission of Hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med.* 294: 746-750, 1976.
- 24.- SNYDMAN D: Hepatitis in pregnancy. *N Engl J Med.* 313: 198-1401, 1985.
- 25.- TONGM: Studies on the maternal-infant transmission of the viruses with cause acute Hepatitis. *Gastroent.* 80: 999-1004, 1981.
- 26.- ROBINSON WS, LUTWICK L: The virus of Hepatitis type B. *N Engl J Med.* 295: 1168-1172, 1976.
- 27.- FRENKEL J: Toxoplasmosis. *Cli Ped N.A.* 4: 953-968, 1985.
- 28.- WILSON CH, REMINGTON J: Toxoplasmosis in Feigin R, Cherry J (ed) *Tratado de infecciones en Pediatría Interamericana/Mc Graw Hill* 1995, p.p. 2273-2286.
- 29.- REMINGTON J, MCLEOD R, DESMONT G: Toxoplasmosis in Remington JS, Klein JO (eds) *Philadelphia. Pa WB Saunders* 1995 p.p. 140-267.
- 30.- DESMONT G, COUVREUR J: Toxoplasmosis in Pregnancy and Its transmission to the fetus. *Bull M.Y. Acad Med* 2: 146-159, 1974.
- 31.- EICHENWALD HF: Congenital Toxoplasmosis: a study of 150 cases. *Am J Dis Child.* 94: 411-412, 1957.
- 32.- VIAL P, TORRES J, STAGNO S, GONZÁLEZ F, DONOSO E, ALFOR DCH, HIRSCH T, RODRÍGUEZ C: Estudio serológico para Citomegalovirus, virus del Herpes Simple, de la Rubeola, Hepatitis B y Toxoplasmosis gondii en dos poblaciones gestantes en Santiago de Chile. *Bol Of Sanit Panam.* 99: 528-536, 1985.
- 33.- PUFFER R, SERRANO C: Nutritional deficiency and mortality in childhood. *Bol Ofic Sanit Pan.* 75: 1-30, 1973.
- 34.- WHO. *The State of World Health.* 21-23, 1997.
- 35.- CARLSTROM G, JALLING B: CMV infection to different groups of paediatrics patients. *Acta Pediatr. Scand.* 18: 303-309, 1970.
- 36.- MUKUDAN P, JADHAV M, JACOBS J: Prevalence of cytomegalovirus antibody in young children tu vellore Indian. *J Med Rev.* 65: 589-597, 1977.

- 37.- CRUZ J, MATA L, URRUTIA J: Citomegaloviruria durante el primer año de vida: Estudio prospectivo en una población indígena de Guatemala. Bol. of Sanit Panam. 83: 218-222, 1977.
- 38.- ARTIEDA P, COOR M, ORTEGA M, GONZÁLEZ S, GIMÉNEZ M: Citomegalovirus: Prevalencia de anticuerpos en un grupo control. Rev. Clini. Esp. 179: 18-25, 1986.
- 39.- AHLFORS K: IgG antibodies to cytomegalovirus in a normal urban swedish population. Scand J Infect Dis. 16: 335-337, 1984.
- 40.- YACK I, AULIFFE K: Seroepidemiological study of cytomegalovirus infections in newborn children and some adults. Med J of Aust. 10: 206-209, 1968.
- 41.- PASS RF, HUTTO C, RICKS R, CLOUD G: Increased rate of cytomegalovirus infection among parents and children attending day care centers. N Engl J Med. 314: 1414-1418, 1986.
- 42.- PASS RF, HUTTO S, REYNOLDS D: Increased frequency of cytomegalovirus infections in children in group day care. Pediatrics. 74: 121-126, 1984.
- 43.- PECKHAM C, JOHNSON C; ADES A, PEARL K, CHIN K: Early acquisition of cytomegalovirus infection. Arch Dis Child. 62: 780-785, 1987.
- 44.- PANNUTI C, MENDOCA J, CARVALHO M, OSELKA G, NETO A: Hepatitis A antibodies in two socioeconomically distinct populations of Sao Paulo, Brasil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 27: 162-164, 1985.
- 45.- ZACARIAS J, RAKELA J, MACHO L, MOSLEY C: Estudio de anticuerpos de Hepatitis en niños. Bol Hosp Inf Mex. 36: 571-576, 1979.
- 46.- WILLIAMS R: Prevalence of Hepatitis A virus antibody in Navajo School children. A. J. P. H. 76: 282-283, 1986.
- 47.- MORALES J, HUBER L, ALVÁEZ G, DIEZ J, GONZÁLEZ A: A seroepidemiologic study of Hepatitis A in Spanish children: Relationship of prevalence to age and socio-environmental factors. Infection. 20: 194-196, 1992.
- 48.- BURKE D, SNITBHAN R, JOHNSON D, SCOTT R: Age specific prevalence of Hepatitis A virus antibody in Thailand. Am. J. Epidemiol. 113: 245-249, 1981.
- 49.- AMESTY VA, GONZÁLEZ PY, RIVERO M: Estudio seroepidemiológico para virus de Hepatitis A en niños de Maracaibo, Venezuela. Invest Clin. 30: 215-228, 1989.
- 50.- AKENAMI F, KOSKINIEMI M, EKANEM E, BOLARIN D, VAHERIA: Seroprevalence and coprovalence of HIR and HbsAg in Nigerian children with/without protein energy malnutrition. Acta trop. 64: 167-74, 1997.
- 51.- BISHARA F, SEVER J: What do we know about toxoplasmosis? Contemporary OB/Gyn. 41: 41-69, 1996.
- 52.- BONFANTE GARRIDO R, ÁLVAREZ N, ANZOLA N, CRESPO L, BORFANTE CABARCAS R, PEÑALOZA S: Toxoplasmosis en pacientes de 14 estados de Venezuela. Bol of Sanit Panam. 96: 502-509, 1984.
- 53.- VALBUENA O: Toxoplasmosis en la mujer embarazada. Su importancia en Perinatología. Rev Fac Med. 13-16: 1-32, 1981-1987.

- 54.- REMINGTON J, DESMONT G: Toxoplasmosis In Remington JS and Klein J (eds) Infections disease of the fetus and the new born. Philadelphia W.B. Saunders 1983, p.p. 143-263.
- 55.- RAZ R, NISHRI Z, MATOS A, SARTANI G, HADAD N, REICHMAN N, MIRON D, FLATAN E: Seroprevalence of antibodies against *Toxoplasma gondii* among two rural populations in Northern Israel. *Isr J Med Sci.* 29: 636-639, 1993.
- 56.- GASCON J, TORRES M, SOLOEVILAM, MERIOS A: Seroepidemiology of Toxoplasmosis in 2 communities of Rwanda (Central Africa). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 31: 399-402, 1989.
- 57.- TAYLOR M, LENNON B, HOLLAND C, CAFFER-KEY M: Community study of *Toxoplasma* antibodies in urban and rural school children aged 4 to 18 years. *Arch Dis Child.* 77: 406-409, 1997.
- 58.- SERRANO H: Estudios sobre la incidencia de anticuerpos séricos por toxoplasmosis en la población de Maracaibo y un pueblo rural del estado Zulia y comparación de tres métodos serológicos distintos. *Kamera,* 5: 75-101, 1974.
- 59.- BLITZ DORFMAN L, VALBUENA A, TORRES M, VALBUENA O, SÁNCHEZ I: Incidencia de infección congénita. Determinación de anticuerpos anticitomegalovirus en recién nacidos sanos. *Rev Fac Med.* 1-4: 161-179, 1986.