

# Artículos Originales

## ESTUDIO SEROEPIDEMIOLÓGICO DE CITOMEGALOVIRUS Y FACTORES ASOCIADOS EN MUJERES QUE LABORAN EN JARDINES DE INFANCIA

Javier García, Percy Bellido

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la seroprevalencia de citomegalovirus en las mujeres en edad fértil que trabajan en jardines de infancia de Lima Metropolitana, identificar aquellas susceptibles de adquirir una infección primaria (seronegativas) y los factores asociados a la seroprevalencia de citomegalovirus en este grupo de riesgo. **DISEÑO:** Se incluyó un total de nueve jardines infantiles que cumplieron los criterios de elegibilidad, con un total de 79 mujeres en edad fértil. La información fue recabada en cuestionarios. A todas las mujeres incluidas se les realizó el ensayo AxSYM CMV IgG para detectar anticuerpos IgG contra citomegalovirus. La información recolectada fue procesada mediante análisis de frecuencias y para determinar la asociación se calculó el coeficiente de contingencia (C) y la prueba de chi cuadrado para su significancia. **RESULTADOS:** La seroprevalencia (seropositividad) encontrada fue 72,1%, lo que determina un porcentaje de susceptibilidad de 27,8% (22 sujetos). La seropositividad se asoció en forma moderada y estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ) con la condición socioeconómica baja y el cambio de pañales en tres o más veces a la semana. Se encontró una asociación muy débil, pero no significativa, entre la seropositividad y el trabajar en jardines de infancia por más de dos años. **CONCLUSIÓN:** En la población estudiada existe una elevada tasa de seropositividad a citomegalovirus, asociada con la condición socioeconómica y el cambio de pañales.

**Palabras clave:** Citomegalovirus, jardines de infancia, seroprevalencia.

Ginecol Obstet (Perú) 2000; 46: 11-16.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** To determine cytomegalovirus seroprevalence in women in fertile age who work in Lima kindergartens, and those susceptible to acquire primary infection (seronegative) and factors associated to cytomegalovirus seroprevalence in this risk group. **DESIGN:** Nine kindergartens were eligible with 79 women at fertile age. Information was obtained by questionnaires. All women had AxSYM CMV IgG to detect IgG cytomegalovirus antibodies. Information was processed by frequency analysis, contingency coefficient determined the association and Chi square test observed significance. **RESULTS:** Seroprevalence (seropositivity) was 72,1% and susceptibility 27,8% (22 subjects). Seropositivity was associated ( $P < 0,05$ ) to low socioeconomic condition and diaper change 3 or more times per week. **CONCLUSION:** In the cohort studied there was a high seropositivity to cytomegalovirus associated to low socioeconomic condition and diaper change.

**Key words:** Cytomegalovirus, kindergartens, seroprevalence.

Ginecol Obstet (Perú) 2000; 46: 11-16.

### INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus es la causa más frecuente de infección transmitida al feto<sup>1-6</sup>, siendo la causa infecciosa más importante de retardo mental y sordera congénita en los Estados Unidos<sup>1,3,5</sup>.

En muchos países, el citomegalovirus se adquiere durante la infancia<sup>3</sup>, siendo las guarderías el origen usual de la infección<sup>6</sup>. Estudios han demostrado que el virus es excretado en la orina y saliva del 50% de los niños preescolares que son cuidados en jardines de infancia<sup>7</sup>. Estos niños frecuen-



temente transmiten la infección a sus madres y al personal encargado de su cuidado en las guarderías, quienes tienen un riesgo incrementado entre 5 y 25 veces para adquirir infección por citomegalovirus, en comparación con mujeres que no tienen contacto con niños<sup>7-9</sup> o mujeres de otros grupos ocupacionales<sup>7</sup>.

Esto convierte a las mujeres en edad fértil que trabajan cuidando niños en un grupo de riesgo alto para adquirir infección por citomegalovirus, y su descendencia, en el caso que desarrollasen la infección durante el embarazo, podría sufrir una infección congénita por citomegalovirus<sup>10</sup>. Hasta el momento, aunque algunos autores piensan que puede ser útil, la serología materna para citomegalovirus no se realiza en todas las embarazadas en forma rutinaria, porque el riesgo de infección en un embarazo normal es muy bajo<sup>1</sup>. Aparte, el conocimiento actual no permite predecir en forma precisa las posibles secuelas de una primoinfección y el conocimiento del estado inmune durante la concepción no tiene repercusión terapéutica<sup>6</sup>. Lo contrario ocurre en el caso de los empleados que trabajan en lugares de riesgo elevado, como instituciones de enfermos mentales, unidades de cuidado intensivos neonatales, unidades de diálisis y guarderías, en quienes, la única medida preventiva disponible es investigar el estado inmunitario frente a citomegalovirus<sup>3</sup>.

En nuestro medio, probablemente la infección por citomegalovirus se encuentre infravalorada, esto debido principalmente al comportamiento clínico del virus, ya que alrededor de 85 a 90% de los fetos afectados resultan asintomáticos al nacimiento<sup>1,6,11</sup>. Por otro lado, el diagnóstico no se puede hacer puramente en bases clínicas y el costo de los análisis de laboratorio es un obstáculo. Por estos motivos es necesario hacer uso racional de los recursos, estudiando poblaciones con riesgo elevado para infección por citomegalovirus, como la constituida por las mujeres encargadas del cuidado de niños menores de cinco años en las guarderías, y así identificar a quienes son susceptibles de adquirir la infección primaria, es decir, aquellas que no tienen anticuerpos protectores (seronegativos).

El conocer el estado serológico y los factores asociados a la seropositividad nos permite diseñar políticas de intervención, con el objetivo de redu-

cir la incidencia de infección congénita por citomegalovirus. Debido a la no disponibilidad de una vacuna, nuestros esfuerzos deben ir dirigidos a informar a quienes no sean inmunes (seronegativos) del riesgo que tienen de adquirir la infección por citomegalovirus y de los efectos de la infección sobre el embarazo, de manera de aplicar medidas preventivas de tipo higiénicas o inclusive considerar un cambio de ocupación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio de tipo transversal y analítico participaron nueve jardines de infancia localizados en el área de Lima Metropolitana, donde se estudió un total de 79 mujeres que cumplían con los criterios de elegibilidad citados a continuación:

**Criterios de inclusión:** Mujeres en edad fértil, que trabajaban más de cuatro semanas y un promedio de 10 horas semanales en jardines de infancia con acreditación sanitaria, y que aceptaron participar en el estudio.

**Criterios de exclusión:** Jardines de infancia que a la vez actuaban como centros de educación primaria o jardines de infancia donde se atendía menos de cuatro infantes. Asimismo, mujeres con antecedentes patológicos de infección por citomegalovirus, mujeres con algún hijo con déficit en el desarrollo o malformación congénita, mujeres con bloqueo tubárico bilateral, con más de una pareja sexual o que hubieron recibido transfusión de sangre o sus productos.

A las trabajadoras que cumplieron con los criterios de elegibilidad, se les aplicó un cuestionario para recoger información orientada a cumplir con los objetivos propuestos, donde para la determinación de la condición socioeconómica se utilizó el puntaje del Ministerio de Salud. También se aplicó un cuestionario a los directores de los jardines con la finalidad de determinar las características necesarias de dichos centros para su ingreso al estudio.

A las mujeres estudiadas se les extrajo una muestra de sangre (3 mL), que fue recogida en tubo estéril sin anticoagulante y mantenida a una temperatura de 4°C, siendo enviada en el plazo de 12 horas al laboratorio de inmunología de MEDLAB



Cantella-Colichón, donde los sueros fueron refrigerados a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta completar el marco muestral. Posteriormente, en ellos se realizó el ensayo AxSYM CMV IgG (Abbott), método semicuantitativo para determinación de anticuerpos IgG frente a citomegalovirus, por lo que los resultados deben ser considerados positivos o negativos para la presencia de anticuerpos contra citomegalovirus. La presencia de 15 ó más unidades de anticuerpos por mL (UA/mL) indica una exposición pasada o presente de citomegalovirus. Los niveles de anticuerpos por debajo de 15 UA/ML se les considera negativos para anticuerpos e IgG frente a citomegalovirus. El ensayo AxSYM CMV IgG se basa en tecnología de enzimoensayo de micropartículas (MEIA). La preparación y procesamiento de muestra así como la calibración y control de calidad se realiza en forma automática, utilizando el aparato AxSYM System (Abbott). Este método tiene una sensibilidad relativa de 99,5% y una especificidad relativa de 100%<sup>12</sup>.

La información recolectada fue procesada mediante análisis de frecuencias (absolutas y porcentuales). Para determinar la asociación se calculó el coeficiente de contingencia (C) y la prueba de chi cuadrado para su significancia. Se consideró como existencia de asociación de C entre 0,1 a 0,7 si la tabla de contingencia fue de 2 x 2 y en el caso de 2 x 3, de igual manera, por tener el mismo número de columnas.

## RESULTADOS

Se estudió nueve jardines infantiles en el área de Lima Metropolitana, con un número de mujeres laborando en ellos entre 4 y 36 (media 12 y mediana 10), de las que se incluyó para el estudio un total de 79. La media de horas de trabajo por semana fue 33,3 h/sem, con rangos entre 50 h/sem y 20 h/sem. El promedio de lavamanos por jardín fue 4,5, con una mediana de 5 lavamanos. Ninguno de los jardines estudiados realizaba cambio de pañales con guantes.

El promedio de niños por jardín fue de 50 niños, teniendo a su cargo 110 niños el jardín con más integrantes y sólo 8 aquel con menor número de niños. En la distribución de los niños por edades, aproximadamente tres de cuatro (73,5%) son preescolares, un 25,5% (115) es representado por lactantes, y sólo 4 (0,9%) recién nacidos.

**Tabla 1.** Características más frecuentes de la población estudiada

	N	%
• Lugar de nacimiento: Lima	60	75,9
• Condición socioeconómica alta	47	59,5
• Estado civil soltera	44	55,7
• Más de 4 personas en casa	40	50,6
• No niños menores de 5 años en casa	47	59,5
• Tiempo de trabajo en el jardín $\geq 2$ años	48	60,7
• 4 a 8 horas de trabajo/día	54	68,3
• Cambio de pañales $\geq 3$ /semana	44	55,7

La media de edad en la población de mujeres estudiadas fue de cerca de 28 años (27,8 años); encontrándose que la menor edad promedio por jardín fue 24,3 años y la mayor edad promedio por centro 30,4 años. La edad mínima general fue 18 años y la máxima 42 años.

Otras características frecuentes, así como factores de riesgo de la población estudiada, figuran en la Tabla 1.

Se encontró una seroprevalencia (seropositividad) del 72,1% (Tabla 2); por otro lado en la misma tabla observamos un porcentaje de seronegatividad, es decir, susceptibilidad a una primoinfección de 27,8% (22 sujetos de estudio).

En la Tabla 3 observamos la distribución de las características de riesgo estudiadas, tanto en las mujeres seropositivas como en las seronegativas, destacando en frecuencia con porcentajes iguales (50,6%) aquellas mujeres seropositivas y mayores de 25 años, las que laboran entre cuatro y ocho horas por día y quienes realizan más de tres cambios de pañales por semana. La presencia de niños menores de cinco años en el hogar fue la

**Tabla 2.** Estado serológico frente a citomegalovirus

	N	%
• Seropositividad	57	72,1
• Seronegatividad	22	27,8
Total	79	100,0



**Tabla 3.** Características de riesgo en la población estudiada según seropositividad y seronegatividad

	Seropositivo		Seronegativo	
	N	%	N	%
• Edad: Mayores de 25 años	40	50,6	16	20,2
• Estado civil, soltera	32	40,5	12	15,1
• Condición socioeconómica baja	27	34,1	0	0,0
• Tiempo de trabajo en jardín > 2 años	34	43,0	14	17,7
• 4 a 8 horas de trabajo/día	40	50,6	14	17,7
• Cambio de pañales $\geq$ 3 veces/semana	40	50,6	4	5,1
• Integrantes de la familia >4	28	35,4	12	15,2
• Presencia de niños < 5 años	24	30,4	8	10,1

característica de menor frecuencia en el grupo de seropositividad con respecto a la población total (30,4%). El total de las seronegativas (22 mujeres) eran de condición socioeconómica alta, representando un 27,8% de la población; por lo que en dicha tabla figuran con el 0%. Sólo 5,6% de la muestra era seronegativa y realizaba cambio de pañales más de tres veces por semana.

Cuando analizamos la asociación entre las variables de riesgo y el estado serológico, resumidas en la Tabla 4, encontramos que sólo la condición socioeconómica baja y el cambio de pañales más de tres veces por semana estarían asociados en forma estadísticamente significativa con la seropositividad ( $C=0,4$  y  $0,3$ , respectivamente) y ( $P<0,05$ ). El tiempo de trabajo en el jardín tuvo una asociación muy débil ( $C=0,1$ ) y no significativa estadísticamente ( $P>0,005$ ).

**Tabla 4.** Resumen de las asociaciones estudiadas

	C	Valor de asociación	Significancia estadística
• Edad	0,03	No hay	No
• Estado civil	0,07	No hay	No
• Condición socioeconómica	0,4	Moderada	Sí
• Tiempo de trabajo en jardín	0,1	Muy débil	No
• Cambio de pañales	0,3	Moderada	Sí
• N° de integrantes	0,03	No hay	No
• Presencia de niños de 5 años	0,05	No hay	No

## DISCUSIÓN

Las mujeres seronegativas para citomegalovirus, que tienen contacto frecuente con niños pequeños, tienen riesgo incrementado de adquirir una infección por citomegalovirus, en comparación con aquellas de otros grupos ocupacionales. Las consecuencias de una primoinfección durante el embarazo pueden ser serias para el feto en desarrollo<sup>2,3,6-10,13-14</sup>.

Trabajos anteriores han definido múltiples grupos de riesgo para este agente. Nosotros estudiamos aquél conformado por mujeres que laboran en jardines de infancia de Lima Metropolitana. Se investigó características como la media de horas a la semana que estaban operativos (33,3 h/sem), tiempo que resulta inferior al compararlo con la media encontrada en un trabajo similar realizado en Canadá (51,5 h/sem); probablemente las mayores distancias y los horarios de trabajo en dicho país justifiquen un mayor tiempo de operatividad en sus centros de cuidado de niños. En ninguno de los jardines estudiados se realizaba el cambio de pañales con guantes, y el lavado de manos era con jabón en barra y toallas de tela (carecían de jabón en dispensador y toallas descartables). Aunque las prácticas de higiene de los jardines incluidos son homogéneas, en realidad ninguna política de intervención ha demostrado ser efectiva en impedir la transmisión del citomegalovirus<sup>10</sup>; sin embargo, el lavado de manos ha demostrado disminuir el contagio de hijo a madre<sup>14</sup>. Por otro lado, el uso de guantes resulta ser marginalmente protector para la seroconversión; su uso sería conveniente (costo bajo y fácilmente aceptado), por lo menos, en mujeres que planean embarazarse<sup>10</sup>. El número de lavamanos en cada centro (media 4,5) estaría en función del número de niños que recibe el centro. En la distribución de los niños por edades, aproximadamente tres de cuatro partes (73,5%) son preescolares, siendo sólo 4 (0,9%) recién nacidos. Esta poca afluencia de recién nacidos en los centros estudiados probablemente se deba a motivos socioculturales, ya que en nuestro medio se acostumbra dejar a familiares próximos el cuidado de los niños cuando son tan pequeños.

El promedio de edad en la población estudiada fue de cerca de 28 años (27,3 años), siendo superior a los 25 años, edad por debajo de la cual se conside-



ra como factor de riesgo para primoinfección por citomegalovirus<sup>3</sup>. Las edades encontradas en estudios similares realizados en Estados Unidos y Canadá son superiores (entre 30,7 y 34,3 años).

Aunque investigadores anteriores indican que la raza no-blanca está asociada a seropositividad<sup>3,10,15</sup>, nosotros no estudiamos dicha variable, debido a que nuestros grupos étnicos, sociales y económicos no son compatibles con aquellos de los países anglosajones. Consideramos a las otras características de la población (Tabla 3) como variables más objetivas, cuyos puntos de corte descritos en trabajos anteriores se basan en el comportamiento biológico, patogenia y epidemiología del citomegalovirus.

Se encontró una seroprevalencia (seropositividad) del 72,1% (Tabla 2), la cual es superior al 57% encontrada por Dickinson<sup>2</sup> en Estados Unidos (1990) en la población general de mujeres en edad reproductiva. Cuando comparamos la seroprevalencia de las mujeres en edad fértil del presente estudio, quienes en su mayoría son de clase socioeconómica alta (59,5%) con el grupo correspondiente descrito por Stago y Whitley<sup>6</sup> (embarazadas con mayores ingresos: 55% de seropositividad), encontramos que nuestra seroprevalencia se aproxima más a la descrita por estos mismos autores para las embarazadas de menores recursos, con 85% de positividad. Sin embargo, está determinado que la infección por citomegalovirus es transmitida en un porcentaje significativamente mayor entre el personal encargado del cuidado de niños. Así, al comparar con seis estudios similares realizados en Canadá entre los años 1993 y 1994<sup>10</sup>, con unos porcentajes de seropositividad de 38%, 41%, 42%, 47,3%, 60%, 67% y en Estados Unidos—donde Jackson y col<sup>7</sup> en 1996 describieron una seroprevalencia de 62%— encontramos que nuestra tasa de seroprevalencia es mayor a todas las anteriores. De otro lado Jones (Toronto- Canadá, 1993)<sup>16</sup> notó que el personal de jardines donde se recibía niños de condición socioeconómica baja tenía porcentaje de seroprevalencia significativa superior (80%).

Un porcentaje de seronegatividad del 27,8% (22 mujeres) convierte este conjunto de mujeres susceptibles en un grupo de riesgo real, quienes potencialmente pueden embarazarse; una mujer que

desarrolla infección primaria por citomegalovirus durante la gestación tiene el riesgo más alto de patología fetal severa<sup>1,6,11,17</sup>. La tasa de susceptibilidad (seronegatividad) encontrada, pese a provenir de un ambiente de riesgo, es mayor a la encontrada en países europeos, como España, donde los pacientes susceptibles de adquirir la infección primaria fueron 20,4% en 1991, 18,5% en 1992 y 13,7% en 1993. En el resto del viejo continente estos porcentajes son más elevados<sup>1</sup>.

El estado socioeconómico bajo tuvo una asociación moderada y estadísticamente significativa con la seropositividad, coincidiendo con el comportamiento del citomegalovirus en la población general. También encontramos una asociación moderada, estadísticamente significativa, entre la seropositividad y el cambio de pañales en más de tres veces por semana.

Esta variable estudiada por investigadores canadienses nos resultó sumamente interesante, ya que tiene sustento en la microbiología del citomegalovirus. Éste es excretado en la orina y la saliva por un período de 6 a 42 meses por el 50% de los niños preescolares cuidados en jardines de infancia<sup>7,14</sup>. Conociendo esta información, muchas medidas de tipo sanitarias (cuidadoso lavado de manos, utilización de dispensadores de jabón y toallas descartables, uso de guantes para el cambio de pañales) han sido aplicadas en los jardines de países desarrollados, con resultados discutibles. En nuestro medio, a excepción del lavado de manos, no se aplica ninguno de los otros medios de intervención, hecho que le confiere mayor importancia al contagio por dicha vía en la población comprendida en nuestro estudio. El tiempo de trabajo en jardines de infancia (más de dos años) fue una variable asociada a la seropositividad en forma muy débil, siendo esta asociación no significativa. Sin embargo, nos dicta una tendencia a coincidir con otras investigaciones, probablemente limitada por el tamaño del marco muestral, limitación que puede generalizarse a las otras variables estudiadas que no tuvieron asociación, como son la edad, el estado marital, número de integrantes del hogar y la presencia de menores de cinco años en casa. El caso de la variable edad nos resulta interesante, ya que la bibliografía considera que en la población general la seropositividad aumen-



ta con la edad. Investigaciones similares a la nuestra también asocian la edad con la seropositividad; sin embargo, Ford-Jones y col<sup>10</sup> en su estudio demostraron que la edad no estaría asociada significativamente a la seropositividad en aquellos sujetos nacidos fuera de Canadá.

Suponemos que los factores sanitarios presentes en países en desarrollo como el Perú, alteran el comportamiento de la variable de riesgo edad, afectando su punto de corte.

Existe suficiente evidencia científica del problema que representa el citomegalovirus en este grupo de riesgo, por lo que actualmente se recomienda que las trabajadoras que estén planeando embarazarse se sometan a un despistaje de citomegalovirus (IgG CMV). A las que resulten seropositivas se les puede asegurar que tienen un riesgo mínimo de enfermedad congénita; las que no sean inmunes deben ser informados del riesgo que tienen de adquirir la infección por citomegalovirus y de los efectos de la infección sobre el embarazo, de manera que puedan adoptar medidas preventivas o tomar una decisión sobre el cambio de ocupación.

En conclusión, podemos decir que, en la población estudiada de mujeres que laboran en jardines de infancia se encontró una seroprevalencia (seropositividad) de 72,1% y una susceptibilidad (seronegatividad) del 27,8%, y que los factores asociados significativamente fueron la condición socioeconómica baja y el realizar cambio de pañales tres o más veces por semana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz de Blas MD, Gálvez G, Rodríguez JM, Herrera I, Álvarez E, Gonzales A. Hallazgos ecográficos en la infección fetal por citomegalovirus. *Prog Obstet Ginecol* 1998; 41: 55-60.
2. Dickinson J, Gonik B. Teratogenic viral infections. *Clin Obstet Ginecol* 1990; 33: 242-52.
3. Arias F. Infecciones congénitas. In: Álvarez Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. España: Editorial Mosby/Doyma libros. 1994; 363-92.
4. Murray PR, Kabayashi GS. Herpesvirus humanos. In: Microbiología médica. España. Editorial Harcourt Brace. 1997; 571-92.
5. Ivarsson S. Ten-year clinical, developmental and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 1997; 99: 800-3.
6. Cunningham G. Viral infections. In: Williams Obstetrics. USA: Appleton and Lange. 1997; 1265-7.
7. Jackson LA, Laurie K, Stewart MB, et al. Risk of infection with hepatitis A, B or C, cytomegalovirus, varicella or measles among child care providers. *Pediatric Infect Dis J* 1996; 15: 584-9.
8. Adler SP. Cytomegalovirus and child care: risk factors for maternal infection. *Pediatric Infect Dis J* 1991; 10: 590-4.
9. Pass RF, Hutto C, Ricks R, et al. Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day care centers. *N Eng J Med* 1986; 314: 1414-6.
10. Ford-Jones E, Kilai I, Davis I, et al. Cytomegalovirus infections in Toronto child care centers: a prospective study of viral excretion in children and seroconversion among day-care providers. *Pediatric Infect Dis J* 1996; 15: 507-14.
11. Levin JM, Romero JR, Hay WW, Groothuis JR, Hayward AR, Levin M. Infections due to Herpesvirus. In: Current Pediatric Diagnosis and Treatment. (Third edition) USA: Apleton and Lange. 1997.
12. Antígenos IgG frente a Citomegalovirus. Abbott AXSYM system (SB4B473 67 - 5785/R4 CMV IgG). Germany 1995-1997.
13. Hirsch MS. Citomegalovirus. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Fourteenth edition, USA: The Mc Graw-Hill Co. 1998.
14. 13 Adler SP, Finney IW, Manganello A, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatric Infect Dis J* 1996; 15:240-6.
15. Adler SP. Cytomegalovirus and child care: evidence for an increased risk among day-care workers. *New England J M* 1989; 32: 1290.
16. Jones LA, Dujes-Duncan PM, Yeager AS. Cytomegalovirus infections in infant-toddler centers; centers for the developmentally delayed vs regular day care. *J Infect Dis*. 1985; 151: 953-5.
17. García de Lamas J, Navarro D, Cimeno C. Citomegalovirus y virus de Epstein-Barr. En García-Rodríguez JA, Picazo JJ: Microbiología Médica General. España: Editorial Mosby/Doyma libros 1996; 469-75.