



Concentraciones de IgG e IgM en pacientes con infección por citomegalovirus diagnosticada mediante PCR cualitativa

José Gutiérrez Salinas,* Rosalba Carmona García,** Leticia Cruz Tovar*

RESUMEN

Antecedentes: puesto que la infección por citomegalovirus puede presentarse con datos clínicos inespecíficos, los estudios serológicos y de PCR son importantes auxiliares de diagnóstico.

Objetivo: demostrar la probable correlación entre las concentraciones plasmáticas de IgG e IgM específicas para citomegalovirus en sujetos con un resultado positivo de PCR cualitativa para detectar este tipo de virus.

Método: se analizaron 17 muestras de plasma que presentaron un resultado positivo en el análisis de PCR cualitativo para citomegalovirus. Las muestras de plasma se analizaron con técnica de ELISA para determinar la concentración de IgG e IgM específicas para citomegalovirus.

Resultados: 52.6% de la población estudiada fueron mujeres y 42.1% niños. La concentración general de IgG fue de 10.82 ± 7.44 UI/mL y la de IgM de 66.35 ± 32.09 UA/mL. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de niños y adultos en relación con sus promedios de IgG e IgM, pero sí una asociación inversamente proporcional ($r = -0.75$; $p = 0.005$) entre la concentración de IgM e IgG para todo el grupo, pero no cuando los resultados se agrupan por género o edad.

Conclusiones: los resultados muestran que los sujetos con un resultado positivo de PCR para citomegalovirus tienen un incremento importante de IgM en las concentraciones plasmáticas y, al mismo tiempo, menor valor de concentración de IgG que indica una respuesta inmunológica aguda ante el virus y probablemente señale la gravedad de la infección.

Palabras clave: citomegalovirus, infección viral, inmunoglobulinas, IgG, IgM, PCR.

ABSTRACT

Background: The infection by cytomegalovirus (CMV) can be presented with inespecific clinical data for which the serologic studies and PCR studies are important to help in diagnosis.

Objective: To show the probable correlation among the plasmatic concentrations of IgG and IgM specific for CMV in subjects that present a positive result of qualitative PCR to detect this type of virus.

Methods: Seventeen plasma samples that presented a positive result in the analysis of PCR qualitative for CMV were analyzed through a technique of ELISA to determine the concentration of IgG and IgM specific for this virus.

Results: The 52.63% of the population was female gender and the 42.1% were childrens. The general concentration of IgG was 10.82 ± 7.44 UI/mL and that of IgM was 66.35 ± 32.02 UA/mL. Not statistically significant difference among the group of childrens and adults was found in relation to the averages of IgG and IgM. It was found that an inversely proportional correlation exists ($r = -0.75$; $p = 0.005$) among the concentration of IgM and IgG for all the group but not when the results are grouped for gender or age.

Conclusions: Our results show that the subjects with a positive result of PCR for CMV present an important increment in plasma levels of IgM and at the same time, a decrease in the value of concentration of IgG indicating a sharp immunologic response

Key words: cytomegalovirus, immunoglobulins, IgG, IgM, PCR, viral infection.

* Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica.

** Laboratorio de Histocompatibilidad del Laboratorio de Pruebas Especiales.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez Salinas. Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. San Lorenzo 502, 2° piso, colonia Del Valle, CP 03100, México.

Correo electrónico: quauhtlicutli@yahoo.com

Recibido: diciembre, 2008. Aceptado: enero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez SJ, Carmona GR, Cruz TL. Concentraciones de IgG e IgM en pacientes con infección por citomegalovirus diagnosticada mediante PCR cualitativa. Med Int Mex 2009;25(2):105-10.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La infección por citomegalovirus es una de las infecciones virales más difundidas en todo el mundo que puede afectar al ser humano desde su nacimiento.¹⁻³ En los países industrializados se ha reportado una seroprevalencia de 40% en niños que tiende a aumentar en la adolescencia, para alcanzar un punto máximo de 87% a la edad de 30-40 años.¹⁻³ En las naciones en vías de industrialización la seroprevalencia puede alcanzar a 90% de la población, en cualquier etapa de la vida.¹⁻⁵

La infección por citomegalovirus se transmite por el contacto directo con secreciones contaminadas (por ejemplo: saliva, lágrimas, orina, sangre y semen). En sujetos no expuestos previamente e inmunocompetentes, se desarrolla una primoinfección que puede manifestarse con signos y síntomas no del todo definidos y desaparecer sin secuelas aparentes.¹ Cuando desde el punto de vista clínico ya no hay infección, el citomegalovirus permanece en el organismo en forma latente, lo que permite que, bajo ciertas circunstancias, que el sujeto experimente periodos de reactivación de la infección que pueden resultar fatales en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes.^{1,6-9}

En un medio hospitalario, el incremento de la prescripción de más y mejores medicamentos inmunosupresores (en pacientes trasplantados) o de antineoplásicos (que destruyen el tejido linfoide) y la mayor cantidad de personas inmunocomprometidas (enfermos de SIDA y niños prematuros) son factores que favorecen las posibilidades de que un paciente adquiera una primoinfección o se reactive la infección por citomegalovirus, que puede dar lugar a complicaciones (miocarditis, hepatitis, encefalitis o neumonía fulminante) y ser pasada por alto porque los síntomas de la enfermedad de base suelen ocultar la infección.⁶⁻¹³ Por esto, en términos de exámenes de laboratorio, el diagnóstico de la infección por citomegalovirus se basa en los estudios serológicos que buscan y cuantifican inmunoglobulinas tipo IgG e IgM anti-citomegalovirus, así como la determinación de ADN viral. Esto se hace mediante técnicas cualitativas de PCR, que se considera una prueba diagnóstica sumamente específica y con alto poder diagnóstico.¹³⁻²⁰

Los individuos inmunocompetentes, con primoinfección por citomegalovirus, tienen aumento en la concentración de IgG e IgM anti-citomegalovirus y, al terminar la infección, la última disminuye a límites indetectables, mientras que la IgG puede permanecer durante

toda la vida, por eso se considera un marcador de contacto previo con el virus, mientras que en un proceso de reinfección o reactivación de la infección, las concentraciones séricas de IgM anti-citomegalovirus se incrementan, por eso se considera indicativo de una infección en curso o aguda por este tipo de virus.¹³⁻²⁰ La detección de ADN viral en muestras de plasma, por medio de PCR, confirma la existencia del virus y puede ser un sistema de monitoreo del tratamiento antiviral aplicado;¹³⁻²¹ sin embargo, esta prueba no puede utilizarse para vigilar el desarrollo de la enfermedad, la cual se entiende como la coexistencia de síntomas propios de la infección. Por eso la determinación de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas IgG e IgM anti-citomegalovirus es de gran ayuda para el diagnóstico, pues complementa la determinación del ADN viral por técnicas de PCR.¹³⁻²²

El objetivo de este trabajo consiste en determinar las concentraciones plasmáticas de IgG e IgM anti-citomegalovirus y establecer sus probables interrelaciones en sujetos con infección por citomegalovirus indicada por una prueba de PCR cualitativa positiva para el virus.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo efectuado con 17 muestras de plasma analizadas en el Laboratorio de Histocompatibilidad y suministradas por algunos de los servicios del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE (hematología, 11; inmunología, 2; infectología, 1; unidad de terapia intensiva pediátrica, 3) recolectadas entre el mes de enero del 2007 y junio del 2008. Las muestras de plasma correspondieron a igual número de pacientes de los que 8 (47%) fueron del género femenino y 9 (53%) del masculino con un promedio ($\pm$ D.E.) de edad de 24.84 ± 21.33 años con límites de 0.3 y 76 años (cuadro 1).

Las muestras de plasma se seleccionaron porque tuvieron un resultado positivo en el análisis cualitativo de PCR y la determinación de la concentración de inmunoglobulinas tipo IgG e IgM fue positiva para citomegalovirus. Todos los procedimientos se hicieron de acuerdo con las normas aprobadas por nuestra institución y los parámetros se determinaron como se describe enseguida.

Análisis de PCR para la detección de citomegalovirus

Todos los plasmas se analizaron mediante PCR para detección cualitativa de citomegalovirus. Se usó un equipo de

Cuadro 1. Características generales de los sujetos con resultado positivo en la prueba de PCR cualitativa para citomegalovirus. Los resultados se exponen en orden creciente según la edad de los sujetos

	Género (F/M)	Edad (años)	IgG (UI/mL)	IgM (UA/mL)
	F	0.4	11.8	54.7
	M	0.5	22.5	55.9
	F	0.7	1.9	56.5
	M	0.7	2.1	155
	M	2	22	33.3
	F	18	22	42.7
	M	23	10.3	56.5
	M	23	4.8	103
	F	25	13.6	33.8
	M	25	6	69.2
	M	25	14.1	75.5
	F	28	7	64.7
	M	32	22.5	33.8
	M	42	2.9	76.9
	F	45	6.6	69.6
	F	56	8.5	36.9
	F	76	5.5	110
Promedio ± DE (límites)	8/9	24.84 ± 21.33 (0.4-76)	10.82 ± 7.44 (1.9-22.5)	66.35 ± 32.02 (33.3-155)

reactivos específicos (GENOMICA, Madrid, España) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Después que el ADN viral del plasma se aísla se amplifica en un termociclador (Techne Genius, USA) un fragmento de ADN viral para citomegalovirus. Los fragmentos amplificados se determinaron mediante ELISA en un espectrofotómetro tipo Auto-Reader II (Ortho Diagnostic System, USA) a una longitud de onda de 405 nm. El resultado se reportó como negativo o positivo considerando una sensibilidad diagnóstica de 96.7% y un nivel mínimo de detección de 2 moléculas/mL de fragmentos amplificados, como se ha reportado previamente.²³

DETERMINACIÓN DE IGG E IGM

La búsqueda y cuantificación de IgG e IgM específicas para citomegalovirus se realizó con una técnica indirecta de quimioluminiscencia con micropartículas paramagnéticas unidas a antígeno específico. La cuantificación se hizo con un aparato robotizado modelo Liaison (DiaSorin, Vercelli, Italia), con los equipos de reactivos correspondientes.^{11,12,23-25} La concentración de IgG se reportó en UI/mL y se consideró como resultado positivo la concentración de IgG ≥ 0.6 UI/mL; la

concentración de IgM se expresó en UA/mL, tomando en cuenta el punto de corte en ≥ 30 UA/mL para definir la infección actual por citomegalovirus, como ha sido reportado.^{11,12,23-25}

Análisis estadístico

Los resultados se organizaron tomando como base una hoja de cálculo de Excel (Microsoft Co. 2000) y expresados como promedios $\pm$ DE. Los resultados se analizaron con el programa GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software, San Diego Cal. USA), con la prueba de U de Mann-Whitney. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para analizar la correlación entre inmunoglobulinas. En todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

El cuadro 1 muestra las características generales de los 17 sujetos incluidos en el estudio y que tuvieron un resultado positivo en el análisis de PCR cualitativa para citomegalovirus; además, en cada uno de ellos se muestran las concentraciones de inmunoglobulinas IgG e IgM específicas para este virus.

La población estudiada mostró una relación femenino-masculino de 8/9, lo que significa que 47% de la población eran mujeres y el resto hombres. Los límites de edad en el total de la población fueron muy amplios: desde cuatro meses (0.4 años) hasta 76 años. Con base en la edad de los sujetos, la población se dividió en niños y adultos (Cuadro 2); 29.4% (n= 5) fueron niños con edad promedio de 0.86 ± 0.65 años y una relación femenino-masculino de 2/3. El grupo de adultos representó 70.5% (n= 12) de la población, con edad promedio de 34.83 ± 17.07 años y relación entre géneros del 50% (Cuadro 2).

La Figura 1 muestra la distribución de la concentración de inmunoglobulinas IgG (Figura 1-A) e IgM (Figura 1-B) específicas para citomegalovirus obtenidas en el plasma de los sujetos con resultado positivo de PCR cualitativa para este virus. El promedio general de la concentración de IgG fue de 10.82 ± 7.44 UI/mL mientras que para la IgM, el promedio fue de 66.35 ± 32.02 UA/mL (Cuadro 1).

El análisis mostró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de concentración de IgG sérica del grupo de niños y los adultos (12.06 ± 10.13 UI/mL vs 10.32 ± 6.5 UI/mL; respectivamente) (Cuadro 2). De igual forma, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto a su promedio de concentración sérica de IgM (71.08 ± 47.9 UA/mL vs 64.38 ± 25.33 UA/mL; respectivamente) (Cuadro 2).

En la curva de correlación entre la concentración de IgM vs IgG de los sujetos incluidos en el estudio no se observó una correlación inversamente proporcional ($r = -0.75$) entre ambas inmunoglobulinas, que sí mostró ser estadísticamente significativa ($p = 0.005$) (Figura 2). Cuanto mayor es la concentración de IgM, menor es la de IgG y, viceversa. Cuando los resultados se agruparon por edad no se obtuvo esta asociación entre las concentraciones

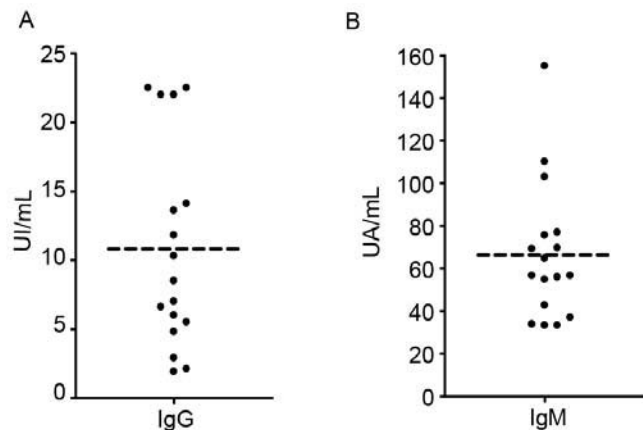


Figura 1. Distribución de la concentración de IgG (A) e IgM (B) específica para citomegalovirus en los sujetos con resultado positivo en el análisis cualitativo de PCR para este virus. La línea horizontal discontinua representa el valor promedio en cada una de las gráficas.

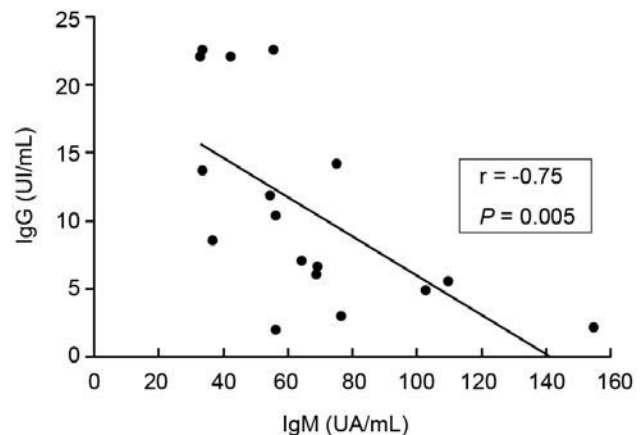


Figura 2. Curva de correlación entre la concentración de IgG e IgM de todos los sujetos incluidos en el estudio.

Cuadro 2. Características generales de los sujetos PCR positivos para citomegalovirus agrupados según su edad en niños y adultos

Grupo	n (%)	F/M	Edad (años) promedio $\pm$ DE (rango)	IgG (UI/mL) promedio $\pm$ DE (rango)	IgM (UA/mL) promedio $\pm$ DE (rango)
Niños	5 (42.1)	2/3	0.86 ± 0.65 (0.4-2)	$12.06 \pm 10.13^*$ (1.9-22)	$71.08 \pm 47.90^*$ (33.3-155)
Adultos	12 (57.9)	6/6	34.83 ± 17.07 (18-76)	10.32 ± 6.50 (2.9-22.5)	64.38 ± 25.33 (33.8-110)

* niños vs adultos, p = no significativa; prueba U de Mann-Whitney

de ambas inmunoglobulinas. Así, esta correlación entre inmunoglobulinas no se presentó en el grupo de niños porque el análisis mostró una $r = -0.6$ con una $p = 0.35$.

En el grupo de adultos sí existió una correlación inversamente proporcional entre la concentración de IgM vs IgG al obtenerse un valor de $r = -0.76$ con una $p = 0.0041$.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados señalan que los sujetos con una prueba positiva de PCR cualitativa para citomegalovirus presentan una correlación inversa entre sus concentraciones séricas de IgG e IgM en donde a mayor concentración de IgM, menor de IgG y, viceversa. Sin embargo, al agrupar a los sujetos en niños y adultos, este tipo de correlación sólo se manifiesta en el grupo de adultos y no en el de niños; quizá debido a que el número de niños incluidos en el estudio fue muy escaso ($n = 5$), en comparación con el de adultos ($n = 12$). Esta es la razón por la que los estudios futuros debieran incluir mayor número de niños para saber si en ellos existe también este tipo de correlación.

En los pacientes hospitalizados el diagnóstico de primoinfección o reactivación de infección por citomegalovirus se basa en los síntomas del paciente y en estudios de laboratorio específicos que detectan partículas virales en la circulación, como la PCR.^{1,6,7,14,15} Además, la serología juega un papel muy importante no sólo para el diagnóstico sino también como elemento pronóstico de la enfermedad, en virtud de que se ha considerado que las concentraciones séricas de IgG e IgM son indicadoras del curso de la infección.¹⁴⁻¹⁷

Durante la primoinfección por citomegalovirus aumentan las concentraciones de IgG e IgM. Cuando la enfermedad desaparece, las concentraciones séricas de IgM anti-citomegalovirus descienden paulatinamente, hasta no ser detectados en la circulación, mientras que la IgG anti-citomegalovirus puede permanecer positiva durante toda la vida del sujeto. Por eso esta inmunoglobulina se considera un marcador de contacto previo con el virus.¹³⁻¹⁸ Puesto que en la reinfección o reactivación de la infección se incrementan las concentraciones séricas de IgM anti-citomegalovirus éstas se consideran un indicador de infección aguda o en curso originada por este tipo de virus.¹³⁻¹⁸ Sin embargo, la detección de inmunoglobulinas séricas específicas para citomegalovirus en un sujeto con primoinfección, reinfección o reactivación de la infección

puede tardar más de una semana,^{6,7,17-19,26} mientras que las pruebas de PCR detectan el virus circulante a los pocos días de establecida la infección.²⁶ Por esto la PCR se considera altamente específica y con alto poder diagnóstico.^{19-21,26,27} Así, los sujetos con resultado positivo en la prueba de PCR específica para citomegalovirus pueden manifestar diversas concentraciones de inmunoglobulinas IgG e IgM, dependiendo del curso temporal de la infección.^{6,7,10,15,17-21,26-28}

La IgG puede ser un indicador de primoinfección cuando se trata de una seroconversión, o cuando es una infección en proceso de remisión. Por su parte, el incremento de las concentraciones séricas de IgM se considera indicativo de una infección aguda por citomegalovirus.^{6,7,10,15,17-21,26-28}

Con base en lo anterior y los resultados de correlación de la Figura 2 puede sugerirse que los pacientes incluidos en nuestro estudio con concentraciones séricas elevadas de IgG quizá estén experimentando una infección en remisión o una primoinfección por citomegalovirus, pues sus concentraciones de IgG son superiores a las de IgM. Los sujetos con mayor concentración de IgM y que, al mismo tiempo, tienen menor de IgG quizá sean pacientes que estén teniendo una infección aguda por este tipo de virus y que sus concentraciones de IgM sean indicativas de la gravedad de la infección.¹⁵⁻²² Durante la infección por citomegalovirus detectada PCR, la alta concentración de IgM en el suero es indicativa de mayor gravedad de la enfermedad, misma que se describió en pacientes trasplantados, niños prematuros o individuos con cualquier enfermedad que afecte el sistema inmunológico.^{15-22,26-30} Luego de establecer el tratamiento adecuado se espera que las concentraciones de inmunoglobulinas y la coexistencia del virus en la circulación disminuyan paulatinamente, conforme la enfermedad va desapareciendo.^{15-22,26-30}

Ante un paciente con síntomas no específicos y que se considere como de alto riesgo debe mantenerse una conducta expectante y tratar de diagnosticar a tiempo la infección por citomegalovirus, ordenando un análisis minucioso que incluya la detección del virus en la sangre por medio de una prueba de PCR específica y observar las concentraciones séricas de inmunoglobulinas para mantener la vigilancia ante complicaciones que puedan afectar la vida del sujeto, sobre todo en personas susceptibles ambulatorias u hospitalizadas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las QFB Ana María González Cardel y Sara R Juárez Enriquez su ayuda en el análisis inmunológico de las muestras.

REFERENCIAS

1. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Family Physicians* 2003;67:519-24.
2. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006;43:1143-51.
3. Mustakangas P, Sarna S, Ammala P, Muttillainem M, et al. Human Cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2000;29:587-91.
4. Almeida LNB, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brasil. *Rev Saude Pub* 2001;35:124-29.
5. Echaniz-Avilés G, Tamayo-Legorreta E, Cruz-Valdez A, Rangel-Flores H, et al. Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva. *Salud Publica Mex* 1993;35:20-26.
6. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Vir* 2006;87:1763-79.
7. Rafailidis PI, Mourtoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systemic review. *Vir J* 2008;5:47-53.
8. Vujacich C, Vidiella G, Barcelona L, Sturba E, Stamboulia D. Infección por citomegalovirus con compromiso hepático en adultos inmunocompetentes. *Medicina (Buenos Aires)* 2006;66:206-10.
9. Barba Evia JR. Citomegalovirus y trasplante renal: una combinación peligrosa. *Rev Mex Patol Clin* 2006;53:52-61.
10. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Revi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:1603-6.
11. Gutiérrez-Salinas J, González-Cardel AM, Juárez-Enriquez SR. Seroepidemiología del perfil TORCH en el CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. *Enf Inf Microbiol* 2008;28(sup 1):S77.
12. Juárez-Enriquez S, González-Cardel AM, Gutiérrez-Salinas J. Correlación de las respuestas de IgG e IgM contra citomegalovirus en una población del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. *Bioquímica* 2008;33(sup 1):81.
13. Tiran A, Tio RA, Oostenveld E, Harmsen MC, et al. Humoral immune response to human cytomegalovirus in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Diag Lan Immunol* 1999;6:45-49.
14. Boeckh M, Biovin G. Quantification of cytomegalovirus methodologic aspects and clinical application. *Clin Microbiol Rev* 1994;11:533-54.
15. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti M, Sarasini A, et al. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999;14:57-66.
16. Marin J, Kese D, Potocnik M, Butina R. Laboratory diagnosis of herpesviruses. *Acta Dermatovenol APA* 2000;9:1-7.
17. Karden J, Preyer UR. Serum IgG, IgM and IgA antibody response against cytomegalovirus-specific proteins in renal transplant recipients during primary and secondary-recurrent infection as determined by immunoblotting technique. *Tx Med* 2005;17:61-74.
18. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2002;40:746-52.
19. Bhatia J, Shah BV, Mehta AP, Deshmukh M, et al. Comparing serology, antigenemia assay and polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *JAPI* 2004;52:297-300.
20. Bordils A, Sánchez JP, Beneyto I, Ramos D, y col. Comparación de la PCR cuantitativa y la antigenemia en la infección por citomegalovirus en el trasplante renal. *Rev Port Nefrol Hipert* 2005;19(3):155-62.
21. Emery VC, Cope AV, Sabin CA, Burroughs AK, et al. Relationship between IgM antibody to human citomegalovirus, virus load, donor and recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factor for cytomegalovirus disease after liver transplantation. *J Inf Dis* 2000;182:1610-15.
22. Cunha AD, Marin LJ, Aquino VH, Figueiredo LTM. Diagnosis of cytomegalovirus infections by qualitative and quantitative PCR in HIV infected patients. *Rev Ins Med Trop S Paulo* 2002;44(3):127-32.
23. Gutiérrez-Salinas J, Carmona-García R, Cruz-Tovar L. Correlación entre la concentración sérica de interleucina-6 y la prueba cualitativa de PCR en sujetos con IgM positiva para el virus del herpes simplex. *Enf Inf Microbiol* 2008;28(sup 1):S87.
24. Gutiérrez-Salinas J, Cruz-Tovar L. Estrés oxidativo en personas que presentan niveles séricos de IgM específica para citomegalovirus. *Enf Inf Microbiol* 2008;28(2):71-78.
25. Gutiérrez-Salinas J, Cruz-Tovar L. Niveles séricos de óxido nítrico y malondialdehído en sujetos con IgM positiva para el virus del herpes simplex. *Rev Mex Patol Clin* 2008;55(2):111-19.
26. Mace M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary cytomegalovirus infection in pregnant women. *Prenat Diagn* 2004;24:861-63.
27. Drouet ER, Coliman S, Michelson N, Fourcade A, et al. Monitoring levels of human cytomegalovirus in blood after liver transplantation. *J Clin Microbiol* 1995;33:389-94.
28. Thomas A, Kotsimbos C, Sinickas V, Glare EM, et al. Quantitative detection of human cytomegalovirus DNA in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1241-46.
29. Regoes RR, Bowen EF, Cope AV, Gor D, et al. Modellin cytomegalovirus replication patterns in the human host: factors important for pathogenesis. *Proc R Soc B* 2006;273:1961-67.
30. Leruez-Ville M, Ouachée M, Delarue R, Sauget AS, et al. Monitoring cytomegalovirus infection in adult and pediatric bone marrow transplant recipients by real-time PCR assay performed with blood plasma. *J Clin Microbiol* 2003;41(5):2040-6.