



Detección de infección asintomática por citomegalovirus en donadores voluntarios de sangre

José Gutiérrez-Salinas,* Rosalba Carmona-García,** Liliana García-Ortiz,*** María del Carmen Chima-Galán,*** Sigrít Suástegui-Domínguez,* Rosa Martha Espinosa-Elizondo,**** Alberto de Jesús Treviño-Mejía,**** Sergio García-Méndez,**** Martha Elena Rivera-Badillo¹

RESUMEN

Antecedentes: la infección por citomegalovirus puede ser asintomática y permanecer latente en el organismo, por eso los estudios serológicos y de biología molecular, como la PCR, son importantes auxiliares de diagnóstico, sobre todo en personas donadoras de sangre.

Objetivo: detectar una infección asintomática en curso causada por citomegalovirus por medio de la determinación en plasma de las concentraciones de IgG e IgM anti-CMV y la carga viral para este microorganismo (PCR), en personas que acuden como donadores voluntarios a un banco de sangre.

Material y método: estudio retrospectivo efectuado con muestras de donadores voluntarios de sangre aparentemente sanos según su historia clínica y el examen físico. En la determinación de IgG e IgM específicas para citomegalovirus se utilizó ELISA y para la determinación del ADN viral se recurrió a la PCR.

Resultados: se analizaron 215 muestras. El 37.31% (80) fueron casos femeninos, de los que 97.5% tuvo un porcentaje de positividad a IgG antiCMV, 25% para IgM antiCMV y 40% fue PCR-positivo. El 62.79% (135) fueron casos masculinos con porcentaje de positividad a IgG e IgM antiCMV y de PCR-positivo de 82.96%, 19.26% y 15.38%, respectivamente. Los valores de IgM y PCR-positivos fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Conclusiones: nuestros resultados muestran que un alto porcentaje de los donadores de sangre son positivos para IgG anti-CMV; sin embargo, una mínima parte de ellos tiene infección causada por citomegalovirus (tal como lo muestra la positividad a IgM). También existe un grupo de donadores con prueba de PCR positiva para citomegalovirus lo que representa un alto riesgo para personas que reciban ese paquete globular. Se requiere un estricto control de calidad en los bancos de sangre para evitar que este tipo de infecciones pueda desarrollarse en individuos receptores de sangre, sobre todo inmuno-comprometidos.

Palabras clave: banco de sangre, citomegalovirus, donador de sangre, inmunoglobulinas, PCR.

ABSTRACT

Background: The infection by cytomegalovirus can appear in asymptomatic form and remain latent within the organism; reason why serologic and Molecular Biology studies as it is the PCR are important auxiliary diagnosis in this type of infections, mainly in the places where the people make a blood donation.

Material and Methods: Plasma samples were analyzed of voluntary donors, which apparently were healthy, according to their clinical history and the physical examination that was realized to them. In order to determine presence of specific IgG and IgM for CMV it was used the technique of ELISA as well as the PCR for the DNA viral determination.

Results: 215 samples were analyzed. 37,31% (80) were female cases of which, 97,5% were positive for IgG anti-CMV, 25% were it for IgM anti-CMV and 40% were PCR-positive. On the other hand, 62,79% (135) were males cases displaying a percentage of positivity to IgG and IgM antiCMV and PCR-positive of 82,96%, 19,26% and 15,38%, respectively.

Conclusions: Our results show that a great percentage of blood donors is positive for IgG anti-CMV, nevertheless a small part of them displays an infection caused by CMV (as it is demonstrated in the positive values for IgM). On the other hand, there is a group of donors who display a PCR positive test for CMV, which represents a high risk for people who receive that globular package; reason why a strict quality control in the blood donation bank is required, to avoid that this type of infections can be developed in the receptor subjects, that often are immunocompromised.

Key words: Blood bank, cytomegalovirus, blood donors, immunoglobulin, PCR.

Uno de los objetivos principales de la transfusión sanguínea es mantener la adecuada oxigenación de los tejidos en el receptor para aumentar su supervivencia ante un evento patológico determinado. Así, la transfusión sanguínea es un recurso terapéutico muy usado en personas que padecen algún tipo de anemia, cirugías mayores, en niños prematuros, etc.^{1,2} Sin embargo, a pesar de sus ventajas y potencial terapéutico, la transfusión de componentes sanguíneos no está exenta de riesgos y peligros para el receptor. La transfusión de paquetes globulares se asocia con reacciones inmunológicas, infecciones severas, reacciones hemolíticas, manifestaciones de intoxicación o reacción adversa a los componentes químicos incluidos en las bolsas para preservación de eritrocitos; sobrecarga circulatoria, hipercalcemia, hipercalemia, sobrecarga de sodio, entre otras.^{1,2} Un paquete globular puede contener elementos tóxicos o dañinos para el receptor que pueden provenir directamente del donador, como los virus que, por su naturaleza, pueden provocar infecciones asintomáticas en el sujeto donante. Por ello, el control bacteriológico y viral de los donantes es muy importante para evitar una infección transmitida a través de una transfusión sanguínea.

El citomegalovirus es un virus que pertenece a la familia *Herpesviridae* que infecta al ser humano y que, al igual que los otros miembros de esta familia de virus, una vez adquirida la infección, éste permanece en forma latente dentro del organismo, lo que puede dar

lugar a periodos de reactivación, sobre todo en sujetos inmunocomprometidos.³⁻⁵ De acuerdo con las encuestas epidemiológicas, en Estados Unidos se ha estimado que 70% de la población adulta tiene anticuerpos tipo IgG contra citomegalovirus lo que significa un contacto previo con el virus. En países latinoamericanos se ha reportado de 65 a 90% de positividad de IgG para citomegalovirus en personas que superan los 16 años de edad.³⁻⁵ La forma de transmisión del citomegalovirus es por contacto directo con secreciones contaminadas (por ejemplo, saliva, lágrimas, orina, sangre y semen) y está demostrado que puede ser un residente permanente en todos los tejidos.³⁻⁵ Se piensa que esta distribución tan heterogénea del virus en el organismo contribuye de alguna forma a que en los periodos de reactivación de la infección, cuando existe alguna situación que comprometa al sistema inmunitario del individuo, pueda haber complicaciones: encefalitis, miocarditis, hepatitis o neumonía fulminante; sin embargo, en la población general una infección primaria o reactivación de la misma puede ser asintomática.³⁻⁶ Puesto que una infección por citomegalovirus puede ser asintomática en personas inmunocompetentes, la posibilidad de infectar a otro sujeto mediante el intercambio de secreciones o la transfusión de componentes sanguíneos es muy alta.

Por lo argumentado, el objetivo de este trabajo es detectar una infección asintomática en curso causada por citomegalovirus por medio de la determinación en plasma de las concentraciones de IgG e IgM anti-CMV y la carga viral para este microorganismo (con una técnica de PCR), en personas que acuden como donadores voluntarios a un banco de sangre.

MATERIAL Y MÉTODO

Procedimientos generales

Se analizaron muestras de plasma obtenidas de donantes voluntarios (n= 215) que acudieron al banco de sangre de nuestra institución en un periodo de un mes. Los sujetos fueron de uno y otro sexo, a los que se les realizó una exploración física e historia clínica completa de rutina para detectar cualquier enfermedad. Como parte de la rutina del banco de sangre, a cada sujeto se le tomó una muestra de sangre por venopunción usando tubos con anticoagulante (EDTA). Una parte de la muestra de sangre se usó para el análisis general de sangre y la otra para el aislamiento de plasma por medio de centrifugación a

* Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental.

** Laboratorio de Histocompatibilidad del Laboratorio de Pruebas Especiales.

*** Laboratorio de Medicina Genómica.

**** Banco de Sangre.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

¹ Área de Estomatología de la Unidad de Medicina Familiar, Hospital General de Zona núm. 26, IMSS. México, DF.

Recibido: 12 de noviembre, 2009. Aceptado: febrero, 2010.

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez Salinas. Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental. División de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Calle San Lorenzo 502, 2º piso, colonia Del Valle, México 03100, DF. Correo electrónico: quauhtlicutli@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Salinas J, Carmona-García R, García-Ortiz L y col. Detección de infección asintomática por citomegalovirus en donadores voluntarios de sangre. Med Int Mex 2010;26(2):109-115.

www.nietoeditores.com.mx

1500 rpm en centrífuga clínica (Hermele Z-380; Hettich, Germany). El plasma se recuperó y congeló a -70°C hasta su uso posterior.

Análisis general de sangre

Como pruebas de laboratorio rutinarias hechas por el banco de sangre, a cada donador se le determinó su perfil hematológico (concentración de hemoglobina, hematocrito, plaquetas y eritrocitos totales) así como la cantidad de linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Para el análisis se usó un aparato automático modelo Sysmex Xs-1000i (Biodist).

Detección de IgG e IgM anti-citomegalovirus

La detección de IgG e IgM anti-citomegalovirus (anti-CMV) se realizó en todos los plasmas por un procedimiento de ELISA con un equipo comercial de reactivos (Biotest Diagnostic, Denville, NJ, USA) siguiendo las instrucciones recomendadas por el fabricante. Se realizó la detección en un lector automático para placas de ELISA (EL-x808; Bio-Tec Instruments, USA) y se consideró positiva una muestra para IgG anti-CMV con un valor de lectura > 0.3 UA y para IgM anti-CMV una lectura > 0.4 UA, de acuerdo con los estándares incluidos en el material para el equipo.

Detección de citomegalovirus por PCR

Todos los sueros de los donantes con IgM positiva para citomegalovirus se analizaron por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección cuantitativa de citomegalovirus mediante el equipo Cobas-Amplicor CMV-Monitor (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA). La prueba consiste en la amplificación *in vitro* de un segmento de ADN de citomegalovirus con el equipo de reactivos correspondiente. La prueba tiene una especificidad de 100% y un límite de sensibilidad de 600 copias/mL en un rango dinámico de 600-100 000 copias/mL.^{4,7,8}

Análisis estadístico

Los resultados se analizaron con el programa GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software, San Diego Cal. USA) y una hoja de cálculo de Excel (Microsoft, 2000). Las variables cualitativas se evaluaron por medio de la prueba de la χ^2 mientras que las diferencias entre grupos de las variables cuantitativas se expresan como promedio \pm DE o

porcentaje según corresponda y se evaluaron con la prueba U de Mann-Whitney. La asociación entre variables se realizó por medio del coeficiente de correlación de Spearman y se consideró para todos los casos un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se analizaron 215 muestras de plasma correspondientes a igual número de donantes. El 37.21% ($n= 80$) fueron del sexo femenino con edad promedio de 32.7 ± 6.3 años; mientras que 62.79% ($n= 135$) de los sujetos fueron del sexo masculino con edad promedio de 33.4 ± 6.2 años (Cuadro 1). Las características físicas y fisiológicas generales de toda la población, así como agrupados por sexo, se muestran en el Cuadro 1, en donde el análisis estadístico no mostró ninguna diferencia significativa en las variables entre los grupos estudiados. En el Cuadro 2 se muestran los resultados del análisis del perfil hematológico agrupados por sexo, así como la cuenta leucocitaria en el total de los donantes. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre los promedios de cada una de las variables estudiadas.

El análisis de las muestras de plasma para la búsqueda de IgG e IgM anti-CMV, así como la prueba de PCR para detectar el ADN del citomegalovirus muestra que, del total de las 215 muestras analizadas, 88.37% ($n= 190$) tuvieron un resultado positivo para IgG anti-CMV y 21.39% ($n= 46$) para IgM anti-CMV positivos; únicamente 5.58% ($n= 12$) presentaron un resultado de PCR positivo para citomegalovirus (Cuadro 3). De esta forma, puesto que sólo 190 muestras fueron positivas para IgG anti-CMV, se encontró que 25 donadores, que representan 11.62% del total de la población, fueron negativos a este tipo de anticuerpos. Además, todos los sujetos con un resultado positivo para IgM anti-CMV así como PCR-positivo también, presentaron IgG anti-CMV positivo (resultados no mostrados).

Al agrupar los resultados de acuerdo con el sexo del donador, se observa que el grupo femenino tuvo 97.5% de sujetos positivos para IgG anti-CMV y 25% fueron positivos para IgM anti-CMV. El grupo masculino presentó 82.96% y 19.26% de su población resultaron positivos para IgG e IgM anti-CMV, respectivamente (Cuadro 3). Puesto que la existencia de IgM positiva se considera un indicador de infección activa, todos los sujetos IgM anti-CMV

Cuadro 1. Características físicas y fisiológicas generales de los sujetos incluidos en el estudio. Resultados del total de sujetos y agrupados por sexo

<i>Variable</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>I.M.C. (kg/m²)</i>	<i>F.C. (lat/min)</i>	<i>F.R. (resp/min)</i>	<i>Temp. (°C)</i>	<i>P. Sis. (mm/Hg)</i>	<i>P. Dias. (mm/Hg)</i>
Total n= 215; (100%)							
Promedio	33.15	26.86	76.67	16.67	36.27	109.3	74.07
DE	6.2	4.48	6.87	0.68	0.15	16.15	13.38
Mínimo	20	21	60	15	36	80	40
Máximo	47	40	85	18	36.6	140	100
Femenino n = 80 (37.21%)*							
Promedio	32.68	27.01	76.07	16.5	36.26	111.9	75.93
DE	6.31	4.60	8.24	0.65	0.18	16.42	13.66
Mínimo	20	21	60	15	36	80	40
Maximum	46	40	85	17	36.3	140	100
Masculino n = 135 (62.79%)*							
Promedio	33.43	26.77	75.89	16.83	36.26	111.1	75.93
DE	6.20	4.43	6.65	0.62	0.16	16.72	13.09
Mínimo	20	21	60	15	36	80	40
Máximo	47	40	83	18	36.6	140	100

* Porcentaje de acuerdo con el total de la población

DE= desviación estándar; I.M.C.= índice de masa corporal; F.C.= frecuencia cardiaca; lat/min= latidos por minuto; F.R.= frecuencia respiratoria ; resp/min: respiraciones por minuto; Temp.= temperatura; P. Sis.= presión sistólica; P. Dias.= presión diastólica.

Cuadro 2. Valores obtenidos del análisis general de sangre en el total de los voluntarios donantes de sangre y agrupados por sexo

<i>Variable</i>	<i>Hb (g/dL)</i>	<i>Hto (%)</i>	<i>Pla (10³/mL)</i>	<i>Eri (10⁶/mL)</i>	<i>Lin (10³/mL)</i>	<i>Mono (10³/mL)</i>	<i>Neu (10³/mL)</i>	<i>Eos (10³/mL)</i>	<i>Bas (10³/mL)</i>
Total (n = 215)									
Promedio	16.33	47.77	261.6	5.38	31.41	8.68	56.65	2.89	0.43
D.E.	1.22	3.42	55.16	0.477	6.21	3.29	6.91	2.23	0.26
Mínimo	13.5	41.8	161	4.52	20.3	5.7	41.5	1	0
Máximo	18.8	53.5	366	6.42	49.5	21.7	66	8.4	0.95
Femenino (n = 80)									
Promedio	16.42	47.68	263.7	5.38	31.77	8.82	56.11	3	0.44
DE	1.11	3.53	55.31	0.47	6.25	3.36	7	2	0.29
Mínimo	12.9	40.7	158	4.52	20.3	5.6	40.9	0.9	0
Máximo	18.6	53.5	366	6.42	48.8	21.7	65.9	8.3	0.95
Masculino (n = 135)									
Promedio	16.29	47.83	260.3	5	31.17	8.59	56.98	3	0.42
D.E.	1.23	3.36	55.24	0.48	6.20	3.26	6.89	2.20	0.28
Mínimo	13.5	41.8	161	4.22	19.8	5.7	41.5	1	0
Máximo	18.8	53.2	359	6.39	49.5	20.7	66	8.4	0.9

DE: desviación estándar, Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; Pla: plaquetas; Eri: eritrocitos; Lin: linfocitos; Mono: monocitos; Neu: neutrófilos; Eos: eosinófilos; Bas: basófilos.

Cuadro 3. Resultados del análisis de positividad para citomegalovirus tomando en cuenta el análisis en plasma de la presencia de inmunoglobulinas IgG e IgM así como la prueba de PCR, específicas para citomegalovirus en todos los donantes de sangre y agrupados por sexo. Los resultados se expresan como números absolutos y porcentajes, según corresponda

Variable	n	%	IgG+ n (%) *	IgM+ n (%) *	PCR+ n (%) **
Total	215	100	190 (88.37)	46 (21.39)	12 (26.08)
Femenino	80	37.21	78 (97.5)	20 (25) ^a	8 (40) ^a
Masculino	135	62.79	112 (82.96)	26 (19.26)	4 (15.38)

Porcentaje de acuerdo con el total de los sujetos o el grupo femenino o masculino, según corresponda.

** porcentaje de acuerdo con el total de sujetos que presentan IgM+ según corresponda.

^a $p < 0.05$ con respecto al grupo masculino.

positivos se analizaron mediante PCR para detectar ADN viral y se encontró que en el grupo femenino hubo ocho personas PCR-positivas lo que representa 10% del total de las mujeres, mientras que en el caso de los masculinos, se detectaron cuatro sujetos PCR-positivos, que representan 2.96% del total de los donadores masculinos, lo que hace una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Tomando como 100% al total de sujetos IgM-positivos en cada grupo, que representan a la población con una aparente infección activa por citomegalovirus, se observa que 26.08% del total de sujetos IgM-positivos también presentan un resultado de PCR-positivo. En el grupo de mujeres fue 40% ($n = 8$) y en el caso de los hombres el porcentaje fue de 15.38% ($n = 4$), con una diferencia significativa con respecto al grupo de mujeres (Cuadro 3).

Un resultado de positividad de IgM anti-CMV indica infección activa por este tipo de virus, por lo que la respuesta inmunitaria celular puede estar también activa. Por esto se hizo un análisis de correlación entre las concentraciones de IgM y los distintos tipos de leucocitos en los grupos femenino y masculino. Los resultados se encuentran en el Cuadro 4 en donde puede observarse que únicamente hubo asociación significativa ($p = 0.027$) de tipo negativa ($r = -0.312$) entre la concentración de IgM anti-CMV y la concentración de linfocitos en el grupo femenino, lo que puede indicar que a mayor concentración de IgM, menor concentración de linfocitos y viceversa.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que en la población aparentemente sana que acude como donador voluntario a un banco de sangre existe la posibilidad de infección asintomática causada por citomegalovirus, evidenciada por

la existencia en su plasma de IgM anti-CMV y de ADN viral detectado por una prueba de PCR. Tomando en cuenta que la existencia de IgM anti-CMV en el plasma de una persona es indicativa de infección activa por este tipo de virus,⁶⁻¹¹ puede afirmarse que el porcentaje de sujetos con infección por citomegalovirus llega a ser de 21.39% para la población general; 25% para las mujeres y 19.26% para los hombres (Cuadro 3).

El ser humano puede infectarse con citomegalovirus desde el nacimiento porque es una de las infecciones virales más ampliamente difundidas en todo el mundo en donde en países desarrollados se ha reportado una seroprevalencia (determinada por medio de la detección en suero o plasma de IgG anti-CMV) 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.⁹⁻¹¹ En países subdesarrollados la seroprevalencia puede alcanzar 90% de la población en cualquier etapa de la vida.^{4-6,9-11}

El desarrollo de una primoinfección, por contacto directo, por exposición a secreciones contaminadas o en sujetos inmunocompetes o inmunocomprometidos, puede presentarse con signos y síntomas no muy claramente definidos y desaparecer sin secuelas aparentes. Como consecuencia de la primoinfección, el ser humano tiene concentraciones variables de IgG anti-CMV en su sangre durante toda su vida por lo que la determinación de esta inmunoglobulina se considera un marcador de contacto previo con este tipo de virus.^{6,12-16}

Cuando la primoinfección o la reinfección desaparece desde el punto de vista clínico, el citomegalovirus permanece en el organismo en forma latente, lo que permite que bajo ciertas circunstancias, el sujeto experimente periodos de reactivación de la infección que pueden resultar fatales en sujetos inmunocomprometidos e

inmunocompetentes.¹²⁻¹⁶ En el caso de una primoinfección, reinfección o reactivación de la enfermedad causada por citomegalovirus, las concentraciones en sangre de IgM se incrementan exponencialmente y permanecen altas hasta que la infección desaparece.^{9,12-16} Por esto se considera que la determinación en plasma o suero de este tipo de inmunoglobulina es un marcador de infección activa causada por este virus.^{9,12-16}

Tomando en cuenta lo mencionado, nuestros resultados muestran que 21.39% de nuestra población estudiada contiene en su plasma un valor positivo para IgM anti-CMV, indicativo de infección activa por este tipo de virus.

La existencia de ADN de citomegalovirus en la sangre de una persona indica que dicho virus se encuentra en fase de replicación y por tanto, infectante. Eso significa que la persona que lo padece, aunque no tenga ningún tipo de síntomas que denoten una infección, puede actuar como agente infectante para otras personas y, de esta forma, propagar la infección por citomegalovirus.^{9,11,17-19} De acuerdo con nuestros resultados, en el total de la población de sujetos positivos para IgM anti-CMV, 26.08% tuvieron un resultado positivo en la prueba de PCR (Cuadro 3), lo que significa que tienen partículas virales de citomegalovirus en su circulación y, por tanto, pueden ser agentes propagadores de la infección. Cuando se analizan los resultados de PCR se observa que 40% de las mujeres y 15.38% de los hombres con un resultado positivo para IgM anti-CMV, son positivos para partículas de ADN de citomegalovirus, lo que indica que hay una replicación activa del virus.^{9,11,17-20}

Nuestros resultados muestran que existe una importante cantidad de donantes de sangre (principalmente mujeres) clínicamente asintomáticos con concentraciones sanguíneas detectables de IgM anti-CMV y de partículas de ADN viral, lo que indica que existe una infección por este tipo de virus. De acuerdo con lo referido en la bibliografía, el diagnóstico de la infección por citomegalovirus se basa en los síntomas del paciente y en los estudios de laboratorio que buscan y cuantifican a las inmunoglobulinas séricas IgG e IgM anti-CMV, así como la prueba de PCR para identificar partículas virales.²⁰ Sin embargo, entre las características particulares para este tipo de virus se encuentran su latencia y reactivación así como la falta de un cuadro clínico característico o patognomónico, sobre todo en sujetos inmunocompetentes.^{6-9,13-16} Esta falta de síntomas es un factor de riesgo importante porque la exis-

tencia de una infección asintomática por citomegalovirus en un sujeto que va a donar sangre implica que puede ser una fuente de contagio para un paciente hospitalizado, el cual puede ser transfundido con dicha sangre y sufrir una infección que ponga en riesgo su vida, sobre todo si se encuentra inmunodeprimido.^{6,7,13,14,17-19}

Por esta razón, el control de la infección por citomegalovirus que puede ser transmitida a través de una transfusión sanguínea debe ser prioritario en un medio hospitalario ya que en él se encuentran pacientes potencialmente susceptibles a una primoinfección o una reactivación de la infección por este tipo de virus que puede ser fatal y que puede evitarse si se toman medidas adecuadas en el banco de sangre, que es el lugar en donde son captados los sujetos que serán potenciales donadores de sangre.

Agradecimientos

Los autores agradecen la valiosa asistencia técnica de: QFB Minerva Bárcenas Armendáriz y QFB Magali Rodríguez Poblano del Banco de Sangre y al Sr. Sergio Hernández Rodríguez de la División de Investigación Biomédica, todos ellos del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

REFERENCIAS

1. García Escamilla RM, Méndez López TIA. Reacciones adversas por transfusión sanguínea en pacientes cardíacas. *Rev Mex Patol Clin* 2006;53(3):139-145.
2. Serrano VX. Hemotransfusión como factor de riesgo en cirugía cardíaca. *Arch Cardiol Mex* 2006;76 supl(2):86-91.
3. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006;43:1143-1151.
4. Mustakangas P, Sarna S, Ammala P, et al. Human Cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2000;29:587-591.
5. Colugnati FAB, Staras SAS, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Inf Dis* 2007;7:71-80.
6. Gutiérrez-Salinas J, Cruz-Tovar L. Estudio de la seroprevalencia de la infección por citomegalovirus a través de la concentración sérica de IgG en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Pat Clin* 2008;55(4):175-186.
7. Gutiérrez-Salinas J, Carmona-García R, Cruz-Tovar L. Niveles Séricos de IgG, IgM y carga viral en sujetos que presentan una infección por citomegalovirus. *Enf Inf Microbiol* 2008;28(4):136-141.
8. Gutiérrez-Salinas J, Carmona-García R, Cruz-Tovar L. Concentraciones de IgG e IgM en pacientes con infección por

- citomegalovirus diagnosticada mediante PCR cualitativa. *Med Int Mex* 2009;25(2):105-110.
9. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Family Physicians* 2003;67:519-524.
10. Almeida LNB, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brasil. *Rev Saude Pub* 2001;35:124-129.
11. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti M, 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.
12. Echaniz-Avilés G, Tamayo-Legorreta E, Cruz-Valdez A, y col. Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva. *Salud Publica Mex* 1993;35:20-26.
13. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Vir* 2006;87:1763-1779.
14. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systemic review. *Vir J* 2008;5:47-53.
15. Vujacich C, Vidiella G, Barcelona L, Sturba E, Stamboulia D. Infección por citomegalovirus con compromiso hepático en adultos inmunocompetentes. *Medicina (Buenos Aires)* 2006;66:206-210.
16. Barba Evia JR. Citomegalovirus y trasplante renal: una combinación peligrosa. *Rev Mex Patol Clin* 2006;53:52-61.
17. Kothari A, Ramachandran VG, Gupta P, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among voluntary blood donors in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* 2002;20(4):348-351.
18. Ahumed SA, Al-Joudi FS, Wan AZ, et al. The prevalence of human cytomegalovirus seropositivity among blood donors at the unit of blood transfusion medicine, Hospital Universiti Sains Malaysia. *Sautheast Asian. J Trop Med Public Health* 2006;37(2):294-296.
19. Rckha Swarna, Chandraseckhara MK, Yeshwanth M. Cytomegalovirus infection acquired through blood transfusions. *Indian Pediatr* 1995;32:575-577.
20. Marin J, Kese D, Potocnik M, Butina R. Laboratory diagnosis of herpesviruses. *Acta Dermatovenerol APA* 2000;9:1-7.