

José Gutiérrez Salinas,
Leticia Cruz Tovar

Oxidative-stress in patients with seric
levels of specific CMV-IgM

Estrés oxidativo en personas que presentan niveles séricos de IgM específica para citomegalovirus

Fecha de aceptación: marzo 2008

Resumen

Antecedentes. Los mecanismos fisiopatológicos de una infección por citomegalovirus (CMV) no son del todo conocidos. Algunos estudios señalan que se genera un exceso en la producción de radicales libres derivados del oxígeno característicos de un estrés oxidativo en personas que padecen algún tipo de infección viral.

Objetivo. Determinar la concentración sérica de malondialdehído (MDA), glutatión total, así como del estatus antioxidante total como indicadores de estrés oxidativo en personas que presentan IgM positiva para CMV.

Material y métodos. Se analizaron muestras de suero de pacientes que presentaron IgM positiva para CMV determinando la concentración de MDA, glutatión total y estatus antioxidante total usando métodos espectrofotométricos. Como grupo control se usó el suero de personas aparentemente sanas con IgM negativa para CMV.

Resultados. Nuestros resultados muestran que en quienes presentan IgM positiva para CMV existe un aumento en el estatus antioxidante total en relación con el grupo control (1.929 ± 0.02 vs. 1.803 ± 0.05 $p < 0.05$; respectivamente). Además, las personas con IgM positiva para CMV presentan un incremento de 183.75% y de 26.17% en sus niveles de MDA y de glutatión total, respectivamente, con respecto al grupo control.

Conclusiones. Los cambios en los parámetros oxidativos determinados indican la existencia de un estrés oxidativo en pacientes que presentan una infección actual por CMV manifestada por los altos niveles séricos de IgM. Además, el estrés oxidativo es más importante en los niños infectados con CMV en comparación con los adultos.

Palabras clave: *citomegalovirus, estatus antioxidante total, estrés oxidativo, glutatión, IgM, infección viral, malondialdehído.*

Abstract

Background. The pathogenic mechanism of cytomegalovirus (CMV) infection is not completely know. Recent advances revealed that an excess in production of oxygen free radicals that characterizes an oxidative stress is developed during a viral infection.

Objective. To determine the seric levels of malondialdehyde, total glutathione and total antioxidant status as indicators of an oxidative stress in subjets with seric IgM positive for CMV.

Material and methods. Serum samples were analyzed from subjects with IgM positive for CMV. Malondialdehyde, total glutathione and total antioxidant status were determined by spectrophotometric methods. Serum samples from healthy subjects with a negative IgM for CMV were used as controls.

Results. Ours results show that in the subjects with IgM positive for CMV present an increase in total antioxidant status in comparison with the control group (1.929 ± 0.02 vs. 1.803 ± 0.05 $p < 0.05$; respectively). Also, the subjects with IgM positive for CMV show an increase in both MDA (183.75%) and total glutathione (26.17%) levels with respect to control subjects.

Conclusions. The changes in all oxidative metabolites show that an oxidative stress is developed in the subjects with high levels of seric IgM specific for CMV. Also, oxidative stress is more important in children that in adults during an infection caused by CMV.

Keywords: *cytomegalovirus, glutathione, IgM, malondialdehyde, oxidative stress, total antioxidant status, viral infection.*

Introducción

El citomegalovirus (CMV) 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, permanece en forma latente dentro del organismo, lo que puede dar lugar a periodos de reactivación, sobre todo en personas inmunocomprometidas.¹⁻⁵ De acuerdo con las encuestas epidemiológicas, en Estados Unidos se estima que 70% de la población adulta presenta anticuerpos tipo IgG contra CMV, lo que significa un contacto previo con el virus. En países latinoamericanos se ha reportado que existe de 65 a 90% de positividad de IgG para CMV en personas mayores de 16 años de edad.^{1-3,6-11}

La forma de transmisión del CMV es por contacto directo con secreciones contaminadas (por ejemplo, saliva, lágrimas, orina, sangre y semen) y se ha demostrado que puede ser un residente permanente en tejidos del hígado, intestino, páncreas, testículo, tejido nervioso y en células como los leucocitos y los fibroblastos.¹⁻⁶ Se cree que esta distribución tan heterogénea del virus en el organismo contribuye de alguna forma a que se presenten periodos de reactivación de la infección cuando existe alguna situación que comprometa el sistema inmune del individuo en la que se puede presentar complicación como encefalitis, miocarditis, hepatitis o neumonía fulminante.^{1-3,6,7,10,11} Sin embargo, en la población general una infección primaria o reactivación de la misma puede ser asintomática.^{5-7,10,11}

El incremento en el uso de más y mejores medicamentos inmunosupresores (en el caso de los pacientes a quienes se les trasplantado algún órgano o tejido) o antineoplásicos (que destruyen al tejido linfóide), además del aumento en la cantidad de personas que se encuentran inmunocomprometidas (como es el caso de los enfermos de SIDA y los niños prematuros), son factores que incrementan las posibilidades de una primo-infección y/o reactivación de la infección por CMV, sobre todo en un medio hospitalario que se considera un sitio de concentración.^{1-3,6,7,10,11}

En este medio, la reactivación de la infección o la primoinfección por CMV puede pasar desapercibida, por lo que su diagnóstico se basa en la detección en suero de inmunoglobulina tipo IgM específica para CMV, ya que se considera que un incremento en la concentración sérica de este tipo de inmunoglobulina indica que el paciente cursa con una infección actual por este tipo de virus.⁹⁻¹⁶

Una vez que se instala la primoinfección o la reactivación de una infección viral, se provoca una respuesta metabólica general en todo el huésped en donde la

producción de radicales libres derivados del oxígeno (RLOX) es un importante componente en la fisiopatología de la enfermedad.¹⁷⁻²⁰

Un radical libre (RL) se define como una especie química que tiene un electrón desapareado en su orbital más externo, por lo que presenta alta reactividad a moléculas vecinas.²⁰⁻²⁴ En los seres vivos, los RL provienen principalmente del oxígeno o del nitrógeno (por lo que son llamados RL derivados del oxígeno o del nitrógeno, respectivamente) y pueden dañar lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos.²⁰⁻²⁴ Por su parte, la célula posee varios tipos de mecanismos antioxidantes los cuales evitan o minimizan el daño provocado por los RL. Dentro de los agentes antioxidantes más importantes se encuentran los llamados metabolitos de bajo peso molecular cuya función es evitar el daño a las macromoléculas que reaccionan de forma directa o indirecta (al participar como cofactores de enzimas antioxidantes) con los RL. Entre estos antioxidantes se encuentran la bilirrubina, la urea, las vitaminas A, C y E, así como el sistema del glutatión oxidado/reducido y micronutrientes como el zinc y el selenio;²⁰⁻²⁵ sin embargo, su acción está limitada a la cantidad y/o concentración que de ellos posea el organismo.²⁰⁻²⁵

Cuando en la célula o el organismo en general existe un aumento importante en la formación de RL o una disminución en los mecanismos antioxidantes, se produce una condición llamada estrés oxidativo que se caracteriza por un aumento en la lipoperoxidación y una alteración en los metabolitos antioxidantes.²⁰⁻²⁵ Si esta condición no se controla puede existir un daño al ADN y ocasionar la muerte de la célula y/o el tejido.²⁰⁻²⁵

Cuando se genera un estrés oxidativo existe un daño a los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, conocido como lipoperoxidación que produce un metabolito final llamado malondialdehído (MDA) cuya determinación en el laboratorio indica la presencia de RL y su producción es directamente proporcional al daño en el organismo causado por ellos.²⁴ En contraparte, se sabe que el estrés oxidativo altera el balance de las moléculas antioxidantes, por lo que la determinación del estatus antioxidante total y la concentración de glutatión total son una medida de los sistemas antioxidantes que posee el organismo como defensa contra la acción de los RL.²⁰⁻²⁵

Se ha reportado que un estrés oxidativo se desarrolla como parte de los mecanismos fisiopatológicos de daños ocasionados por una infección viral. Así, se ha documentado la presencia de estrés oxidativo en personas infectadas con el virus de la hepatitis C, el virus del SIDA, dengue y retrovirus, entre otros;^{17-20,25-27} sin embargo, no existen informes que señalen si existe

una relación entre la infección por CMV y el desarrollo de un estrés oxidativo en el humano.

El propósito del presente trabajo es determinar los niveles de malondialdehído, el estatus antioxidante total y la concentración de glutatión total como indicadores de estrés oxidativo en el suero de pacientes que presentan una infección actual por CMV documentada por sus niveles séricos de IgM.

Material y métodos

Se realizó un estudio en 14 muestras de suero provenientes del Laboratorio de Virología (que pertenece al Laboratorio de Pruebas Especiales), suministrados por los diversos servicios del CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE y que fueron recolectados durante el periodo comprendido de enero a marzo de 2008.

Las muestras de suero corresponden a igual número de pacientes de los cuales siete (50%) fueron de

niños y el 50% restante fueron de adultos (cuadro 1). El promedio general de edad fue de 19.17 años con rango de 0.3 a 59 años. De todas las muestras, 11 (78.57%) fueron del género femenino y tres (21.43%) del masculino. Para efectos de este estudio, a este grupo se le denomina CMV-positivo.

Las muestras de suero se eligieron porque presentan reactividad para anticuerpos tipo IgM contra citomegalovirus (CMV) lo cual define una infección actual por este tipo de virus.¹²⁻¹⁶ La concentración de IgM sérica se cuantificó por medio de una técnica indirecta de quimioluminiscencia con microparticulas paramagnéticas, unidas a antígeno específico y haciendo la detección en un aparato de análisis automático robotizado con detector de flash modelo Liaison (NS: 2229001745; DiaSorin S.p.A., Vercelli, Italia), se empleó el *kit* de reactivos correspondientes y se siguieron las instrucciones proporcionadas por el fabricante. La concentración de IgM se expresó en U/mL tomando en cuenta el punto de corte en ≥ 30 U/mL para definir la presencia de una infección actual por CMV.¹²⁻¹⁶

Cuadro 1

Características generales de los pacientes de quienes se obtuvieron las muestras de suero que presentaron concentraciones de IgM indicativa de una infección actual por citomegalovirus. Los datos se presentan ordenados en forma creciente de acuerdo con la edad.

Número de muestra	Género (F/M)	Edad (años)	IgM (U/mL)
1	F	0.3	76.9
2	F	0.4	54.7
3	F	0.7	56.5
4	M	2	33.3
5	F	5	56.5
6	F	5	69.2
7	F	5	103
8	F	27	33.8
9	F	27	55.9
10	F	28	33.8
11	F	29	175
12	F	29	208
13	M	51	36.9
14	M	59	42.7
Relación o promedio \pm D.E.(rango)	- 11/3	19.17 \pm 19.49 (0.3 – 59)	74.01 \pm 53.77 (33.3 – 208)

F/M: relación femenino/masculino.

El grupo CMV-positivo se comparó con un grupo control conformado por muestras de suero obtenidas de cuatro personas adultas (promedio de edad 32.25 ± 9.28 años, rango 23 a 45 años; relación femenino/masculino: 2/2) que acudieron como donadoras voluntarias al banco de sangre de nuestra institución, así como de tres niños cuyos padres dieron la autorización por escrito para tomarles una muestra de sangre (promedio de edad 4 ± 3 años, rango 1 a 7 años; relación femenino/masculino: 2/1). El promedio general de edad del grupo control fue de 20.14 ± 16.55 años, con rango de 1 a 45 años y una relación femenino/masculino de 4/3. Todos los sujetos se encontraban aparentemente sanos y no presentaron niveles detectables de IgM para CMV. La totalidad de los procedimientos se hicieron de acuerdo con las Normas y Procedimientos Generales de Laboratorio para el Análisis de Muestras Humanas avalado por nuestra institución.

Determinación del estatus antioxidante total

Este parámetro se determinó en el suero de los grupos control y CMV-positivo, se usó un *kit* de reactivos comercial (Calbiochem Cat. No. 615700; EMD Biosciences, Inc., La Jolla, Cal., USA) y se siguieron las instrucciones proporcionadas por el fabricante que se basa en la técnica reportada por Miller *et al.*,²⁸ se hizo la lectura a 600 nm y los resultados se expresan en el rango mM.

Determinación de malondialdehído

La concentración de malondialdehído (MDA) se determinó de acuerdo con el método descrito por Ohkawa *et al.*,²⁹ modificado por Gutiérrez-Salinas *et al.*³⁰ y Ramírez-Farías *et al.*³¹ De forma breve describimos el procedimiento: en un tubo de ensayo se mezclaron 200 μ L de suero junto con 1.5 mL de ácido acético (20%) y 1.5 mL de ácido tiobarbitúrico (0.8% en agua). Se coloca en agua en ebullición por 60 minutos, al término de los cuales se agregan 5 mL de butanol/piridina (15:1 v/v), se agita la mezcla y se centrifuga a 2,500 rpm por 10 min para recuperar el sobrenadante y leerlo a 545 nm. La concentración de MDA se calcula a partir de su coeficiente de extinción ($1.54 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) para expresarlo como nmol/mL.²⁹⁻³¹

Determinación de glutatión total

La concentración de glutatión total se determinó usando un *kit* comercial (Calbiochem; Cat. No. 3541023; EMD Biosciences, Inc., La Jolla, Cal., USA) de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante, se calculó su concentración por medio de una curva patrón de glutatión puro y la concentración se expresó en μ mol/L.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como promedios \pm D.E. El análisis estadístico se hizo usando el programa GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software Inc., San Diego, Cal., USA). La diferencia entre medias de los grupos se calculó mediante la prueba U de Mann-Whitney y la correlación entre variables se hizo aplicando el coeficiente de relación de Spearman y considerando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa en todos los casos.

Resultados

En el cuadro 1 se muestran los datos relacionados con el género, la edad y la concentración sérica de IgM de cada uno de los sujetos CMV-positivo de donde provenían las muestras de suero que se analizaron en este estudio. Como se puede observar, el género femenino predomina sobre el masculino con una relación de 3.66 mujeres por cada hombre (11/3). Por otro lado, el promedio general de IgM específico para CMV fue de 74.01 ± 53.77 con un rango de 33.3 a 208 U/mL. A su vez, el rango de edad para este grupo fue muy amplio ya que va de los 0.3 (tres meses) a los 59 años, lo que se refleja en la amplia desviación estándar en el promedio de edad general del grupo (19.17 ± 19.49 años).

Al separar los sujetos CMV-positivo de acuerdo con su edad en niños y adultos se observa que, a pesar de la amplia diferencia en el promedio de edad entre ambos grupos ($p < 0.001$), el análisis estadístico no mostró una diferencia significativa en la concentración sérica de IgM, a pesar de que el grupo de niños presentó un promedio de IgM menor al del grupo de adultos (64.30 ± 21.81 vs. 83.73 ± 74.62 U/mL, respectivamente) (cuadro 2). Por otro lado, el género femenino predomina sobre el masculino en ambos grupos. Así, en el grupo de niños el género femenino ocupó 85.71% (6/7) de la población y en el de adultos fue de 71.43% (5/7) (cuadro 2).

En la figura 1a se muestra el estatus antioxidante total, el MDA en la figura 1b y el glutatión total en la figura 1c determinados en el suero de los sujetos del grupo CMV-positivo y el grupo control. En todos los casos, el grupo CMV-positivo presentó un incremento estadísticamente significativo en estos parámetros en comparación con el grupo control.

Así, el grupo control presentó un estatus antioxidante total de 1.803 ± 0.05 mM y el grupo CMV-positivo un promedio de 1.929 ± 0.02 mM ($p < 0.05$; figura 1a).

A su vez, la concentración sérica de MDA en el grupo CMV-positivo fue de 1.694 ± 0.614 nmol/mL en comparación con el grupo control, el cual presentó un promedio de 0.597 ± 0.131 nmol/mL ($p < 0.05$, figura 1b) lo que implica un incremento de 183.75% de este metabolito en el grupo CMV-positivo en relación con el grupo control. Por otro lado, la concentración sérica de glutatión total en el grupo control fue de 5.56 ± 0.44 μ mol/L mientras que el grupo CMV-positivo presentó un incremento de 26.17% (7.02 ± 0.745 μ mol/L) de este metabolito con respecto al grupo control ($p < 0.05$) (figura 1c).

Al separar a los sujetos del grupo CMV-positivo en niños y adultos, se observa que el grupo de niños presenta un estatus antioxidante total mayor y estadísticamente significativo, en comparación con el grupo de adultos (2.008 ± 0.098 vs. 1.847 ± 0.136 , $p < 0.05$; respectivamente) (cuadro 3).

Además, como se muestra en el cuadro 3, el grupo de niños presentó un incremento estadísticamente significativo de 56.85% con respecto al grupo de adultos en la concentración sérica de glutatión total, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar sus respectivas concentraciones séricas de MDA.

En el cuadro 4 se muestra el análisis de correlación realizado entre la concentración sérica de IgM y el estatus antioxidante total, el MDA o el glutatión total en el grupo CMV-positivo. Como se puede observar, no se encontró ningún tipo de correlación o asociación entre estos parámetros. Por otro lado, al dividir el grupo CMV-positivo en niños y adultos y realizar el análisis de correlación entre sus respectivas concentraciones séricas de IgM y los parámetros anteriormente mencionados, tampoco se encontró ningún tipo de asociación entre ellos.

Cuadro 2
Distribución por género y promedio general de edad y concentración sérica de IgM en niños y adultos del grupo CMV-positivo

Grupo	n	Género F/M	Edad años Promedio \pm D.E. (rango)	IgM U/mL Promedio \pm D.E. (rango)
Niños	7	6/1	2.63 ± 2.28 (0.3-5)*	64.30 ± 21.81 (33.3-103)
Adultos	7	5/2	35.71 ± 13.4 (27-59)	83.73 ± 74.62 (33.8-208)

F/M: relación femenino/masculino; * $p < 0.001$ vs. adultos.

Cuadro 3
Estatus antioxidante total (EAT), concentración sérica de MDA y glutatión total en el suero de niños y adultos CMV-positivos. Los resultados se muestran como promedios \pm D.E.

Grupo	EAT (mM)	MDA (nmol/mL)	Glutatión total (μ mol/L)
Niños	$2.008 \pm 0.098^*$	1.62 ± 0.65	$8.484 \pm 0.77^*$
Adultos	1.847 ± 0.136	1.77 ± 0.61	5.409 ± 0.71

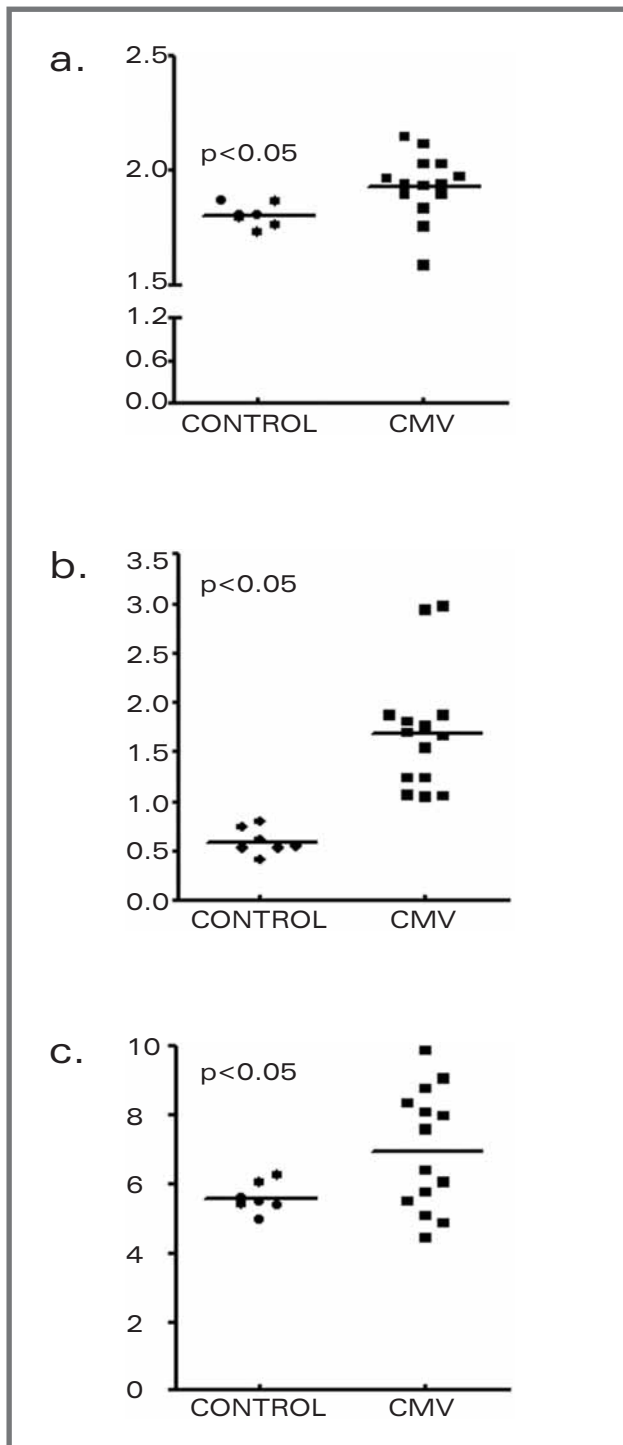
* $p < 0.05$ vs. adultos.

Cuadro 4
Análisis de correlación entre la concentración séricas de IgM y el estatus antioxidante total (EAT), el MDA y el glutatión total en el grupo CMV-positivo.

	EAT	MDA	Glutatión Total
Parámetro vs IgM	$r = 0.016$ $p = 0.96$	$r = 0.15$ $p = 0.62$	$r = 0.21$ $p = 0.49$

Figura 1

Gráficas que muestran la distribución de los sujetos del grupo control y CMV-positivo (CMV) en relación con su estatus antioxidante total (EAT)(gráfica a); su concentración sérica de MDA (gráfica b) y de glutatión total (gráfica c). Cada punto en las gráficas representa el valor obtenido para cada sujeto en cada grupo respectivamente. La línea horizontal en cada conjunto representa el promedio general.



Discusión

Se ha considerado que la presencia en suero de un alto nivel de anticuerpos tipo IgM específicos para CMV indica una infección actual por este tipo de virus,¹²⁻¹⁶ por lo que nuestro grupo de estudio fue seleccionado al presentar dicha característica mostrando un promedio general de 74.01 ± 53.77 U/mL de IgM, el cual es muy superior a la cifra de corte (≥ 30 U/mL) indicativa de una infección por este tipo de virus.¹²⁻¹⁶

En el grupo CMV-positivo predominó el género femenino (11 mujeres por sólo tres hombres), y a pesar de que nuestra muestra total de sujetos del grupo CMV-positivo es pequeña (14) el predominio del sexo femenino sobre el masculino es acorde con lo que reportan otros investigadores que señalan que existe un porcentaje mayor de mujeres que de hombres infectados por este tipo de virus.^{1-3, 8-11} Las razones del por qué del predominio femenino no se conocen del todo, pero hay una hipótesis de que las mujeres presentan mayores riesgos de contagio y/o reactivación de la infección debido a que inician relaciones sexuales a menor edad, aunado a una elevada promiscuidad.^{1-3,8,9,32}

Además, 50% de la población CMV-positivo fueron niños y no mostraron diferencias estadísticamente significativas en sus niveles de IgM en comparación con el grupo de adultos, lo que significa que la edad no es determinante en la respuesta inmunológica frente a CMV, tal como se ha informado previamente.^{1-4,8,11,14,33}

Por otro lado, se ha descrito que un incremento en los niveles séricos de MDA denota un aumento en el daño a los fosfolípidos, lo cual es indicativo de un exceso en la producción de RL derivados del oxígeno durante un estrés oxidativo.¹⁸⁻²⁴ De esta forma, los sujetos del grupo CMV-positivo presentan un aumento importante en sus niveles séricos de MDA en comparación con el grupo control, lo cual demuestra la existencia de un estrés oxidativo provocado por la infección con CMV. De acuerdo con nuestros resultados, el estrés oxidativo parece que es más importante en los niños que en los adultos, ya que aquéllos mostraron un incremento mayor tanto en el estatus antioxidante total como en el glutatión total, aunque sus niveles de MDA fueron comparables con lo que se encontró en el grupo de adultos.

Las alteraciones en el estatus antioxidante total, así como en los niveles de glutatión total junto con un incremento importante en la concentración de MDA es característico de un estrés oxidativo.^{21-24,34,35} Como

se señaló, nuestros resultados indican que existe un estrés oxidativo en las personas que presentan niveles séricos de IgM positivos para CMV, lo cual coincide con lo que informan algunos investigadores para otro tipo de infecciones virales.^{17-20,25-27}

Se considera que una infección viral aguda promueve un aumento en los mecanismos antioxidantes, como un sistema de defensa ante el ataque de los RL derivados del oxígeno que se producen durante el estrés oxidativo generado por la infección o por algún otro tipo de elemento patógeno.^{17-20,25-27,34,35} El incremento en el estatus antioxidante total y en los niveles de glutatión total encontrado en nuestro grupo de estudio está de acuerdo con lo anteriormente señalado, indicando que estos sujetos cursan con una infección aguda por CMV, la cual se revela por los altos niveles de IgM encontrada en ellos.

El aumento en la concentración de MDA indica un daño severo a las membranas celulares de todo el organismo y, en modelos experimentales con animales de laboratorio; así como en pacientes con SIDA, se ha demostrado que la ingesta de complementos antioxidantes disminuye significativamente los niveles de MDA en suero y restituye a niveles normales los mecanismos antioxidantes, lo que redundará en una mejor calidad de vida del paciente.^{17-20,25}

Por otro lado, nuestros resultados muestran que ninguno de los parámetros indicativos de estrés oxidativo correlaciona con los niveles séricos de IgM específica para CMV encontrados en los sujetos del grupo CMV-positivo, lo cual indica que la aparente gravedad de la enfermedad no correlaciona con el grado de estrés oxidativo que presentan los sujetos.

Al respecto se ha sugerido que el estrés oxidativo provocado por una infección viral es parte de los mecanismos generales de respuesta inflamatoria del organismo ante una infección de tipo viral, bacteriana o parasitaria.^{17-19,24-27} Existe la hipótesis de que este estrés oxidativo se genera como consecuencia de la activación de los leucocitos y de las células encargadas de la respuesta inmune en todos los órganos, ya que son ellos los mayores productores de Radicales Libres Oxidantes (RLOX).^{17-19,24-27}

La determinación de la presencia de estrés oxidativo en los pacientes que presentan infección por CMV puede ser útil en la práctica diaria ya que, por ser una respuesta general del organismo ante la presencia de un elemento patógeno,^{17-19,24-27} podemos monitorear el grado de daño que éste puede presentar al determinar sus niveles de MDA, así como su estatus antioxidante total o cualesquiera de los metabolitos antioxidantes que señalan la presencia de un exceso en la producción de RLOX que pueden dañar irreversiblemente las células y tejidos provocando la muerte del sujeto, sobre todo en los niños, los cuales presentaron datos que señalan un mayor daño a su organismo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la QFB. Ana María González Cardel (Laboratorio de Virología) y a la QFB Sara R. Juárez Enríquez (Jefa del Laboratorio de Pruebas Especiales del CMN "20 de Noviembre") por su ayuda en la recolección y análisis inmunológico de las muestras de suero.

Bibliografía

1. Staras, SAS, SC Dollard, KW Radford, WD Flanders, RF Pass y MJ Cannon, "Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994", *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 1143-1151.
2. Mustakangas, P, S Sarna, P Ammala, M Muttillainem, P Koskela y M Koskiniemi, "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.
3. Colugnati, FAB, SAS Staras, SC Dollard y MJ Cannon, "Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States", *BMC Inf. Dis.* 2007; 7: 71-80.
4. Murphi, JR, IE Souza, JD Dawson, P Benson, SJ Petheram

- D Pfab *et al.*, "Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection: maternal risk factors and molecular analysis of cytomegalovirus strains", *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 940-947.
5. Sinclair, J y P Sissons, "Latency and reactivation of human cytomegalovirus", *J. Gen. Vir.* 2006; 87: 1763-1779.
6. Barba Evia, JR, "Citomegalovirus y transplante renal: una combinación peligrosa", *Rev. Mex. Patol. Clin.* 2006; 53: 52-61.
7. Rafailidis, PI, EG Mourtzoukou, IC Varbobitis y ME Falagas, "Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systemic review", *Vir. J* 2008; 5: 47-53.
8. Almeida, LNB, RS Azevedo, M Amaku y E Massad, "Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brasil", *Rev. Saude. Pub.* 2001; 35: 124-129.

9. Echaniz-Avilés, G, E Tamayo-Legorreta, A Cruz-Valdez, H Rangel-Flores, P Hernández-Nevárez, R Gatica-Marquina *et al.*, "Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva", *Salud Pública Mex.* 1993; 35: 20-26.
10. Villasis-Keever, A y JL Mosqueta, "Infecciones en transplante de médula ósea", *Rev. Invest. Clin.* 2005; 57: 381-386.
11. Taylor, GH, "Cytomegalovirus", *Am. Family Physicians.* 2003; 67: 519-524.
12. Marin, J, D Kese, M Potocnik y R Butina, "Laboratory diagnosis of herpesviruses", *Acta Dermatovenerol. APA.* 2000; 9: 1-7.
13. Karden, J y UR Preyer, "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.
14. Revello, MG y G Gema, "Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and new born infant", *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15: 680-715.
15. Juárez-Enríquez, SR, AM González-Cardel y J Gutiérrez-Salinas, *Correlación de las respuestas de IgG e IgM contra citomegalovirus en una población del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE*, Memorias del XXXI Congreso Nacional de Bioquímica Clínica, Chihuahua, México; Bioquímica (supl.) 2008; 33:79.
16. González-Cardel, AM, SR Juárez-Enríquez y J Gutiérrez-Salinas, *Prevalencia de anticuerpos IgG e IgM contra citomegalovirus en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE*, Memorias del XXXI Congreso Nacional de Bioquímica Clínica, Chihuahua, México, Bioquímica (supl.) 2008; 33:81.
17. Peterhans, E, "Oxidants and antioxidants in viral diseases: mechanisms and metabolic regulations", *J Nutr.* 1997; 127: 962S-965S.
18. Maeda, H y T Akaike, "Oxygen free radicals as pathogenic molecules in viral diseases", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1991; 198: 721-727.
19. Dalle-Donne, I, R Rossi, R Colombo, D Giustarini y A Milzani, "Biomarkers of oxidative damage in human disease", *Clin. Chem.* 2006; 52: 601-623.
20. Beck, MA, OA Levander y JHandy, "Oxidative stress mediated by trace elements: Selenium deficiency and viral infection", *J Nutr.* 2003; 133: 1463S-1467S.
21. Gutiérrez-Salinas, J, "¿Qué sabe usted acerca de... radicales libres?", *Rev. Mex. Cien. Farm.* 2006; 37: 69-73.
22. Gutiérrez-Salinas, J, "Función de los complementos antioxidantes durante el ejercicio", *Med. Int. Mex.* 2007; 23: 217-222.
23. Gutiérrez-Salinas, J, "Daño al hígado por radicales libres derivados del oxígeno", en José A Morales González (ed.), *Alcohol, alcoholismo y cirrosis: un enfoque multidisciplinario*, 1ª ed., UniverSIDAd Autónoma de Hidalgo, Pachuca, 2007, 97-109.
24. Nielsen, F, BB Mikkelsen, JB Nielsen, HR Andersen y P Grandjean, "Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors", *Clin. Chem.* 1997; 43: 1209-1214.
25. Alland, JP, E Afhdassi, E Chau, I Salit y S Walmsley, "Oxidative stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection", *Am. J Clin. Nutr.* 1998; 67: 143-147.
26. Jiang, Y, VL Scofiel, MI Yan, W Qiang, N Liu y AL Reid, "Retrovirus-induced oxidative stress with neuroinmuno-degeneration is suppressed by antioxidant treatment with a refined monosodium alpha-lumino (Galavit)", *J Virol.* 2006; 80: 4557-4569.
27. Gil, L, G Martínez, R Tápanes, O Castro, D González, L Bernardo *et al.*, "Oxidative stress in adult dengue patients", *Am. J Trop. Med. Hyg.* 2004; 71: 652-657.
28. Miller, NJ, C Rice-Evans, MJ Davies, V Gopinathan y A Milner, "A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status of premature neonates", *Clin. Sci.* 1993; 84: 407-412.
29. Ohkawa, H, N Ohishi y K Yagi, "Essay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction", *Anal. Biochem.* 1979; 95: 351-358.
30. Gutiérrez-Salinas, J y JA Morales-González, "La ingesta de fluoruro de sodio produce estrés oxidativo en la mucosa bucal de la rata", *Rev. Mex. Cien. Farm.* 2006; 37: 11-22.
31. Ramírez-Farías, C, E Madrigal-Santillán, J Gutiérrez-Salinas, N Rodríguez-Sánchez, M Martínez-Cruz, I Valle-Jones *et al.*, "Protective effect of some vitamins against the toxic action of ethanol on liver regeneration induced by partial hepatectomy in rats", *WoRLd J Gastroenterol.* 2008; 14: 899-907.
32. De-Ory, FM, MJC Sanz, RL Castañeda, FR Ramírez, PR León e IP Amo, "Seroepidemiología frente a citomegalovirus en una comunidad de Madrid", *Rev. Esp. Salud Pública.* 2001; 75: 55-62.
33. Revello, MG, M Zavattoni, M Baldanti, A Sarasini, S Paolucci y G Gerna, "Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns", *J Clin. Virol.* 1999; 14: 57-66.
34. Gu, SH, Y Kim, ML Kashon, DL Pack, V Castranova y V Vallyathan, "Correlates of oxidative stress and free-radical activity in serum from asymptomatic shipyard welders", *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1541-1548.
35. Katsoulis, K, T Kontakiotis, G Baltopoulos, A Kotsouvilis e IN Legakis, "Total antioxidant status and severity of community-acquired pneumonia: are they correlated?", *Respiration.* 2005; 72: 381-387.