

# Niveles séricos de IgG, IgM y carga viral en sujetos que presentan una infección por citomegalovirus

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

IgG, IgM seric levels and antigenemia in subjects with CMV infection

Fecha de aceptación: agosto 2008

## Resumen

**Antecedentes.** Un auxiliar importante para el diagnóstico y seguimiento de una infección por citomegalovirus es el uso de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (*PCR*, por sus siglas en inglés), ya sea cualitativas o cuantitativas. Esta técnica se usa cuando los resultados de los análisis serológicos son dudosos o como sistema para monitorear el tratamiento antiviral.

**Objetivo.** Determinar la concentración sérica de inmunoglobulinas IgG e IgM, así como la carga viral por técnica de *PCR* en sujetos con una infección por citomegalovirus.

**Material y métodos.** Se analizaron 210 muestras de plasma de pacientes remitidos al laboratorio de histocompatibilidad que presentaban un valor positivo de IgG e IgM para citomegalovirus. Los plasmas fueron analizados por la técnica de *PCR* para determinar la carga viral para citomegalovirus.

**Resultados.** Todas las muestras de plasma analizadas presentaron un resultado positivo para IgG e IgM anti-citomegalovirus. Únicamente 8.09% presentó un resultado positivo de carga viral con un promedio de  $12\ 713 \pm 24\ 761$  copias/mL con un rango 694-63 000 copias/mL. Los pacientes con un resultado *PCR*-positivo fueron agrupados por género y edad y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos en relación con su promedio de carga viral o su concentración de inmunoglobulinas IgG e IgM anti-citomegalovirus.

**Conclusiones.** Nuestros resultados sugieren que la mayoría de los pacientes con un resultado positivo para IgG e IgM anticitomegalovirus, que sugiere una infección por este virus, presentan un proceso de latencia y muy pocos de replicación del virus que puede detectarse por medio de la técnica de *PCR*.

**Palabras clave:** *citomegalovirus, inmunoglobulinas, PCR, infección viral, carga viral*

## Abstract

**Background.** An important procedure for diagnosis and monitoring of cytomegalovirus infection is the use of techniques of *PCR* either qualitative or quantitative. This technique is used when the results of serological tests are inconclusive or as a system for monitoring the antiviral treatment.

**Objective.** To determine the concentration of serum immunoglobulins type IgG and IgM, as well as the viral load by technique of chain reaction of the polymerase (*PCR*) in subjects with an infection by cytomegalovirus.

**Material and methods.** A 210 plasma samples were analyzed from patients referred to the Laboratory of Histocompatibility which presented a positive value of IgG and IgM for cytomegalovirus. Plasmas were analyzed by the *PCR* technique to determine the viral load for *CMV*.

**Results.** All plasma samples tested showed a positive result for IgG and IgM anti-cytomegalovirus. Only 8.09% had a positive outcome of viral load with an average of  $12,713 \pm 24,761$  copies / mL with a range 694-63000 copies / mL. Patients with a *PCR*-positive results were matched by gender and age, and we found no statistically significant differences between them based on their average viral load or the concentration of immunoglobulins IgG and IgM anti-cytomegalovirus

**Conclusions.** Our results suggest that most patients with a positive result for IgG and IgM anti-cytomegalovirus display a latency process and very few of them show a replication of the virus that can be detected by the *PCR* technique.

**Key words:** *citomegalovirus, immunoglobulins, PCR, viral infection, viral load*

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

\*\*Laboratorio de Histocompatibilidad, Laboratorio de Pruebas Especiales.

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

## Introducción

El citomegalovirus (*CMV*) es un miembro de la familia *Herpesviridae* formada por diversas especies de virus que infectan al ser humano, como son los herpes virus simplex 1 y 2 el virus Epstein-Barr, el virus de la varicela zoster, y los herpes virus 6, 7 y 8.<sup>1,2</sup>

El *CMV* es un virus con un genoma de *ADN* contenido en una cápside de glucoproteínas que por su morfología no se distingue del resto de los virus de esta familia, pero al observarse mediante microscopio electrónico, se identifica por ser el de mayor tamaño de la misma.<sup>1,2</sup>

La forma de transmisión es por el contacto directo con secreciones contaminadas, como son las lágrimas, orina, sangre, saliva, secreciones vaginales y semen.<sup>1,2</sup> En sujetos inmunocompetentes, la primoinfección con *CMV* produce un cuadro clínico que la mayoría de las veces no es patognomónico y llega a resolverse espontáneamente sin mayores complicaciones, quedando el virus en forma latente durante toda la vida del individuo, el cual puede presentar períodos de reactivación de la infección.<sup>1-5</sup> Por otro lado, en pacientes inmunocomprometidos, una infección primaria o reactivación de la misma puede dar lugar a complicaciones, tales como encefalitis, miocarditis, hepatitis o neumonía fulminante.<sup>1-5</sup>

Los estudios epidemiológicos han reportado que en países desarrollados hay de 40 a 85% de seropositivos para *CMV*, mientras que en países subdesarrollados como el nuestro, la cifra fluctúa entre 90% y 100%, lo que ilustra la amplia prevalencia de esta infección.<sup>6-8</sup> El diagnóstico de la infección se basa en la sintomatología del paciente y en los estudios de laboratorio que buscan y cuantifican las inmunoglobulinas séricas tipo IgG e IgM anti-*CMV*.<sup>9-13</sup> Durante la primoinfección por *CMV*, ocurre un aumento importante en la concentración de IgG seguida de la IgM. Al resolverse la enfermedad, los niveles séricos de IgM anti-*CMV* descienden paulatinamente hasta ser imperceptibles, mientras que la IgG anti-*CMV* puede permanecer positiva durante toda la vida del sujeto, por lo que esta inmunoglobulina es considerada un marcador de contacto previo con el virus.<sup>9-13</sup> Cuando los niveles de IgM anti-*CMV* se elevan, se puede considerar que hay una infección en curso por este tipo de virus.<sup>9-14</sup>

Por otro lado, en pacientes que presentan inmunosupresión por alguna causa (recién nacidos, enfermos con *SIDA*, sujetos que han recibido un trasplante o quimioterapia anticancerosa) puede ser difícil el diagnóstico de la infección mediante la determinación de anticuerpos séricos.<sup>9-14</sup> Por ellos desde el punto de vista diagnóstico, ha sido utilizada la detección y cuantificación del *ADN* viral por medio de la técnica

de la reacción en cadena de la polimerasa (*PCR*) considerada como prueba altamente específica con un alto poder diagnóstico.<sup>14-16</sup> La prueba de *PCR* cuantitativa determina el número de partículas virales por mililitro, lo cual permite monitorear el tratamiento antiviral proporcionado al paciente y, en algunos casos, ha sido utilizado como predictor del curso de la enfermedad.<sup>15-18</sup>

Si bien la técnica *PCR* para detectar al *CMV* es altamente sensible y precisa, un asunto es detectar una infección (presencia del virus en el organismo) y otro diferente el desarrollo de la enfermedad (sintomatología de la infección).<sup>16-20</sup> La determinación de niveles séricos de IgG e IgM anti-*CMV* resulta de gran ayuda para el diagnóstico, de manera complementaria a la determinación del *ADN* viral por técnicas de *PCR*.

Por todo lo anterior, el objetivo del presente trabajo es determinar la carga viral por *PCR* para *CMV* en sujetos que presentan niveles séricos detectables de IgG e IgM indicativos de una infección por este tipo de virus y establecer interrelaciones probables entre estos parámetros.

## Material y métodos

Se analizaron 210 muestras de plasma remitidas al laboratorio de histocompatibilidad de nuestra institución en el período de enero de 2007 a junio de 2008. Las muestras fueron analizadas para la búsqueda de anticuerpos tipo IgG e IgM específicos para *CMV* mediante una técnica indirecta de quimioluminiscencia empleando un aparato de análisis automático (Liaison, DiaSorin S.P.A., Vercelli, Italia) y los kits de reactivos correspondientes. La concentración de IgG fue reportada en UI/mL y la de IgM en UA/mL. Se consideró un resultado positivo con un valor  $\geq 0.6$  UI/mL para IgG y  $\geq 30$  UA/mL para IgM, tal como ha sido reportado previamente.<sup>21</sup> Todas las muestras exhibieron un resultado positivo para ambas inmunoglobulinas lo que se consideró indicativo de la presencia de una infección por *CMV* de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>21-25</sup>

### Determinación de carga viral para *CMV*

Las muestras de plasma fueron analizadas mediante el equipo Cobas-Amplicor *CMV-Monitor* (Roche Molecular Systems, Inc, Branchburg, NJ, USA). La prueba es cuantitativa, tal como ha sido demostrado previamente<sup>23</sup> por medio de la amplificación *in vitro* de un segmento de *ADN* de *CMV* usando el kit de reactivos

correspondiente. Dicha prueba consiste en la extracción de *ADN* de las muestras y su correspondiente amplificación por medio de la reacción en cadena de la polimerasa, usando un fragmento de 362 nucleótidos del gen correspondiente a la *ADN*-polimerasa del *CMV* y los iniciadores biotinilados LC-342C y LC-383. Los fragmentos amplificados fueron cuantificados mediante un proceso de amplificación competitiva entre el *ADN* de la muestra y un estándar interno. La prueba tiene una especificidad de 100% para muestras seronegativas para la presencia de IgG y tiene un límite de sensibilidad de 600 copias/mL y un rango dinámico de 600-100 000 copias/mL.

#### Análisis estadístico

Los resultados cualitativos son expresados como números absolutos y porcentajes, según corresponda. Los resultados cuantitativos se presentan como promedios  $\pm$  D.E. y se analizan con el programa GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software Inc., San Diego, Cal., USA) usando la prueba U de Mann-Whitney. Un valor de  $p < 0.05$  se considera como estadísticamente significativo.

## Resultados

El análisis de las 210 muestras de plasma indica que todas ellas presentaron un resultado positivo tanto para anticuerpos IgG como IgM anti-*CMV*. De todas esas muestras, 17 presentaron un resultado positivo en la *PCR* cuantitativa (carga viral) para *CMV*, lo que representa un porcentaje de 8.09% de la población analizada.

De las 17 muestras *PCR*-positivas, 47.06% ( $n = 8$ ) corresponde a pacientes del género femenino, con una edad promedio de 24.84 años y un rango de 0.4-76 años (cuadro 1). Por su parte, los sujetos masculinos representaron 52.94% de la población con un promedio de edad de 19.24 años, menor al del género femenino, aunque esa diferencia no es estadísticamente significativa. Por otro lado, al agrupar los resultados por edad en niños ( $\leq 15$  años) y adultos ( $\geq 18$  años), el porcentaje de niños fue menor en comparación con el de adultos (29.41% vs. 70.59%, respectivamente), presentando los primeros una edad promedio de 9 meses y los adultos un promedio de 34.83 años (cuadro 1).

Cuadro 1  
Características generales de los 17 pacientes que presentaron un resultado positivo en la prueba de *PCR* cuantitativa para *CMV*

Variable	n (%)	Edad (años) Promedio $\pm$ D.E. (rango)
<i>PCR</i> -positivos	17 (100)	24.84 $\pm$ 21.33 (0.4-76)
Femenino	8 (47.06)	31.14 $\pm$ 26.50 (0.4-76)
Masculino	9 (52.94)	19.24 $\pm$ 14.86 (0.5-42)
Niños	5 (29.41)	0.86 $\pm$ 0.65 (0.4-2)
Adultos	12 (70.59)	34.83 $\pm$ 17.07 (18-76)

Puesto que todos los sujetos presentaron un resultado positivo para IgG e IgM específicas para *CMV*, se consideró que todos ellos estaban cursando con una infección por ese virus, tal como ha sido reportado previamente.<sup>23</sup>

En el cuadro 2 se muestra el promedio de concentración de las inmunoglobulinas, así como la carga viral en estos sujetos agrupados por género (femenino, masculino) o edad (niños, adultos), respectivamente.

De esta forma, el promedio de la carga viral en todo grupo es de  $12,713 \pm 24,761$  copias/mL. La desviación estándar tan elevada se debe a que los rangos son de 694 a 63 000 copias/mL. De igual forma, los promedios generales de IgG e IgM fueron de  $13.6 \pm 12.05$  UI/mL y  $66.35 \pm 32.02$  UA/mL, respectivamente (cuadro 2).

A pesar de las aparentes diferencias en los promedios de IgG, IgM y carga viral entre los grupos femenino vs. masculino y niños vs. adultos, el análisis mostró

que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ellos (cuadro 2).

Sin embargo, un hecho a destacar es que, al agrupar los resultados por género, el grupo masculino presenta un promedio mayor tanto de carga viral como

en la concentración de IgM, en comparación con los promedios para ambos parámetros que presenta el grupo femenino. De igual forma, el grupo de niños presenta un valor mayor en su promedio de carga viral y de concentración de IgM en comparación con lo que presenta el grupo de adultos (cuadro 2).

**Cuadro 2**  
Niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG e IgM) y carga viral en los sujetos que cursan con una infección por *CMV*

Variable	IgG (UI/mL) Promedio ± D.E. (rango)	IgM (UA/mL) Promedio ± D.E. (rango)	Carga viral (copias/mL) Promedio ± D.E. (rango)
General (n= 17)	13.6 ± 12.05 (1.3-49.4)	66.35 ± 32.02 (33.3-155)	12713 ± 24761 (694-63000)
Femenino	16.3 ± 14.33 (5.5-49.4)	58.61 ± 24.37 (33.8-110)	2609 ± 3217 (694-7411)
Masculino	11.2 ± 9.84 (1.3-25.4)	73.23 ± 37.64 (33.3-155)	32920 ± 42539 (2840-63000)
Niños	9.84 ± 8.05 (1.9-22)	71.08 ± 47.91 (33.3-155)	23959 ± 33940 (1467-63000)
Adultos	15.17 ± 13.36 (1.3-49.4)	64.38 ± 25.34 (33.8-110)	1467 ± 1192 (867-2840)

## Discusión

Nuestros resultados muestran que, a pesar de que hay una gran cantidad de pacientes que presentan en su sangre niveles detectables de IgG e IgM anti-*CMV*, lo cual indica la presencia de una infección por este tipo de virus, únicamente 8.09% de ellos son positivos en la prueba de *PCR* para *CMV* y presentan un rango de 694 a 63 000 copias/mL del virus (cuadro 2).

De acuerdo con lo referido por la literatura, el diagnóstico de la infección por *CMV* se basa en la sintomatología del paciente y en los estudios de laboratorio que buscan y cuantifican inmunoglobulinas séricas tipo IgG e IgM anti-*CMV*.<sup>2-4,12,15,16</sup> Se considera que los niveles de IgM anti-*CMV* son indicadores de que el paciente cursa con una infección, mientras que la presencia en plasma de IgG anti-*CMV* revela una infección reciente o contacto previo con el virus, ya que este tipo de inmunoglobulina puede permanecer positiva durante toda la vida del sujeto.<sup>2-4,12,15,16</sup> La determinación sérica de estas inmunoglobulinas es un gran auxiliar en el monitoreo de la enfermedad por *CMV*, sin embargo, los datos pueden ser difíciles de interpretar, sobre todo en sujetos inmunosuprimidos, en quienes la producción de anticuerpos puede estar afectada.<sup>12-14</sup> Por esa razón, la detección de la carga viral por técnicas de *PCR*

puede ser un gran apoyo diagnóstico para detectar la presencia del virus en orina, líquido cefalorraquídeo, sangre total o plasma.<sup>10,17-20</sup> En términos generales, se esperaba que, puesto que todos los sujetos analizados (n= 210) presentaban altos niveles de IgM e IgG en su plasma, todos deberían presentar un resultado positivo en el análisis de *PCR* que indicara la presencia del virus circulante, sin embargo, únicamente 17 de ellos mostraron valores de carga viral detectables en plasma.

Al respecto ha sido reportado que el porcentaje de muestras de plasma *PCR*-positivas para *CMV* en sujetos con IgG e IgM positivas para el virus es de 8 a 13% de la población estudiada,<sup>26-29</sup> lo cual coincide con nuestros resultados. Esta aparente falta de correlación entre los resultados de inmunoglobulinas y el de *PCR* se explica en razón de que la detección y la cuantificación del *CMV* en la circulación indica la fase de replicación del mismo, lo cual a su vez sugiere una infección activa en la que el virus puede ser altamente contagioso.<sup>27-29</sup> Por otro lado, el resto de los sujetos que sólo presentan en plasma un resultado positivo para las IgG e IgM anti-*CMV* son considerados pacientes que cursan con una fase de

replicación orgánica del virus, esto es, que el *CMV* se encuentra en franca replicación en tejidos tales como hígado, sistema nervioso, páncreas, entre otros, sin salir a la circulación general.<sup>1-4,12-15,27-29</sup> Este fenómeno es propiciado por el hecho de que el *CMV*, al igual que todos los miembros de virus de la familia *Herpesviridae*, presenta el fenómeno de latencia, el cual consiste en que el virus se encuentra en "estado vegetativo" dentro de las células, y ante un estímulo adecuado (por ejemplo, una inmunosupresión), puede reactivarse y comenzar su replicación intracelular e intraorgánica, dando como resultado el incremento en las inmunoglobulinas como respuesta inmunológica ante la presencia de las proteínas virales, hasta que finalmente el virus sale a la circulación y puede ser detectado en las muestras de plasma.<sup>1-5, 9,12-15, 27-30</sup>

Por otro lado, otra probable explicación para el reducido porcentaje de personas positivas a las pruebas *PCR* y de IgG e IgM es que los pacientes que no presentan copias virales detectables en plasma son sujetos que han recibido una terapia antiviral, ya sea para tratar la infección por *CMV* diagnosticada previamente o como medida preventiva en sujetos susceptibles a la infección (pacientes con SIDA, niños prematuros, neoplásicos o pacientes que han sido sujetos a un trasplante). Puesto que la terapia antiviral está dirigida contra el virus, su replicación se encuentra disminuida y por ende, también la carga viral en la sangre, y puede llegar a límites por debajo del nivel de corte de las técnicas de *PCR*.<sup>1-5, 10, 14, 15, 19, 20, 27-31</sup> Así mismo, la presencia de IgM en la circulación es señal de una infección activa, ya que el virus puede estar en forma replicativa en la sangre y ser cuantificado como carga viral.<sup>10, 14, 15, 19, 20, 27-31</sup> Acordes con lo anterior, nuestros resultados muestran que el grupo de pacientes que presentaron los niveles de IgM más altos (género masculino y el grupo de niños, cuadro 2) también exhiben la mayor carga viral, lo que indica una alta respuesta inmunológica ante la presencia del virus. Además, se debe tomar en cuenta que los niveles séricos de IgM pueden permanecer detectables por un largo período de tiempo aun cuando el paciente no muestre signos de enfermedad. Esto ha sido interpretado como una señal de la presencia del *CMV* en estado latente, pero en forma de mínima replicación en los diversos órganos de la economía, lo que produce la salida a la circulación de determinantes antigenicos virales que mantienen activo al sistema inmunológico.<sup>12-16, 29-31</sup>

El control de la infección por *CMV* es prioritario dentro de un medio hospitalario, ya que en él se encuentran pacientes potencialmente susceptibles a una primoinfección o a una reactivación debido a un padecimiento

de base que comprometa al sistema.<sup>1-5</sup> En pacientes inmunocompetentes también se puede presentar una primoinfección o reactivación de la infección por *CMV*, la cual puede pasar inadvertida para el personal de salud, ya que su padecimiento de base puede enmascararlo, tal como ha sido reportado previamente.<sup>3, 5, 9,10,15, 26</sup> De esta forma, ha sido demostrado que los pacientes internados en un hospital por problemas cardiacos, renales, pulmonares o recién nacidos de madres que presentan la infección son los más susceptibles a presentar una primoinfección o una reactivación de la infección por *CMV*, la cual puede ser letal si no es detectada y tratada a tiempo.<sup>2, 3, 5, 14, 26, 32-34</sup> En este tipo de pacientes es muy importante medir los niveles de inmunoglobulinas y la detección del virus por métodos de *PCR*, ya que se puede establecer un diagnóstico temprano para iniciar una terapia oportuna y evitar un desenlace mortífero.

## Agradecimientos

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

## Bibliografía

1. Taylor GH. "Cytomegalovirus". *Am Fam Physicians* 2003;67:519-524.
2. Sinclair J, Sissons P. "Latency and reactivation of human cytomegalovirus". *J Gen Vir* 2006;87:1763-1779.
3. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. "Severe cytomegalovirus infection in apparently immuno-competent patients: a systemic review". *Vir J* 2008;5:47-53.
4. Hilleman MR. "Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infection". *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(supl 2)14560-14566.
5. Wreggitt TG, Teare EL, Sule O, Revi R, Rice P. "Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients". *Clin Infect Dis* 2003;37:1603-1606.
6. 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.
7. Almeida LNB, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. "Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brasil". *Rev Saude Pub* 2001;35:124-129.
8. Echaniz-Avilés G, Tamayo-Legorreta E, Cruz-Valdez A, Rangel-Flores H, Hernández-Nevárez P, Gatica-Marquina R, y cols. "Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva". *Salud Publica Mex* 1993;35:20-26.
9. Boeckh M, Biovin G. "Quantification of cytomegalovirus

- methodologic aspects and clinical application". *Clin Microbiol Rev* 1994;11:533-554.
10. Marin J, Kese D, Potocnik M, Butina R. "Laboratory diagnosis of herpesviruses". *Acta Dermatovenerol APA* 2000;9:1-7.
  11. Gutiérrez-Salinas J, González-Cardel AM, Juárez-Enriquez S. "Seroepidemiología del perfil TORCH en el área de virología en un hospital de tercer nivel". *Bioquímia* 2008;33(supp 1):80.
  12. Karden J, Ludwig U, 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.
  13. Mace M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. "A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women". *Prenat Diagn* 2004;24:861-863.
  14. Revollo MG, Zavattoni M. "Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infection: prognostic implications for pregnancy". *J Inf Dis* 1998;177:1170-1175.
  15. 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;40:746-752.
  16. Revollo MG, Zavattoni M, Baldanti M, Sarasini A, Paoletti S, Gerna G. "Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns". *J Clin Virol* 1999;14:57-66.
  17. Bhatia J, Shah BV, Mehta AP, Deshmukhn M, Sirsat RA, Rodrigues C. "Comparing serology, antigenemia assay and polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplant patients". *JAPI* 2004;52:297-300.
  18. Bordils A, Sánchez JP, Beneyto I, Ramos D, Mascarós V, Molina JM et al. "Comparación de la PCR cuantitativa y la antigenemia en la infección por citomegalovirus en el transplante renal". *Rev Port Nefrol Hipert* 2005;19(3):155-162.
  19. Thomas A, Kotsimbos C, Sinickas V, Glare EM, Esmore DS, Snell GI et al. "Quantitative detection of human cytomegalovirus DNA in lung transplant recipients". *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1241-1246.
  20. Drouet ER, Coliman S, Michelson N, Fourcade A, Niveleau C, Ducerf A et al. "Monitoring levels of human cytomegalovirus in blood after liver transplantation". *J Clin Microbiol* 1995;33:389-394.
  21. Gutiérrez-Salinas J, González-Cardel AM, Juárez-Enriquez SR. "Seroepidemiología del perfil TORCH en el CMV "20 de Noviembre" del ISSSTE". *Enf Inf Microbiol* 2008;28(supp 1):S77.
  22. Juaréz-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". *Bioquímia* 2008;33(supp 1):81.
  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(supp 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 Clín* 2008;55(2):111-119.
  26. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. "Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients". *Clin Infect Dis* 1997;24:52-56.
  27. 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):127-132.
  28. Pellegrin I, Carrigue I, Binquet C. "Evaluation of new quantitative assays for diagnosis and monitoring of cytomegalovirus disease in human immunodeficiency virus-positive patients". *J Clin Microbiol* 1999;37:3124-3132.
  29. Grefte A, van Der Giessen M, Van Son W, The TH. "Circulating cytomegalovirus (CMV)-infected endothelial cells in patients with an active CMV infection". *J Infect Dis* 1993;167:270-277.
  30. Aiello AE, Haan MN, Blythe L, Moore K, González JM, Jagust W. "The influence of latent viral infection on rate of cognitive decline over 4 years". *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1046-1054.
  31. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT et al. "Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women". *J Clin Microbiol* 2005;43:4713-4718.
  32. Yonemaru M, Kasuga I, Kusumoto H, Kunisawa A, Kiyokawa H, Kuwabara S et al. "Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes viruses in pulmonary fibrosis". *Eur Respir J* 1997;10:2040-2045.
  33. Tiran A, Tio RA, Oostenveld E, Harmsen MC, Tiran B, Heijer PD. "Humoral immune response to human cytomegalovirus in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty". *Clin Diag Lab Immunol* 1999;6:45-49.
  34. Godoy G, Espinoza J, Hernández IC, Devera R. "Anticuerpos anti-citomegalovirus en sangre de cordón umbilical de recién nacidos". *Rev Soc Ven Microbiol* 2007;27(2):1-7.