



Prevalencia de citomegalovirus en donantes de sangre

Prevalence of citomegalovirus in blood donors

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Citomegalovirus, transfusión de sangre.

Keywords:

Cytomegalovirus, blood transfusion.

* Coordinador Clínico de turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Responsable Sanitario del Banco de Sangre del Instituto Médico Panamericano, S.A. de C.V.

Correspondencia:

Dr. José Roberto Barba Evia
 Calle 37 A Núm. 318, entre 24 y 26, Fracc. Montealbán, 97114, Mérida, Yucatán, México.
E-mail: dr_barba@hotmail.com

Recibido:

31/10/2019

Aceptado:

13/11/2019

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La infección por citomegalovirus (CMV) causada por transfusión (CMV-TT) puede representar un serio problema a los receptores inmunocomprometidos. Aunque no es de carácter obligatoria, la determinación de anticuerpos anti-CMV, como parte de las pruebas para detectar agentes infecciosos transmitidos por la transfusión de sangre, es importante documentar la prevalencia de reactividad de los anticuerpos contra el CMV en el grupo de donantes de sangre, pues así se puede determinar la potencial probabilidad de transmisión a través de la transfusión de sangre y hemoderivados de este virus, y así determinar las mejores prácticas de transfusión para prevenir la infección por CMV-TT. El presente estudio se realizó para establecer la prevalencia de la infección por CMV entre los donantes de sangre mediante la determinación sérica de anticuerpos tipo IgG e IgM anti-CMV. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en 1,007 muestras de suero de donantes de sangre y plaquetas a las que se les realizó la titulación de anticuerpos IgG e IgM anti-CMV mediante inmunoanálisis por quimioluminiscencia. **Resultados:** De 1,007 donantes, de los cuales 775 fueron hombres y 232 mujeres, 724 fueron reactivos para anticuerpos anti-CMV IgG y 10 para anticuerpos anti-CMV IgM. En 273 donantes los anticuerpos IgG e IgM fueron no reactivos. **Conclusión:** El estudio demostró la influencia estadísticamente significativa entre la edad y la prevalencia de anticuerpos anti-CMV IgG e IgM anti-CMV en donantes de sangre. Asimismo, mostró que los porcentajes más altos están entre las edades de 31 a 50 años.

ABSTRACT

Background and objectives: Cytomegalovirus (CMV) infection caused by transfusion (CMV-TT) can be a serious problem for immunocompromised receptors. Although the determination of anti-CMV antibodies is not mandatory as part of the tests for the detection of infectious agents transmitted by transfusion, it is important to document the prevalence of reactivity of antibodies against CMV in the blood donor group to determine the probability of transmission through blood transfusion and blood products from this virus and with it, to determine the best transfusion practices to prevent CMV-TT infection. The present study was conducted to determine the prevalence of CMV infection among blood donors by determining serum IgG and IgM anti-CMV antibodies. **Material and methods:** An observational, descriptive and retrospective study was carried out on 1,007 serum samples from blood donors and platelets, in which the titration of anti-CMV IgG and IgM antibodies was performed, by chemiluminescence immunoassay. **Results:** Of 1,007 donors, 775 men and 232 women, 724 were positive for anti-CMV IgG antibodies and 10 were positive for anti-CMV IgM antibodies. In 273 donors the IgG and IgM antibodies were non-reactive. **Conclusion:** The study showed statistically significant influence between age and the prevalence of anti-CMV IgG and anti-CMV IgM antibodies in blood donors, with the highest percentages being between the ages of 31 and 50 years.

INTRODUCCIÓN

El herpesvirus humano 5 o citomegalovirus (CMV) es un virus con genoma de doble cadena de ADN que está contenido en una cápside, constituida por una bicapa lipídica que incorpora varias glucoproteínas (gB, gH, gL, gM, gN y gO). Es el miembro más importante de la familia *Herpesviridae*, subfamilia beta (Tabla 1),

e infecta principalmente a las células epiteliales de la mucosa humana. La forma de contagio del CMV se realiza por contacto estrecho con personas que eliminan el virus a través de fluidos corporales, por lo que la transmisión puede ser de tipo vertical (transplacentaria de madre a feto) u horizontal (a través del contacto directo con secreciones contaminadas, como lágrimas, orina, heces fecales, sangre, saliva,

placenta, leche materna, líquido amniótico, secreciones vaginales y semen, por lo que el virus se puede detectar en muestras de estas secreciones). Otro medio de transmisión ocurre a través de trasplante de órganos o de transfusión de sangre y hemoderivados, los cuales contienen células con el virus presente, por lo que el riesgo de transmisión es todavía un tema de particular preocupación que debe ser minimizado.

La exposición viral en un huésped no expuesto conduce a una fase de infección aguda, que se caracteriza por altas cargas virales en los glóbulos blancos de la sangre periférica, así como viremia plasmática y, posteriormente, al desarrollo de la respuesta inmune antiviral del huésped. El anticuerpo producido en el suero humano lo previene de la reinfección con el mismo serotipo, sin embargo, no detiene la reactivación de la infección viral oculta o de la infección con nuevos virus. En sujetos no expuestos previamente e inmunocompetentes, la primoinfección con CMV produce un cuadro clínico que la mayoría de las veces no es patognomónico y que puede llegar a resolverse espontáneamente sin mayores complicaciones. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse como un síndrome similar a la mononucleosis infecciosa causada por el virus Epstein-Barr (en adolescentes y adultos jóvenes), dentro de los que se incluyen: fiebre, malestar general, mialgia, disfunción hepática y linfocitosis negativa al anticuerpo heterófilo, lo cual puede ocurrir varias semanas después de la exposición.

Después de la infección primaria, el genoma del CMV persiste en forma latente, probablemente en la médula

ósea o en las células madre hematopoyéticas (CD34+), en las células progenitoras de colonias granulocítica-macrófagos (CD33+) y en monocitos (CD14+), sin embargo, aparte de las mencionadas (fibroblastos y endoteliales) otras células pueden albergar al virus de manera latente, desde las que se disemina y bajo ciertas condiciones puede provocar que se presenten periodos de reactivación y producir infecciones persistentes.

Entre los individuos seronegativos en riesgo de desarrollar una morbilidad significativa por CMV, se incluyen aquéllos con inmadurez inmunológica e inmunocomprometidos, como son mujeres embarazadas, neonatos con bajo peso al nacer (< 1,200 gr), pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), así como aquéllos que reciben quimioterapia u otra terapia inmunosupresora, dentro de los que se incluyen aquéllos sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos y pacientes con cáncer, leucemia o linfoma. En estos pacientes existe el riesgo de adquirir infecciones oportunistas, por lo que la infección primaria con CMV o la reactivación de la misma pueden dar lugar a complicaciones graves e incluso la muerte, debido a citopenias (trombocitopenia, leucopenia), anemia hemolítica, retinitis, meningoencefalitis, miocarditis, gastroenteritis, hepatitis o neumonía fulminante, pese a la terapia antiviral moderna.

El CMV es también la infección viral congénita e infantil más común, cuya prevalencia varía entre 0.2 a 2.4%. Tanto los neonatos prematuros con bajo peso (< 1,200 gr), como los de término, pueden infectarse de

Tabla 1: Clasificación de los herpesvirus.

Subfamilia/género	Nombre oficial	Nombre vernáculo	Propiedades
<i>Alphaherpesvirinae</i>			
<i>Simplexvirus</i>	Herpesvirus humano 1	Virus herpes simple 1	Citolítico
	Herpesvirus humano 2	Virus herpes simple 2	Citolítico
<i>Varicellavirus</i>	Herpesvirus humano 3	Virus varicela-zóster	Citolítico
<i>Betaherpesvirinae</i>			
<i>Citomegalovirus</i>	Herpesvirus humano 5	Citomegalovirus	Citomegálico
<i>Roseolovirus</i>	Virus herpes humano 6		Linfoproliferativo
	Virus herpes humano 7		Linfoproliferativo
<i>Gammaherpesvirinae</i>	Herpesvirus humano 4	Virus Epstein-Barr	Linfoproliferativo
	Herpesvirus humano 8	VHSK	Linfoproliferativo

VHSK = Virus herpes relacionada con el sarcoma de Kaposi.

Tomado y modificado de: Roback JD. CMV and blood transfusions. Rev Med Virol. 2002; 12: 211-219 y Barba-Evia JR. Citomegalovirus y trasplante renal: una combinación peligrosa. Rev Mex Patol Clin. 2006; 53 (1): 52-61.^{4,10}

forma transplacentaria o durante el nacimiento a través del contacto con secreciones vaginales de la madre seropositiva a CMV, o bien pueden adquirir la infección en el periodo neonatal a través de transfusiones de sangre o por la leche materna de madres infectadas.

La infección con CMV es una de las infecciones virales más difundidas en todo el mundo y puede afectar al humano desde su nacimiento. Los estudios epidemiológicos en todo el mundo han reportado una amplia prevalencia de esta infección, la cual en países desarrollados es de 40% en niños y aumenta en la adolescencia para alcanzar un punto máximo de 85 a 87% en las edades de 30 a 40 años, mientras que en países subdesarrollados, la cifra fluctúa entre 90 y 100% en cualquier etapa de la vida, lo que ilustra que esta variación depende de los patrones de transmisión, así como de los de higiene individual y social.

El primer pico de seropositividad ocurre en la infancia temprana y resulta de la transmisión vertical y horizontal mediante ciertas secreciones, tales como las respiratorias. Un nuevo pico tiene lugar en adultos jóvenes, mayormente debido a la transmisión sexual. La seroprevalencia de CMV entre los donantes de sangre es variable, y aunque es un grupo autoseleccionado, ésta refleja la misma tendencia que aquélla que se presenta en la población en general.

El diagnóstico de la infección se basa en la sintomatología del paciente y, en términos de exámenes de laboratorio, en los estudios serológicos que buscan y cuantifican inmunoglobulinas tipo IgG e IgM anti-CMV, así como la determinación del ADN viral. Durante la primoinfección por CMV ocurre un aumento importante en la concentración de IgM seguida de la IgG. Al resolverse la enfermedad, los niveles séricos de IgM descienden paulatinamente hasta ser imperceptibles, mientras que la IgG puede permanecer positiva durante toda la vida del sujeto, por lo que esta inmunoglobulina se considera un marcador de contacto previo con el virus. La seroconversión generalmente ocurre entre seis y ocho semanas después de la infección, lo que resulta en un periodo de ventana seronegativo en el que la viremia es alta y las cargas virales asociadas con células pueden ser prominentes. Cuando ocurre un proceso de reinfección o de reactivación, los niveles de IgM anti-CMV se elevan, por lo que se considera que hay una infección en curso por este virus. La gravedad de la infección por CMV se correlaciona directamente con el grado de inmunosupresión o condición del paciente, así como con el estado serológico de los pacientes y de los donantes de órganos o hemoderivados. Además, es importante considerar que después de un trasplante, la presencia de enfermedad sistémica con CMV parece ser un factor pronóstico para la supervivencia del injerto a largo plazo.¹⁻¹⁵

Uno de los principales objetivos de la transfusión sanguínea es mantener la adecuada oxigenación de los tejidos para su supervivencia en personas que padecen algún tipo de anemia; por lo tanto, la transfusión sanguínea es un recurso terapéutico muy utilizado. Sin embargo, a pesar de sus ventajas y potencial terapéutico, no está exenta de riesgos y peligros para el receptor. La infección por CMV-TT (se refiere a la transmisión de CMV replicante o latente desde un donante infectado a un receptor susceptible sin infección por CMV) se describió por primera vez en la década de 1960, en pacientes transfundidos durante cirugía de *bypass* cardiopulmonar a corazón abierto. En estos pacientes, la presencia de fiebre, esplenomegalia y linfocitosis atípica fueron sugestivas de mononucleosis infecciosa, pero la prueba de anticuerpos heterófilos fue negativa. Un aumento en el título de anticuerpos antifijador de complemento anti-CMV, así como la detección del virus en muestras de orina y sangre de estos pacientes coincidió con la presencia de los síntomas de la enfermedad, lo que indicaba que CMV era el agente etiológico. Veinte años después, los estudios moleculares demostraron inequívocamente la aparición de CMV-TT después de realizar el seguimiento de una cepa de CMV de un donante de sangre y del receptor de la transfusión.

CMV es el único herpesvirus humano que constituye un riesgo significativo para la seguridad en el suministro de sangre. Tres son los factores que pueden explicar parcialmente esta situación: a) el CMV es trópico para leucocitos; b) existe una gran población de receptores de transfusión CMV seronegativo y c) muchos donantes de sangre han sido expuestos al CMV, lo que hace que su sangre sea potencialmente infecciosa.^{1,4,16-19}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en 1,007 muestras de suero de donantes de sangre y plaquetas, de las cuales 775 fueron de donantes masculinos (76.96%) y 232 de donantes femeninos (23.04%). El rango de edad fue entre 18 a 65 años y todos los donantes acudieron al banco de sangre del Instituto Médico Panamericano S.A. de C.V., durante el periodo comprendido de 1 de julio de 2016 al 31 de julio de 2019.

Simultáneamente a las pruebas para la detección de serología infecciosa de carácter obligatorio estipuladas en NOM-253-SSA1-2012 (para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos), las donaciones de sangre total y plaquetas en este estudio fueron evaluadas adicionalmente en términos de la detección de anticuerpos de clase IgG e IgM anti-CMV a través de la técnica de inmunoanálisis de dos pasos

mediante quimioluminiscencia denominada Chemiflex para el equipo de medición ARCHITECT iSystemMR de ABBOTT. Estas pruebas se realizaron de acuerdo con la especificación del fabricante. De la misma manera se determinaron los valores de corte para ambos anticuerpos, los cuales de acuerdo con el fabricante son los siguientes: IgM anti-CMV < 0.85 S/CO se considera no reactivo, mientras que valores ≥ 1.00 S/CO se considera reactivo; IgG anti-CMV < 6.0 S/CO se considera no reactivo, mientras que valores ≥ 6.0 S/CO se considera reactivo. Por lo tanto, los resultados de IgG e IgM anti-CMV fueron reportados como determinación reactiva y no reactiva de acuerdo con el valor de la titulación del anticuerpo estudiado. Los resultados fueron analizados y se realizaron comparaciones estadísticas utilizando la prueba de χ^2 .

RESULTADOS

En la *Tabla 2* se plasman la frecuencia de anticuerpos clase IgG e IgM anti CMV obtenidos en las 1,007 muestras de suero de donantes de sangre y plaquetas estudiadas en el presente estudio.

En cuanto al grupo de edad, como se puede observar en la *Tabla 3*, el máximo detectado de reactividad para el anticuerpo clase IgM anti-CMV fue para el grupo de edad de 31-40 años con 8 casos (1.10%), mientras que el mínimo fue para el grupo de 41-50 años con 2 casos (0.28%). Para el caso de reactividad de anticuerpo clase IgG anti-CMV, el máximo de casos se presentó en el grupo de edad comprendido entre 31-40 años con 485 casos

Tabla 3: Frecuencia de distribución de anticuerpos anticitomegalovirus en donantes de sangre por grupo de edad.

Grupo de edad	Reactividad de los anticuerpos anticitomegalovirus	
	IgM (%)	IgG (%)
18-20		
21-30		58 (8.01)
31-40	8 (1.10)	485 (66.99)
41-50	2 (0.28)	120 (16.57)
51-60		55 (7.60)
61-65		6 (0.83)
Total	10 (1.38)	724 (100)

IgG = Inmunoglobulina G; IgM = Inmunoglobulina M.

(66.99%), mientras que el mínimo de casos se detectó en el grupo de edad comprendido entre los 61-65 años con 6 casos (0.83%).

DISCUSIÓN

La transmisión de enfermedades infecciosas por la administración de sangre o sus derivados se conoce desde el comienzo del uso de la transfusión como medida terapéutica. El aumento notable en la utilización de componentes sanguíneos y sus derivados, el avance en el conocimiento de las enfermedades transmitidas por la sangre y el miedo a desarrollar SIDA después de la transfusión se han convertido en un problema de gran interés público que tiene efectos significativos en la práctica transfusional, así como en la aceptación individual del tratamiento con sangre y hemoderivados en el paciente.²⁰

Como cualquier virus del herpes, el CMV puede ser responsable de infecciones primarias, reactivaciones o reinfecciones en humanos. La CMV-TT ha generado mayor interés en la medicina transfusional debido a que ha sido documentada en una amplia variedad de entornos clínicos, además de su potencial letalidad en receptores de transfusiones seronegativos a CMV inmunodeprimidos. Una gran cantidad de datos circunstanciales sugieren que la infección primaria y la reactivación o reinfección con CMV ocurren con frecuencia después de la transfusión. La incidencia de estas infecciones parece estar relacionada tanto con la cantidad de donantes como con el volumen de sangre y hemoderivados que recibe un paciente.

Tabla 2: Frecuencia de distribución de anticuerpos anti-CMV en donantes de sangre.

Tipo de anticuerpo	Género	
	Masculino n (%)	Femenino n (%)
Anticuerpo anticitomegalovirus reactivo		
IgG	565 (72.90)	159 (68.53)
IgM	9 (1.16)	1 (0.43)
Anticuerpo anticitomegalovirus no reactivo	201 (25.94)	72 (31.03)
Total	775 (100)	232 (100)

IgG = Inmunoglobulina G; IgM = Inmunoglobulina M.

En la actualidad existen datos muy contradictorios, ya que, por un lado, algunos estudios indican tasas de CMV-TT tan alto como 25%, mientras que otros sugieren esencialmente ningún riesgo. La demanda de sangre segura es una exigencia en la actualidad, por lo que, la incidencia de otras infecciones transmitidas por transfusión como hepatitis B, hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha reducido significativamente debido a la estricta selección predonación (entrevista, historia clínica y autoexclusión), así como por las pruebas serológicas realizadas posteriormente a la donación para detectar marcadores infecciosos. Sin embargo, por una parte, no es factible reducir la infección por CMV-TT por estas medidas, debido a que el historial clínico del donante no puede discriminar entre portadores y no portadores de CMV, y por la parte, la alta prevalencia de seropositividad para CMV en la población donante ($\geq 90\%$) representa un desafío difícil para los centros la recolección de sangre de donantes seronegativos.

A finales de la década de 1980, se proporcionaban productos sanguíneos seronegativos al CMV para neonatos seronegativos, pacientes con SIDA y receptores de trasplante de células madre, por lo que se convirtió en el estándar de atención, y se demostró así que esta estrategia redujo significativamente la tasa de CMV-TT. De continuar esta estrategia, indudablemente conduciría al descarte innecesario de unidades de sangre y reducirá el inventario, debido a que es difícil mantener suficientes componentes sanguíneos CMV seronegativos, además de que el mantenimiento de «inventarios duales» de hemocomponentes CMV seropositivos y seronegativos es costoso.^{2,5,14,21-23}

Como se ha mencionado previamente, diversos estudios han demostrado que el CMV está latente en las células de linaje de monocitos/macrófagos y que estas células pueden soportar la replicación del virus. Un estudio realizado en 1995 por Bowden y colaboradores demostró que el estado de los pacientes, tras el trasplante de médula ósea al recibir productos sanguíneos leucorreducidos no tenía mayor riesgo de desarrollar infección por CMV en comparación con la sangre recogida de donantes CMV seronegativos conocidos y, por lo tanto, se concluyó que la leucorreducción era la forma más efectiva de minimizar el riesgo de CMV-TT en receptores de alto riesgo. Así comenzó la era de la leucorreducción (los filtros de tercera generación eliminan efectivamente aproximadamente 3-log_{10} de los leucocitos contaminantes en hemoderivados) previamente al almacenamiento de los hemoderivados; sin embargo, incluso transfundiendo sangre leucorreducida de donantes seropositivos se puede transmitir clínicamente enfermedad por CMV relevante

para receptores inmunocomprometidos, aunque a una frecuencia extremadamente más baja. Por esta razón la opción más recomendable es administrar productos sanguíneos seronegativos para CMV, no obstante, esta situación puede ser compleja, además de que la inactivación de patógenos como práctica universal es muy costosa.^{9,10,13,15,21-23}

En la presente investigación, se pudo observar que la frecuencia de infección por CMV activa, determinada mediante la titulación de anticuerpos IgM anti-CMV fue muy baja en la población de donantes estudiada, y alcanzó menos de 2% (1.38%). Cabe hacer mención que estas unidades reactivas a IgM anti-CMV se les dio destino final. Por otra parte, la prevalencia de primoinfección por CMV en la población donante, mediante la titulación de anticuerpo IgG anti-CMV, fue cercana al 72% (71.89%), cifra similar a la reportada en la bibliografía consultada.

REFERENCIAS

1. Safabakhsh H, Karimi G, Tehranian F, Tehranian B. Demography and seroprevalence of cytomegalovirus infection in blood donors in Mashhad in 2009. *J Am Sci*. 2014; 10 (2): 139-142.
2. Drew WL, Roback JD. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus: reactivation of the debate? *Transfusion*. 2007; 47: 1955-1958.
3. 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 Patol Clin*. 2008; 55 (4): 175-186.
4. Roback JD. CMV and blood transfusions. *Rev Med Virol*. 2002; 12 (4): 211-219.
5. Goldfinger D, Burner JD. You can't get CMV from a blood transfusion: 2017 Emily Cooley award lecture. *Transfusion*. 2018; 58: 3038-3043.
6. 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.
7. Badami K. G. CMV and transfusions, an old story that's not quite over yet. *Int J Clin Transfus Med*. 2014; 2: 7-19.
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. Ahmed SA, Al-Joudi FS, Wan Zaidah A, Roshan TM, Rapiaah M, Abdullah YMS et al. The prevalence of human cytomegalovirus seropositivity among blood donors at the unit of blood transfusion medicine, Hospital University Sains Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006; 37 (2): 294-296.
10. Barba-Evia JR. Citomegalovirus y trasplante renal: una combinación peligrosa. *Rev Mex Patol Clin*. 2006; 53 (1): 52-61.
11. Ljungman P. Risk of cytomegalovirus transmission by blood products to immunocompromised patients and means for reduction. *Br J Haematol*. 2004; 125 (2): 107-116.
12. Vujacich C, Vidiella G, Barcelona L, Sturba E, Stamboulia D. Infección por citomegalovirus con compromiso hepático en adultos inmunocompetentes. *Medicina*. 2006; 66: 206-210.

13. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sanguinis*. 2004; 86: 41-44.
14. Das B, Kaur G, Basu S. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies among blood donors and Multitransfused recipients—a study from north India. *Transfus Apher Sci*. 2014; 50 (3): 438-442.
15. Rizvi CB, Raza A, Siddiqui MF, Alam R. Sero-prevalence of human cytomegalovirus among blood donors in Lahore, Pakistan. *Adv Life Sci*. 2015; 2 (4): 171-175.
16. Gutiérrez-Salinas J, Carmona-García R, García-Ortiz L, Chima-Galán MC, Suástegui-Domínguez S, Espinosa-Elizondo RM et al. Detección de infección asintomática por citomegalovirus en donadores voluntarios de sangre. *Med Int Mex*. 2010; 26 (2): 109-115.
17. Rekha S, Chandrasekhara MK, Yeshwanth M. Cytomegalovirus infection acquired through blood transfusions. *Indian Pediatr*. 1995; 32 (5): 575-577.
18. Benson JWT, Bodden SJ, Tobin JOH. Cytomegalovirus and blood transfusion in neonates. *Archives of Disease in Childhood*. 1979; 54: 538-541.
19. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes MT et al. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr*. 2014; 168 (11): 1054-1062.
20. Yap PL. Transfusion transmitted viral infections-recent developments in blood donor screening. *Postgrad Med J*. 1990; 66: 906-909.
21. Barbara JA, Tegtmeier GE. Cytomegalovirus and blood transfusion. *Blood Rev*. 1987; 1 (3): 207-211.
22. Adler SP. Transfusion-associated cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis*. 1983; 5 (6): 977-993.
23. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood*. 2003; 101: 4195-4200.

www.medigraphic.org.mx