



UNIVERSIDAD REGIONAL
AUTÓNOMA DE LOS ANDES -
EXTENSIÓN TULCÁN

Revista Institucional de
Investigación Metanoia:
Ciencia, Tecnología, Innovación

Revista de Divulgación
científica y cultural

Vol 5 N° 6

ISSN: 1390-9282

CINÉTICA DE LOS ANTICUERPOS IgG E IgM ANTI-CITOMEGALOVIRUS DESPUÉS DEL NACIMIENTO

Kinetics of antibodies igE and igM anti-cmv after birth

Luis Emilio Carranza Quispe

Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES-Ambato), Ecuador,
luisemilio36@gmail.com

Entregado: 22-10-2018

Aprobado: 16-12-2018

Resumen

En el presente estudio se estudió la cinética de los anticuerpos IgM e IgG anticitomegalovirus en suero de niños menores de un año que han nacido y hacen sus controles en el Hospital Santa María de Cutervo, Cajamarca, del periodo 2015-2016. El estudio se realizará con muestras de suero de 480 niños, las cuales serán procesadas por la técnica de ELISA para la determinación de IgM e IgG específicas anti-citomegalovirus (anti-CMV). En resultados previos obtenidos en 70 muestras de donantes se encontró, que el 54 % (38) fueron donantes femeninos, ninguno reactivo a IgM anti-CMV y 95 % (36) reactivo a IgG anti-CMV. El 46 % (32) fueron donantes masculinos, ninguno reactivo a IgM anti-CMV y todos reactivos a IgG anti-CMV. Se determinó en el estudio previo de donantes de sangre que ninguno de ellos tiene infección reciente causada por citomegalovirus (como lo muestra IgM anti-CMV) pero un alto porcentaje (97 %) resultó reactivo para IgG anti-CMV.

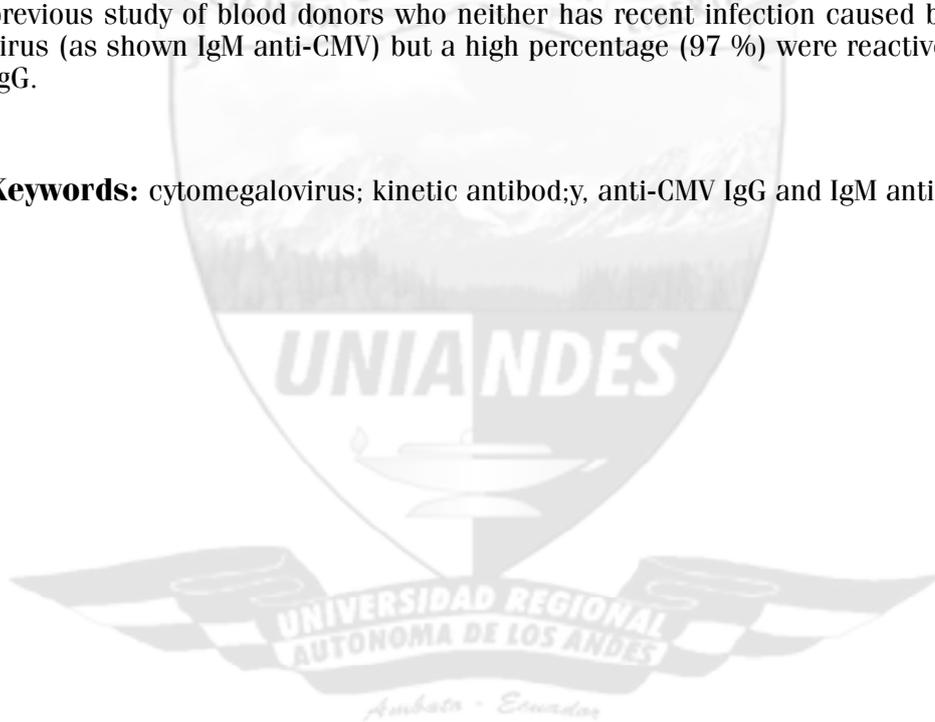


Palabras clave: citomegalovirus; cinética de anticuerpos; IgG anti-CMV y IgM antiCMV.

Abstract

In this study the kinetics of IgM and IgG antibodies were studied anti-cytomegalovirus serum of children under one year who are born and make their controls at the Santa Maria Hospital in Cutervo, Cajamarca, the period from 2015 to 2016. The study was conducted with serum samples from 480 children, which will be processed by the ELISA technique for the determination of specific IgM and IgG anti-cytomegalovirus (antiCMG). In previous results to obtained at 70 donor samples it was found that 54 % (38) were female donors, none reactive anti-CMV IgM and 95 % (36) reactive anti-CMV IgG. 46 % (32) were male donors, none reactive anti-CMV IgM and all IgG reactive to CMV. It was determined in the previous study of blood donors who neither has recent infection caused by cytomegalovirus (as shown IgM anti-CMV) but a high percentage (97 %) were reactive for anti-CMV IgG.

Keywords: cytomegalovirus; kinetic antibody, anti-CMV IgG and IgM anti-CMV.



Introducción

El citomegalovirus humano (HCMV) es un herpes virus que infecta al 70-100% de la población mundial. Durante muchos años, HCMV no se consideró un patógeno humano importante, debido a que parecía causar solamente raros casos de enfermedad de inclusión de HCMV en recién nacidos. Sin embargo, el HCMV está adaptado para sobrevivir en el huésped inmunodeprimido y se ha convertido en un importante patógeno humano en pacientes con SIDA y en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos o de médula ósea (Söderberg Naucner-C 2006) y en recién nacidos (Berardi et al. 2011, Chilet et al. 2010).

El HCMV es el mayor herpesvirus humano, con un genoma de ADN de 230-kb de doble cadena y el potencial de codificar más de 200 proteínas (Jutte et al. 2012), de crecimiento lento y, por lo tanto, deben mantener condiciones favorables celulares para un periodo largo. (Cannon et al. 2010); la infección primaria, la reactivación y la reinfección durante el embarazo pueden llevar a la transmisión vertical al feto (Colugnati et al. 2007), como también por la leche materna. En estudios recientes han definido no sólo factores importantes en la transmisión de HCMV, sino también la sugerencia de la morbilidad grave relacionada con adquisición postnatal (Nichols et al. 2003). Las infecciones congénitas por HCMV son una causa importante de pérdida de audición permanente y deterioro neurológico (Colugnati et al. 2007).

La seroprevalencia frente HCMV está en constante aumento desde el 65% entre 40 a 49 años al 91 % en las personas de 80 años o más (Thiele et al. 2011). Después de la infección primaria por HCMV, se mantiene latente para toda la vida; en individuos inmunocompetentes, la diseminación viral asintomática se puede detectar en la saliva o la orina; sin embargo, las respuestas mediadas por células inmunitarias del huésped prevenir el desarrollo de la enfermedad (Adler 1983). La infección por HCMV entre las mujeres en edad reproductiva es común con una seroprevalencia entre 45 y 100%, pero tiende a ser mayor en América del Sur, África, Asia y la más baja en Europa occidental y Estados Unidos (Colugnati et al. 2007).

Un análisis reciente de los Estados Unidos reveló una seroprevalencia frente a HCMV del 50 % entre los adultos, pero las tasas en algunas poblaciones son aún mayores. Por ejemplo, aproximadamente el 90 % de los mexicano-americanos en los Estados Unidos son seropositivos a los 50 años, al igual que el 88% de los pacientes con trasplante de células madre en Italia y el 96 % de las personas en el sur de Brasil (Yeager et al. 1981). Los estudios prospectivos de pacientes inmunocompetentes transfundidos en la década de 1960 y principios de 1970 mostraron altas tasas de CMV, que van del 16% al 67%. Estudios similares realizados en la década de 1980 han registrado tasas de infección del % en los pacientes seronegativos (Narvios et al. 2001).

La transmisión del HCMV ocurre cuando hay contacto directo con fluidos corporales (por ejemplo, la lactancia materna, transfusiones sanguíneas, trasplantes de órganos). Cuando la lactancia materna es una práctica generalizada y la mayoría de las madres son seropositivas, la mayoría de los niños adquieren el HCMV durante el primer año de vida (Drebber et al. 2011, Wu et al. 2011).

El HCMV como infección oportunista es común entre las personas con VIH, una fuente importante de complicaciones graves entre los receptores de trasplantes de órganos, y la principal causa de pérdida de la audición, pérdida de visión y retraso mental en los niños con infección congénita (Gilbert 1989). Las mujeres infectadas por primera vez durante el embarazo tienen mayor probabilidad de transmitir el CMV al feto. Más niños sufren discapacidades graves causadas por CMV congénito que por varias enfermedades infantiles más conocidos, como el síndrome de Down o el síndrome de alcoholismo fetal (Alford et al. 1990).

El riesgo de contraer HCMV por transfusión de sangre implica donantes asintomáticos. En estudios de HCMV en latencia se han centrado en los leucocitos circulantes, en gran



parte debido a que están relativamente accesibles para la investigación, y estos estudios han revelado infección latente en células inmaduras del linaje mieloide. Sin embargo, estos resultados no descartan otros sitios de latencia. Aunque estos órganos son, sin duda, contaminado con leucocitos, el hecho de que el virus tiene una propensión a reactivar en el órgano trasplantado sugiere que las células de parénquima puede albergar el virus latente (Benmarzouk-Hidalgo et al. 2011).

El papel de la sangre y productos sanguíneos en la adquisición de HCMV después de la transfusión es crítico. En estudios recientes de las infecciones neonatales por HCMV adquirido por transfusión demostró que los donantes de sangre con anticuerpos HCMV (seropositivo) son la fuente de la infección de HCMV en pacientes que carecen de anticuerpos frente a CMV (seronegativos) (Jim et al. 2009). Los pacientes en riesgo son seronegativos, mujeres embarazadas, lactantes prematuros, receptores de trasplantes de órganos procedentes de donantes seronegativos y grupos limitados de pacientes gravemente inmunosuprimidos, oncológicos. Los datos actuales sugieren que en estos pacientes seronegativos al uso de productos sanguíneos de donantes seronegativos es a la vez apropiado y puedan prevenir la infección por CMV posttransfusión (Luck et al. 2009).

Es así que el uso de donantes seronegativos para reducir la prevalencia de la excreción de CMV entre los lactantes hospitalizados y se elimina infecciones adquiridas por CMV en los recién nacidos de madres seronegativas (Luck et al. 2009). Así como el uso terapia preventiva para el control de la infección en receptores de trasplante de órganos (Staras et al. 2006, Bate et al. 2010). Debido a que la infección por citomegalovirus puede ser asintomática en personas inmunocompetentes, como donantes voluntarios de sangre, la posibilidad de infectar a otro sujeto mediante la transfusión de componentes sanguíneos es muy alta.

La infección humana por CMV ubicua en todo el mundo, la seroprevalencia de CMV en mujeres jóvenes en edad fértil 90-100 % en los países en desarrollo como el nuestro, además en un estudio previo que hemos realizado en los donantes de sangre del Hospital Santa María de Cutervo se encontró el 100 % de reactividad a IgG (Carranza Quispe, 2014) lo que significa que en etapas temprana de desarrollo han estado expuestos al virus. El CMV la causa más común de infección intrauterina viral pudiendo causar defectos de nacimiento, como retraso mental, y aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad en recién nacidos. Estudios han demostraron que la inmunidad materna para CMV proporciona una protección sustancial contra la transmisión vertical y disminuir la incidencia de enfermedades y secuelas físicas permanentes en los lactantes. Pero hasta la fecha, los eventos inmunológicos después de la transferencia transplacentaria de IgG materna anti-CMV después del nacimiento están pobremente caracterizados, hace necesario determinar la cinética de los anticuerpos IgG e IgM anti-CMV después del nacimiento.

Métodos

La detección y cinética de IgG anti-citomegalovirus e IgM anti-citomegalovirus se realizó en suero de 480 niños de hasta un año de edad (40 niños por mes edad) por la técnica de "ELISA", con el uso del equipo automatizado ELISYS QUATTRO Versión 1.56.1. (Kraat et al. 1992).

Resultados

(preliminares en donantes de sangre)

Utilizando la técnica de ELISA para la detección de IgM e IgG en suero de 70 donantes voluntarios de sangre del Hospital Santa María de Cutervo, Cajamarca, Perú. El 54 % (38) fueron donantes femeninos, ninguno reactivo a IgM anti-CMV y 95% (36) reactivo a IgG anti-CMV (Figura 1). El 46 % (32) fueron donantes masculinos, ninguno reactivo a IgM anti-CMV y todos reactivos a IgG anti-CMV.

Tabla 1. Detección de IgM anti-CMV en sueros de donantes voluntarios de sangre de Hospital Santa María de Cutervo.

| EDAD (AÑOS) | HOMBRES | | MUJERES | |
|-------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| | REACTIVO (%) | NO REACTIVO (%) | REACTIVO (%) | NO REACTIVO (%) |
| 25 a 29 | - | - | - | 4(11) |
| 30 a 39 | - | 17 (53) | - | 21 (55) |
| 40 a 59 | - | 15 (47) | - | 13 (34) |
| Total | - | 32 (100) | - | 38 (100) |

Tabla 2. Detección de IgG anti-CMV en sueros de donantes voluntarios de sangre del Hospital Santa María de Cutervo.

| EDAD (AÑOS) | HOMBRES | | MUJERES | |
|-------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| | REACTIVO (%) | NO REACTIVO (%) | REACTIVO (%) | NO REACTIVO (%) |
| 25 a 29 | - | - | 4(11) | - |
| 30 a 39 | 17 (53) | - | 19 (50) | 2 (5) |
| 40 a 59 | 15 (47) | - | 13 (34) | - |
| Total | 32 (100) | - | 36 (95) | 2 (5) |

Tabla 3. Reactividad a IgG anti-CMV por edad y sexo en sueros de donantes voluntarios de sangre del Hospital Santa María de Cutervo, Cajamarca, Perú.

| EDAD (AÑOS) | REACTIVO A IgG | | TOTAL |
|-------------|----------------|---------|-------|
| | HOMBRES | MUJERES | |
| 25 a 29 | 0 | 4 | 4 |
| 30 a 39 | 17 | 19) | 36 |
| 40 a 59 | 15 | 13 | 28 |
| Total | 32 | 38 | 70 |



Discusión

(de los resultados preliminares)

Este es el primer informe sobre la detección de anticuerpos contra el CMV entre los donantes de sangre del Norte del Perú. Los resultados de este estudio mostraron un 97 % de IgG anti-CMV entre los donantes de sangre en el HSMC, que indica una infección pasada al citomegalovirus. Por otra parte, ninguno de los donantes dieron positivo para IgM anti-CMV, indicando la ausencia de la infección primaria. El alto porcentaje de reactivos a IgG anti-CMV en donantes de sangre en este estudio es comparable con el 97 % en Tunisia (Gargouri et al. 2000), 95 % en India (Kothari et al. 2002), 93 % en Ghana (Adjei et al. 2006), 87 % en México (Gutiérrez-Salinas et al. 2010). El CMV tiene una distribución mundial y la prevalencia de anticuerpos oscila desde 40 al 100 % en adultos. Esta información se corrobora con los resultados del presente estudio en los adultos que presentan un 97 % de IgG anti-CMV, indicando la endemidad de la infección que podría estar relacionado con el desarrollo socioeconómico en países en desarrollo, predominantemente cuando existe contacto cercano entre los individuos de estas poblaciones (de Jong et al. 1998).

En el presente estudio, se observa que no hay relación significativa ($p > 0.05$) entre la edad y el sexo, además no existe diferencia entre la positividad de la prueba entre hombres y mujeres para cada grupo étnico.

La Asociación Americana de Bancos de Sangre ha recomendado transfusión de donantes de sangre que son seronegativos para CMV o el uso de hematíes desglucosilados cuando la transfusión es contemplada en alto riesgo individual (Holland & Schmitt 1987). Estas líneas guía han contribuido a minimizar drásticamente la infección por CMV en receptores de sangre de inmunodeprimidos en los EE.UU. Dado que aproximadamente el 97% de los donantes de sangre en el HSMC son seropositivos para CMV, sería muy útil detectar donantes de sangre en la región Cajamarca, Perú para identificar los donantes de sangre seronegativos a CMV, y mantener un inventario de los mismos para su uso como donantes para individuos inmunodeprimidos. Por otra parte, se propone que las futuras estrategias para la reducción y/o prevención en el Perú debe incluir la revisión de rutina de la sangre de los donantes para anticuerpos frente al CMV, como primer paso, luego la identificación de los pocos CMV- seronegativos, la educación y el asesoramiento en la importancia de su estado para ellos y para la población creciente inmunodeprimidos y cómo mantener sus estado, la motivación de estos CMV-seronegativos para que se conviertan en donantes periódicos, y el mantenimiento de una base de datos de la información epidemiológica y el contacto a estos CMV-seronegativos para permitir su rápida recuperación en caso de necesidad. Esta propuesta de detección de CMV donantes de sangre y la determinación posterior anticuerpos de neutralización en numerosos CMV-seropositivos asegurará la identificación de los CMV-seropositivos con títulos elevados de anticuerpos neutralizantes que pueden utilizarse para el tratamiento de infecciones por CMV en individuos inmunodeprimidos (Bowden et al. 1995).

La recomendación anterior, aunque implica un cambio drástico en la práctica los bancos de sangre en Perú con consecuencias financieras, es oportuna ya que la infección por transmisión de CMV es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunodeprimidos, incluyendo gestantes y recién nacidos (Trincado & Rawlinson 2001), con una población cada vez mayor y que estudios recientes han asociado la infección crónica por CMV con fragilidad prevalente, un estado con una morbilidad aumentado y la mortalidad en los adultos mayores (High 2005, Schmaltz et al. 2005). El Perú debe introducir la prestación de productos de sangre de CMV seronegativos a personas vulnerables lo antes posible, ya que este ha sido el estándar de la atención desde finales de 1980 en los países más desarrollados en la que se redujo significativamente la tasa de infección por transmisión de CMV (Yeager et al. 1981, Bowden et al. 1986, Miller et

al. 1991). El mantenimiento de CMV-seropositivos y CMV-seronegativos es caro, por lo tanto, métodos alternativos para el suministro de productos sanguíneos "seguros", como el uso de productos sanguíneos leucorreducidos los que se informó a ser comparable con el uso de productos de sangre CMVseronegativos para la prevención de la infección por transfusión de CMV después de trasplante de médula ósea (Bowden et al. 1995). Sin embargo, un estudio más reciente ha demostrado que el TT- CMV (transmisión y transfusión de citomegalovirus) se produce incluso después de leucorreducción, por tanto los productos sanguíneos de CMV-seronegativos son superiores a los productos sanguíneos leucorreducidos (Krajden et al. 1995). Debe ser observado, sin embargo, que ambos enfoques, de la utilización de CMV seronegativos y productos sanguíneos leucorreducidos, pueden fallar y conllevan un riesgo bajo pero real de transmisión con infecciones que se producen a un ritmo de TT-CMV de 1 a 2 % (Yeager et al. 1981, Bowden et al. 1986, Miller et al. 1991, Bowden et al. 1995), en comparación con hasta un 12 % TT-CMV cuando productos sanguíneos no examinados para anticuerpos CMV son usados (Krajden et al. 1996). Un estudio reciente demostró que la viremia plasmática en donantes de seroconversión podría explicar en parte el bajo riesgo residual de transmisión del CMV tanto por CMV seronegativos y productos sanguíneos leucorreducidos de CMV-seropositivos (Drew et al. 2003).

Las limitaciones del estudio incluyen el tamaño de la muestra que es igual al tamaño de la población debido al escaso número voluntarios que acuden al Banco de Sangre. A pesar de esta limitación, la observación general es que las donaciones de sangre en la HSMC de la provincia de Cutervo en Cajamarca tienen una alta prevalencia de anticuerpos contra el CMV.

Conclusiones

Utilizando la técnica de ELISA para la detección de IgM e IgG anti-citomegalovirus en los donantes voluntarios de sangre del Hospital Santa María de Cutervo, se determinó que ninguno de ellos tiene infección reciente causada por citomegalovirus (como lo muestra IgM anti-CMV) pero un alto porcentaje (97%) resultó reactivo para IgG antiCMV, es necesario determinar la cinética de los anticuerpos IgG e IgM anti-CMV después del nacimiento y valorar si en esta primer año de vida ocurre la infección con el citomegalovirus y establecer estrategias para su control.

Referencias Bibliográficas

- Adjei, A.A.; Armah, H.B.; Narter-Olaga, E.G. 2006. Seroprevalence of Cytomegalovirus among some voluntary blood donors at the 37 Military Hospital, Accra, Ghana. *Ghana Medicine Journal*, 40: 99-104.
- Adler, S.P. 1983. Transfusion-associated cytomegalovirus infections. *Reviews of Infectious Diseases*, 5: 977-993.
- Alford, C.A.; Stagno, S.; Pass, R.F. & Britt, W.J. 1990. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Reviews of Infectious Diseases*, 12: 745-753.
- Amy, J.; Clippinger, T.G.; Maguire, T & Alwine, J.C. 2011. Human Cytomegalovirus infection perinuclear localization during amino acid maintains mTOR activity and its deprivation. *Journal of Virology*, 85: 93699376..
- Bate, S. L; Dollard, S. C. & Cannon, M. J. 2010. Cytomegalovirus sero prevalence in the United States: The national health and nutrition examination surveys 1988- 2004. *Infectious Diseases Society of America*, 50, 1439-1447.
- Benmarzouk-Hidalgo, O. J.; Cisneros, J. M.; Cordero, E.; Martín-Peña, A.; Sanchez, B.; Martín-Gandul, C.;Gentil, M. A.; Gómez-Bravo, M. A.; Lage, E. & PérezRomero, P. 2011.



Therapeutic effect of the acquisition of cytomegalovirus-specific immune response during preemptive treatment.

Antimicrobial Agents Chemotherapy, 91,927-933.

Berardi, A.; Rossi, C.; Fiorini, V.; Rivi, C.; Vagnarelli, F.; Guaraldi, N.; Pietrosevoli, P.; Lazzarotto, T. & Ferrari, F. 2011. Severe acquired cytomegalovirus infection in a full-term, formula-fed infant: case report, *BMC Pediatrics*, 6, 52.

Boeckh, M. Geballe, A. P. 2011. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *The Journal Clinical Investigation*, 121,1673-1680.

Bowden, R. A.; Sayers, M.; Flournoy, N.; New-ton, B.; Banaji, M.; Thomas, E. D. & Meyers, J.D. 1986. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 314, 1006-1010.

Bowden, R. A.; Slichter, S. J.; Sayers, M.; Weis-dorf, D.; Cays, M.; Schock, G.; Banaji, M.; Haake, R.; Welk, K.; Fisher, L. & McCullough, J. 1995. A comparison of leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood*, 86, 3598-3603.

Blood, 86, 3598-3603.

Bueno, J.; Ramil, C. & Green, M. 2002. Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients. *Paediatrics Drugs*, 4(5), 279-90.

Cannon, M. J.; Schmid, D. S. & Hyde T. B. 2010. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection.

Review in Medical Virology, 20, 202-13.

Chilet, M.; Aguilar, T.; Benet, I.; Belda, J.; Tormo, N.; Carbonell, J. A.; Clari, M. A.; Costa, E. & D. Navarro. 2010. Virological and immunological features of active cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in a surgical and trauma intensive care unit. *Journal of medical virology*, 82, 1384-91.

Colugnati, F. A.; Staras, S. A.; Dollard, S. C. & Cannon, M. J. 2007. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC infectious diseases*, 2, 70:71

de Jong, M. D.; Galasso, G. J.; Gazzard, B.; Griffiths, P. D.; Jabs, D. A.; Kern, E. R. &

Spector S. A. 1998. Summary of the II International Symposium on Cytomegalovirus. *Antiviral research*, 39, 141-162.

Drebbler, U.; Hardt, A.; Dienes, H. P. & Odenthal, M. 2011. Cytomegalovirus. Pathological-anatomical manifestations and detection methods. *Der Pathologe*, 32, 418-27.

Drew, W. L.; Tegtmeier, G.; Alter, H. J.; Laycock, M. E.; Miner, R. C. & Busch M. P. 2003. Frequency and duration of plasma CMV viremia in sero-converting blood donors and recipients. *Transfusion*, 43, 309-313.

Gargouri, J.; Elleuch, H.; Karray, H.; Rekik, H. & Hammami, A. 2000. Prevalence of anti-CMV antibodies in blood donors in the Sfax region (value in blood transfusion). *Médicale La Tunisie*, 78, 512-517.

Gilbert, G. L.; Hayes, K.; Hudson, I. L. & James, J. 1989. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. *Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group. The Lancet*, 1, 1228- 1231.

Griffiths, P. D. 2002. Strategies to prevent CMV infection in the neonate. *Seminars in neonatology*, 7, 293-299.



Gutiérrez-Salinas, J.; Carmona-García, R.; García-Ortiz, L.; Chima-Galán, M. C.;

Suástegui-Domínguez, S.; Espinosa-Elizondo, R. M.; Treviño-Mejía, A. J.; García-Méndez, S. & Rivera-Badillo, M. E. 2010. Detección de infección asintomática por citomegalovirus en donadores voluntarios de sangre. *Medicina Interna de México*, 26, 109-115.

High, K. P. 2005. Chronic infection and frailty: surrogate markers, associations, and causality. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 906-908.

Holland, P. V. & Schmitt, P. J. 1987. Standards for blood banks and transfusion services: Arlington VA: Committee on standards. American Association of Blood Banks, 30-31.

Jim, W. T; Shu, C. H.; Chiu, N. C.; Chang, J. H.; Hung, H. Y.; Peng, C. C.; Kao, H. A.; Wei, T. Y.; Chiang, C. L. & Huang, F. Y 2009. High cytomegalovirus load and prolonged virus excretion in breast milk increase risk for viral acquisition by very low birth weight infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 28, 891 -894.

Jutte, J. C.; Wessels, E.; Anna, M. H.; Annemiek, A.; Vander, E.; Lisette, G.; Aloys, C. M. & Ann, C. T. 2012. Rapid Genotyping of Cytomegalovirus in Dried Blood Spots by Multiplex Real-Time PCR Assays Targeting the Envelope Glycoprotein gB and gH Genes. *Journal of Clinical Microbiology*, 50, 232.

Kothari, A.; Ramachandran, V. G.; Gupta, P.; Singh, B. & Talwar V. 2002. Sero prevalence of cytomegalovirus among voluntary blood donors in Delhi, India.

Journal of health, population, and nutrition, 20, 348-351.

Krajden, M.; Shankaran, P.; Bourke, C. & Lau, W. 1996. Detection of cytomegalovirus in blood donors by PCR using the digene SHARP signal system assay: effects of sample preparation and detection methodology.

Journal of Clinical Microbiology, 34, 29-33.

Kraat, Y. J., R. M. Hendrix, M. P. Landini, and C. A. Bruggeman. 1992. Comparison of four techniques for detection of antibodies to cytomegalovirus, *Journal Clinic of Microbiology*, 30, 522-524.

Luck, S. Sharland, M. 2009. Postnatal cytomegalovirus: innocent bystander or hidden problem?. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 94, 58-64. Miller, W. J.; McCullough, J.; Balfour, H.; Haake, R. J.; Ramsay N. K.; Goldman, A.; Bowman, R. & Kersey, J. 1991. Prevention of cytomegalovirus infection following bone marrow transplantations: a randomized trial of blood product screening.

Bone Marrow Transplant, 7, 227-234.

Narvios, A. B. & Lichtiger, B. 2001. Bedside leukoreduction of cellular blood components in preventing cytomegalovirus transmission in allogeneic bone marrow transplant recipients: a retrospective study. *Haematologica*, 86, 952.

Nichols, W. G.; Price, T. H.; Gooley, T.; Corey, L. & Boeckh, M. 2003. Transfusion transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood*, 101,4195-4200.

Osawa, R. & Singh, N. 2009. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care*, 13, 68.

Schmaltz, H. N.; Fried, L. P.; Xue, Q-L.; Walston, J.; Leng, S. X. & Semba, R. D. 2005. Chronic cytomegalovirus infection and inflammation are associated with prevalent, frailty in community dwelling older women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 747-754.

Söderberg Naucner-C. 2006. Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer?. *Journal of Internal Medicine*, 259, 219-246.



Staras, S. A.; Dollard, S. C.; Radford, K. W.; Flanders, W. D.; Pass, R. F. & Cannon, M. J. 2006. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States 1988-1994. *Clinical Infectious Diseases*, 43, 1143-1151.

Tegtmeier, G. E. 1989. Posttransfusion cytomegalovirus infections. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 113, 236-45.

Thiele, T.; Krüger, K.; Zimmermann, K.; Ittermann, T.; Wessel, A.; Steinmetz, I.; Dolken, T. & Greinacher, A. 2011. Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a singlecenter prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (CME). *Transfusion*, 51,2620-2626.

Trincado, D. & Rawlinson, W. D. 2001. Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 37, 187-192.

Wu, C. A.; Paveglio, S. A.; Lingenheld, E. G.; Zhu, L.; Lefrançois, L. & Lynn, P. 2011. Transmission of Murine Cytomegalovirus in Breast Milk: a Model of Natural Infection in Neonates. *Journal of Virology*, 85, 5115-5124.

Yeager, A. S. Grumet, F.C.; Haffleigh, E. B.; Arvin, A. M.; Bradley, J. S. & Prober, C. G. 1981. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *Journal of Pediatrics*, 98, 281-287.

