

# Avances en el desarrollo de una metodología para diagnóstico de primoinfecciones por citomegalovirus (cmv) en embarazadas

**Julio C. Zambrano**

Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR)  
Universidad Simón Bolívar

**Yenizeth Blanco**

Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR)

**Oscar Gutiérrez**

Universidad Central de Venezuela

**Lieska Rodríguez**

Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR)

**Noraidys Porras**

Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR)  
jczambrano66@gmail.com

**Fecha de recepción: 17 - 05 - 2016    Fecha de aceptación: 28- 06- 2016**

## Resumen

El modelo pedagógico del rol de los sujetos del proceso de formación en valores se asienta en fundamentos de naturaleza psico-pedagógica, generados por pensadores “nuestro-americanos” que asumen el carácter social de la educación, el papel transformador de ella y el valor de la acción pedagógica para garantizar la formación de individuos que como parte de la sociedad, se configuren como sujetos sociales e históricos

para asumir la necesidad de cambiar constantemente su entorno en la dirección del proyecto de liberación nacional. El conjunto de acciones planteadas en el modelo pedagógico permiten la articulación entre las unidades académico-estratégicas de la universidad Bolivariana para dirigir la formación en valores. Estas abarcan: etapa preparatoria, etapa axiológica, etapa de concreción y etapa de evaluación de la formación en valores en la universidad bolivariana de Venezuela Eje Barinas- Portuguesa. Del intercambio realizado con estudiantes,

docentes y directivos se obtiene como esencialidad que las diferentes etapas del Modelo se interrelacionen de manera coherente y destacan el vínculo entre las unidades estratégico-académicas de la universidad y la formación permanente, lo cual favorece en gran medida la formación en valores en la Universidad Bolivariana de Venezuela (UBV).

**Palabras clave:** Formación en valores; sujetos; Universidad Bolivariana de Venezuela

# Pedagogical model of the role of the subjects of the process of training in values in university education in Venezuela

## Abstract

The pedagogical model of the role of the subjects of the process of formation in values is based on fundamentals of psycho-pedagogical nature, generated by “our-American” thinkers who assume the social character of education, the transforming role of it and the value of the pedagogical action to guarantee the formation of individuals who, as part of society, are configured as social and

historical subjects to assume the need to constantly change their environment in the direction of the national liberation project. The set of actions proposed in the pedagogical model allow the articulation between the academic-strategic units of the Bolivarian University to direct the formation in values. These include: preparatory stage, axiological stage, stage of concretion and stage of evaluation of the formation in values in the bolivarian university of Venezuela Eje

Barinas-Portuguesa. From the exchange conducted with students, teachers and managers is essential that the different stages of the model are interrelated in a coherent manner and highlight the link between the strategic-academic units of the university and lifelong learning, which favors training greatly in values at the Bolivarian University of Venezuela (UBV).

**Key words:** Training in values; Subjects; Bolivarian University of Venezuela

## Introducción

Citomegalovirus (CMV) es el principal miembro de la Subfamilia Betaherpesvirinae (Familia Herpesviridae) y comparte varias características con otros herpesvirus, incluyendo la conformación estructural del virión y la capacidad de establecer infecciones persistentes o latentes. El virus posee una serie de características biológicas comunes a todos los betaherpesvirus, entre las que se puede destacar: el tropismo por las mucosas de las glándulas salivales, la especificidad de especie estricta, y el lento crecimiento en cultivo celular (Mocarski et al., 2001). El virión del CMV humano se compone de una cápside icosaédrica que contiene un genoma lineal de 235 kpb, el cual es significativamente mayor al de los demás herpesvirus. La cápside está rodeada por un tegumento que a su vez está envuelto por una bicapa lipídica, en la cual se encuentra un gran número de glicoproteínas codificadas por el virus, éstas están íntimamente relacionadas con inmunidad (Mocarski et al., 2001; Tomtishen et al., 2012).

La infección por CMV es muy frecuente, cursa de modo asintomático en la mayoría de las ocasiones y su importancia radica en el daño potencial cuando afecta a neonatos e inmunosuprimidos. CMV se puede transmitir de la madre embarazada al feto, siendo el principal responsable de la morbimortalidad infantil de origen congénito. Un 4% de los recién nacidos de estas madres con primoinfección que presentan síntomas, fallecen, y el resto tiene la posibilidad de desarrollar secuelas permanentes entre un 40 y un 58%, en los

primeros años de vida (Revello y Gerna, 2002).

Esto es debido a la condición inmadura del sistema nervioso del niño en esta etapa, lo cual lo hace susceptible a ciertas patologías, dentro de las cuales destacan sordera neurosensorial y retraso psicomotor. Las secuelas también pueden aparecer en un 13% de los niños asintomáticos al momento de nacer (Baquero-Artigao).

2010). La fase sistémica de la infección primaria en adultos está acompañada por la excreción de viriones de forma persistente en la orina, saliva, leche materna y secreciones genitales, la cual puede ser fuente importante para la transmisión, especialmente en poblaciones hacinadas (Mocarski y Courcelle, 2001). En cuanto a la infección fetal por CMV, la puerta de entrada más probable es a través de la vía hematogena. Los estudios de células de la placenta han demostrado que los citotrofoblastos, células que forman la barrera entre la circulación materna y fetal, pueden ser fácilmente infectados *in vitro* (Pass, 2001).

En Venezuela no existe un protocolo oficial respaldado por alguna institución médica o científica para el diagnóstico o el descarte prenatal de CMV. El seguimiento del embarazo se realiza básicamente por ecografías en busca de anomalías en la placenta o en el feto y despistaje serológico que sugieran la presencia de la infección congénita.

En la actualidad, el diagnóstico serológico de la infección alterna durante el embarazo está orientado principalmente

a la determinación de dos marcadores de importancia, la determinación de IgM anti-CMV y la determinación del índice de avidez de las IgG anti-CMV (Ruiz et al., 2004).

Ante la necesidad de diagnosticar primoinfecciones por CMV, dada su asociación con las infecciones congénitas y considerando que la mayoría de las infecciones son asintomáticas y que la determinación de IgM anti-CMV no indica necesariamente primo infección, el cálculo del índice de la avidez (IA) de las IgG anti-CMV juega un rol de importancia, ya que su utilidad en el diagnóstico ha sido reportado para una variedad de virus (Vilibic-Cavlek et al., 2011; Prince y Lapé-Nixon, 2011).

Diversos estudios demuestran que si la determinación del IA para IgG anti-CMV se lleva a cabo en las primeras etapas del embarazo, aproximadamente antes de las 18 semanas de gestación, se puede identificar al 100% de mujeres embarazadas que transmitirán el virus ocurriendo entonces la infección congénita en su descendencia (Lazzarotto et al., 1999). Si la determinación del IA se lleva a cabo posteriormente, aproximadamente un tercio de las mujeres que transmitirán el virus al feto desarrollarán un alto índice de avidez de las IgG, imposibilitando el diagnóstico primoinfección y por lo tanto la asociación con altas probabilidades de transmisión. (Lazzarotto et al., 1999) (Prince y Leber 2002).

El objetivo de este trabajo es validar de forma preliminar una técnica para la determinación de avidez de anticuerpos IgG de CMV utilizando muestras de

sueros humanos a fin de establecer si la infección es o no reciente. Esta técnica va ser utilizada luego para determinar (dentro del programa de descarte prenatal) si ocurre primoinfección en embarazadas, cuyos fetos son susceptibles a las secuelas debidas a infección congénita por CMV.

## Materiales y Métodos

Selección del estuche Elisa Comercial: Se ensayó un panel comercial (BioRad®) de 25 muestras seriadas de sueros positivos a CMV, utilizando estuches comerciales Elisa (DiaSorin® y BLOKIT®), para la determinación de anticuerpos IgM o IgG contra la cápside viral (VCA). Todas las muestras del panel fueron procesadas por triplicado, siguiendo las instrucciones de los

estuches, con la finalidad de seleccionar el estuche más adecuado a los resultados esperados, con base a la información en el inserto del panel.

Posteriormente se ensayó por duplicado el panel de sueros, utilizando el estuche seleccionado (DiaSorin VCA-IgG), haciendo los lavados de uno de los duplicados con el Buffer de lavado original, y del otro duplicado, agregando al Buffer Urea a una concentración final de 6M, como modificación de la técnica, para determinar el índice avidéz de los anticuerpos IgG en el panel, como medida de la disminución de la absorbancia entre los duplicados por ruptura de la interacción antígeno- anticuerpo en presencia de Urea.

Validación preliminar del ensayo de Avidéz: Se procesó un total de 280 muestras del banco de sueros de la Sección de Inmunoserología viral del INHRR recibidas en el transcurso de 2008, de las cuales 65 correspondieron a niños o adolescentes sintomáticas y el resto a adultos.

## Resultados y Discusión

En el gráfico (1) se puede observar que la distribución por edades de las muestras de estudio es muy similar a la esperada para una distribución normal. Esto introduce la idea de aleatoriedad en el muestreo, aun cuando se trata de un estudio retrospectivo utilizando muestras existentes en un banco de sueros humanos obtenidos con fines de diagnóstico, durante el año 2008.

Gráfico 1. Distribución por edades de la población de estudio

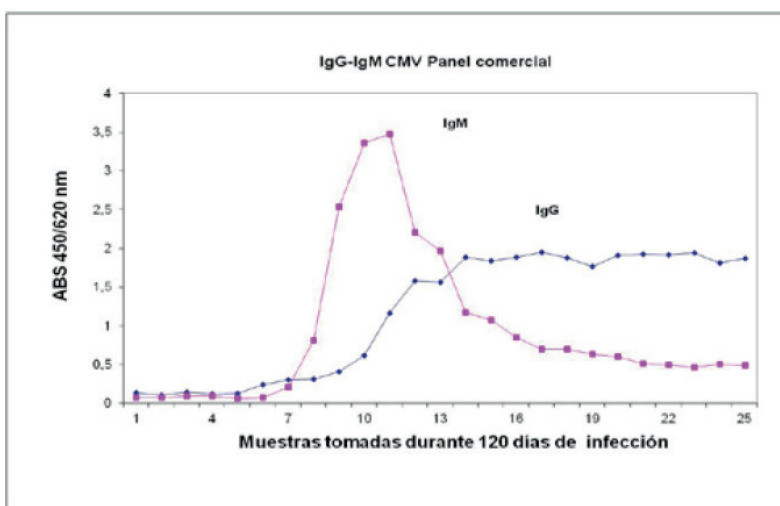


El gráfico (2) muestra el resultado del ensayo de un panel comercial (BioRad®) de 25 muestras obtenidas durante 110 días del curso de una primoinfección por CMV, según se indica en el inserto. La finalidad de este ensayo fue la validación del estuche Elisa a ser utilizado para el logro de los objetivos planteados.

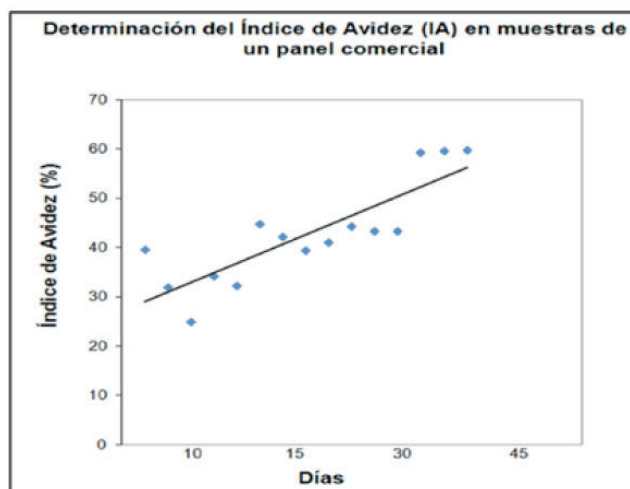
Luego del procesamiento de las muestras se puede observar la curva esperada para una primoinfección viral, esto es, las absorbancias obtenidas para la serie de muestras ensayadas, describen una curva de anticuerpos esperada en una infección por CMV. De igual forma la tendencia positiva de la avidéz

para la serie de muestras panel (Gráfico 3), corresponde a lo esperado para una primoinfección, considerando que los anticuerpos van aumentando su afinidad por un antígeno cuando ocurre un primer contacto antígeno- sistema inmunológico adaptativo.

**Gráfico 2. Determinación de anticuerpos IgM e IgG de un panel comercial (BioRad), ensayando 25 muestras tomadas en el curso de 90 días de infección por CMV humano, utilizando un estuche comercial Elisa anti-VCA-IgM y antiVCA IgG (DiaSorin). Se puede observar la respuesta inmune característica de primoinfección por el virus**



**Gráfico 3. Curva de avidéz de anticuerpos obtenida ensayando las muestras del panel comercial por la técnica modificada para determinación del índice de Avidéz. Nótese el incremento del índice de avidéz en el curso de la infección**



## Estudio del valor umbral de Aidez para diagnóstico de infección reciente

Para determinar el valor umbral en el estudio de aidez para diagnóstico de infecciones recientes, se hizo el ensayo de 280 muestras de sueros con dos o más síntomas compatibles con enfermedad por CMV, utilizando el estuche Elisa IgG seleccionada. Las muestras fueron

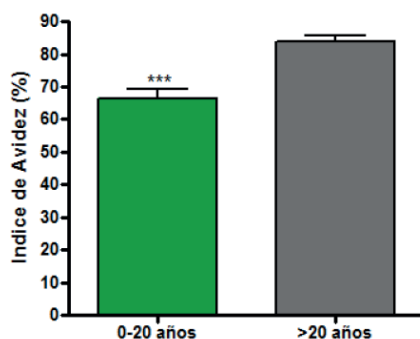
ensayadas con y sin tratamiento por urea 6M para determinar el índice de aidez. Los resultados fueron analizados por la prueba T de Student para determinar si existía una diferencia significativa con respecto a la edad.

Como se observa en el Gráfico (4), existe una diferencia significativa entre el grupo de menores de 20 años y el grupo de adultos de 20 o más años.

Considerando que el grupo de menores de veinte años contiene a los niños y adultos jóvenes, el resultado sería el esperado en una población con una alta prevalencia de infección por CMV, como es el caso de países subdesarrollados (Baquero-Artigao, 2010, Vilibic-Cavlek et al., 2011), ocurriendo infecciones primarias a edad temprana y reinfección o reactivación posteriormente en la adultez.

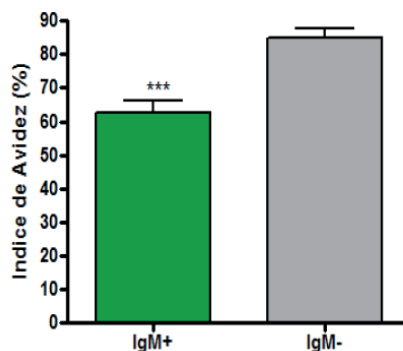
**Gráfico 4. Determinación del valor umbral de Aidez para el estudio. Se estudió el Índice de aidez obtenido con el prosamiento de las muestras totales por la técnica modificada, separando arbitrariamente el grupo de muestras en menores de 21 años y 21 años en adelante, para determinar si la diferencia en el IA de estos grupos era significativa, estableciéndose el valor de aidez para el grupo de menores de 20 años (62%) como valor umbral ( $p < 0.001$ )**

Ulteriormente se ensayó por Elisa IgM el grupo de muestras de niños y adultos jóvenes para determinar infección reciente por CMV y se realizó nuevamente el T de Student comparando los índices de aidez de las muestras positivas y negativas a IgM. Los resultados se muestran en el Gráfico (5), observándose una diferencia significativa entre las muestras positivas y negativas a IgM de CMV. Estos resultados validan el estudio de índice de Aidez como valor predictivo de infección reciente por CMV.



**Gráfico 5. Valoración preliminar del ensayo de aidez. Se ensayó por la técnica modificada un total de 150 muestras con edades desde 0 a 19 años, 50 de éstas fueron positivas a IgM de CMV y 100 resultaron negativas a IgM CMV, IGM de rubéola, Igm Sarampión ó positivas a IgM de dengue. Se observa que la diferencia en los IA de los dos grupos fue significativa ( $p < 0.0001$ )**

Considerando que las muestras procesadas se encontraban en diferentes etapas de una posible primoinfección, según lo sugiere la distribución poblacional mostrada en la gráfica 1, es posible tomar el valor de aidez obtenido para el grupo positivo a IgM de CMV (62%) como el valor umbral para la determinación de infección reciente por este agente viral.



## Conclusiones

-Los resultados obtenidos con las muestras del panel comercial fueron compatibles con la respuesta de IgG e IgM característica de CMV, usando los dos estuches comerciales; sin embargo, la validación del ensayo y la reproducibilidad de los resultados fueron satisfactorias en todos los casos con el reactivo de DiaSorin, por lo cual fue seleccionada esta marca para el resto de los análisis.

-Los resultados de Avidex obtenidos a través de la técnica modificada fueron los esperados para una primoinfección por CMV, por lo cual se consideró válida la modificación de la técnica usando Urea 6M.

-La diferencia del índice de Avidex entre el grupo más susceptible a primoinfección (<21 años) y el menos susceptible (> 21 años) fue significativa, por lo cual se seleccionó al grupo de menores de 20 años como grupo susceptible de primoinfección por CMV.

-Las muestras del grupo susceptible con IgM a CMV positivas tuvieron un IA significativamente menor que las negativas a IgM de CMV, esto permite validar el estudio de IA como marcador preliminar de primoinfección reciente por CMV y se establece 62% como valor umbral de IA.

-Se recomienda la continuación de este estudio con muestras seriadas de embarazadas para la validación definitiva de la técnica en el descarte prenatal de transmisión congénita de CMV.

## Referencias Bibliográficas

- Baquero-Artigao F. (2010.) *Citomegalovirus congénito: ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo?* Enferm Infecc Microbiol Clin. 28(6):363–369.
- García Ruiz N., García Picazo L., Iglesias Goy E. y Ortiz Quintana L (2004). Citomegalovirus y embarazo. Ginecología y Obstetricia Clínica 2004 5(3):156-169.
- Lazarotto T., Spezzacatena P., Varani S, Gabrielli L., Pradelli P., Guerra B. y Landini M.P (1999). Anticytomegalovirus (Anti-CMV) Congenital CMV Infection of Pregnant Women at Risk of Transmitting Immunoglobulin G Avidity in Identification. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 6(1):127.
- Mocarski E. S. y Courcelle C. T. (2001). Cytomegaloviruses and Their Replication. En: Knipe D., Howley P., Griffin D., Lamb R., Martin M., Roizman B. (Comps). Fields Virology: Vol. 2. (pp. 2127-2161). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. (4ta Edición)
- Pass R. (2001). Cytomegaloviruses. En Knipe D, Howley P, Griffin D, Lamb R, Martin M y Roizman B. (Comps). Fields Virology: Vol. 2. (pp. 2162-2188). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. (4ta Edición).
- Prince H. E., Yeh C. y Lapé-Nixon M. (2011). Utility of IgM/ IgG ratio and IgG avidity for distinguishing primary and secondary dengue virus infections using sera collected more than 30 days after disease onset. Clin Vaccine Immunol. 2011 Nov; 18(11):1951-6.
- Prince H. E. y Leber A. L. (2002). Validation of an In-House Assay for Cytomegalovirus Immunoglobulin G (CMV IgG) Avidity and Relationship of Avidity to CMV IgM Levels. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2002, 9(4):824.
- Revello M. G. y Gerna G. (2002). Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev 15: 680-715.
- Tomtishen J. P. 3rd. (2012). Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28). Virol J. 2012 Enero 17; 9:22. . Vilibic-Cavlek T., Ljubin-Sternak S., Kos L. y Mlinaric- Galinovic G.( 2011). The role of IgG avidity determination in diagnosis of Epstein-Barr virus infection in immunocompetent and immunocompromised patients. Acta Microbiol Immunol Hung. 2011 Dec;58(4):351-7.