

SERODIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN VÍRICA: SU INTERÉS CLÍNICO

José Gutiérrez Fernández y Carmen Maroto Vela

Departamento de Microbiología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Universidad de Granada

Hemos de comenzar esta revisión señalando, a nuestro modo de ver, la imprecisión semántica que supone la utilización del término serodiagnóstico, ya que limita el campo de su aplicación a muestras clínicas de suero. En realidad estas pruebas, mediante adaptaciones estandarizadas en unos casos o mediante modificaciones *in house* no reconocidas por el fabricante de los equipos, se pueden aplicar a las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), con un mayor o menor valor predictivo de los resultados obtenidos, como luego veremos. De acuerdo con lo anterior, algunos autores han preferido la utilización más genérica, pero a nuestro modo de ver también incorrecta, del término "inmunodiagnóstico microbiano". Éste debería incluir, también, aquellas determinaciones que se realizan en muestras clínicas diferentes al suero y las pruebas que se aplican sobre "cultivos microbianos para la detección-identificación de un agente infeccioso". Todas tienen en común el fenómeno de la unión antígeno-anticuerpo. Por último, pensamos que, probablemente, se seguirá utilizando el término "serodiagnóstico" entre los profesionales de la salud, para definir una serie de actuaciones en el laboratorio de microbiología clínica que se aplican en el suero, menos veces en el LCR, y que determinan antígenos o anticuerpos; entre otros motivos, debido a la mayor brevedad del término y al amplio significado clínico de esta expresión a la hora de referirse a unas pruebas de gran utilización por nuestros "clientes". Éstos son usuarios de unas pruebas de las que deberían conocer las posibilidades, limitaciones, indicaciones y costes asociados a las mismas, referidos a cada uno de los agentes infecciosos en cuestión.

INDICACIONES

Si bien el diagnóstico definitivo de la infección vírica dependería de la demostración del virus en la muestra clínica, el diagnóstico serológico es importante en un conjunto de procesos en los que dicha demostración es difícil por la propia naturaleza de la infección. Además, el diagnóstico directo requiere, en muchos casos, una obtención y tratamiento laborioso de la muestra, un investigador experimentado, que el virus se encuentre en la muestra y, por último, una prueba suficientemente contrastada para evitar la variabilidad en los resultados emitidos entre laboratorios diferentes.

Según esto, de manera muy concreta, la utilidad clínica del diagnóstico serológico quedaría limitada a determinadas situaciones, tales como procesos en los que es difícil obtener la muestra, como las encefalitis; procesos en los que el virus no crece en cultivos, lo hace difícilmente o es especialmente biopeligroso, como en el caso de los virus de las hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC) o δ (VHD), virus de Epstein-Barr (VEB), parvovirus, virus del sarampión y rubéola y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); o asociado a pruebas directas de detección para realizar una interpretación clínica y confirmación de los resultados de éstas, como en el caso de la infección congénita por citomegalovirus humano (CMVH). No se deberían utilizar o tendrían menor valor clínico en el caso de que la demostración del virus o su cultivo en células fuera fácil y rápida, los anticuerpos se produjeran de forma tardía o en escasa cantidad, en inmunodeprimidos y en las infecciones de piel y mucosas.

Desde un punto de vista inmunológico, las infecciones víricas se pueden dividir en aquellas en las que el virus se multiplica intensamente en el hospedador (v.g. la fase inicial de las viremias primarias) y aquellas en las que el virus permanece latente en una célula hospedadora,

con una tasa de replicación variable (v.g. la panencefalitis esclerosante subaguda asociada al virus del sarampión y las infecciones crónicas por el VIH y los virus de las hepatitis). En el primer grupo, el virus produce un estímulo antigénico continuo, similar al que se produce en la enfermedad invasora por otros microorganismos, existiendo generalmente una relación directa entre síntomas clínicos y respuesta de anticuerpos. En el segundo, durante la fase inicial, la demostración de los anticuerpos es la principal forma de diagnóstico; posteriormente puede serlo, además, la demostración directa del virus. No obstante, hay que tener en cuenta que puede existir una limitada respuesta de anticuerpos por el hospedador, la complejidad del ciclo puede dificultar la estimulación del sistema inmunológico o se puede carecer de las pruebas de laboratorio adecuadas para su detección. Así, muchas veces sólo se dispone de un *pool* de antígenos que reducen la sensibilidad y especificidad del ensayo (como en el caso del serodiagnóstico de las infecciones por enterovirus). Además, a la hora de la detección de los anticuerpos en el laboratorio, hay que tener en cuenta que se puede producir la infección por variantes antigénicas que dificultan la detección de los anticuerpos (v.g. las variantes del VHB y las *cuasiespecies* del VHC) y la modificación de la respuesta inmunológica por la existencia de coinfecciones (fundamentalmente con el VIH y/o entre diferentes virus de las hepatitis) o tratamientos (inmunosupresores, etc.).

Fácilmente se puede entender que existen, en nuestro medio, infecciones endémicas (como la infección por herpesvirus humanos y enterovirus) e infecciones que se adquieren en viajes fuera de nuestro país o por diseminación en nuestro medio de virus presentes en personas inmigrantes (complejos virales Lassa y Tacaribe, hantavirus, virus del dengue tipos 1-4, virus de la fiebre amarilla, etc.) o animales importados (enfermedades asociadas a herpesvirus de los simios, virus de la rabia, virus Ebola, etc.). Este último grupo es de especial importancia debido a que la globalización nos puede obligar, en un futuro cercano, a enfrentarnos al "diagnóstico de procesos infrecuentes mediante una serología a cuyo comportamiento no se está familiarizado".

SIGNIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS ANTICUERPOS DETECTADOS

Las proteínas víricas son reconocidas como extrañas por el organismo, desencadenando una reacción inmunológica bioprotectora de la célula infectada. Se pueden investigar diferentes clases de anticuerpos, cuya presencia está influenciada por múltiples fenómenos biológicos que pasamos a comentar. La IgM específica estaría presente en las infecciones primarias y, a veces, en las recurrencias clínicas que se asocian a una importante afectación sistémica, como en el zoster generalizado. El tema se complica cuando coexisten varias IgM frente a agentes infecciosos diferentes, que pueden estar o no relacionados genéticamente. Esto se puede deber a fenómenos de infecciones víricas simultáneas o sucesivas, empleo en los equipos de antígenos mal caracterizados que contienen epítomos comunes (v.g. entre los parainfluenzavirus y virus de la parotiditis; o entre los diferentes enterovirus), persistencia en el tiempo, estimulación clonal inespecífica de los linfocitos B o reactivación de virus latente con viremias asociadas. Así, se ha descrito que el VEB, CMVH y los herpesvirus humanos 6 (VHH-6), 7 y 8, entre otros, infectan los linfocitos B y T *helper* durante la viremia de la infección primaria. Tras lo cual, se origina la activación del sistema inmunológico con participación de los linfocitos T *helper*, células plasmáticas específicas y, a veces, inespecíficas, estas últimas procedentes de la infección de los propios linfocitos B durante la viremia; y de los linfocitos *natural killer* y T citotóxicos. Finalmente, se activan los linfocitos T supresores, que intentan controlar todo el estímulo inmunológico anterior, o "desorden" en algunos casos. En ciertas infecciones, como en las ocasionadas por el VEB, los linfocitos T supresores son especialmente numerosos, grandes (son las células atípicas que recuerdan a los monocitos) y fisiológicamente muy activos. Esto justifica que puedan surgir fenómenos de inmunosupresión transitoria, debido a estos linfocitos T supresores y a la replicación del virus en los linfocitos T *helper*, lo que, junto a otros factores, puede permitir la reactivación de virus latentes. Junto a la presencia de varias IgM se puede

asistir a la situación contraria. Un ejemplo de ello son los sujetos inmunodeprimidos y las infecciones congénitas del feto por CMVH. Finalmente, las IgM pueden ser de un peso molecular 7S o 19S, siendo el primer tipo el que se detecta en infecciones no primarias. Se ha pretendido utilizar estas diferencias entre las IgM para distinguir entre las que se originan en las infecciones primarias y las que se originan en el resto de los casos (reinfecciones o reactivaciones). Los resultados emitidos desde el laboratorio cuando se investiga una IgM son expresados, generalmente, de forma cualitativa.

Los estudios basados en la determinación de la IgG informan de la susceptibilidad a una infección primaria (cuando no existe), o potencial reactivación en el curso de una inmunosupresión (cuando está presente). Aparece precozmente en la infección primaria, si la viremia es importante y se emplea una prueba con sensibilidad suficiente. Sus niveles se incrementan sólo en las recurrencias clínicas con importante afectación sistémica. La IgG está presente mucho tiempo, a veces durante toda la vida. Esto puede ser consecuencia de reinfecciones o reactivaciones (v.g. las infecciones crónicas por herpesvirus, VHC y VIH), por lo que es útil su detección cuando se quiere hacer una selección de muestras seropositivas en el banco de sangre, estudios seroepidemiológicos, necesidades de vacunación o diagnóstico de infección en sujetos que residen habitualmente en zona no endémica o hipoendémica para ese proceso. A pesar de la persistencia de la IgG en el tiempo, en líneas generales, se han descrito fenómenos de sero-reversión. Así, en el curso de la infección crónica por VHC se ha observado la desaparición de los anticuerpos iniciales, lo cual no tiene por qué asociarse con un aclaramiento del virus del organismo ya que se puede seguir de nuevas positividades. Por lo tanto, en estos casos, la IgG generada no controla la infección previa ni protege de las reinfecciones. Los resultados emitidos desde el laboratorio cuando se investiga una IgG se informan de manera cualitativa, semicuantitativa (mediante títulos) o cuantitativa (cuando disponen de estándares que permiten la emisión de resultados en unidades internacionales como en el caso de los VEB y VHB). Habitualmente se está más familiarizado con la utilización del concepto de título para demostrar la seroconversión de los anticuerpos entre dos muestras de suero. Sin embargo, este ascenso no siempre tiene significación clínica. Un ejemplo es la elevación que se puede observar en la IgG anti-CMVH durante las infecciones por virus de la gripe o *Mycoplasma pneumoniae*, sugiriendo una reactivación de CMVH pero sin llegar a ser una recurrencia clínica. Además, pueden ocurrir reacciones anamnésicas que ocasionan un aumento aparente en el título de los anticuerpos.

La afinidad o "avidez" de la IgG para neutralizar el antígeno se va incrementando progresivamente en el curso de la infección primaria. De tal forma, se va reduciendo la cantidad de IgG que tiene una menor avidez y se incrementa la que tiene una avidez o capacidad de neutralización normal del antígeno. A los seis meses de la infección primaria prácticamente toda la IgG presente tiene una importante afinidad. La demostración, entre toda la IgG específica presente en una muestra de suero, de un predominio de la IgG de "baja avidez" pondría de manifiesto que se trata de una infección primaria reciente (menos de seis meses) por un agente determinado. Una vez alcanzada la avidez adecuada, ésta no se modifica a lo largo de la vida del sujeto, independientemente de las oscilaciones de los niveles en suero, como consecuencia de las reinfecciones o reactivaciones. Por lo tanto, la medición de la avidez de la IgG constituye una prueba que se debería acoplar en los informes que parten de nuestro laboratorio con un resultado de IgM positiva, ante la posibilidad de que ésta no se deba a una infección primaria sino a una recurrencia clínica importante o un estímulo clonal inespecífico. Esta puntualización es de especial transcendencia en el caso de las viremias importantes por parvovirus, CMVH, VHH-6, VEB y virus del herpes simple, de la varicela, rubéola, sarampión y parotiditis. En muchas de estas infecciones las manifestaciones clínicas son poco específicas, la respuesta de IgG es precoz, y no se puede demostrar la seroconversión, pero sí se puede realizar un análisis de su avidez, coexistiendo con varias IgM, o con una sola porque no se han realizado más estudios. Además, ante una sospecha clínica importante de infección por un agente y una IgM negativa

(como en las infecciones primarias o reinfecciones vacunales o no por el virus de la rubéola, para diferenciar ambas) también se podría analizar la avidéz de la IgG presente para descartar la posibilidad de un falso negativo de la IgM. Así se diferencian procesos que tienen una trascendencia clínica muy diferente.

Finalmente, también se puede estudiar la IgA. Ésta tiene un comportamiento similar a la IgM, aunque está presente menos tiempo y en menor cantidad. Su presencia en suero se ha asociado a la infección crónica persistente por un agente vírico. Sin embargo, la dificultad en su detección, los falsos negativos debido al exceso de IgG y los falsos positivos en sujetos con enfermedad hepática crónica, ha hecho que sea escasamente estudiada en los laboratorios hospitalarios.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La naturaleza de la prueba a utilizar en el serodiagnóstico vírico es muy diferente y siempre se debe tener en cuenta que el resultado emitido para un enfermo determinado está influenciado por la sensibilidad y especificidad de la misma, entre otros parámetros. Así, los patrones clásicos sobre la evolución de los anticuerpos en la infección por el VEB, que fueron elaborados inicialmente mediante el empleo de pruebas de inmunofluorescencia, pueden verse modificados cuando se utilizan pruebas de ELISA o *immunoblot*. Además, la selección inicial de nuestras pruebas debe venir marcada por los valores predictivos que muestran en nuestro medio. Cuando buscamos IgM se debe de añadir una anti-IgG en los ELISA, independientemente de si se trata de pruebas indirectas o de captura de la IgM. En algunos casos, como en la infección por el VIH, se utilizan equipos de ELISA que combinan la detección de antígeno y anticuerpo, cuya utilidad se ha demostrado a la hora de reducir la demora diagnóstica en relación a las pruebas que sólo detectan los anticuerpos. Los anticuerpos determinados mediante fijación del complemento, por lo general, aparecen más tardíamente en el curso de la enfermedad que los medidos mediante otras pruebas; esto proporciona una mayor oportunidad para demostrar diferencias de títulos entre las muestras de suero del período agudo y de convalecencia. Sin embargo, son frecuentes los falsos negativos en las reinfecciones-reactivaciones y no es muy útil en los estudios de seroprevalencia. Frente a esta prueba clásica, en desuso en muchos centros, están las más recientes que emplean anticuerpos marcados con sustancias quimioluminiscentes, las cuales muestran una sensibilidad extrema, pasando por las fluorimétricas con las que se tiene mas experiencia. Especiales precauciones se deben tomar en el caso de la investigación de los antígenos víricos, en suero o LCR, ya que fácilmente se desnaturalizan o se fijan a las paredes del tubo, desapareciendo. Por todo ello, su procesamiento se debe realizar lo más precozmente posible, asociando una disociación inicial de los inmunocomplejos presentes, en aquellos casos en los que se sospecha una escasa presencia (como el antígeno p24 del VIH) y confirmando los positivos mediante ensayo de neutralización (al menos en caso de emplearse para el diagnóstico inicial de la infección).

El laboratorio de serología se puede plantear tener una cartera de servicios variable (tabla 1) dependiendo de las necesidades del cliente y de las posibilidades tecnológicas del centro. Pensamos que es fundamental combinar ambos aspectos, teniendo en cuenta que: primero, siempre que sea posible, se deben utilizar sistemas que aporten información a tiempo real, en el sentido mas amplio, incluyendo transmisiones *on-line*, ya que cuanto mas tardío es el resultado emitido menos valor tendrá para el clínico, que ya de por si supone, en muchos casos, que "la serología es el fracaso de la microbiología diagnóstica", por la naturaleza retrospectiva de los informes y las variables biológicas que influyen en él; y segundo, se deben optimizar los recursos económicos, automatizando todo lo posible y globalizando las pruebas. De esta manera, es muy posible que la serología vírica encuentre su lugar adecuado en el diagnóstico de los procesos infecciosos y tenga un coste eficiente en la estructura del laboratorio de microbiología.

Tabla 1. Pruebas para la detección de la infección por agentes víricos comunes mediante serología (actualización de Cartera de Servicios, SEIMC, 1999).

Virus y clase de anticuerpo	Prueba empleada	Comentario ^a
Adenovirus, IgG, IgA, IgM	IFI, ELISA	3, 2a, 2b
Adenovirus, IgG + IgM	FC	1
Citomegalovirus, IgG + IgM	FC, AGLUTINACIÓN	1
Citomegalovirus, IgG, IgM	ELISA	2a, 2b
Coxsackie B, IgG + IgM	FC	1
Coxsackie B, IgM	ELISA	2b
Enterovirus, IgG + IgM	FC	1
Enterovirus, IgG, IgM	ELISA	2b
Epstein-Barr VCA, IgG, IgA, IgM	IFI, ELISA	3, 2a, 2b
Epstein Barr EBNA, IgG, IgM	IFI, ELISA	3, 2a, 2b
Epstein Barr EA/D-R, IgG, IgM	IFI, ELISA	3, 2a, 2b
Epstein Barr (Ag total), IgG, IgM	ELISA	2a, 2b
Epstein-Barr, anticuerpos heterófilos (Paul-Bunnell)	AGLUTINACIÓN	1
Hantavirus, IgG, IgM	IFI, ELISA	3, 2b
Hepatitis A, IgG, IgM	ELISA	2a, 2b
Hepatitis B, IgG anti-HBs o anti-HBe	ELISA	2a, 2b
Hepatitis B, IgG + IgM anti-HBc	ELISA	2a, 2b
Hepatitis B, IgM anti-HBc	ELISA	2a, 2b
Hepatitis B, antígeno HBs o HBe	ELISA	2a, 2b
Hepatitis C, IgG, IgM	ELISA	2a, 2b
Hepatitis C, antígeno	ELISA	2b
Hepatitis D, antígeno	ELISA	2b
Hepatitis D, IgG, IgM	ELISA	2a, 2b
Hepatitis E, IgG, IgM	ELISA, <i>Inmunoblot</i>	2b, 4b
Hepatitis G, IgG, IgM	ELISA	2b
Herpes simple tipos 1 y 2, IgG, IgM	ELISA, Aglutinación	1, 2a, 2b
Herpes simple tipo 1, IgG, IgM	ELISA, <i>Inmunoblot</i>	2a, 2b, 4b
Herpes simple tipo 2, IgG, IgM	ELISA, <i>Inmunoblot</i>	2a, 2b, 4b
Herpes tipo 6, 7 u 8, IgG, IgM	IFI, ELISA	3, 2b
HTLV 1 y 2, IgG, IgM	ELISA, <i>Inmunoblot</i>	2a, 2b, 4a, 4b
Influenza A o B, IgG + IgM	FC	1
Influenza A o B, IgG, IgM	IFI, ELISA	3, 2a, 2b
Parainfluenza 1, 2 o 3, IgG, IgM	ELISA	2a, 2b
Parotiditis, IgG o IgM	ELISA	2a, 2b
Parvovirus, IgG o IgM	ELISA	2b
Picornavirus, IgG + IgM	FC	1
Poliovirus, IgG + IgM	FC	1
Poliovirus, IgG, IgM	ELISA	2b
Respiratorio sincitial, IgG + IgM	FC	1
Respiratorio sincitial, IgG, IgM	IFI, ELISA	3, 2a, 2b
Rubéola, IgG	Agglutinación, ELISA	1, 2a, 2b
Rubéola, IgM	ELISA	2a, 2b
Sarampión, IgG, IgM	ELISA	2a, 2b
Varicela, IgG, IgM	ELISA	2a, 2b
VIH (antígeno p24, con o sin anticuerpos)	ELISA	2a, 2b
VIH 1, 2 o 1 + 2, anticuerpos	ELISA, <i>Inmunoblot</i> , Aglutinación	1, 2a, 2b, 4a, 4b

^aComentarios. 1: Sólo requieren equipo básico de laboratorio. 2: Las técnicas de ELISA se pueden efectuar en autoanalizadores (2a) (para procesar gran número de muestras con diferentes pruebas), o por métodos manuales o semimanuales usando un equipo mínimo (lavador de microplaca, fotómetro, estufa) (2b). Todo este proceso se puede automatizar mediante "procesadores abiertos de microplacas de ELISA". 3: Microscopio de fluorescencia. 4: En el caso del *Inmunoblot* existen técnicas automatizadas (4a) y manuales o semimanuales (4b).

La selección de los antígenos con los que enfrentar las muestras, ya sean únicas o dobles, en casos de sospecha de una etiología vírica se debería realizar sobre la base del

síndrome clínico en cuestión, la epidemiología local de determinados virus y la edad del paciente. Esto nos conduce al concepto de "baterías" o "paneles" para el diagnóstico de síndromes respiratorios, exantemas, miocarditis-pericarditis, infección por el VIH, gestantes-infecciones congénitas, trasplantados o hepatitis víricas, entre otros. En relación con el trasplante, se debe buscar la "compatibilidad microbiológica" entre donante y receptor, mediante pruebas rápidas y sensibles.

En el caso de la mujer gestante se ha utilizado la detección de IgG frente a VIH, VHB, CMVH, VHS y virus de la rubéola. Otro problema diferente es el caso de la demostración de la infección en el recién nacido, en el que la muestra de suero se puede obtener a partir de la vigésima semana de gestación. Los niños infectados sintetizan anticuerpos desde el tercer mes de gestación. Si se trata la infección se puede retrasar la síntesis, si bien rara vez se logra la supresión completa de la misma. Los niños no infectados tienen, al nacer, menos IgG que la madre. En la interpretación de los resultados se deben tener en cuenta que la IgG materna está presente en el recién nacido un mínimo de seis meses (aunque se puede detectar hasta un año en los hijos no infectados), debe ser cuantificada a lo largo de todo este tiempo para demostrar su persistencia o elevación, en caso de estar infectado el neonato, y la determinación de la avidéz de la IgG carece de rentabilidad clínica, por existir una combinación de la IgG materna y fetal. Así, un resultado negativo en los ensayos de avidéz no descarta la infección del feto. Aún existiendo infección congénita, la IgM del recién nacido puede no estar presente debido a un bloqueo del sistema inmunológico por el exceso de IgG materna o la infección tardía del feto, no detectándose hasta más tarde. Además, las microrroturas placentarias pueden conducir a falsos positivos clínicos de la IgM (por eso se deben realizar simultáneamente pruebas, como la determinación de β -gonadotropina, para descartar la contaminación con sangre materna). No obstante, por su corta vida media, si no está infectado el recién nacido desaparece al repetir la detección. Por todo lo anterior, frecuentemente, no se confirma o se excluye el diagnóstico de infección en el recién nacido hasta pasado un tiempo (incluso de un año). Por el contrario, la demostración directa del virus en sangre o líquido amniótico tiene gran valor predictivo.

En el caso de los síndromes neurológicos el valor del serodiagnóstico ha quedado limitado a la demostración de la producción local de los anticuerpos, de manera retrospectiva, para confirmar un resultado de las pruebas de biología molecular "positivo" (este se puede deber a células infectadas y no a una lesión neurológica) o "negativo" (ya que hay muchas variables a tener en cuenta en el laboratorio un resultado negativo no descartaría la infección). Es decir, que las pruebas de biología molecular carecen, cuando se realizan "a ciegas", de un valor predictivo adecuado y obligan al uso simultáneo de los estudios de producción intratecal. ¿Qué hacer? Se puede calcular el índice de albúmina LCR/suero para todos los casos positivos para anticuerpos en LCR. Si es menor o igual que 0,0075 se asume que la barrera está conservada y que los anticuerpos son de producción intratecal. Es un criterio sencillo, pero tan poco sensible como poco específico. O bien, calcular índices de anticuerpos combinados con albúmina o con IgG total. Estos índices son:

- **lac.alb:** título LCR/título suero: albúmina LCR/albúmina suero (p.i. para valores superiores a 0,8).
- **lac.IgG:** título LCR/título suero: IgG LCR/IgG suero (p.i. para valores superiores a 2,0).

Junto a estas baterías se debe disponer de protocolos de actuación internos (v.g. en el diagnóstico de la infección por VHB, VHC, VIH y HTLV) que nos ayuden a sistematizar nuestras actuaciones, temporalizando estas, primero mediante el empleo de pruebas con alta sensibilidad, y luego confirmando con pruebas que, además, tienen elevada especificidad (*immunoblot*) a la luz de las recomendaciones realizadas por organismos internacionales y reuniones de consenso.

No vamos a entrar en los detalles sobre el grado de impregnación que la cultura de la calidad debe tener en relación al laboratorio de serología. Para ello remitimos al lector a una

publicación básica sobre la misma en el apartado de bibliografía recomendada, y en la que también se incluyen aspectos relativos a la seguridad en el laboratorio de serología.

Otros de los aspectos a tener en cuenta en los resultados emitidos es la posibilidad de falsos positivos (v.g. por agregados de IgG, estimulación clonal, en sujetos con enfermedades autoinmunes, hiperbilirrubinemia, hemodializados, politransfundidos y en la hipergammaglobulinemia) y negativos (v.g. en inmunodeprimidos, en coinfecciones con el VIH o sin él, variaciones genéticas importantes, en fases de ventanas prolongadas y por fenómenos de seroreversión) de los resultados, y no relacionados con la prueba empleada, a la hora de la interpretación de los mismos. Una buena comunicación entre clínico y laboratorio y una correcta complementariedad con los resultados de las pruebas directas (v.g. entre las pruebas usadas para el diagnóstico de la infección por el VIH y virus de las hepatitis) permitirían reducir el número de errores.

En resumen, las pruebas de serología vírica tienen actualmente unas aplicaciones clínicas muy concretas, unas veces como elemento diagnóstico único y otras acopladas a pruebas directas, en las que se ha de tener en cuenta la multitud de eventos biológicos a los que nos hemos referido anteriormente. Los resultados emitidos pueden tener una significación clínica positiva, negativa o indeterminada. En este último caso se deberá repetir la prueba en una nueva muestra y, si ésta persiste, no podremos usar el serodiagnóstico como prueba de laboratorio. Debido a la complejidad de su realización y coste, se deben establecer varios niveles de disponibilidad, según las posibilidades diagnósticas de cada centro.

BIBLIOGRAFÍA

- BLANCO MA, ROSA M, ANDREU A, CACHO J, LÓPEZ J, DAVI E. Microbiología de la infección perinatal. En: Picazo J (ed). Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2002.
- DE ORY F, ANTONAYA J, FERNÁNDEZ MV, ECHEVARRIA JM. Application of low-avidity immunoglobulin G studies to diagnosis of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1669-1671.
- DE ORY F, GUIASOLA ME, COCCOLA F, TÉLLEZ A, ECHEVARRÍA JM. Evaluation of an automated complement-fixation test (Seramat) for diagnosis of acute respiratory infections caused by viruses and atypical bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:220-223.
- DELGADO-IRIBARREN A, ECHEVARRÍA JM, LEÓN P. Serología de las hepatitis víricas. 2ª ed. En: Cercenado y Cantón R (eds.). Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2004.
- ECHEVARRIA JM, LEÓN P, POZO F. Reactividad para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en ausencia de anticuerpos frente al antígeno de la cápside del virus de la hepatitis B: un patrón serológico atípico de significado diverso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:6-12.
- ECHEVARRIA JM, MARTINEZ-MARTIN P, TELLEZ A, *et al.* Aseptic meningitis due to varicella-zoster virus: serum antibody levels and local synthesis of specific IgG, IgM, and IgA. *J Infect Dis* 1987; 155:959-967.

- FRANCIS J, BARRETT SP, OGILVIE MM, SUTHERLAND S. Guidelines for virological and non-viral serological examination of specimens in routine diagnostic microbiological laboratories. *J Clin Pathol* 2004; 57:1-5.
- GILLIGAN PH. Impact of clinical practice guidelines on the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1391-1395.
- GUTIÉRREZ J, FERNÁNDEZ F, SOTO MJ, MAROTO MC. Control de calidad del inmunodiagnóstico microbiano para conseguir la calidad global. *Enf Infec Microbiol Clin* 2001; 19: 488-494.
- GUTIÉRREZ J, RODRÍGUEZ MJ, DE ORY F, PIÉDROLA G, MAROTO MC. Reliability of low-avidity IgG and of IgA in the diagnosis of primary infection by rubella virus with adaptation of a commercial test. *J Clin Lab Anal* 1999; 13:1-4.
- GUTIÉRREZ J, RODRÍGUEZ-IGLESIAS M. Hepatitis C virus and Epstein Barr virus. *Microbios* 2000; 103:65-66.
- ORTIZ DE LEJARAZU R, CISTERNA R, EIROS JM, *et al*. Diagnóstico microbiológico de la infección por VIH. En: Picazo J (ed). *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 1998.
- PERUSKI AH, PERUSKI LFJR. Immunological methods for detection and identification of infectious disease and biological warfare agents. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10:506-513.
- SWAMINATHAN R, WHEELER M. Robotics into the millennium. *J Clin Pathol* 2000; 53:22-26.
- VAN REGENMORTEL MH. Synthetic peptides help in diagnosing viral infections. *ASM News* 1998; 64:332-338.