



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Serología en el siglo XXI: ¿continúa teniendo interés?

Marta García Coca*, Ricardo Fernández Roblas e Ignacio Gadea Gironés

Departamento de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Serología
Diagnóstico indirecto
Inmunomicrobiología

Las técnicas serológicas han evolucionado en los últimos años, pues son más sensibles, automatizables y de más fácil interpretación. Sin embargo, la serología en muchos casos está siendo desplazada por el diagnóstico directo que ofrece la biología molecular, fundamentalmente la amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa), aunque continúa siendo básica en la práctica diaria del laboratorio de microbiología clínica asistencial en algunas situaciones, como en el cribado en la mujer embarazada, los estudios a donantes y receptores en un trasplante, el diagnóstico de determinados virus y bacterias, y en estudios epidemiológicos y de prevalencia. La mejora en la rapidez, sensibilidad, especificidad y costes de los métodos diagnósticos directos moleculares representará, probablemente, la progresiva disminución en el diagnóstico basado en anticuerpos. Así, no es probable que la serología tenga relevancia en el tratamiento de infecciones del paciente agudo, pero continuará siendo relevante en los estudios poblacionales y en determinados estudios sindrómicos, con métodos más automatizables, más sensibles, específicos y baratos. Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado «Programa de Control de Calidad Externo SEIMC. Año 2016», que ha sido patrocinado por Roche, Vircell Microbiologists, Abbott Molecular y Francisco Soria Melguizo, S.A.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Serology in the XXI century: is it still of interest?

ABSTRACT

Keywords:

Serology
Indirect diagnosis
Immunomicrobiology

Serological techniques have developed in recent years, and are now more sensitive, automated and easier to interpret. However, serology is often being replaced by direct diagnosis based on molecular biology, essentially PCR (polymerase chain reaction) techniques. Nevertheless, in some cases, serology continues to be an essential feature in the routine work of microbiology laboratories, such as in screening pregnant women, studies of transplant donors and recipients, diagnosis of certain viruses and bacteria, and epidemiological and prevalence studies. The improved speed, sensitivity and specificity of direct diagnostic methods will probably continue to decrease antibody-based diagnosis. Thus, serology will not be relevant in the management of acute patient infections; however, it will continue to be relevant in population-based studies and in certain syndromic studies, with more automated and more sensitive, specific and cheap methods. Supplement information: This article is part of a supplement entitled «SEIMC External Quality Control Programme. Year 2016», which is sponsored by Roche, Vircell Microbiologists, Abbott Molecular and Francisco Soria Melguizo, S.A.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.gcoca@gmail.com (M. García Coca).

Introducción

El diagnóstico serológico actual es sensible y automatizable. En los inicios, los métodos serológicos eran menos sensibles; por ejemplo, la aglutinación es 10 veces menos sensible que un ensayo de inmunoadsorción (ELISA) actual; además, se trataba de técnicas laboriosas que requerían tiempo y personal. La automatización ha permitido obtener resultados en un tiempo más útil para la práctica clínica. Por último, los métodos basados en lecturas automáticas han restado subjetividad, han permitido la consolidación de técnicas en cadenas analíticas y han aumentado considerablemente su «producción».

A pesar de la evolución de la serología, en los últimos años está siendo desplazada en muchos aspectos por los métodos basados en biología molecular, esencialmente la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), ya que se trata de un diagnóstico directo, sensible y específico, de más fácil interpretación y que aporta resultados inmediatos y útiles para la modificación del curso de la enfermedad. Por este motivo, sería esperable que la serología quede relegada, en parte, y se reserve para ciertos casos.

El objetivo de este artículo es la revisión del diagnóstico inmunomicrobiológico (serológico), su evolución hasta la actualidad y aventurar, en lo posible, su relevancia en un futuro más o menos inmediato.

Estudios por patógenos

Serología bacteriana

El diagnóstico directo a través del cultivo ha sido, desde los inicios de la microbiología, la forma habitual de diagnóstico bacteriológico. La serología bacteriana ha quedado reservada para las bacterias de difícil o imposible crecimiento en los medios de cultivo habituales. En el momento actual, la detección de inmunoglobulina M (IgM) frente a determinados patógenos es muy sensible, pero se prolonga en el tiempo, lo que disminuye la especificidad. Paralelamente, el desarrollo de técnicas moleculares, todavía más sensibles, pero mucho más específicas, como es el caso de la PCR, ha provocado la progresiva sustitución de determinaciones serológicas, como la detección de *Chlamydia trachomatis* en exudados genitales o la detección de *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes con neumonía atípica¹⁻³.

Sin embargo, en muchos casos se continúan realizando determinaciones serológicas bacterianas en los laboratorios de diagnóstico y en algunos casos con probada utilidad:

- *Treponema pallidum*. A pesar de la existencia de técnicas de biología molecular, la serología es la base de su diagnóstico y seguimiento. Entre las pruebas serológicas no treponémicas (utilizan como antígeno cantidades predeterminadas de cardiolipinas, colesterol y lecitinas), las más utilizadas en la actualidad son: *rapid plasma reagin* (RPR) y *venereal research disease laboratory* (VRDL). Suelen utilizarse como cribado y, debido a su inespecificidad y su alta sensibilidad, pueden ofrecer resultados falsos positivos. Para confirmar, se utilizan pruebas treponémicas, entre las cuales destacan la prueba de hemaglutinación de *Treponema pallidum* o TPHA (*Treponema pallidum hemagglutination assay*; microhemaglutinación) y la prueba de absorción de anticuerpos antitreponémicos fluorescentes (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibodies absorption*). Al contrario de lo que ocurre con las pruebas no treponémicas, las treponémicas no sirven para controlar el tratamiento ya que no negativizan en el 85% de los pacientes^{4,5}.

Aunque este es el algoritmo clásico de cribado, en algunos laboratorios con gran número de muestras se utilizan pruebas treponémicas, como la quimioluminiscencia, ya que su formato automatizado permite procesar gran número de sueros. Si el resultado es positivo, debe confirmarse con una prueba no treponémica y con una segunda prueba treponémica. Hay que tener

en cuenta en este cribado que las pruebas treponémicas pueden detectar casos antiguos bien tratados.

- *Coxiella burnetii*. La detección directa del agente causal de la fiebre Q no está ampliamente difundida, por lo que las técnicas serológicas se continúan utilizando para su diagnóstico, en especial la inmunofluorescencia indirecta (IFI). Se realiza la detección de anticuerpos IgM e IgG de fase I (enfermedad crónica) y de fase II (enfermedad aguda)⁶.
- *Brucella* spp. Aunque el cultivo o detección por PCR es el método diagnóstico definitivo, las técnicas serológicas se utilizan como apoyo diagnóstico. Las más utilizadas son el ensayo de inmunoadsorción (detección de IgM e IgG) y el test Rosa de Bengala^{7,8}.
- *Borrelia burgdorferi*. El cultivo continúa siendo el método de referencia, pero, al ser de crecimiento difícil, tiene muy poca rentabilidad y la sensibilidad no supera el 50-70%. Con las técnicas de biología molecular, la sensibilidad aumenta hasta el 80%, pero no están bien estandarizadas. En la mayoría de los laboratorios de microbiología, el diagnóstico se establece por técnicas de serología y las principales técnicas son los ensayos de inmunoadsorción o la inmunofluorescencia, que confirman los positivos mediante técnica *Western blot*. La detección de IgM es de dudosa utilidad ya que la posibilidad de producir falsos positivos por otras espiroquetas o enfermedades inmunológicas es alta y puede permanecer elevada durante años, por lo que no es un diagnóstico de certeza de infección reciente, salvo que aparezca un resultado negativo de IgG que positivice con el tiempo⁹.

Otros microorganismos en que la serología puede ser útil para su diagnóstico por su difícil crecimiento u obligado crecimiento intracelular son: *Rickettsia conorii*, *Francisella tularensis*, *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae* y *Anaplasma phagocytophilum*¹⁰.

Serología vírica

El diagnóstico definitivo de la infección vírica estaría determinado por la detección del virus en la muestra clínica; por tanto, las técnicas de PCR se han desarrollado mucho en este campo y en la actualidad están poniéndose en práctica en el diagnóstico habitual en muchos casos. Por ejemplo, en el caso de las infecciones respiratorias, se ha implementado el uso de PCR múltiple como diagnóstico habitual, mediante el uso de paneles que permiten el diagnóstico de varios virus respiratorios con alta sensibilidad en un tiempo entre 1 y 3 horas, y a partir de una muestra fácil de obtener, como es un lavado nasofaríngeo¹¹. Otro ejemplo es el caso de las úlceras, la detección por PCR de virus como herpes I y II o varicela zóster ha desbancado a la serología, por la difícil interpretación en algunos casos de la respuesta de anticuerpos. Lo mismo ocurre en casos de meningitis y encefalitis. Por tanto, la utilidad clínica del diagnóstico serológico en el caso de los virus queda restringida a patologías o pacientes concretos, en los cuales la muestra es difícil de obtener para diagnóstico directo (p. ej., casos complicados de encefalitis). La serología también continúa siendo útil en virus hepáticos, como virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC) o D (VHD), virus de Epstein-Barr (VEB), virus del sarampión y rubéola, parvovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, en algunos casos, el citomegalovirus (CMV). Además, también se deben tener en cuenta los virus que no son propios de nuestro país (Zika, dengue, Chikungunya, etc.), en los cuales las técnicas serológicas continúan realizándose, y con el aumento de los viajes y la globalización, las peticiones se han incrementado notablemente en los últimos años.

En resumen, en la actualidad, los virus en que la serología continúa siendo útil para su diagnóstico son:

- *Hepatitis víricas*¹²:
 - VHA. El diagnóstico de la hepatitis A se basa en la detección de anticuerpos específicos de clase IgM e IgG frente a antígenos

nos víricos (proteínas de la cápside). Los anticuerpos IgM anti-VHA son los primeros en aparecer, en la fase aguda de la enfermedad, y se mantienen hasta 3- 6 meses. Los anticuerpos IgG anti-VHA aparecen posteriormente y se mantienen de manera indefinida.

– **VHB.** Los marcadores serológicos son:

- Antígeno de superficie (HBsAg). Marcador muy precoz, que puede ser detectable en el período de incubación, y lo es en la fase aguda y en la crónica. En caso de evolución favorable, desaparecerá a los 3-6 meses.
- Antígeno central (HBcAg). Su detección indica replicación viral. La utilización de técnicas moleculares para la detección de ADN del virus ha hecho perder relevancia a este marcador.
- Antígeno *e* (HBeAg). Su positividad indica replicación viral. Su aclaramiento es signo de buen pronóstico.
- Anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs). Su detección representa inmunidad de larga duración frente a la reinfección. En personas vacunadas es el único marcador presente.
- Anticuerpos frente al antígeno central (anti-HBc). Los anticuerpos de tipo IgM alcanzan su expresión más elevada coincidiendo con la máxima expresión clínica y disminuyen hasta volverse indetectables en 3-6 meses. Los anticuerpos de tipo IgG son detectables con los síntomas iniciales y permanecen de por vida.
- Anticuerpos frente al antígeno *e* (anti-HBe). Indican buen control de la infección y disminución progresiva de la infectividad.

– **VHC.** La detección de anticuerpos anti-VHC es la primera línea diagnóstica. Las técnicas de detección de antígeno y moleculares se utilizan en el diagnóstico de infección activa.

– **VHD.** Se suelen detectar anticuerpos anti-VHD aunque también hay técnicas de detección del antígeno (HDAG).

– **VHE.** Detección de anticuerpos IgM e IgG frente al virus.

• **Virus de Epstein-Barr (VEB).** Las técnicas serológicas en este caso son eficaces y con mejor relación coste-eficacia que las técnicas moleculares; por ello se continúan empleando en la práctica diaria del laboratorio de microbiología clínica. Las detecciones que se llevan a cabo de forma más frecuente son¹³:

– Anticuerpos heterófilos. No son específicos frente a ningún componente del virus. Son un buen indicador de enfermedad aguda. Se realizan pruebas de hemaglutinación, aglutinación con látex e inmunoenzimáticas. Son rápidas, fáciles y de bajo coste.

– Anticuerpos frente al antígeno de la cápside (VCA). Son de tipo IgM (infección activa) e IgG (infección pasada).

Otras determinaciones posibles son:

– Anticuerpos anti-EBNA (proteínas del virus) presentes en infecciones pasadas.

– Anticuerpos frente a los antígenos precoces. Los anticuerpos EAd-IgG aparecen al inicio de la infección y se mantienen unos 3 meses. Los anticuerpos EAr-IgG aparecen en reactivaciones.

• **Virus del sarampión, virus de la parotiditis y virus de la rubéola.** La detección de anticuerpos de tipo IgM puede ser útil para diagnosticar la infección. La detección de anticuerpos de tipo IgG es útil para evaluar el estado serológico de los pacientes y la eficacia de la vacunación¹⁴.

• **Parvovirus.** La detección de anticuerpos específicos frente a proteínas estructurales es el sistema habitual para el diagnóstico. Los anticuerpos IgM se detectan al tercer día del inicio de los síntomas, alcanzan su pico a las 2-3 semanas y comienzan a declinar en 1-2 meses, para desaparecer a los 3-6 meses. Los anticuerpos IgG aparecen días después de los IgM y continúan detectables de por vida¹⁵.

- **VIH.** La primera prueba que se realiza para confirmar o descartar una infección por VIH es la determinación de anticuerpos anti-VIH-1 y anti-VIH-2. En algunas ocasiones, además, se añade la determinación del antígeno p-24 del VIH-1. Los ensayos serológicos pueden ser de cribado o de confirmación. Los de cribado identifican las muestras reactivas y deben tener una sensibilidad superior y los ensayos de confirmación deben tener una especificidad mayor. El inmunoanálisis es la prueba de cribado más utilizada actualmente, en cualquiera de sus variantes (principalmente, enzimoimmunoanálisis y quimioluminiscencia). Estas técnicas han ido evolucionando y hoy día se utilizan las de cuarta generación, que son capaces de detectar los anticuerpos de 13 a 15 días después de la infección. Existen, además, pruebas rápidas de diagnóstico, cuyo resultado está disponible en unos 30 minutos. Si el resultado es positivo, siempre debe confirmarse mediante las técnicas anteriormente descritas. Emplean antígenos similares a los inmunoanálisis y la sensibilidad y especificidad son buenas. Actualmente, cada vez son más usados en campañas de detección del VIH, en centros de diagnóstico rápido y, desde principios de 2018, incluso están disponibles a la venta en farmacias. En todas las pruebas de detección de anticuerpos debe tenerse en cuenta el período ventana del virus. Como análisis confirmatorios se utilizan la técnica de Western (WB, *Western blot*) y el inmunoensayo en línea (LIA)¹⁶.
- **Citomegalovirus (CMV).** Las técnicas serológicas solamente son útiles para el diagnóstico de infección primaria y para conocer el estado inmunológico del donante y del receptor de órganos para un correcto tratamiento. El diagnóstico de infección primaria se realiza por detección de seroconversión de anticuerpos IgG. La determinación de IgM puede ofrecer falsos resultados positivos, no permite demostrar infección recurrente y sus valores permanecen detectables durante meses. Las técnicas disponibles son: reacción de fijación de complemento, aglutinación con partículas de látex, ELISA, inmunofluorescencia indirecta, inmunocromatografía, quimioluminiscencia e inmunotransferencia¹⁷.
- **Virus propios de zonas tropicales.** En este grupo se pueden incluir virus como dengue, Zika, Chikungunya y otros, en los cuales el diagnóstico serológico (detección de IgM e IgG) puede ser útil para conocer el estado serológico del paciente que procede de países donde estos virus son endémicos o para el diagnóstico de viajeros. Las técnicas de biología molecular también se incluyen en el diagnóstico^{18,19}.

Cabe destacar en la serología vírica las técnicas de avidéz de IgG. En principio, la avidéz para neutralizar el antígeno se va incrementando progresivamente en el curso de la infección; por tanto, si la avidéz es baja, aumenta la probabilidad de que se trate de una infección primaria reciente. Esta prueba puede ser de cierta utilidad ante un resultado de IgM positiva, ante la posibilidad de que esta no se deba a una infección primaria sino a una recurrencia clínica importante o un estímulo clonal inespecífico.

Serología en parásitos

Ante el difícil diagnóstico directo de algunas parasitosis, se continúa recurriendo en algunos casos a pruebas serológicas.

- **Toxoplasma gondii.** Las técnicas serológicas han sido la clave en el diagnóstico. Aunque el desarrollo de la biología molecular ha representado un cambio, se continúan realizando en los laboratorios de microbiología. Se detectan anticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA. Clásicamente, los anticuerpos IgM se consideraban signo de infección reciente, pero se ha comprobado que pueden persistir durante muchos meses e, incluso, años. Incluso con la aportación de la avidéz de la IgG, la serología tiene sus limita-

ciones en cuanto a interpretación, lo que ha sido solventado en muchos casos por el desarrollo de la PCR²⁰.

- *Leishmania* spp. En el caso de este parásito, las técnicas de diagnóstico directo (examen microscópico, cultivo y PCR) superan a las técnicas serológicas, las cuales no pueden distinguir entre infecciones subclínicas, activas o pasadas (una proporción considerable de individuos sanos de áreas endémicas y sin historia previa de leishmaniasis presenta anticuerpos anti-*Leishmania* debido a infecciones asintomáticas). Además, pueden presentar reacciones cruzadas con otras parasitosis²¹.
- *Trypanosoma cruzi*. La serología es útil en la fase crónica, en la cual la parasitemia es difícilmente detectable. Se basa en la determinación de IgG anti-*T. cruzi*. Es convencional cuando se utiliza como antígeno todo el parásito o una mezcla compleja de antígenos de parásito. El diagnóstico serológico es no convencional cuando los antígenos son purificados, recombinantes o péptidos sintéticos. Las técnicas que se utilizan son inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemaglutinación indirecta (HAI) y análisis inmunoenzimáticos (ELISA o quimioluminiscencia). El diagnóstico serológico de certeza se basa en la concordancia de, al menos, 2 técnicas de distinto principio y antígeno. Cuando los resultados son discordantes, es necesario realizar otras pruebas de confirmación. Los inconvenientes de la serología son la posibilidad de encontrar reacciones cruzadas y la incapacidad para realizar un seguimiento de los pacientes ya que los anticuerpos son de larga duración. En los últimos años, se han desarrollado técnicas de PCR, con sensibilidad limitada ya que depende del grado de parasitemia del paciente. Por ello, un resultado positivo confirma la infección, pero un resultado negativo no la descarta, pues son necesarias las pruebas serológicas^{22,23}.
- *Echinococcus granulosus*. Las pruebas serológicas pueden utilizarse como apoyo al diagnóstico por la imagen ante una sospecha de hidatidosis. Se realizan técnicas de enzimoimmunoanálisis para la detección de anticuerpos circulantes.
- *Taenia solium*. En este caso, la detección de anticuerpos específicos de especie circulante puede apoyar el diagnóstico de cisticercosis, mientras que la técnica diagnóstica principal para la parasitación por el gusano adulto continúa siendo el estudio del material parasitario en las heces.
- *Toxocara*. Debido a la imposibilidad de realizar un diagnóstico directo por el ciclo del parásito, la detección de anticuerpos mediante enzimoimmunoanálisis puede resultar útil para el diagnóstico.

Serología en hongos

Histoplasma capsulatum. Aunque para el diagnóstico es fundamental el aislamiento del hongo, la serología puede ser de utilidad en casos subagudos o crónicos aunque presenta limitaciones: los anticuerpos pueden tardar en producirse de 2 a 6 semanas, es menos sensible en pacientes inmunodeprimidos, un resultado positivo puede indicar un contacto anterior, los anticuerpos anti-*Histoplasma* pueden elevarse a causa de otras micosis endémicas y un porcentaje entre el 5 y el 10 % de la población puede presentar anticuerpos frente a *Histoplasma*. En las zonas endémicas, la mayor utilidad reside en el estudio de las tasas de prevalencia de la infección por *Histoplasma*²⁴.

Estudios sindrómicos

Serología en el embarazo

La prevención de la infección congénita y perinatal ha llevado a implementar programas de control, en los cuales se encuentra como acción fundamental el cribado serológico. La fuente de infección fetal

es la viremia, parasitemia o bacteriemia que se produce en la mujer embarazada durante una primoinfección o una infección crónica. La transmisión puede producirse por vía transplacentaria o por contacto directo en el momento del parto. Los objetivos principales para la prevención de infecciones que puedan transmitirse al feto o neonato son:

- Detección de mujeres seronegativas susceptibles de adquirir una primoinfección. La prevención estará basada en medidas higiénico-sanitarias para evitar la infección durante el embarazo. Finalizado este período, se puede proceder a inmunización con la vacuna correspondiente en caso de que exista.
- Detección de mujeres infectadas, con la utilización de marcadores serológicos para identificar a las seropositivas. Las medidas que deben adoptarse estarán dirigidas a prevenir la transmisión o comenzar un tratamiento que reduzca las posibilidades de transmisión dependiendo de cada microorganismo.

El control serológico ideal debería comenzar con una consulta anterior al embarazo con el objetivo de evaluar los riesgos y emprender acciones de inmunización activa o tratamiento si fuera necesario. Una vez que comienza el embarazo, el primer trimestre se considera el momento ideal para el control serológico ya que es el tiempo oportuno de tomar medidas eficaces.

Según los criterios de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) actualizados en 2017²⁵, el cribado universal (todas las gestantes, sean cuales sean sus antecedentes o factores de riesgo) debe realizarse en:

- *Rubéola*. La transmisión es transplacentaria y la primoinfección es el mayor riesgo para el feto. La seroprevalencia de anticuerpos antirrubéola en mujeres en edad fértil en España es superior al 95%; aun así, se recomienda el control por la existencia de movimientos migratorios desde otros países, en los cuales no hay programas de vacunación contra este virus. La determinación ideal debería realizarse antes de la gestación ya que, al existir vacuna, debería procederse a la vacunación ante un resultado seronegativo, para evitar el embarazo en los siguientes 3 meses por tratarse de una vacuna de virus atenuados. En la mujer embarazada, la determinación que debe realizarse son anticuerpos totales o anticuerpos IgG específicos. Su existencia indica inmunidad frente a la rubéola, por lo que no son necesarios más controles en posteriores embarazos. No se aconseja el estudio de IgM antirrubéola ya que produce falsas reactividades. En mujeres seronegativas, durante el embarazo se tomarán medidas para evitar la primoinfección y deberán ser vacunadas después del parto. En los casos en que la embarazada sea seronegativa en el primer estudio y exista sospecha de infección durante el embarazo, es recomendable tomar otra muestra de 10 a 15 días después de comprobar si existe seroconversión.
- *Hepatitis B*. La transmisión es intraparto. La determinación serológica recomendada es el antígeno de superficie (HBsAg). Un resultado positivo indica infección actual, por lo que se debe continuar el estudio según el protocolo de hepatitis víricas y efectuar la profilaxis en el neonato mediante vacunación y en algunos casos con gammaglobulina. Las técnicas serológicas disponibles variarán en función del laboratorio y las más comunes son enzimoimmunoanálisis (EIA), enzimoimmunoensayo y quimioluminiscencia.
- *Sífilis*. La transmisión puede ser transplacentaria o intraparto. En el primer caso, la transmisión solo ocurre en la fase bacteriémica (5-6 años posteriores a la adquisición y en ausencia de tratamiento). La transmisión intraparto es menos frecuente y sucede por contacto con lesión genital activa. Las consecuencias de la infección varían según el estadio de la sífilis y el tiempo de gestación. Aunque la incidencia de esta enfermedad en nuestro medio es baja, se aconseja realizar el cribado serológico

debido a la eficacia del tratamiento, el bajo coste de la prueba y los cambios poblacionales de los últimos años. La recomendación es determinar cualitativamente anticuerpos totales mediante una prueba no treponémica en la primera consulta prenatal. La prueba más utilizada es la RPR. Si la gestante presenta factores de riesgo (consumo de drogas por vía parenteral, promiscuidad sexual o infección por VIH), se recomienda repetir la determinación en el tercer trimestre de gestación. Como se ha explicado en el apartado de serología bacteriana, para confirmar, se utilizan pruebas treponémicas, entre las cuales destaca el TPHA.

- **VIH.** La transmisión puede producirse por vía transplacentaria, intraparto y a través de la leche materna. Se recomienda el control serológico por la posibilidad de realizar tratamiento durante el embarazo, realizar parto mediante cesárea y administración intraparto de profilaxis antirretroviral. El cribado debe producirse en la primera consulta prenatal, por la determinación cualitativa de anticuerpos anti-VIH o la detección simultánea de estos y el antígeno p24. Si la gestante presenta factores de riesgo (consumo de drogas por vía parenteral o promiscuidad sexual), se recomienda repetir la determinación en el tercer trimestre de gestación. Las pruebas comerciales están basadas en EIA y quimioluminiscencia. Si el resultado del cribado es positivo, habría que realizar una repetición y confirmar el resultado mediante la técnica de Western.

El cribado se realiza en grupos de riesgo:

- **Enfermedad de Chagas.** Por el peligro de transmisión congénita, se debe valorar el estado de inmunidad en pacientes de origen latinoamericano o cuya madre sea de este origen y en mujeres que hayan vivido más de 1 mes en estos países. El cribado se basa en la determinación de IgG anti-*Trypanosoma cruzi*^{22,23}.
- **Virus Zika.** Se debe valorar el estado inmunitario en pacientes que provengan o hayan viajado a un área endémica activa de virus Zika durante el embarazo o los 2 meses previos y a aquellas que hayan mantenido relaciones sexuales desprotegidas con una persona que haya viajado a un área endémica en los últimos 6 meses. La detección de anticuerpos será de tipo IgM e IgG, además de técnicas de biología molecular¹⁸.

Existen otras enfermedades, en las cuales la utilidad del cribado no está clara:

- **Toxoplasmosis.** Se puede transmitir de forma vertical. La SEGO, en su última revisión de 2017, no recomienda el cribado sistemático de las gestantes, pero recomienda medidas preventivas a todas ellas. Sin embargo, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recomienda la investigación de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma*²⁰, con el objetivo de detectar mujeres susceptibles y aplicar medidas preventivas. Además se puede detectar la infección primaria por la demostración de seroconversión o incremento considerable del título de anticuerpos IgG obtenido entre 2 muestras separadas 2 o 4 semanas, así como con pruebas de avididad^{20,25}.

Por último, infecciones que no se deben incluir actualmente en el cribado porque, aunque pueden transmitirse al feto, los inconvenientes son mayores que los beneficios potenciales son:

- **Citomegalovirus.** La detección de gestantes susceptibles carece de interés por ser un virus endémico y por no poder definirse unos factores de riesgo claros o unas medidas preventivas útiles. La detección de gestantes seropositivas no garantiza la prevención porque no está aprobado el tratamiento con antiviricos y porque la serología no puede detectar infecciones adquiridas

por reactivación o reinfección. A las gestantes se les recomiendan medidas higiénico-sanitarias²⁵.

- **Hepatitis C.** La detección de gestantes susceptibles carece de interés ya que no existe vacuna. La detección de mujeres seropositivas no se recomienda ya que el tratamiento con antiviricos está contraindicado en el embarazo y no existe ningún consenso de medidas para prevenir la transmisión vertical. Deberían detectarse anticuerpos específicos frente al VHC (anti-VHC) en la consulta preconcepcional dado que el tratamiento de la infección es eficaz fuera del embarazo¹².

En situaciones en que no se haya podido realizar un control serológico durante la gestación existe la posibilidad de prevenir el contagio de algunas infecciones transmitidas en el momento del parto, como la sífilis, el VHB y el VIH. Para que las acciones preventivas sean eficaces, se debe disponer del resultado de la prueba del VIH en las 2 primeras horas de vida del neonato, 8-10 horas en el caso de VHB y 48-72 horas para el estudio de la sífilis.

Serología del trasplante

Las complicaciones infecciosas, junto con el rechazo, son las principales causas de fracaso en un trasplante. La serología en este caso desempeña un papel importante tanto en el donante como en el receptor^{12,16,17,26}.

- **Paciente candidato a trasplante.** El objetivo es descartar infecciones activas que puedan representar una contraindicación para el procedimiento, así como conocer si el paciente presenta alguna enfermedad crónica o latente que pueda reactivarse con la inmunodepresión. En este último caso, la serología tiene utilidad. Las recomendaciones para el cribado serológico del candidato a trasplante según la SEIMC son las siguientes:
 - **VIH.** Como en la población general, se investigarán anticuerpos anti-VIH mediante técnica de inmunoanálisis. Un resultado positivo deberá ser confirmado por WB o LIA.
 - **VHA.** Se recomienda conocer el estado serológico del paciente por la posibilidad de vacunación previa al trasplante.
 - **VHB.** Conocer el estado serológico del paciente es útil por la posibilidad de realizar profilaxis antes y después del trasplante. La determinación clave es el antígeno de superficie (HBsAg). Si es positivo, los marcadores antígeno e (HBeAg) y anticuerpo e (HBe) servirán para señalar la actividad del virus. Si el antígeno de superficie es negativo, debería considerarse vacunar al paciente a menos que sea inmune por haber pasado la infección (valor superior a 100 UI/ml en anti-HBs).
 - **VHC.** Se recomienda detectar anticuerpos anti-VHC mediante la técnica del enzimoimmunoanálisis. La confirmación se realizará mediante RIBA (inmunotransferencia con antígenos recombinantes) o LIA.
 - **VHS.** La recomendación no es del todo sólida ya que más del 90% de las personas tienen anticuerpos frente al VHS-1, es menor la prevalencia del VHS-2 y en la práctica clínica se indica profilaxis con antiviricos después del trasplante o se tratan únicamente las reactivaciones sintomáticas. El marcador más utilizado son los anticuerpos IgG, normalmente mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis. No se recomienda la determinación de IgM por reactividad cruzada.
 - **CMV.** Es el patógeno vírico que causa mayores complicaciones en el trasplante de órgano sólido. El conocimiento del estado serológico mediante anticuerpos IgG específicos es fundamental para pronosticar la patogenia y gravedad de posibles infecciones. Se suelen realizar técnicas de enzimoimmunoanálisis. La determinación de IgM no es útil por el alto porcentaje de falsos positivos.
 - **VEB.** Se ha relacionado con el síndrome linfoproliferativo postrasplante, más frecuente en niños, por lo que el cribado

serológico será más importante en este colectivo. Se realiza la determinación de anticuerpos IgG contra el antígeno de la cápside vírica (VCA-IgG), mediante EIA o IFI. Los anticuerpos anti-EBNA también informan sobre infección pasada, pero son menos habituales en el catálogo de pruebas de los laboratorios.

- *Toxoplasma gondii*. El marcador de elección es la detección de anticuerpos IgG específicos mediante EIA.
- *Treponema pallidum*. Se recomienda realizar el cribado serológico y determinar el estadio de la enfermedad.
- Determinar el estado serológico frente a patógenos para los cuales existe vacuna, para administrarlas previamente al trasplante. Es el caso del virus de la varicela zóster (VZV), sarampión, parotiditis, rubéola, poliomieltis, VHA, VHB, *Bordetella pertussis* y *Corynebacterium diphtheriae*.
- **Pruebas serológicas en el donante.** Se utilizan actualmente para evaluar la infección crónica en el donante de órganos²⁷. Los parámetros recomendados son:
 - *VIH-1* y *VIH-2*: anticuerpos totales y antígeno p24.
 - *VHB*: HBsAg y anticuerpos totales anti-HBc. Si el HBsAg es positivo, deben utilizarse los anticuerpos totales y el antígeno del VHD.
 - *VHC*. Anticuerpos totales.
 - *CMV*. Anticuerpos totales o IgG.
 - *VEB*. IgG anti-VCA.
 - *Virus linfotrópico T humano (HTLV-I/II)*. Antígeno y anticuerpos IgG.
 - *Treponema pallidum*. Pruebas no treponémicas. Si son positivas, deben confirmarse con pruebas treponémicas.
 - *Toxoplasma gondii*. IgG.

Eficacia de la vacunación y estudios poblacionales

La serología es útil para determinar el estado serológico de pacientes frente a patógenos para los cuales hay disponible una vacuna. De esta manera, se contribuye a la correcta inmunización individual y también a la inmunidad de grupo. Además, en algunos casos, permitirá identificar lotes de vacunas que no tuvieron la eficacia deseada y la posibilidad de realizar estudios poblacionales. Los microorganismos son: virus del sarampión, rubéola, parotiditis, VZV, poliomieltis, VHA, VHB, *Bordetella pertussis* y *Corynebacterium diphtheriae*. Los estudios de este tipo se realizan mediante la determinación de anticuerpos IgG en la mayoría de los casos. En el caso de la hepatitis B, el marcador que indica protección son los anticuerpos anti-HBs en una concentración superior a 10-20 mUI/ml¹².

En recientes estudios, se han utilizado técnicas serológicas (inmunoanálisis) para determinar la respuesta a anticuerpos tras la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) para intentar comparar las diferentes vacunas que existen y el número más apropiado de dosis²⁸.

Futuro inmediato

Es previsible que la mejora de los métodos diagnósticos directos, tanto en sensibilidad y especificidad como en rapidez para la obtención de resultados, parejo a la disminución de los costes, augure una progresiva disminución de la importancia del diagnóstico basado en la detección de anticuerpos. Además, no es previsible que se pueda competir con el diagnóstico serológico en los estudios poblacionales de exposición a determinadas enfermedades, por lo que no es probable que los laboratorios de microbiología y, sobre todo, los que apoyan la salud pública puedan prescindir de la serología en el corto o medio plazo del presente siglo. No es probable que la serología tenga el peso actual para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas del paciente agudo, pero el control de la mujer embarazada, el tratamiento de los trasplantes, los estudios de prevalencia o los estu-

dios de penetración de las campañas de vacunación necesitarán, probablemente durante este siglo XXI, un laboratorio de serología, quizá distinto al que conocemos, con métodos más automatizables, más sensibles, específicos y baratos. Es posible que estén consolidados en un laboratorio mixto, que algunos se desplacen del laboratorio a la cabecera del paciente o a su domicilio por tecnologías cercanas al lugar donde se prestan los cuidados al paciente, pero, en cualquier caso, la calidad y la interpretación de los resultados estarán garantizadas por los «serólogos del futuro» que recibirán los valores en un terminal más sofisticado que los actuales.

Conflicto de intereses

Los tres autores de este artículo declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Programa de Control de Calidad Externo SEIMC. Año 2016», que ha sido patrocinado por Roche, Vircell Microbiologists, Abbott Molecular y Francisco Soria Melguizo, S.A.

Bibliografía

1. Fernandez G, Martró E, González V, Saludes V, Bascuñana E, Marcó C, et al. Usefulness of a novel multiplex real-time PCR assay for the diagnosis of sexually-transmitted infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:471-6.
2. Jung CY, Choe YH, Lee SY, Kim WJ, Lee JD, Ra SW, et al. Use of serology and polymerase chain reaction to detect atypical respiratory pathogens during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med*. 2018;33:941-51.
3. Kaku N, Hashiguchi K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kosai K, et al. Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection. *J Infect Chemother*. 2018;24:734-8.
4. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:1-21.
5. Piniella G, Campos L, Durán A, Navarrete J, Muñoz L. Detección de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* para el diagnóstico de sífilis congénita mediante reacción en cadena de la polimerasa anidada. *Biomedica*. 2018;38:128-35.
6. Farinas MT, Collado CM. [Infection by *Coxiella burnetii* (Q fever)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Suppl 1):29-32.
7. Ariza J, Pellicer T, Pallarés R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 1992;14:131-40.
8. Dal T, Açıköz ZC, Başyigit T, Zeybek H, Durmaz R. [Comparison of two commercial DNA extraction kits and PCR master mixes for the detection of *Brucella* from blood samples and blood culture bottles]. *Mikrobiyol Bul*. 2018;52:135-46.
9. Portillo A, Santibanez S, Oteo JA. [Lyme disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(Suppl 1):37-42.
10. Blanco JR, Jado I, Marín M, Sanfelix I, Portillo A, Anda P, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por patógenos bacterianos emergentes: *Anaplasma*, *Bartonella*, *Rickettsia*, *Tropheryma whipplei*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:573-80.
11. Chan M, Koo SH, Jiang B, Lim PQ, Tan TY. Comparison of the Biofire FilmArray Respiratory Panel, Seegene AnyplexII RV16, and Argene for the detection of respiratory viruses. *J Clin Virol*. 2018;106:13-7.
12. Alonso R, Aguilera A, Córdoba J, Fuentes A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:e53-62.
13. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018;102:84-92.
14. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-04):1-34.
15. Cubel RC, Oliveira SA, Brown DW, Cohen BJ, Nascimento JP. Diagnosis of parvovirus B19 infection by detection of specific immunoglobulin M antibody in saliva. *J Clin Microbiol*. 1996;34:205-7.
16. Aguilera Guirao A, García García F, Reina González G, Rodríguez Martín C. Diagnóstico microbiológico de la infección por el VIH. *Procedimientos en Microbiología Clínica*, 2014 (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [SEIMC]).
17. De la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al.; GESITRA-SEIMC/REIPI. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:735-58.
18. SEGO (Sociedad Española de Ginecología), SEIP (Sociedad Española de Infectología Pediátrica), SENeo (Sociedad Española de Neonatología), Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Procedimiento de manejo de la infección por

- virus Zika durante el embarazo y en recién nacidos. Protocolo de seguimiento del virus Zika, 2017.
19. Santiago GA, Vázquez J, Courtney S, Matías KY, Andersen LE, Colón C, et al. Performance of the Trioplex real-time RT-PCR assay for detection of Zika, dengue, and chikungunya viruses. *Nat Commun.* 2018;9:1391.
 20. De Ory Manchón F, Delgado Iribarren A, Fuertes Ortiz A, García Bermejo I, Sierra Soler M. Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal. *Procedimientos en Microbiología Clínica, 2004* (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).
 21. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:873-82.
 22. Barona-Vilar C, Giménez-Martí MJ, Fraile T, González-Steinbauer C, Parada C, Gil-Brusola A, et al. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant Latin American women and congenital transmission rate in a non-endemic area: the experience of the Valencian Health Programme (Spain). *Epidemiol Infect.* 2012;140:1896-903.
 23. Basile L, Oliveira I, Ciruela P, Plasencia A; Working Group For Developing The Catalanian Screening Programme For Congenital Transmission Of Chagas Disease. The current screening programme for congenital transmission of Chagas disease in Catalonia, Spain. *Euro Surveill.* 2011;16:(38).
 24. Gajurel K, Dhakal R, Deresinski S. Diagnosis and treatment of histoplasmosis in solid organ transplant patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31:301-8.
 25. SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), S.S.E.d. Control prenatal del embarazo normal. *Protocolos SEGO, 2017.*
 26. Perez JL, Ayats J, Fortún J, de Oña M, Pumarola T. [Microbiology of transplants]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:683-90.
 27. Lumbreras JG, Cisneros JM, Muñoz P. Infecciones en el paciente trasplantado. *Protocolos Clínicos SEIMC, 2000* (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).
 28. Pinto LA, Dillner J, Beddows S, Unger ER. Immunogenicity of HPV prophylactic vaccines: Serology assays and their use in HPV vaccine evaluation and development. *Vaccine, 2018; 36:4792-9.*