

TEST DE AVIDEZ EN EL DIAGNÓSTICO DE PRIMOINFECCIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Lizzie-Karen Becerra-Gutiérrez^{1a}, Christian-Junior Campos-Monteza^{2b}

RESUMEN

Actualmente se dispone de técnicas serológicas como herramienta para el diagnóstico de enfermedades infecciosas. Estas técnicas generalmente están basadas en la detección de anticuerpos IgG e IgM. Sin embargo, poco se sabe y aplica el Test de Avidéz en el diagnóstico de la primoinfección de enfermedades infecciosas. El presente artículo hace referencia al test de avidéz, desde su definición, fundamento y aplicación en el diagnóstico de enfermedades infecciosas como Toxoplasmosis, Citomegalovirus, Rubeola, Parvovirus B19, Virus hepatitis C, Epstein barr, Toxocariosis.

Palabras clave: Afinidad de anticuerpos, Enfermedades infecciosas, Diagnóstico. (Fuente: DeCS- BIREME).

TEST OF AVIDITY IN THE DIAGNOSIS OF PRIMARY INFECTION OF INFECTIOUS DISEASES

ABSTRACT

Serological techniques are now available as a tool for the diagnosis of infectious diseases. These techniques are generally based on the detection of IgG and IgM antibodies. However, little is known and applied the Avidity Test in the diagnosis of the first infection of infectious diseases. This article refers to the avidity test, from definition, foundation and application in the diagnosis of infectious diseases such as Toxoplasmosis, Cytomegalovirus, Rubella, Parvovirus B19, Hepatitis C virus, Epstein barr, Toxocariosis.

Keywords: Antibody Affinity, Communicable Diseases, Diagnosis. (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

Como respuesta humoral de una infección, se producen anticuerpos específicos, correspondiente a las clases: IgG, IgA, IgM, IgE IgD que pueden ser detectadas por técnicas serológicas⁽¹⁾.

Se denomina avidéz a la fuerza de unión entre una molécula de inmunoglobulina y un antígeno multivalente. Como regla general, la avidéz de la Ig G es inicialmente baja luego del primer contacto con el antígeno, es decir en la fase temprana de la infección, incrementando durante las semanas y meses posteriores como resultado del desarrollo de moléculas con mayor afinidad con los sitios activos de unión al antígeno. Se ha demostrado que la medida de avidéz de las IgG tienen utilidad diagnóstica y ha sido recomendado para diferenciar entre infecciones recientes y antiguas en diferentes enfermedades infecciosas de etiología viral y parasitaria⁽²⁾.

El sustento teórico de estas pruebas, se basa que los primeros anticuerpos IgG producidos ante un patógeno tienen una avidéz baja y que, mediante un proceso de selección clonal, la avidéz de los anticuerpos va aumentando conforme pasa el tiempo hasta que se obtienen anticuerpos de alta avidéz y dirigidos contra un número pequeño de epítopes inmunodominantes.

La cuantificación de la avidéz de los anticuerpos IgG en el diagnóstico serológico de enfermedades infecciosas se puede realizar a través de técnicas de aglutinación, radioinmunoensayo (RIA), fijación de complemento, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o inmunofluorescencia indirecta (IFI)⁽³⁾.

Los ensayos de test de avidéz necesitan una sustancia disociante, ya sea en la dilución de la muestra o bien aplicada después de la formación del inmunocomplejo. Las sustancias desnaturalizantes pueden ser dietilamina, tiocianato potásico, guanidina o úrea. En los estadios de primoinfección, "el índice de avidéz" es bajo ya que la cantidad de anticuerpos después de tratar con la sustancia disociante es reducido, se incrementan en la convalecencia y son altas en las reinfecciones y reactivaciones⁽⁴⁾.

Es así que las técnicas de diagnóstico serológico como los marcadores de anticuerpo IgG e IgM que constituyen una forma rutinaria y ampliamente utilizada de diagnosticar una primoinfección no brindan confiabilidad total en muchas enfermedades virales y otros agentes infecciosos de importancia clínica.

¹ Laboratorio de Inmunología y Virología, Dirección de Investigación, Hospital Regional Lambayeque.

² Laboratorio de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Lambayeque -Perú.

³ Doctor en Microbiología, Docente Universidad San Martín de Porres. Chiclayo.

⁴ Biólogo Microbiólogo.

Ante lo anteriormente mencionado es necesario saber en qué consiste el test de avidéz y sobre todo en que agentes infecciosos es de suma importancia para diagnosticar una primoinfección.

Respuesta Humoral

La activación de los linfocitos B induce su proliferación, lo que conduce a la expansión clonal, seguida de la diferenciación, que culmina finalmente en la generación de linfocitos B de memoria y de células plasmáticas secretoras de anticuerpos. El tipo y cantidad de anticuerpos producidos varía en función del tipo de antígeno que dirige la respuesta inmunitaria, la implicación de los linfocitos T, el antecedente de exposición al antígeno y el lugar anatómico en el que tiene lugar la activación. Las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos proteínicos requieren que el antígeno sea reconocido de forma específica e interiorizada por los linfocitos B, y que un fragmento peptídico de la proteína interiorizada se presente a los linfocitos T CD4+ cooperadores que después activan estos linfocitos B. Las respuestas de anticuerpos a antígenos multivalentes no proteínicos con determinantes repetitivos, como los polisacáridos, algunos lípidos y los ácidos nucleicos, no requieren linfocitos T cooperadores específicos frente al antígeno. Parte de la progenie de linfocitos B activados son células plasmáticas secretoras de anticuerpos de vida larga, que continúan produciendo anticuerpos durante meses o años, y otras son células memoria de vida larga. El cambio de isotipo de cadena pesada y la maduración de la afinidad son típicos de las respuestas inmunitarias humorales a antígenos proteínicos que dependen del linfocito T cooperador.

Las respuestas primarias y secundarias de anticuerpos frente a los antígenos proteínicos difieren de forma cualitativa y cuantitativa. Distintos subgrupos de linfocitos B responden de forma peculiar a diferentes tipos de antígenos. La producción de anticuerpos en una primoinfección es una respuesta de los linfocitos B vírgenes. En las respuestas a antígenos no replicativos o TI-2 (alta organización) los linfocitos vírgenes B-1 o B-ZM (linfocitos de zona marginal) incrementan la producción de IgM de vida media corta, también puede haber producción de IgG de larga duración en infecciones primarias cuando estas son prolongadas (antígenos replicativos). Cuando hay cooperación T:B se forman centros germinales, donde se generan células plasmáticas de vida media larga y células B memoria. En respuesta a una segunda infección se activan las células B memoria que se diferencian a células secretoras de IgG de vida media larga. Los linfocitos B memoria se activan más rápido y con mayor afinidad que los linfocitos B vírgenes. En presencia de IgG específica las células memoria no se inhiben por inmunocomplejos circulantes pero sí las células B vírgenes como resultado hay disminución de la producción de IgM e incremento en la producción de IgG. En ocasiones puede haber terceras infecciones, en cuyo caso se activarán mayor número de células memoria y de mayor afinidad, en estos casos se disminuiría la producción de IgM debido a que la mayoría del antígeno reaccionaría con células B memoria y no con las vírgenes. La concentración de IgG en suero aumentaría muy rápido, así como su afinidad⁽¹⁾.

Definición de avidéz

La avidéz es la fuerza con la que el anticuerpo (Ac) multivalente se une a un antígeno (Ag) multivalente. Aunque depende de las afinidades individuales de cada uno de los determinantes individuales de ese antígeno, su valor es mucho mayor que la suma de afinidades. Por otro lado, hay que considerar que el Ag natural suelen tener más de un tipo de determinante antigénico. Cuando un antígeno de este tipo entra en un individuo, éste produce un antisuero, que presenta varios tipos de anticuerpos, cada uno de ellos dirigidos a un tipo diferente de determinante antigénico del Ag original. En este caso se habla de avidéz del antisuero, que es la fuerza conjunta de los distintos anticuerpos de ese antisuero que reconocen al antígeno multivalente complejo.

Los factores que contribuyen a la avidéz del antisuero son complejos, pero uno muy interesante es el derivado de la multivalencia del antígeno. La fuerza de unión de un antígeno complejo multivalente a varios tipos de Ac es mucho mayor que la suma aritmética de las fuerzas de unión de cada anticuerpo.

La avidéz es quizá una medida más informativa de toda la estabilidad o la fuerza del complejo antígeno-anticuerpo. Esto es controlado por tres factores: la afinidad anticuerpo - epítope; las valencias de ambos, antígeno y anticuerpo; y el arreglo estructural de las partes que interactúan. Cuando el anticuerpo y el antígeno pueden formar complejos multivalentes, la fuerza de interacción es grandemente incrementada. Estos factores definen la especificidad del anticuerpo, que es la probabilidad de que un anticuerpo particular se una a un epítope específico del antígeno. Dado que la intensidad de la reacción puede cuantificarse por la afinidad o la avidéz, relacionaríamos la especificidad de un antisuero con su avidéz relativa por los antígenos para los que están siendo discriminados⁽⁶⁾.

Fundamento del Test de avidéz

Una solución para identificar las infecciones primarias de los cuadros clínicos debidos a reactivación o persistencia de la IgM puede ser la medición de la avidéz del enlace entre IgG específica y antígeno. Efectivamente, la fuerza de la interacción entre el anticuerpo presente en una muestra y los diferentes epítopes de un antígeno multivalente (es decir, la avidéz del enlace antígeno-anticuerpo) aumenta con la duración de la infección, por lo que la técnica de avidéz se basa en la distinta fuerza de unión entre antígeno y anticuerpo en la infección aguda y crónica. En la primera fase de la infección predominan anticuerpos IgG de baja avidéz mientras que en la fase crónica estos tienen una avidéz alta, pero su proporción relativa varía dependiendo de la cronicidad de la enfermedad. En particular durante el embarazo, las pruebas de avidéz de ciertos anticuerpos patógenos específicos IgG son una contribución valiosa en la rutina serológica⁽⁷⁾.

Técnica de avidéz (ELISA)

El método para la determinación de la avidéz del enlace de IgG específica es un ensayo indirecto que consiste en un enzimoimmunoanálisis. El antígeno se emplea para recubrir los pocillos (fase sólida). La presencia de enlaces fuertes entre anticuerpos IgG y antígeno (es decir la avidéz de la IgG) en una determinada muestra positiva para IgG se detecta comparando la señal de una muestra de referencia (es decir no tratada) con la señal de la misma muestra tratada con urea, que disocia los enlaces débiles entre IgG y el antígeno. Durante la primera incubación, los anticuerpos anti-antígeno presentes en los calibradores, en las muestras o en los controles enlazan la fase sólida (muestra de referencia y tratada). Durante la segunda incubación, el agente disociante modifica los enlaces entre antígeno y anticuerpo (sólo muestra tratada). Sólo los anticuerpos de alta avidéz permanecen enlazados a la fase sólida, mientras que los anticuerpos de baja avidéz son eliminados. Durante la última incubación, el anticuerpo conjugado reacciona con la IgG anti-antígeno ya enlazada a la fase sólida (muestra de referencia y tratada). Después de cada incubación, el material no enlazado se elimina mediante un ciclo de lavado. A continuación, se añade el reactivo que induce una reacción colorimétrica y posteriormente se añade el reactivo de parada que detiene la reacción. El índice de avidéz del enlace de la IgG deriva de la relación entre muestra tratada con urea y muestra de referencia. Este índice se multiplica por 100 y se tiene valores expresados en porcentajes. La interpretación del porcentaje de avidéz en el diagnóstico de primoinfecciones de enfermedades infecciosas, suele variar, según marca comercial, en su mayoría consideran: valores mayores a 30 %: alta avidéz (infección pasada o crónica), valores entre 20 y 30 %: mediana avidéz (probables infecciones agudas) y valores menores a 20 %: baja avidéz (infección reciente o aguda)⁽⁸⁾.

Aporte al diagnóstico

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es la infección causada por el *Toxoplasma gondii*, un protozoo parásito endocelular, con manifestaciones clínicas muy variadas. Dicha infección en el adolescente o adulto inmunocompetente es asintomática en el 80-90 % de los casos; los signos clínicos como linfadenopatías, linfocitosis, mialgias, etc., suelen ser leves o moderados con un curso benigno. Sin embargo, la infección primaria en el transcurso de un embarazo puede provocar toxoplasmosis congénita, con consecuencias más severas como coriorretinitis y daño neurológico, sobre todo si se produce en los primeros seis meses.

Como respuesta humoral de una infección toxoplasmática, se producen anticuerpos específicos, correspondiendo a inmunoglobulinas de diversas clases, (IgG, IgA, IgM, IgE, etc.), que pueden ser detectados por ciertas técnicas serológicas, de gran importancia diagnóstica⁽⁹⁾. Para la detección de infecciones recientes lo más importante es la comprobación de anticuerpos específicos, de las

inmunoglobulinas de clase IgM, ya que es bien conocido el hecho de que ellas son las primeras en aparecer ante cualquier infección, sea viral, bacteriana, o parasitaria, desapareciendo luego hacia la fase crónica. Sin embargo, la interpretación clínica de resultados positivos a veces es difícil, ya que los anticuerpos IgM, luego de una infección reciente, pueden mantenerse detectables por meses, hasta por un año o más. Además, se han observado reacciones falsas positivas por la interferencia provocada en presencia del factor reumatoideo o en pacientes con anticuerpos antinucleares, por lo cual la interpretación de resultados no siempre es fácil. Falsas reacciones negativas pueden ser provocadas por exceso de anticuerpos de la clase IgG. Por lo que la prueba de ELISA-Avidéz-IgG puede significar un valioso aporte para diferenciar las infecciones toxoplasmáticas recientes de las crónicas, debido a que permite distinguir entre infección reciente y crónica⁽⁹⁾.

La medida de la avidéz del Ac. IgG constituye una herramienta particularmente útil, ya que la primera respuesta a la infección se desarrolla con un Ac. IgG de muy baja avidéz, lo cual permite que la unión al antígeno específico sea fácilmente disociada. Un índice de avidéz elevado descarta una infección reciente de toxoplasmosis dentro de los últimos cuatro meses. Por lo tanto la detección de un alto índice de avidéz de IgG durante el primer trimestre excluye una infección aguda durante el embarazo para muchas mujeres que, de otro modo, con un resultado positivo de IgG e IgM específica podría ser falsamente identificada como poseedora de infección reciente. Por el contrario, un bajo índice de avidéz no excluye un contacto antiguo⁽⁸⁾.

Rubeola

La infección rubeólica apenas ocasiona complicaciones y cursa en general, sin secuelas. Los signos clínicos, cuando están presentes (50% de los casos), aparecen generalmente después de un período de incubación de 13 a 20 días y clásicamente, se caracterizan por poliadenopatías (pudiendo durar 3 semanas) asociadas a erupción máculo-papulosa que se presenta en la cara, antes de extenderse rápidamente al resto del cuerpo y de desaparecer en 2 ó 3 días. Sin embargo, en el 50 % de las infecciones rubeólicas la erupción está ausente y la erupción rubeoliforme se debe al virus de la rubéola sólo en el 50% de los casos. Artralgias, persistiendo raramente más de algunos días, son la complicación más común de esta infección. Otras complicaciones son mucho más raras: encefalitis (de pronóstico bastante favorable), trombopenia. La inmunidad en respuesta a la primoinfección rubeólica es duradera y eficaz⁽¹⁰⁾.

La búsqueda de IgG específicas del virus de la rubéola está justificada en toda mujer en edad de procrear de la que se ignora su estado inmunitario, con el fin de vacunar a las que fuesen seronegativas. Sea como fuere, la vacuna puede ser administrada en todos los sujetos, cualquiera que sea su estado inmunitario.

El diagnóstico de infección rubeólica materna esencialmente se basa en la serología y, consiguientemente, en el conocimiento de la cinética de los anticuerpos. Las IgM aparecen en el momento de la erupción (a saber, a unos 15 días luego del contagio), y desaparecen en general en 2 ó 3 meses como máximo. Gracias a las técnicas sensibles que se utilizan hoy día, las IgM específicas prácticamente se detectan siempre en el curso de primoinfecciones recientes (datando menos de 2 meses), pero pueden igualmente ser detectadas en otras circunstancias mucho más frecuentes que en una primoinfección rubeólica verdadera. Las IgG aparecen un poco más tardíamente y alcanzan una meseta en algunas semanas. Un título estable de IgG, no excluye una primoinfección reciente. El título máximo, así como el título residual de IgG varía de un individuo a otro. Un título elevado de IgG no es, por tanto, un marcador de primoinfección reciente. Las IgG, siempre presentes con los signos clínicos, persisten en general más tiempo que las IgM. La ausencia de IgA puede pues ayudar a excluir una primoinfección rubeólica reciente. Sin embargo, en una reinfección, las IgG aumentan y las IgM, así como las IgA, pueden reaparecer. Por consiguiente, es difícil diferenciar primoinfección, reinfección rubeólica y estimulación policlonal del sistema inmunitario, con la sola detección de los anticuerpos. Es entonces cuando está indicada la medida de la avidéz de las IgG específicas, practicada en laboratorios cualificados. En efecto, las IgG sintetizadas en el curso de la primoinfección tienen una avidéz débil, mientras que las IgG sintetizadas alejadas de esa primoinfección (en general más de 3 meses) tienen una avidéz fuerte⁽¹⁰⁾. La avidéz elevada de los anticuerpos indica alta experiencia y conocimiento de la estructura del antígeno; esto solo se consigue después de un tiempo en el que el clon de linfocitos B productor de estos anticuerpos ha sido seleccionado, entre otros muchos, como único productor de los mismos. Esta selección suele comenzar pasado al menos unas 6 - 10 semanas después de la infección. En general una avidéz inferior al 25% indica antigüedad de anticuerpos no superior a tres meses⁽¹¹⁾. En respuesta a la vacunación la cinética de los anticuerpos está perturbada, ya que las IgM pueden persistir varios años después de la vacunación pero a títulos habitualmente débiles y sobre todo estable, lo que no es el caso que sigue a una primoinfección. Además, después de la vacunación, la avidéz "madura" más lentamente que después de infección natural y a menudo se estabiliza a niveles de índice medio⁽¹⁰⁾.

Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección intrauterina y una importante causa de retraso mental e hipoacusia neurosensorial de origen no hereditario, puede permanecer en estado latente y presenta reactivaciones periódicas. La infección puede ocurrir durante todo el embarazo⁽³⁾.

En las infecciones congénitas por CMV existe generalmente una villitis coriónica e infección de la placenta. El virus alcanza la circulación fetal y atraviesa la placenta, que actúa como reservorio viral^(3,12). De las mujeres con infección primaria, 15% aborta espontáneamente. En estos casos, la placenta pero no el feto presenta evidencia de infección, lo que indicaría que la infección placentaria precedería a la infección fetal.

La seroconversión es el método más fiable para el diagnóstico de infección primaria durante el embarazo. La determinación en suero de inmunoglobulina G (IgG) nos habla de que el paciente tuvo contacto con el virus y que cuenta con memoria inmunológica. Para saber si se trata de una infección primaria, este mismo suero se somete a la prueba de inmunoglobulina M (IgM). Sin embargo, si la gestante presenta IgM positiva, no se puede asegurar que la infección sea reciente, ya que los anticuerpos IgM pueden persistir hasta 12 meses después de la primoinfección. Por lo anterior, es necesario practicar la prueba de IgG avidéz (fuerza de unión global del anticuerpo por el antígeno), que nos ayuda para diferenciar la primoinfección de la reinfección o reactivación. El sustento teórico de estas pruebas es que los primeros anticuerpos IgG producidos ante un patógeno tienen una avidéz baja y que, mediante un proceso de selección clonal, la avidéz de los anticuerpos va aumentando conforme pasa el tiempo hasta que se obtienen anticuerpos de alta avidéz y dirigidos contra un número pequeño de epítopes inmunodominantes⁽³⁾.

Virus de Hepatitis C

La infección por el virus de Hepatitis C (VHC) es frecuentemente asintomática y por ende pasa desapercibida; sin embargo, en la mayoría de los casos, el virus se establece crónicamente en el hospedero pudiendo causar a largo plazo graves complicaciones hepáticas como cirrosis y carcinoma hepatocelular. Estas características particulares de la infección por el VHC, ausencia de síntomas en la primoinfección y tendencia a la cronicación, hacen de los estudios epidemiológicos del VHC difíciles de realizar e interpretar, ya que la mayoría de los diagnósticos se realizan en personas que se infectaron años atrás y por tanto la cantidad de estas detecciones no refleja la tasa de nuevas infecciones, es decir, la incidencia real de la infección por el VHC, la cual no se conoce con precisión, y solo puede ser estimada⁽¹³⁾. Incluso la detección precisa de aquellos casos donde existen síntomas clínicos que delaten la presencia del VHC, tampoco proporciona datos que puedan ayudar a calcular la tasa de nuevas infecciones, ya que tanto en las infecciones agudas como en las crónicas pueden manifestarse los mismos síntomas haciendo particularmente difícil diferenciar entre estas dos formas de la enfermedad basándose únicamente en los datos clínicos, bioquímicos y virológicos hasta ahora disponibles⁽¹⁴⁾.

Las pruebas serológicas tradicionales que detectan títulos de anticuerpos (IgM o IgG) contra el VHC tampoco aportan información concluyente al respecto de la antigüedad de la infección. Por ejemplo, la detección de IgM sérica específica, la cual constituye una forma rutinaria y ampliamente utilizada de diagnosticar una primoinfección en muchas otras enfermedades virales, no es marcador de infección aguda confiable, debido a que en las infecciones por VHC, los niveles séricos de IgM pueden permanecer por años. Existe evidencia que demuestra que los pacientes primo-infectados por el VHC responden consistentemente a terapias con alfa Interferón de corta duración. Para resolver este problema se han probado ensayos que miden la avidéz de las IgG específicas contra el virus en cuestión basándose en que esta propiedad de los anticuerpos aumenta a medida de que la infección transcurre⁽¹³⁾.

Parvovirus B19

El parvovirus B19 es un virus de ADN ubicuo, endémico, pero igualmente responsable de epidemias que sobrevienen cada 2 ó 3 años a finales de invierno y principios de primavera. La transmisión se efectúa por vía respiratoria y a su multiplicación en la rinofaringe le sigue una fuerte viremia. La evolución de la primoinfección es bifásica. A la incubación de 8 días le sigue una viremia importante que dura de 4 a 5 días (transmisible por vía hemática), en el curso de la cual aparecen signos no específicos, tales como fiebre y malestar general. Luego, hacia el día 17º, sobrevienen eventualmente sarpullido y afecciones articulares⁽¹⁰⁾.

Son muchas las publicaciones en las que se asocia la infección por este virus con la pérdida fetal en la embarazada, aún en ausencia de síntomas maternos. La necesidad de una mayor producción de hematíes y la incapacidad del sistema inmune fetal para controlar la infección ocasiona una eritroblastosis fetal con el consiguiente aborto o hidropesía fetal no inmune, cuadro considerado actualmente como la principal manifestación de la infección por B19 en la embarazada. Los estudios de prevalencia demuestran que entre el 25-75% de las embarazadas son seropositivas. La tasa de transmisión vertical ronda el 30 % y la incidencia de pérdida fetal oscila, según los estudios, entre el 1,7 y el 9 %⁽¹⁵⁾. Las manifestaciones clínicas cuando están presentes, son poco específicas, del tipo de erupción, fiebre, sarpullido o artralgias. El retraso medio entre la aparición de los síntomas maternos y la aparición de anomalías fetales es de 6 semanas (puede ser de 1 a 16 semanas). El parvovirus B19 es esencialmente responsable de anemia fetal, que puede acabar en anasarca fetoplacentario y muerte fetal⁽¹⁰⁾.

La detección de anticuerpos específicos frente a proteínas estructurales es el sistema habitual para el diagnóstico de la infección reciente, estado inmune o estudios de seroprevalencia, pero no siempre es de utilidad en los casos de infección persistente en los inmunodeprimidos y en la afectación fetal. En los enfermos inmunocompetentes, los anticuerpos IgM se detectan ya al tercer día del inicio de los síntomas en el 90 % de los casos de EI, alcanzan su pico a las 2-3 semanas y comienzan a declinar en 1-2 meses, desapareciendo a los 3-6 meses (a veces hasta nueve). Los anticuerpos IgG aparecen días después de los IgM y siguen detectables de por vida, aunque algunos individuos mantienen sólo niveles muy bajos, de manera que, en casos excepcionales, podrían ser posibles las reinfecciones en los enfermos inmunodeprimidos. En éstos, la respuesta inmune puede estar alterada o ausente. Las técnicas que miden la avidéz de las IgG permiten una estimación más precisa del tiempo de infección que, junto con las técnicas de PCR, podrían aclarar las infecciones persistentes o secundarias en sujetos inmunodeprimidos, así como en el diagnóstico prenatal donde, en un contexto de infección aguda por el B19, no se detecta IgM⁽¹⁵⁾.

Epstein barr

El virus de Epstein-Barr (VEB) afecta a la mayoría de los humanos, representa la causa más importante de mononucleosis infecciosa, está implicado en la patogénesis de diferentes neoplasias y algunos tumores de músculo liso en los inmunodeprimidos y en el carcinoma gástrico.

La infección se adquiere por transmisión oral. Tras una fase inicial de multiplicación en las células de la orofaringe, se produce la infección de los linfocitos B y otros tejidos del sistema reticuloendotelial. Después de la primoinfección, el virus persiste en fase de latencia, habitualmente de por vida, en los linfocitos B, las células endoteliales de la orofaringe y, quizá también, en el cuello de útero. Se han descrito reactivaciones acompañadas de la replicación y producción de viriones que, sin embargo, no suelen acompañarse de manifestaciones clínicas.

Se conoce un gran número de proteínas codificadas por el genoma del VEB. Durante la fase de latencia viral se expresan diversos antígenos en las células infectadas, que incluyen seis proteínas del tipo EBNA (Epstein-Barr nuclear antigens), las tres proteínas latentes de membrana (LMP) y el antígeno de membrana detectable en los linfocitos (LYDMA). Durante la fase lítica aparecen, además, los antígenos precoces [early antigens (EA)], bien bajo el patrón de expresión celular difusa (EAD) o como restringidos (EAR), así como el antígeno de la cápside (VCA).

El diagnóstico serológico de la mononucleosis infecciosa por el VEB puede realizarse mediante la detección de Anticuerpos Heterófilos, o empleando pruebas serológicas específicas que detectan la presencia de anticuerpos producidos frente a los antígenos del VEB como inmunofluorescencia (IFI) y ELISA. La aparición precoz de los AH y de VCA-IgM, junto con el perfil específico de otros tipos de marcadores serológicos en los enfermos con este síndrome, permite el diagnóstico en una única muestra de suero coincidiendo con la aparición de los síntomas. Un inconveniente de esta determinación es que puede ser positiva en los enfermos con infección por el CMV, debido a un estímulo policlonal. Inversamente, también se ha observado que hasta en un 30% de los casos de mononucleosis atribuibles al VEB pueden detectarse anticuerpos IgM específicos frente al CMV. Sin embargo, un título alto de los anticuerpos VCA-IgG, junto con la positividad de los anticuerpos anti-EA y la ausencia (o títulos bajos) de los anticuerpos anti-EBNA, puede ser igualmente indicativo de una infección aguda por el VEB.

Se han realizado estudios que determinan la avidéz de los anticuerpos IgG frente al VCA y el EA, mediante técnica de IFI, con buenos resultados. Estas técnicas tendrían un papel relevante en las infecciones agudas que cursan con ausencia o bajos niveles de IgM anti-VCA. También en la fase de convalecencia en la que persisten o se reactivan los anticuerpos VCA-IgM, o en ausencia de anti-EBNA debido a una inmunodepresión⁽¹⁶⁾.

Toxocariosis

La toxocariosis es una de las zoonosis helmínticas más comúnmente informadas en todo el mundo. La confirmación del diagnóstico clínico presuntivo se basa en procedimientos serológicos, empleándose el enzoinmuno ensayo y el *Western blot*. Los métodos de ELISA actualmente utilizados detectan anticuerpos de clase IgG, que permanecen con títulos elevados por largos períodos de tiempo, meses o años después de la infección. Por esto no resulta posible discriminar entre fases reciente y tardía de la infección mediante el dosaje de los anticuerpos. En cuanto a las inmunoglobulinas de clase IgM, a diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades infecciosas, también permanecen elevadas durante varios meses y hasta más de un año, siendo ésta la razón por la cual el reconocimiento de las clases de anticuerpos presentes en el suero de un individuo infectado tampoco es una variable útil para discriminar la etapa evolutiva de la infección. La determinación del índice de avididad de los anticuerpos IgG ayuda al reconocimiento entre toxocariosis reciente o tardía aunque resultando más útil para descartar una infección reciente que para confirmarla.

Considerando las diferentes técnicas utilizadas para el diagnóstico de enfermedades infecciosas. Podemos concluir que el test de avididad es una herramienta útil en el diagnóstico de la primoinfección de varias enfermedades infecciosas y complementaria a la clínica del paciente ⁽²⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8a ed. Madrid: Elsevier; 2015.
2. Marino L, Bojanich MV, López M, Alonso JM. Prueba de avididad de los anticuerpos IgG en la infección por *Toxocara canis*. Acta bioquím. clín. latinoam. [Internet]. 2011 Jun [citado 2017 Oct 02]; 45(2): 323-327.
3. González-García CL, Reyes-Méndez MA, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Sánchez AP, Sandoval-Guido V, Sereno-Coló JA. Seroprevalencia y detección de infección primaria por citomegalovirus mediante prueba de avididad IgG en el primer trimestre de embarazo. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2014 Dic [citado 2017 Oct 02]; 56(6): 619-624.
4. Gutiérrez J, Maroto C, inventores; Universidad de Granada, Hospital Real-Cuesta del Hospicio s/n 18071 Granada ES, titulares. Prueba de laboratorio para detectar los anticuerpos IgG con baja avididad por el antígeno en el diagnóstico de las primoinfecciones por virus de la rubeola, citomegálico, del herpes simple, del herpes humano tipo 6, del virus de Epstein-Barr y por *Toxoplasma gondii*. [Internet]. ES 2 102 966 B1. 1998 [citado 2017 Oct 02]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/1144>
5. Iáñez E. Biotecnología y Microbiología [Página principal en Internet]. España: Iáñez E; c1999 [actualizado 07 Abr 2003; citado 02 Oct 2017]. Interacciones entre antígeno-anticuerpo; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_06.html
6. Calderón RV. Inmunoquímica. [Monografía en Internet]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2007. [actualizado 03 Oct 2017; citado 03 Oct 2017]. Disponible en: http://www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/inmunoquimica.pdf_old
7. DiaSorin. Annardx. [Página principal en Internet]. Colombia: DiaSorin; c2012 [actualizado 03 Oct 2003; citado 03 Oct 2017]. LIAISON® CMV IgG Avidity; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.annardx.com/productos/imagenes/productos/diagnostica/infecciosas/liais-on-cmv-igg-avidity-ii-310765.pdf>
8. Besteiro S. Diagnóstico de Toxoplasmosis aguda – Test de avididad. Anuario Fundación Dr. J. R. Villavicencio. [Internet]. 2008 [citado 2017 Oct 03]; 25: 169-170. Disponible en: <http://www.villavicencio.org.ar/pdf08/169.pdf>
9. Maekelt A, Mauriello L, Díaz MP, Díaz Z. Evaluación de la prueba Elisa-avididad IgG como inmunodiagnóstico serológico de la infección toxoplasmática reciente. RFM [Internet]. 2000 Jul [citado 2017 Oct 03]; 23(2).
10. Vauloup-Fellous C. Infecciones materno-fetales de origen viral. Acta bioquím. clín. latinoam. [Internet]. 2008 Sep [citado 2017 Oct 05]; 42(3): 361-378.
11. Picazo JJ, Fuertes A. Universidad de Salamanca [Página principal en Internet]. España: Picazo JJ, Fuertes A; [actualizado 04 Oct 2017; citado 04 Oct 2017]. Diagnóstico serológico de la rubeola; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://coli.usal.es/web/abydl/biblioteca/bibelectro.alu/documentos/protocolos3/rubeola/rubeola.html>
12. Mejías-Quintero M E, Huertas-Gonzales J M, Salem-Salem H. Citomegalovirus y embarazo: reporte de dos casos clínicos. Rev. peru. ginecol. obstet [revista en la Internet]. 2016 Mar [citado 2017 Oct 05]; 62(1).
13. Cuadra-Sánchez CA, Porto-Espinoza LD, Callejas-Monsalve DE, Moronta-Piñango RM, Mendiola-Morles RC, Atencio-Tello RJ. Determinación del estadio de la infección por el Virus de Hepatitis C (VHC) utilizando la técnica de cuantificación de la Avididad de las IgG. Rev. gastroenterol. Perú. [Internet]. 2007 Dic [citado 2017 Oct 05]; 27(4).
14. Copolla N, Pisapia R, Marroco C, Martini S, Vatiere LM, Messina V, et al. Anti-HCV IgG avidity index in acute hepatitis C. J Clin Virol. [Internet]. 2007 Oct [citado 2017 Oct 05]; 40(2):110-115.
15. García AM, Lozano M, Fernández C. SEIMC [Página principal en Internet]. España; [actualizado 05 Oct 2017; citado 05 Oct 2017]. Infección por parvovirus B19; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/b19.pdf>
16. Mendoza J, Rojas A. SEIMC [Página principal en Internet]. España; [actualizado 05 Oct 2017; citado 05 Oct 2017]. Diagnóstico serológico de la infección por el virus de Epstein-Barr; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/ebvrev.pdf>

Revisión de pares: Recibido: 28/10/17 Aceptado: 21/12/17