

Sistema internacional de la OMS para evaluar la calidad de las pruebas detectoras de anticuerpos contra el VIH: resultados de la segunda distribución de sueros¹

J. J. S. Snell,² E. M. Supran³ y H. Tamashiro⁴

El sistema internacional de la OMS para evaluar la calidad de las pruebas detectoras de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se estableció para controlar la calidad de la labor desempeñada por los laboratorios en este campo. Después de la distribución de unos cuantos especímenes con fines experimentales a comienzos de 1989, una segunda distribución se hizo en febrero de 1990. En total se enviaron 20 especímenes de suero, 10 con anticuerpos contra el VIH-1, a 103 laboratorios en las seis regiones de la OMS. Se pidió a los participantes que aplicaran a los especímenes sus pruebas estandarizadas y que para cada uno notificaran a la OMS los resultados obtenidos con cada tipo de prueba diagnóstica y su interpretación con respecto a la presencia o ausencia de anticuerpos contra el VIH.

En lo concerniente a los especímenes con anticuerpos, los resultados se consideraron positivos en 98,2% de los casos e indeterminados en 1,8%; no se notificaron resultados negativos falsos. En el caso de los especímenes sin anticuerpos, 90,3% de los resultados se consideraron negativos, 1,3% positivos y 8,4% indeterminados. La mayor parte de los informes con resultados indeterminados correspondieron a un espécimen en particular.

Se usó una amplia variedad de pruebas diagnósticas solas y combinadas. Si se tienen en cuenta los resultados técnicos, más que su interpretación, la confiabilidad de las pruebas fue muy buena en lo que respecta a los especímenes positivos: 99,5% de los resultados registrados fueron positivos, 0,17% negativos y 0,34% indeterminados. Los especímenes negativos se asociaron con un mayor número de errores: 93,5% de los resultados registrados fueron negativos, 3,5% positivos y 3% indeterminados. Sin embargo, 61% de los resultados positivos falsos e indeterminados que se obtuvieron al aplicar las pruebas a especímenes negativos correspondieron a dos especímenes solamente. La prueba western blot dio resultados muy variados, a los que se aplicaron distintos criterios de interpretación.

Las pruebas de laboratorio para la detección de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) cumplen una función muy importante, tanto en términos del diagnóstico de la infección en individuos como de los estudios epidemiológi-

cos sobre la infección por el virus y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El número de pruebas diagnósticas y de laboratorios que las realizan ha proliferado desde que se introdujo la prueba detectora de anticuerpos contra el VIH en 1985. Asimismo, el

¹ Se publica en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 70, No. 5, 1992, con el título "WHO international quality assessment scheme for HIV antibody testing: results from the second distribution of sera". © Organización Mundial de la Salud, 1992.

² Laboratorio Central de Salud Pública, Laboratorio de Garantía de Calidad, Colindale, Londres, Inglaterra. Dirección postal: Quality Assurance Laboratory, Central Pub-

lic Health Laboratory, Colindale, London NW9 5HT, Inglaterra. Las solicitudes de separatas deberán enviarse a este autor.

³ Central Public Health Laboratory, Division of Microbiological Reagents and Quality Control, Colindale, Londres, Inglaterra.

⁴ Organización Mundial de la Salud, Programa Mundial sobre el SIDA, Ginebra, Suiza.

desarrollo de pruebas comerciales para la detección de anticuerpos contra el VIH ha tenido lugar durante un período de grandes innovaciones tecnológicas en el campo del diagnóstico serológico, y el uso de anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes, péptidos sintéticos y sistemas de detección novedosos ha dado lugar a pruebas excepcionalmente sensibles, específicas y confiables (1, 2).^{5,6,7} Sin embargo, las pruebas empleadas constituyen un solo componente de la cadena de acontecimientos que se produce en el laboratorio, la cual se inicia con la llegada de una solicitud de análisis y termina cuando se emite un informe. En cualquier etapa del trabajo los errores pueden traducirse en un informe incorrecto que, en el caso de las pruebas detectoras de anticuerpos contra el VIH, podría tener profundas consecuencias. Los directores de laboratorios suelen tratar de reducir la frecuencia de errores mediante un sistema de garantía de la calidad con medidas de control internas para evitar equivocaciones debidas a reactivos y equipo defectuosos.

La evaluación de la calidad (EC), que en algunos países se conoce por monitorización del rendimiento (*proficiency testing*), es un elemento importante de cualquier programa de garantía de la calidad, ya que permite poner a prueba la eficacia de las medidas de control internas mediante el análisis de especímenes cuyo contenido se conoce pero no se divulga. Por ende, la EC arroja luz sobre el desempeño del laboratorio y permite tomar medidas correctivas si se revelan deficiencias. Los resultados obtenidos también proveen datos valiosos sobre la magnitud de los errores de laboratorio que se cometen en los planos nacional o local, información que puede ser útil a la hora de planear la asignación de recursos

para las funciones de análisis de los laboratorios y evaluar la confiabilidad de los datos epidemiológicos.

Se instó al sistema internacional de la OMS para la EC de las pruebas detectoras de anticuerpos contra el VIH a que proporcionara lo siguiente: un mecanismo de autocvaluación para los laboratorios de consulta nacionales; un servicio destinado a vigilar la eficacia de los programas de tamizaje de los laboratorios y determinar si se necesitan recursos adicionales para remediar deficiencias; y un esquema para fomentar el establecimiento de sistemas nacionales de EC.

A comienzos de 1989 se organizó el envío, con fines experimentales, de unos cuantos especímenes a algunos laboratorios para poner a prueba la logística del sistema (3). En febrero de 1990 se hizo la primera distribución mundial de especímenes y en este informe se presentan los resultados correspondientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Especímenes

Se distribuyó a los laboratorios participantes un total de 20 muestras preparadas con el plasma desfibrinado de donantes de sangre (10 muestras tenían anticuerpos contra el VIH-1 y otras 10 no los tenían). Las muestras con anticuerpos contra el VIH-1 se obtuvieron de donantes que vivían en el Reino Unido (núms. 2, 8, 9, 10, 15, 16 y 17) y de donaciones de sangre procedentes del África oriental (núms. 4, 14 y 19). Todas las muestras sin anticuerpos contra el VIH-1 provinieron de donantes en el Reino Unido. Las muestras núms. 6 y 11 se consideraron reactivas en los centros de transfusión, pero la ausencia de anticuerpos contra el VIH fue confirmada mediante el análisis repetido de muestras adicionales. Antes de su distribución, los especímenes se sometieron a otras pruebas en el Central Public Health Laboratory [Laboratorio Central de Salud Pública] para determinar la presencia o ausencia de anticuerpos contra el VIH (véase el cuadro 1). Se prepa-

⁵ Operational characteristics of different commercially available assays to determine antibodies to HIV-1. Documento inédito WHO/GPA/BMR/89.04.

⁶ Operational characteristics of commercially available assays to determine antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 in human sera: report 2. Documento inédito WHO/GPA/BMR/90.1.

⁷ Operational characteristics of commercially available assays to determine antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 in human sera: report 3. Documento inédito WHO/GPA/RES/DIA/90.1.

CUADRO 1. Resultados obtenidos antes de la distribución con los especímenes procedentes del laboratorio organizador al aplicarse diversas pruebas de tamizaje y la western blot (WB)*

Espé- cimen	Diagnostics												WB de Bio-Rad (bandas de VIH-1)										
	Serodia (VIH-1)	Du Pont HIVCHEK (VIH-1)	Wellcome recomb. (VIH-1)	Abbott recomb. (VIH-1)	Elavia Mixt (VIH-1 + VIH-2)	Combi (VIH-1 + VIH-2)	WB de Du Pont (bandas de VIH-1)				WB de Bio-Rad (bandas de VIH-1)												
							p17	p24	p31	gp41	p51/55	p66	gp120	gp160	p18	p24	p32	gp41	p53/55	p65	gp120	gp160	
W1-1	-	-	-	-	-	-	(±)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W1-2	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	(±)	+	+	+	+	+	+
W1-3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W1-4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
W1-5†	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W1-6†	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W1-7	-	-	-	-	±/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W1-8	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
W1-9	+	+	+	+	+	+	±	-	±	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±
W1-10	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±
W1-11†	-	-	-	-	±/-	±/-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
W1-12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W1-13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W1-14	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
W1-15	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
W1-16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
W1-17	+	+	+	+	+	+	(±)	+	+	+	+	+	+	+	+	±((±))†	+	+	+	+	+	+	+
W1-18	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W1-19	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
W1-20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* + = positivo; ± = positivo débil, (-) = vestigios/casi imperceptible; - = negativo; ? = resultado ambiguo; <> = bandas entre una banda numerada y otra; +/- = la prueba dio resultados positivos en una ocasión y negativos en otra.
 † A los especímenes núms. 5, 6 y 11 se aplicaron también las pruebas de Behring Enzygnost 1 + 2 y varios radioinmunoensayos competitivos "de planta" separados (COMPRIAS) para detectar el VIH-1 y el VIH-2, con resultados negativos en cada caso.
 ‡ El espécimen núm. 11 produjo siempre bandas de un gris uniforme con el western blot de DuPont y Bio-Rad. El espécimen núm. 12 produjo un color claro en toda la tira correspondiente a la western blot de Bio-Rad.

raron muestras (0,3 ml) en envases de plástico con tapa de rosca y se empacaron y despacharon por carga aérea conforme los reglamentos de la Asociación Internacional de Transporte Aéreo para el envío de sustancias biológicas infecciosas y perecedoras (4).

Laboratorios participantes

Los especímenes se distribuyeron en febrero de 1990 a 103 laboratorios, 30 de los cuales estaban en el África, 14 en las Américas, 13 en el Mediterráneo Oriental, 27 en Europa, 12 en el Asia Sudoriental y 7 en el Pacífico Occidental. La mayoría de los laboratorios que participaron eran centros de consulta nacionales para la confirmación serológica del VIH. Con el fin de simular las prácticas de trabajo habituales, se solicitó a los laboratorios participantes que al realizar las pruebas detectoras de anticuerpos contra el VIH aplicaran el supuesto siguiente: que cada espécimen había llegado para que se le hicieran pruebas de confirmación después de haber dado una reacción inicial positiva en un laboratorio de tamizaje. Se indicó a los laboratorios que no prestaran atención especial a los especímenes, que les aplicaran solo aquellas pruebas que se harían normalmente si se tratara de un espécimen de consulta y que no repitieran las pruebas a menos que esa fuera la práctica normal. Se proporcionaron formularios para registrar información detallada sobre las pruebas realizadas, los resultados obtenidos y la interpretación del laboratorio participante en cuanto a la presencia o ausencia de anticuerpos contra el VIH. Los datos devueltos fueron analizados en el Laboratorio Central de Salud Pública e identificados por código numérico.

RESULTADOS

De los 103 laboratorios participantes, 78 devolvieron sus informes a más tardar en julio de 1990. Aunque la mayor parte de los laboratorios examinaron los 20 especímenes en su totalidad, hubo casos en que no se analizaron algunos especímenes, ya sea porque se

derramaron o por otras razones. Muchos laboratorios no aplicaron a todos los especímenes la amplia variedad de pruebas disponibles; hicieron, más bien, un tamizaje inicial con pruebas específicas seguidas de análisis adicionales de los sueros reactivos.

Pruebas empleadas

Las pruebas de tamizaje se presentan en el cuadro 2. Las más comunes fueron las de VIH-1 recombinante de las marcas Abbott y Wellcozyme y la de tipo Fujirebio Serodia. También se emplearon con frecuencia los siguientes tipos de pruebas Western blot e inmunoensayos en línea: Bio-Rad (Novopath) (13 laboratorios); Diagnostics Pasteur LAV BLOT I (13); Diagnostics Pasteur PEPTI-LAV 1 + 2 (3); Du Pont/Singapore Biotech WB VIH-1 (32); Epitope (1); Organon Epiblot (4); Innogenetics INNO-LIA (1); "de planta" (en inglés, *in house*) (4); inespecífico (1). Los criterios empleados para interpretar los resultados de la western blot se presentan en el cuadro 3.

Los 78 laboratorios que notificaron sus resultados emplearon cerca de 70 combinaciones distintas de pruebas. En el cuadro 4 se presentan el número de pruebas combinadas, con y sin la western blot y el inmunoensayo en línea.

Resultados obtenidos por los laboratorios participantes

En el cuadro 5 se resumen las interpretaciones de los laboratorios participantes en cuanto a la presencia o ausencia de anticuerpos contra el VIH en cada espécimen. Ninguna interpretación negativa falsa se notificó en el caso de los especímenes positivos; 696 (98,2%) de los 709 informes fueron de resultados positivos y 13 (1,8%) de resultados indeterminados. Todos los informes de resultados indeterminados tuvieron que ver con dos especímenes: nueve con el espécimen núm. 9 y cuatro con el núm. 15.

En el caso de los especímenes negativos, 633 (90,3%) de los 701 resultados se consideraron negativos, 9 (1,3%) positivos y 59

CUADRO 2. Lista de las pruebas empleadas por los laboratorios participantes

Prueba*	No. de laboratorios
Abbott, VIH-1 recombinante	19
Abbott, Test Pack	4
Abbott, VIH-1/VIH-2	9
Abbott, Envacor	2
Abbott, prueba sin especificar	1
Antígeno URSS	1
Antígeno recombinante URSS	1
Behring Enzygnost, VIH-1 + 2	7
Behring Enzygnost, VIH-1	6
Biochrom, VIH-1/VIH-2	1
Biochrom, prueba sin especificar	1
Biocientífica Inmunofluor	1
Cambridge Bioscience, VIH recombinante	1
Diagnostics Pasteur, Elavia Mixt	6
Diagnostics Pasteur, Rapid Elavia	3
Diagnostics Pasteur, Elavia I	8
Diagnostics Pasteur, Elavia II	1
Diagen, VIH-Inspector/IF test	1
Dong-A Pharmaceutical, AIDSIA	1
Du Pont, Env 9-VIH	1
Du Pont, HIVCHECK 1 + 2	5
Electronucleonics Virgo, VIH-1	1
Fujirebio Serodia	19
IF "de planta"	6
Korea Green Cross, HIVIRO	1
Lachema CZE Immula, VIH-1 recombinante	1
Organon Vironostika, UNI-FORM anti-VIH	3
Organon Vironostika, HTLVIII	10
Organon, prueba sin especificar	1
Pharmacia, combi	1
Pharmacia, VIH-1	1
Pharmacia, VIH-2	1
Pliva recombinante	1
Peptoscreen URSS	1
Peptest URSS	1
VEB Sachsisches Serumwerk, VIH-1	1
Virion IFA, VIH-1	1
Wellcozyme, VIH-1/VIH-2	2
Wellcozyme, VIH-1 recombinante	19
Wellcozyme, sin especificar	4
Wellcozyme, anticuerpos monoclonales	1
Sin especificar	1

* En algunos casos, los laboratorios participantes no especificaron el nombre del fabricante de las pruebas usadas. Cuando no se dispone de esta información, las pruebas se identifican solo con el nombre empleado por los participantes, aunque sea incompleto.

(8,4%) indeterminados. Un total de 27 (45,8%) de los resultados indeterminados que se notificaron correspondieron al espécimen núm. 6. Los resultados positivos falsos y los indeterminados tuvieron una distribución desigual entre los laboratorios participantes. Tres

CUADRO 3. Distribución de los criterios empleados por los laboratorios participantes para interpretar los resultados de la western blot

Criterios	No. de laboratorios*
Del fabricante	22
De los CDC†	12
De la OMS	11
De la OMS y el fabricante	3
De la OMS y los CDC	2
Positividad comprobada en una banda gp y en una banda correspondiente al material nuclear	2
Una o más bandas correspondientes a los genes <i>gag</i> , <i>env</i> o <i>pol</i>	2
De los CDC y el fabricante	1
De la OPS y del FCA‡, Ottawa, Canadá	1
Del Laboratorio Nacional de Referencia de VIH	1
Del Hospital Fairfield, Melbourne, Australia	1
Bandas correspondientes a los genes <i>env</i> o <i>pol</i> o al material nuclear	1
No indicados	10

* Diez laboratorios no hicieron la prueba western blot.

† Centros para el Control de Enfermedades.

‡ Centro Federal para el SIDA.

CUADRO 4. Combinaciones de pruebas aplicadas por los laboratorios participantes

Pruebas empleadas para analizar todos los especímenes*	Pruebas adicionales†	No. de laboratorios
1 prueba + WB	Ninguna	12
1 prueba	WB	5
3 pruebas + WB	Ninguna	6
3 pruebas	WB	6
2 pruebas	WB	9
1 prueba	2 pruebas + WB	2
3 pruebas + WB	Inmunoensayo en línea	1
1 prueba	Ninguna	4
2 pruebas	Ninguna	5
2 pruebas + WB	Ninguna	18
3 pruebas	Ninguna	1
1 prueba	1 prueba + WB	2
4 pruebas + WB	Ninguna	1
3 pruebas	1 prueba + WB	2
5 pruebas + WB	Ninguna	1
2 pruebas	1 prueba + WB	1
En línea	WB	1
1 prueba + inmunoensayo en línea + WB	Ninguna	1

* WB = western blot.

† Se emplearon con determinados especímenes para confirmar un resultado positivo o investigar uno indeterminado.

CUADRO 5. Resumen de la interpretación dada por los laboratorios participantes en cuanto a la presencia de anticuerpos contra el VIH en los especímenes

Número del espécimen	No. de laboratorios que notificaron resultados positivos, negativos, e indeterminados al investigar la presencia de anticuerpos contra el VIH			Laboratorios que no notificaron resultados
	Resultados positivos	Resultados negativos	Resultados indeterminados	
Resultado anticipado: positivo				
2	71	0	0	7
4	71	0	0	7
8	71	0	0	7
9	62	0	9	7
10	71	0	0	7
14	70	0	0	8
15	67	0	4	7
16	71	0	0	7
17	71	0	0	7
19	71	0	0	7
Resultado anticipado: negativo				
1	1	62	8	7
3	1	69	0	8
5	1	68	2	7
6	1	41	27	9
7	0	70	1	7
11	3	60	7	8
12	0	65	4	9
13	0	65	6	7
18	1	67	2	8
20	1	66	2	9

laboratorios notificaron un resultado positivo falso; uno notificó dos, y otro, cuatro. Veinticinco laboratorios notificaron un solo resultado indeterminado; nueve notificaron dos; tres, tres; uno, cuatro; dos, cinco; y uno, seis. De los nueve resultados positivos falsos, cinco no se confirmaron por western blot, dos mostraron una gama muy amplia de bandas proteínicas en esta prueba y en otros dos casos se notificaron resultados positivos en la western blot, pero no se especificó qué bandas estaban presentes. Ningún laboratorio notificó resultados negativos falsos.

A los laboratorios se les solicitó no solo que notificaran los resultados de su evaluación de cada espécimen en términos del VIH, sino también que registraran los resultados obtenidos con cada tipo de prueba. Para los 10 especímenes positivos se registraron 1 190 resultados obtenidos con aquellas pruebas que se realizaron en dos laboratorios o más: 1 184

(99,5%) especímenes dieron resultados positivos, 2 (0,17%), negativos y 4 (0,34%), indeterminados. En lo que respecta a los 10 especímenes negativos, se registraron 1 178 resultados obtenidos con pruebas realizadas por dos o más laboratorios: 1 101 (93,5%) dieron resultados negativos, 41 (3,5%), positivos y 36 (3%), indeterminados. Una fracción muy alta (61%) de los resultados positivos falsos e indeterminados correspondió a los especímenes núms. 6 y 11, que originalmente se habían clasificado entre los "positivos falsos" en los laboratorios de transfusión de sangre del Reino Unido.

Los patrones de bandas proteínicas obtenidos con los estuches comerciales de la western blot usados por dos o más laboratorios se presentan en los cuadros 6 y 7 para los especímenes negativos y positivos, respectivamente. Los patrones notificados muestran gran variación.

CUADRO 6. Patrones de reacción notificados al aplicar la western blot a los especímenes que dieron resultados negativos con los estuches comerciales empleados por más de un laboratorio*

Patrón observado:								No. de laboratorios
p17	p24	p31	gp41	p51/55	p66	gp120	gp160	
Espécimen 1								
-	-	-	-	-	-	-	-	23
-	+	-	-	-	-	-	-	5
+	-	-	-	-	-	-	-	3
-	+	-	-	+	-	-	-	1
+	+	+	+	+	+	+	+	1
-	+	-	-	-	-	-	+	1
Espécimen 3								
-	-	-	-	-	-	-	-	30
+	-	-	-	-	-	-	-	2
Espécimen 5								
-	-	-	-	-	-	-	-	30
+	-	-	-	-	-	-	-	2
-	-	-	-	-	-	+	+	1
Espécimen 6								
-	-	-	-	-	-	-	-	7
+	-	-	-	-	-	-	-	12
+	+	-	-	+	-	-	-	1
+	+	-	-	-	-	-	-	2
+	+	-	-	+	-	-	+	1
+	-	-	+	+	-	-	-	3
+	-	-	-	+	-	-	-	6
+	+	+	+	+	-	-	-	1
+	-	-	-	-	+	-	-	1
+	-	+	-	+	-	-	-	3
+	-	+	+	+	-	-	-	1
+	+	+	-	+	-	-	-	1
Espécimen 7								
-	-	-	-	-	-	-	-	27
+	-	-	-	-	-	-	-	2
-	-	-	-	+	-	-	-	1
-	+	-	-	-	-	-	-	1
Espécimen 11								
-	-	-	-	-	-	-	-	35
-	-	-	+	-	+	-	-	1
-	+	+	+	+	+	+	+	1
-	+	+	-	+	+	-	-	1
-	+	-	-	-	-	-	-	4
+	-	-	-	-	-	-	-	1
-	-	-	-	+	-	-	-	1
+	+	-	-	-	-	-	-	1
Espécimen 12								
-	-	-	-	-	-	-	-	31
-	+	-	-	-	-	-	-	3
-	+	-	-	-	+	-	-	1
+	-	-	-	-	-	-	-	1
-	-	-	-	+	-	-	-	1
Espécimen 13								
-	-	-	-	-	-	-	-	27
-	+	-	-	-	-	-	-	1
+	-	-	-	-	-	-	-	1
-	-	-	-	-	-	-	+	1
-	+	-	-	-	-	+	+	1

CUADRO 6. (Continuación)

Espécimen 18								
-	-	-	-	-	-	-	-	29
+	+	+	+	+	+	+	+	1
+	-	-	-	-	-	-	-	2
-	+	-	-	-	-	-	-	1
Espécimen 20								
-	-	-	-	-	-	-	-	27
-	-	+	-	-	+	-	+	1
+	-	-	-	-	-	-	-	1
-	+	-	-	-	-	-	-	1
-	-	-	-	-	-	-	+	1

* Los resultados que los participantes llamaron +, ± y (±) aquí se llaman +.

CUADRO 7. Patrones de reacción notificados al aplicar la western blot a los especímenes que dieron resultados positivos con los estuches comerciales empleados por más de un laboratorio*

Patrón observado:								No. de laboratorios
p17	p24	p31	gp41	p51/55	p66	gp120	gp160	
Espécimen 2								
+	+	+	+	+	+	+	+	52
+	+	-	+	+	+	+	+	4
-	+	+	+	+	+	+	+	1
+	+	+	-	-	-	+	+	1
+	+	-	+	+	-	+	+	1
+	+	+	+	+	-	+	+	1
+	+	+	+	+	SA†	+	SA	1
Espécimen 4								
+	+	+	+	+	+	+	+	59
+	+	+	+	+	+	-	+	1
+	+	+	+	+	SA	+	SA	1
Espécimen 8								
+	+	+	+	+	+	+	+	54
+	+	-	+	+	+	+	+	2
+	+	-	-	+	+	+	+	1
+	+	+	+	+	-	+	+	1
+	+	-	+	+	+	+	+	1
+	+	+	+	+	SA	+	SA	1
-	+	-	+	+	+	+	+	1
Espécimen 9								
+	+	+	+	+	+	+	+	15
+	+	-	+	+	+	+	+	8
-	+	-	-	+	+	+	+	8
-	+	-	-	-	+	-	+	1
-	+	-	-	+	-	+	+	2
-	+	-	-	-	-	+	+	4
+	+	+	+	-	+	+	+	1
-	+	-	+	-	-	-	+	1
-	+	-	-	+	-	-	+	1
-	-	-	-	-	-	-	+	1
+	-	+	+	+	-	-	-	1
-	+	-	-	-	-	-	+	1

CUADRO 7. (Continuación)

+	+	-	+	+	-	+	+	+	1
+	+	-	-	+	+	+	+	+	3
+	+	-	-	-	+	+	+	+	1
-	+	-	+	-	+	+	+	+	1
-	+	+	-	+	+	+	+	+	1
-	-	-	-	-	-	+	+	+	1
+	+	-	+	+	SA	+	SA	+	1
Especímen 10									
+	+	+	+	+	+	+	+	+	51
+	-	+	+	+	+	+	+	+	4
+	+	+	-	+	+	+	+	+	1
+	+	+	-	+	-	+	+	+	1
+	-	+	-	+	+	+	+	+	1
+	-	+	+	+	-	+	+	+	1
+	-	+	-	+	-	+	+	+	1
+	+	+	+	+	SA	+	SA	+	1
Especímen 14									
+	+	+	+	+	+	+	+	+	54
+	+	-	+	+	+	+	+	+	1
-	-	+	-	+	+	+	+	+	1
-	-	+	+	+	+	+	+	+	1
+	+	+	-	+	+	+	+	+	1
-	+	+	+	+	-	+	+	+	1
-	+	+	+	+	+	+	+	+	1
+	+	+	+	+	SA	+	SA	+	1
Especímen 15									
+	+	+	+	+	+	+	+	+	27
+	+	+	+	-	+	+	+	+	1
+	+	+	+	+	-	+	+	+	11
+	+	+	+	-	-	+	+	+	6
+	-	+	+	+	-	+	+	+	1
+	+	+	-	+	+	+	+	+	2
+	+	+	-	+	-	+	+	+	1
+	+	-	+	+	-	+	+	+	1
+	+	+	-	+	-	+	+	+	2
-	-	-	-	-	-	+	+	+	2
-	-	+	+	+	-	+	+	+	1
+	+	+	+	+	+	-	-	-	1
-	+	+	-	+	-	+	+	+	1
-	+	+	+	+	-	+	+	+	1
-	+	+	+	+	-	+	+	+	1
+	+	+	+	+	SA	+	SA	+	1
-	-	-	+	-	-	+	+	+	1
Especímen 16									
+	+	+	+	+	+	+	+	+	58
-	+	+	+	+	+	+	+	+	1
+	+	-	+	+	+	+	+	+	1
+	+	+	+	+	SA	+	SA	+	1
Especímen 17									
+	+	+	+	+	+	+	+	+	55
-	+	+	+	+	+	+	+	+	4
+	+	+	+	-	+	+	+	+	1
+	+	+	+	+	SA	+	SA	+	1
Especímen 19									
+	+	+	+	+	+	+	+	+	55
-	+	+	+	+	+	+	+	+	4
+	+	+	+	-	+	+	+	+	1
+	+	+	+	+	SA	+	SA	+	1

* Los resultados que los participantes llamaron +, ± y (-) aquí se llaman +.

† SA = sin analizar.

DISCUSIÓN

El rendimiento general fue bueno, si se considera que no hubo resultados negativos falsos y que los positivos falsos constituyeron solo 1,3% del total. La presencia de resultados positivos falsos sirve para subrayar que cuando en la práctica ordinaria se obtienen resultados positivos con un espécimen, se debe, siempre que sea posible, obtener un segundo espécimen y hacer nuevos análisis simultáneos de los dos.

El espécimen núm. 6 dio origen a la mayoría de los resultados contradictorios: 41 laboratorios notificaron resultados negativos, 1 notificó un resultado positivo y 27 obtuvieron resultados indeterminados. Posteriormente este espécimen se envió al Laboratorio Central de Salud Pública con la indicación de que era un suero "positivo falso" y los laboratorios de consulta del Reino Unido confirmaron, mediante el análisis de muestras adicionales, que no tenía anticuerpos contra el VIH. Esta muestra dio resultados positivos o ambiguos en algunas pruebas. En la western blot casi todos los laboratorios participantes encontraron bandas p17 y varios hallaron bandas p51/55. El hecho de que para el espécimen núm. 6 no se hubieran notificado resultados negativos o indeterminados podría deberse, en gran medida, a las pruebas de detección empleadas y al algoritmo usado en el análisis. Cuando no se dispone de muestras adicionales, notificar resultados "indeterminados" se considera válido en muchos protocolos. Últimamente se ha recomendado clasificar de negativa toda reacción a la western blot que muestre un patrón de una banda p17 solamente. Un seguimiento ulterior sería, por consiguiente, innecesario (5).

Los ejercicios de EC tienen un valor muy limitado para determinar la sensibilidad o especificidad de las pruebas debido a que los especímenes son pocos, los resultados están sesgados como resultado de la selección preliminar de los especímenes, y los escogidos para la EC casi nunca son representativos del volumen total que examina cada laboratorio. En vista de estas limitaciones, es importante

no emplear los resultados obtenidos para comparar una prueba con otra; de ahí que en el presente artículo no se incluyan los resultados que obtuvieron con cada prueba los laboratorios participantes. Sin embargo, los resultados de la EC permiten forjarse una idea de cómo funcionan las pruebas sobre el terreno, más que en las condiciones ideales de una evaluación formal. Es satisfactorio observar el buen rendimiento general de las pruebas, que dieron resultados negativos falsos en 0,17% de los casos, positivos en 3,48% e indeterminados en 3,34%. El número de pruebas realizadas por los laboratorios varió mucho: algunos hicieron una sola y otros un máximo de seis. Los especímenes que se usaron para la EC se destinaron principalmente a los laboratorios de consulta dedicados a la confirmación de resultados. Es posible que algunos de los laboratorios participantes no hayan pertenecido a esta categoría, puesto que 28 hacían solo uno o dos tipos de pruebas, lo cual es insuficiente para la labor de confirmación. Se emplearon muchas combinaciones distintas de pruebas y pocas se aplicaron en más de un laboratorio. También se observaron diferentes estrategias de análisis: algunos laboratorios aplicaron todas las pruebas disponibles a todos los especímenes, mientras que otros hicieron un tamizaje con número limitado de pruebas e investigaron más a fondo solo los especímenes que dieron resultados positivos. Se precisa tener mucha precaución a la hora de escoger las diversas combinaciones de pruebas detectoras de anticuerpos contra el VIH, ya que se busca lograr, con un máximo de costo-efectividad, que la estrategia de análisis tenga el mejor valor predictivo posible. Las estrategias de análisis óptimas pueden variar de un laboratorio a otro debido a diferencias entre las poblaciones estudiadas, la disponibilidad de las pruebas comerciales y las instalaciones existentes. No obstante, cabe preguntarse si se ha evaluado debidamente la gran variedad de combinaciones de pruebas y estrategias de análisis empleadas por los laboratorios incluidos en el presente estudio y si es posible y conveniente cierto grado de racionalización.

Variaron mucho los patrones observados en los resultados de la western blot. Parte de la variación tiene menos importancia de lo que parece, puesto que para reducir la cantidad de datos, los resultados registrados por los laboratorios participantes bajo " \pm " y " (\pm) " se presentan en los cuadros 6 y 7 bajo "+"; es posible, por consiguiente, que los laboratorios hayan pasado por alto algunas de estas bandas para fines de interpretación. Parte, sin embargo, de la variación observada en el patrón de bandas sí es significativa porque refleja factores técnicos, diferencias de lectura o variaciones entre distintos productos y lotes comerciales. Obviamente en estos casos se necesitan medidas de control y normalización. Se observaron grandes diferencias en los patrones de bandas obtenidos por distintas entidades al aplicar a los especímenes positivos y negativos las pruebas western blot elaboradas por un mismo fabricante (no se presentan los datos). En el caso de los especímenes negativos núms. 1, 11 y 18 (cuadro 6), la notificación de reacciones positivas a todas las proteínas de la western blot representa un grave error de laboratorio, ya que dichos especímenes no mostraron la mayor parte de las bandas cuando se evaluaron en el laboratorio de consulta.

Los laboratorios participantes citaron 11 criterios aparentemente diferentes para la interpretación de la western blot, pero no está claro si en realidad se trata de criterios distintos, puesto que algunos laboratorios emplearon criterios combinados. Toda modificación de los criterios de interpretación debe evaluarse cuidadosamente con el fin de establecer el efecto que ejerce en el valor predictivo de una prueba en particular.

Los especímenes se distribuyeron a los laboratorios para que estos llegaran a conocer mejor su propio potencial de rendimiento. Los ejercicios de este tipo solo beneficiaban a los participantes si los especímenes asignados son manejados de la misma manera que las muestras ordinarias. Si las pruebas se realizan de esta forma, los problemas observados con los especímenes destinados a la EC podrían indicar que hay dificultades similares e inadvertidas en la labor cotidiana

del laboratorio. Una vez advertida esta posibilidad a los laboratorios participantes, estos pueden investigar las causas de los resultados incorrectos, corregir cualquier deficiencia revelada y mejorar de esa manera el servicio prestado. Los especímenes externos dedicados a la EC no pueden sustituir a las medidas internas de control de calidad que debe realizar con regularidad cada laboratorio. No obstante, el obtener resultados incorrectos con los especímenes destinados a la EC podría indicar la ausencia de medidas internas de control de calidad o la ineficacia de las mismas. Algunos laboratorios se equivocaron con más de un espécimen, lo que indica la necesidad de que revisen concienzudamente sus prácticas estándares.

Dadas las dificultades de transporte y comunicación que conlleva iniciar un programa internacional de garantía de la calidad, la tasa de respuesta de 76% fue satisfactoria. Debido, sin embargo, a que resulta muy costoso organizar la distribución y a que los especímenes usados para la EC son bastante caros, estos no se deben desperdiciar. Para obtener el máximo beneficio de las distribuciones, los laboratorios participantes deben examinar los especímenes y notificar los resultados. Esperamos que en distribuciones futuras la tasa de respuesta sea mayor.

Aunque el rendimiento general en las pruebas fue bueno, la mayor parte de los participantes fueron laboratorios nacionales de consulta, de los que se espera un rendimiento regido por normas de calidad muy estrictas. No se puede inferir que otros laboratorios, particularmente si son centros de tamizaje donde se examinan pocas muestras al día o a la semana, logren un desempeño de igual calidad y los programas nacionales de EC deben tener esto en cuenta. El Programa Mundial de la OMS sobre el SIDA alentará a

los países a establecer programas nacionales de este tipo. Se proyecta hacer futuras distribuciones de especímenes como parte del programa internacional para proporcionar apoyo continuo a los laboratorios nacionales de consulta y evaluar el rendimiento obtenido con las pruebas detectoras de anticuerpos contra el VIH-2, además del VIH-1. También se hará un esfuerzo para incluir sueros procedentes de un mayor número de países que el que se ha podido usar hasta el momento.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al doctor P. P. Mortimer, del Laboratorio de Referencia de Virus en Colindale, Londres, Inglaterra, sus útiles consejos y observaciones. El presente trabajo recibió el apoyo de la OMS (Acuerdo de Servicios Técnicos No. HQ/89/126995).

REFERENCIAS

1. Jackson JB, Balfour HH. Practical diagnostic testing for human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:124-138.
2. Mortimer PP. Tests for infection with HIV: slandered goods. *Br Med J* 1988;296:1615-1616.
3. Snell JJS, et al. World Health Organization quality assessment programme on HIV testing. *AIDS* 1990;4:803-806.
4. International Air Transport Association. *Dangerous goods regulations, consolidated version*, 23a ed. Montreal: IATA; 1982.
5. World Health Organization. Proposed WHO criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-1/HTLV-II. *Weekly Epidemiol Rec* 1990;65:281-283.

ABSTRACT

WHO International Quality Assessment Scheme for HIV Antibody Testing: Results from the Second Distribution of Sera

The WHO international quality assessment scheme for human immunodeficiency virus (HIV) antibody testing has been established to monitor the quality of laboratory performance in testing for antibodies to HIV. Following a small trial distribution of specimens early in 1989, the second distribution was made in February 1990. A total of 20 specimens of sera, 10 of which contained antibodies to HIV-1, were sent to 103 laboratories located in the six WHO Regions. Participants were asked to test the specimens using their routine methods and to report to WHO their findings on each specimen for each diagnostic assay used and their interpretation of the HIV antibody status of each specimen.

For the antibody-positive specimens, 98.2% of the results were interpreted as positive and 1.8% as indeterminate; no false-negative interpretations were reported. For the antibody-negative specimens, 90.3% of the results were interpreted as negative, 1.3% as positive, and 8.4% as indeterminate. Most of the indeterminate reports were associated with one particular specimen.

A wide variety of diagnostic assays and combinations of assays were used. In terms of the technical results obtained rather than their interpretation, the assays appeared extremely reliable for the positive specimens, with 99.5% of assay results being recorded as positive, 0.17% as negative, and 0.34% as indeterminate. There were more errors associated with the negative specimens: 93.5% of assay results were recorded as negative, 3.5% as positive, and 3% as indeterminate. However, 61% of the false-positive and indeterminate assay results obtained with the negative specimens were associated with only two specimens. There were considerable variations in the western blot patterns reported and a variety of different interpretative criteria were applied to them.

Curso de capacitación en epidemiología clínica

<i>Fechas:</i>	Cualquier período de 8 semanas en 1994, excepto durante julio y agosto
<i>Lugar:</i>	Ciudad Habana, Cuba
<i>Precio:</i>	US\$ 3 370

Este curso está dirigido a médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud involucrados en la toma de decisiones. Es de carácter básicamente tutorial y tiene una duración de 8 semanas (320 horas, 40 de ellas dedicadas a actividad teórica). Al finalizar su capacitación, los alumnos podrán aplicar los procedimientos de la epidemiología clínica a su área de trabajo y hacer uso del *software* necesario.

El precio incluye alojamiento, comidas y transporte desde y hacia el aeropuerto.

Información:

Dra. Rosa E. Jiménez Paneque, Coordinadora
Hospital "Hermanos Ameijeiras"
Sección de Investigaciones
San Lázaro 701
Ciudad Habana 10300, Cuba
Teléfonos: (directo) 79-6350;
(pizarra) 70-7721; 79-8586; 79-8531; 79-8571 (extensión 2170)
Fax: 537-33-5036