

En este control se envió un suero liofilizado perteneciente a una mujer de 23 años, embarazada de seis meses, que no había sido sometida a controles obstétricos durante la gestación ni disponía de datos serológicos previos. Como antecedentes refería que hace dos años había tenido unas úlceras dolorosas en la vulva, dispuestas en racimo, acompañadas de una pequeña adenopatía inguinal. No acudió al ginecólogo y el episodio quedó sin diagnosticar. Hace diez meses sufrió un episodio similar, pero más leve. En la exploración física practicada en el momento de la consulta obstétrica no se observaron datos dignos de mención. La muestra vaginal, procesada para cultivo vírico y PCR del virus herpes simple (VHS), fue negativa en esos momentos, indicando que no existía excreción vírica asintomática.

Para confirmar la sospecha diagnóstica establecida por los episodios previos, se solicitó la **detección de anticuerpos específicos de tipo frente al virus del herpes simple** (IgG e IgM, preferiblemente frente al tipo 1 y tipo 2 por separado, en la medida de las posibilidades diagnósticas de cada laboratorio) y las sugerencias que considerasen oportunas al respecto.

El laboratorio que actuó como referencia informó del siguiente patrón de anticuerpos:

- **Anticuerpos totales anti-VHS 1+2 (Fijación de complemento): Positivo (1/16)**
- **Anticuerpos IgG anti-VHS 1+2 (ELISA): Positivo**
- **Anticuerpos IgM anti-VHS 1+2 (ELISA): Negativo**
- **Anticuerpos IgG frente al VHS tipo 1 (ELISA): Negativo**
- **Anticuerpos IgM frente al VHS tipo 1 (ELISA): Negativo**
- **Anticuerpos IgG frente al VHS tipo 2 (ELISA): Positivo**
- **Anticuerpos IgM frente al VHS tipo 2 (ELISA): Negativo**

Se recibieron 201 cuestionarios de los 278 enviados, lo que supone un porcentaje de participación del 72,3 %. De los 201 centros que enviaron su respuesta, 153 (76,1%) realizaron las pruebas objeto del control, mientras que 48 indicaron que no realizaban pruebas serológicas para el herpes simple en su laboratorio. La determinación más frecuente fue la detección de las IgG anti-VHS tipo 2, en 99 centros (64,7%), seguida del estudio de los anticuerpos IgG anti-VHS tipo 1 en 97 centros (63,4%), IgM anti-VHS tipo 1 en 80 laboratorios (52,3%), e IgM anti-VHS tipo 2 en 77 centros (50,3%).

Respecto al resto de pruebas, en 58 laboratorios (37,9%) determinaron los anticuerpos IgM anti-VHS 1+2 y, en 54 centros (35,3%), los de la clase IgG comunes para ambos virus. La determinación de anticuerpos totales anti-VHS (tipos 1+2) por fijación de complemento la realizan sólo tres laboratorios, con resultado positivo en todos ellos; hay dos participantes que coinciden también en el título con el laboratorio de referencia (1/16): ambos utilizan el antígeno de la marca Virion; el tercer laboratorio obtiene un título de 1/512.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgG ANTI-VHS 1+2

Realizan esta determinación 54 (35,3%) participantes y el método más utilizado es el ELISA, en 44 centros, lo que supone un porcentaje del 81,5%. Tres centros llevan a cabo una técnica de fijación de complemento (prueba dirigida primariamente a la detección de anticuerpos totales) y detectan anticuerpos IgG, pero no hacen constar que se haya absorbido el suero previamente, por lo que no se contabilizan en las tablas. La distribución de los resultados según el método empleado se resume en las tablas 1 y 2 (Figura 1):

Tabla 1. Resultados de la detección de anticuerpos IgG frente a los VHS 1+2, según el método empleado.

Método	Positivo		Negativo		Positivo límite		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ELISA	40	90,9	2	4,5	2	4,5	44	100,0
QL	3	–	–	–	–	–	3	–
FIAX	1	–	–	–	–	–	1	–
IFI ^a	–	–	–	–	–	–	1	–
Sin especificar	2	–	–	–	–	–	2	–
Total	46	90,2	2	3,9	2	3,9	51	100,0

aSin interpretar el resultado: título 1/512.

Tabla 2.- Distribución de resultados de anticuerpos IgG frente a los VHS 1+2, según el equipo comercial de ELISA empleado.

Método	Positivo	Negativo	Positivo límite	Total
Behring	18	–	1	19
Wampole	7	–	1	8
DiaSorin	4	–	–	4
Roche	3	–	–	3
Biokit	–	1	–	1
Seraquest	1	–	–	1
Sin especificar	7	1	–	8
Total	40	2	2	44

Existe una buena concordancia entre los datos aportados por el centro de referencia y los de los participantes en el control. Se ha de subrayar que alguna de las marcas comerciales informadas NO dispone de equipos que detecten anticuerpos comunes para ambos tipos de VHS, como es el caso de Biokit, por lo hay que suponer la existencia de un error de transcripción a la hora de informar los resultados.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgM FRENTE A LOS VHS 1+2

Se realiza esta determinación en 58 (37,9%) laboratorios y la distribución según el método utilizado se resume en la tabla 3 (Figura 1). Un centro realiza la determinación de los anticuerpos IgM por fijación de complemento, lo que llama la atención, ya que este método detecta anticuerpos IgG+IgM, a menos que se haya hecho una absorción previa (este resultado no se incluye en la tabla).

Tabla 3. Distribución de resultados de detección de anticuerpos IgM frente a VHS 1+2 según el método utilizado.

Método	Positivo		Negativo		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ELISA	1	2,0	50	98,0	51	100,0
IFI (Virolmmun)	–	–	2	–	2	–
QL (Immulate)	–	–	2	–	2	–
Sin especificar	–	–	2	–	2	–
Total	1	1,8	56	98,2	57	100,0

La marca comercial de ELISA más utilizada fue Behring (23 participantes), seguida de Biokit (6), Radim (4), Sorin (3), y el resto con una miscelánea de marcas que no superan individualmente los dos participantes. No se especifica la marca comercial utilizada en el ELISA que dio un resultado positivo. Salvo esta excepción todos los participantes coinciden con el resultado de referencia.

ANÁLISIS DE RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgG FRENTE AL VHS TIPO 1

Realizan esta determinación 97 laboratorios, quedando reflejada la distribución de los resultados en la tabla 4 y en la figura 2.

Tabla 4. Resultados de la detección de anticuerpos IgG frente a VHS tipo 1, según el método utilizado.

Método	Positivo		Negativo		Reacción cruzada		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ELISA	61	70,9	16	18,6	9	10,5	86	100,0
IFI	7	–	–	–	–	–	7	–
FC	1	–	1	–	–	–	2	–

Total	69	72,6		17	17,9		9	9,5		95 ^a	100,0
-------	----	------	--	----	------	--	---	-----	--	-----------------	-------

^aDos laboratorios no realizan la interpretación de sus respectivos resultados.

Los 86 resultados obtenidos mediante el método de ELISA se distribuyen de la forma siguiente, según la marca comercial utilizada:

Tabla 5. Resultados de la detección de anticuerpos IgG frente a VHS tipo 1 por el método ELISA, según la marca comercial.

Marca comercial	Positivo		Negativo		Reacción cruzada		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sin especificar	34	89,5	4	10,5	–	–	38	100,0
Wampole	3	–	2	–	9	–	14	–
Biokit	–	–	4	–	–	–	4	–
Abbott	3	–	–	–	–	–	3	–
Melotec	3	–	–	–	–	–	3	–
Vircell	1	–	2	–	–	–	3	–
DAI	3	–	–	–	–	–	3	–
Behring	1	–	1	–	–	–	2	–
Sorin	2	–	–	–	–	–	2	–
MRL	–	–	2	–	–	–	2	–
Otros ^a	11	–	1	–	–	–	12	–
Total	61	70,9	16	18,6	9	10,5	86	100,0

^aSe incluyen aquellas marcas comerciales que fueron utilizadas por un único participante.

El valor modal de la absorbancia de los laboratorios que informan de la existencia de una reacción cruzada con el método de Wampole es de 1,3, reacción que se interpreta como la imposibilidad de detectar por separado los anticuerpos específicos de tipo.

El suero fue suministrado por un proveedor comercial de estándares y sueros de referencia. Se debe resaltar que la mayor parte de los participantes discrepa del resultado aportado por el laboratorio de referencia para este control por lo que, en buena lógica, se podría argumentar que el término de comparación debiera haber sido el resultado mayoritario de los participantes, esto es, "Positivo". Sin embargo, a juicio de los responsables del Control de Calidad, existen diversas razones que pueden explicar esta aparente discordancia, por lo que se ha preferido dar como válido el resultado "Negativo" del centro de referencia. Así, la mayor parte de los equipos diagnósticos utilizan antígenocrudo, poco purificado, que podría ser causa de reacciones cruzadas (algo lógico dada la comunidad antigénica de ambos virus). Son pocos los equipos comerciales que emplean antígenos recombinantes o muy purificados, que presentan muchas menos reacciones cruzadas. Los resultados del centro de referencia han sido obtenidos con este tipo de equipos comerciales. Lo mismo podría decirse de la detección de anticuerpos por IFI, pues la elevada homología antigénica entre los dos virus hace que no sea una técnica adecuada para la detección de anticuerpos tipos específicos. Por otro lado, algunos participantes informan de la detección de anticuerpos específicos de tipo con equipos comerciales que **no disponen de antígeno de tipo por separado**, por lo que se trata de errores de la fase postanalítica (emisión del informe).

ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgM FRENTE AL VHS TIPO 1

En total, esta determinación fue llevada a cabo por 80 participantes cuyos resultados se reflejan en la tabla 6 y en la figura 2.

Tabla 6. Resultados de la detección de anticuerpos IgM frente al VHS tipo 1 según el método utilizado.

Método	Positivo		Negativo		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ELISA	4	5,8	65	94,2	69	100,0
IFI	–	–	10	–	10	–
Sin especificar	–	–	1	–	1	–
Total	4	5,0	76	95,0	80	100,0

Todos los centros que llevan a cabo una técnica de IFI coinciden con el resultado de referencia. La mitad de ellos no indican el reactivo comercial utilizado; los restantes emplean las marcas bioMérieux, Gull, Stellar y ViroInmun. La distribución de los resultados, según la marca del ELISA, es la siguiente:

Tabla 7. Resultados de detección de anticuerpos IgM frente al VHS tipo 1 según la marca comercial de ELISA.

Equipo comercial	Positivo		Negativo		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sin especificar	3	7,7	36	92,3	39	100,0
Wampole	–	–	12	–	12	–
Abbott	1	–	2	–	3	–
DAI	–	–	3	–	3	–
Melotec	–	–	2	–	2	–
Vircell	–	–	2	–	2	–
Otros ^a	–	–	8	–	8	–
Total	4	5,8	65	94,2	69	100,0

^aSe incluyen marcas comerciales utilizadas por un único participante.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgG FRENTE AL VHS TIPO 2

Los distribuciones de resultados y métodos utilizados en esta determinación están reflejados en la tabla 8 y en la figura 3. Un laboratorio lleva a cabo la determinación por fijación del complemento, pero no se incluye en la tabla por las mismas razones que en los casos anteriores.

Tabla 8. Resultados de la detección de anticuerpos IgG frente al VHS tipo 2 según el método utilizado.

Método	Positivo		Negativo		Indeterminado ^a		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ELISA	74	83,2	9	10,1	6 ^a	6,7	89	100,0
IFI	8	–	–	–	–	–	8	–
ELFA	1	–	–	–	–	–	1	–
Sin especificar	1	–	–	–	–	–	1	–
Total	84	84,8	9	9,1	6	6,1	99	100,0

^aIncluye cuatro resultados informados como "Positivo límite".

Como puede apreciarse, hubo una buena concordancia entre los resultados de los participantes y el laboratorio de referencia. Las discrepancias se concretan en algunos de los métodos ELISA que, por lo demás, fueron utilizados mayoritariamente por los participantes. Las marcas de ELISA se especifican en la siguiente tabla:

Tabla 9. Resultados de la detección de anticuerpos IgG frente al VHS tipo 2, según la marca comercial de ELISA.

Equipo comercial	Positivo		Negativo		Indeterminado ^a		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sin especificar	34	80,9	7	16,7	1	2,4	42	100,0
Wampole	16	–	1	–	–	–	17	–
Diasorin	7	–	–	–	–	–	7	–
Biokit	4	–	–	–	–	–	4	–
Vircell	4	–	–	–	–	–	4	–
Abbott	2	–	1	–	–	–	3	–

Diamedix	–	–	–	–	2	–	2	–
Melotec	2	–	–	–	–	–	2	–
MRL	2	–	–	–	–	–	2	–
Otros	3	–	–	–	3	–	6	–
Total	74	73,2	9	10,1	6	6,7	89	100,0

^aIncluye cuatro resultados informados como "Positivo límite".

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgM FRENTE AL VHS 2

El análisis de los datos aportados por los participantes queda reflejado en la tabla 10 y en la figura 3.

Tabla 10. Resultados de la detección de anticuerpos IgM frente al VHS tipo 2 según el método utilizado.

Método	Positivo		Negativo		Indeterminado		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ELISA	3	4,5	63	94,0	1	1,5	67	100,0
IFI	–	–	8	–	–	–	8	–
ELFA	–	–	1	–	–	–	1	–
No informa	–	–	1	–	–	–	1	–
Total	3	3,9	73	94,8	1	1,3	77	100,0

Todos los laboratorios coinciden con los datos del laboratorio de referencia, con la excepción de tres participantes que no especifican el equipo comercial utilizado. Los resultados obtenidos con las diferentes marcas comerciales de ELISA se resumen en la tabla 11.

Tabla 11. Resultados de la detección de anticuerpos IgM frente al VHS tipo 2 según la marca comercial de ELISA.

Equipo comercial	Positivo		Negativo		Indeterminado		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sin especificar	3	2,6	34	89,5	1	2,6	38	100,0
Wampole	–	–	18	–	–	–	18	–
Abbott	–	–	3	–	–	–	3	–
Vircell	–	–	2	–	–	–	2	–
Otros	–	–	6	–	–	–	6	–
Total	3	4,5	63	94,0	1	1,5	67	100,0

Utilizan un laboratorio de referencia 68 centros (44,4%) de los que 57 (83,8%) lo emplean sólo para determinar los anticuerpos específicos de tipo. Por último, los comentarios más frecuentes hacen referencia a una infección pasada y recomiendan el cultivo del exudado vaginal antes del parto y, en algunos casos, la detección de los VHS mediante PCR.

Se puede concluir que la serología específica de los virus herpes no se realiza en la mayor parte de los laboratorios participantes en el programa, ya que un elevado porcentaje de éstos utilizó un centro de referencia con este fin. Además, existe gran confusión en cuanto a los anticuerpos que determina cada equipo comercial ya que, en algunas ocasiones, se han informado resultados serológicos específicos de tipo obtenidos con equipos comerciales que no están diseñados para ello. Por otro lado, queda patente que existen reacciones cruzadas que se deben, en la mayoría de los casos, al uso de un antígeno *crudo* o poco purificado, algunas de cuyas proteínas pueden mostrar una reactividad de grupo. Los mejores resultados son los aportados por los equipos comerciales que contienen antígenos recombinantes o muy purificados. Así pues, la serología específica de tipo de los VHS se debe mejorar, ya que en las actuales condiciones ofrece resultados poco resolutivos, a menos que se tomen precauciones y se tengan en cuenta las posibilidades y limitaciones de los reactivos comerciales. En la revisión temática paralela a este análisis de resultados, que será publicada en el boletín correspondiente, se discutirá con más extensión este problema.

Fig.1.- Distribución de resultados de detección de anticuerpos IgG e IgM frente a VHS 1+2

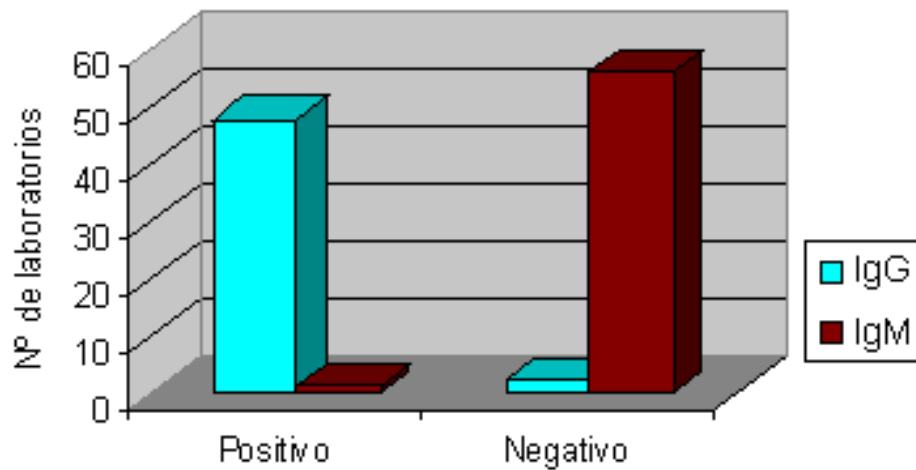
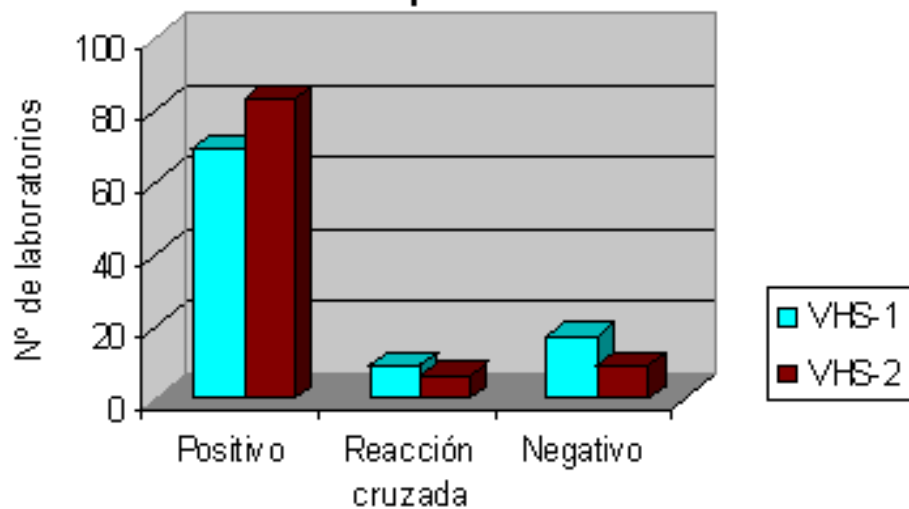


Fig.2.- Distribución de resultados de detección de anticuerpos IgG frente a VHS tipo 1 y VHS tipo 2



**Fig.3.- Distribución de resultados de
detección de anticuerpos IgM frente a VHS-1 y
VHS-2.**

