

Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de Carga Viral del VIH-1 y del VHC, año 2006

Nieves Orta Mira^a, María del Remedio Guna Serrano^a, José Carlos Latorre Martínez^b, José L. Pérez^{a,c} y Concepción Gimeno Cardona^{a,b}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC.

^bServicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario y Facultad de Medicina. Valencia. España.

^cServicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Fundamentos. La determinación de la carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y de la hepatitis C (VHC) es una de las principales labores del laboratorio de microbiología molecular, por su valor pronóstico y como guía en el tratamiento. Es crucial que el laboratorio disponga de herramientas para garantizar la fiabilidad de sus resultados. Se presenta el análisis del Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) de carga viral de ambos virus.

Métodos y resultados. En el control de VIH se remitieron 5 estándares, 1 de ellos (plasma humano seronegativo) no contenía el virus y los otros 4 consistían en diluciones de un plasma de un paciente virémico en un intervalo de concentraciones entre 2-5 log₁₀ copias/ml. La especificidad fue buena para todos los métodos comerciales, y sólo 1 resultado de 66 pudo considerarse como falso positivo. Una parte importante de los laboratorios obtuvo resultados fuera de límites (media ± 0,2 log₁₀ copias/ml), según el estándar y el método empleado, y en algunos casos llegó al 36,9%. Se detectaron errores atribuibles a la transcripción de los resultados analíticos. En el control de VHC se remitieron 2 estándares con diferente contenido del virus. La mayoría de los participantes (95,6%) obtuvo resultados dentro de los límites de la media ± 1,96 log₁₀ U/ml, aunque la variabilidad interlaboratorio superó las 1,1 unidades logarítmicas para ambos estándares.

Conclusiones. Estos resultados refuerzan la utilidad de los controles externos para asegurar la calidad de los resultados analíticos, incluida la fase postanalítica. Debido a la notable variabilidad interlaboratorio, es aconsejable utilizar un mismo método y el mismo laboratorio en el seguimiento de los pacientes.

Palabras clave: Virus de la hepatitis C. Virus de la inmunodeficiencia humana. Carga viral. Control de calidad externo.

Analysis of the results of the HIV-1 and HCV Viral Load External Quality Control Program, 2006

Background. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis C virus (HCV) viral load determinations are among the most important tasks in the molecular microbiology laboratory, due to their importance in patient follow-up. It is crucial that laboratories have quality control tools to ensure the accuracy of their results. In this article, analysis of the results obtained from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) External Quality Control Program for HIV and HCV viral loads are presented and discussed.

Methods and results. In the HIV program, five standards were sent. Four contained different dilutions of plasma drained from a viremic patient, in a range of 2-5 log₁₀ copies/mL; the remaining standard was composed of seronegative human plasma. Specificity was good for all the methods used by the participants, and only one out of 66 results was considered to be a false positive result. A substantial proportion of the laboratories (up to 36.9%) obtained viral load values outside the accepted limits (mean ± 0.2 log₁₀ copies/mL), depending on the standard and on the method used for quantification. A few errors were detected during transcription of the analytical result. The HCV program consisted of two standards with distinct viral load contents. Most of the participants (95.6%) obtained results within the range of the accepted limits (mean ± 1.96 DE log₁₀ UI/mL), although the interlaboratory variability was higher than 1.1 log units for both standards.

Conclusions. The present data reinforce the utility of proficiency programs to ensure the quality of the analytical results obtained by a particular laboratory, as well as the importance of the post-analytical phase in overall quality. Due to marked interlaboratory variability, it is advisable to use the same method and the same laboratory for virological patient follow-up.

Key words: Hepatitis C virus. Human immunodeficiency virus. Viral load. External quality control.

Correspondencia: Dra. C. Gimeno Cardona.
Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: concepcion.gimeno@uv.es

Introducción

La determinación cuantitativa de genoma (carga viral) de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y de la hepatitis C (VHC) es una de las funciones primordiales en el laboratorio de microbiología molecular, por su valor pronóstico, como guía para el inicio del tratamiento y para monitorizar la respuesta a éste. Por esa razón, es crucial que el laboratorio disponga de herramientas que le permitan garantizar la fiabilidad de sus resultados cuantitativos. Por otra parte, existen en el mercado diferentes sistemas comerciales para determinar la carga viral de ambos virus, cada uno con unas características propias, pero cuya eficacia diagnóstica es difícil de evaluar con la sola experiencia de cada laboratorio.

En 2006, el Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) decidió comenzar con un control de calidad externo dedicado a la cuantificación del VIH-1 y del VHC, como un servicio directo a los asociados que desarrollan su actividad en el laboratorio e, indirectamente, a los clínicos que atienden a los pacientes infectados por esos virus. En este artículo se analizan y resumen los principales datos y las enseñanzas que pueden obtenerse de ese análisis.

Control de calidad del VIH-1

Características del material remitido

En el control de 2006 se remitió a los participantes 5 estándares de plasma congelado, numerados de VIH-1/06 a VIH-5/06, que habían sido analizados y valorados para el VIH-1. Cuatro de ellos contenían cantidades conocidas de VIH-1 y fueron obtenidos por dilución de un plasma procedente de un paciente virémico con plasma humano seronegativo, buscando contenidos teóricos dentro de un intervalo de 2-5 unidades logarítmicas. El quinto estándar (VIH-5/06) se preparó con el mismo plasma seronegativo utilizado para la dilución. Las muestras se analizaron por triplicado en diferentes laboratorios por los métodos de PCR *real time* de Roche Diagnostics (Taqman® [PCR-RT Roche]) y de Abbott Diagnostics (PCR-RT Abbott), PCR competitiva convencional de Roche Diagnostics (Cobas Amplicor® Monitor HIV-1 [Cobas-Amplicor]), amplificación de señal de ADN ramificado (bDNA) de Siemens Diagnostics (Versant® HIV-1 [bDNA Siemens]), tal como se muestra en

la tabla 1, que confirmaron los valores teóricos. Una vez preparados los estándares, se conservaron en congelador a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su envío a los participantes, que se realizó con nieve carbónica y asegurando entregas en menos de 24 h.

Criterios de evaluación

Como se ha comentado, el estándar VIH-5/06 era un control negativo, por lo que se han considerado válidos los resultados informados por debajo del límite de detección de la técnica utilizada. Los otros estándares se analizaron de forma cuantitativa (\log_{10}), de acuerdo con el siguiente esquema: *a)* comparación de los resultados con la media general de todos los participantes considerando un intervalo de confianza aproximado del 95% (media $\pm 1,96$ desviación estándar [DE]), como forma de observar la variabilidad de los laboratorios ante una misma muestra, y *b)* comparación de los resultados de cada estándar respecto a un intervalo calculado sobre la media de los resultados obtenidos para cada método por todos los participantes que suministraron datos de ese método en concreto, excluyendo del cálculo los valores aberrantes según el criterio de Chauvenet¹. Para los estándares VIH-1/06, VIH-2/06 y VIH-3/06 el límite aceptable² fue la media $\pm 0,2$ log, mientras que para el VIH-4/06, con un contenido cercano a las 100-200 copias/ml, se aceptó una desviación de $\pm 0,3$ log. En el caso de la PCR-RT Abbott, la media utilizada fue la de todos los participantes, dado que sólo hubo 2 participantes que utilizaron este método.

Resultados del control VIH-1

Se envió el material de control a 68 participantes; 66 de ellos remitieron respuesta (97,0%). El método más habitual fue el PCR-RT Roche Taqman ($n = 41$; 62,1%), seguido por Cobas Amplicor ($n = 13$; 19,7%). Cinco participantes utilizaron el método bDNA-Siemens, el mismo número que el método de amplificación isoterma Nuclisens® de bioMérieux (NASBA-RT). Como se ha dicho, hubo 2 participantes que realizaron el método PCR-RT Abbott.

En la tabla 2 se resumen los datos para el total de participantes. Desde el punto de vista de especificidad, los resultados fueron buenos, y sólo hubo 2 participantes que detectaron genoma de VIH-1 en la muestra negativa y, en uno de ellos, probablemente se trató de un error de transcripción. Se observó que la variabilidad aumentó conforme descendía el contenido en virus, con la excepción del control VIH-1/06, pero esta cifra puede estar sesgada por los participantes Cobas-Amplicor, alguno de los cuales pudo utilizar, sin consignarlo en la respuesta, la variante "ul-

TABLA 1. Control VIH-1: resultados de los laboratorios de referencia para cada estándar y técnica

Estándar	PCR-RT Abbott (LR-A)		b-DNA Bayer (LR-B)		PCR-RT Taqman Roche (LR-C)		Cobas-Amplicor Roche (LR-C)	
	Copias/ml	Log ₁₀	Copias/ml	Log ₁₀	Copias/ml	Log ₁₀	Copias/ml	Log ₁₀
VIH-1/06	107.693	5,03	219.059	5,34	101.789	5,01	163.333	5,22
VIH-2/06	5.495	3,74	8.103	3,91	5.864	3,77	8.507	3,93
VIH-3/06	409	2,61	314	2,50	374	2,57	818	2,91
VIH-4/06	219	2,34	160	2,20	181	2,26	280	2,45
VIH-5/06	Indetectable	–	Indetectable	–	Indetectable	–	Indetectable	–

bDNA: ADN ramificado; DE: desviación estándar; LR: laboratorio de referencia (A, B, C y D); PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PCR-RT: PCR en tiempo real; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

TABLA 2. Control VIH-1: resultados comparados sobre el total de participantes, con independencia de la técnica utilizada

	Estándar				
	VIH-1/06	VIH-2/06	VIH-3/06	VIH-4/06	VIH-5/06
Media log ₁₀	5,16	3,82	2,68	2,38	Indetectable
Media log ₁₀ ± 1,96 DE	4,56-5,76	3,05-4,60	2,09-3,27	1,88-2,88	-
Dentro de límites	58/66	64/66	62/66	59/66	64/66

DE: desviación estándar; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

TABLA 3. Control VIH-1: análisis de los resultados dentro de los límites según el método comercial utilizado

	Estándar				
	VIH-1/06	VIH-2/06	VIH-3/06	VIH-4/06	VIH-5/06
TaqMan® Roche					
Media log ₁₀ ^a	5,08	3,70	2,61	2,35	Indetectable
Límites aceptables ^b	4,88-5,28	3,50-3,90	2,41-2,81	2,05-2,65	Indetectable
Dentro de límites	30/41	26/41	28/41	33/41	40/41
Cobas-Amplicor® Roche					
Media log ₁₀ ^a	5,18	4,05	2,79	2,40	Indetectable
Límites aceptables ^b	4,98-5,38	3,85-4,25	2,59-2,99	2,10-2,70	Indetectable
Dentro de límites	5/13	8/13	6/13	9/13	13/13
NASBA-RT BioMérieux					
Media log ₁₀ ^a	5,27	3,63	2,92	2,45	Indetectable
Límites aceptables ^b	5,07-5,47	3,43-3,83	2,72-3,12	2,15-2,75	Indetectable
Dentro de límites	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5
bDNA Versant® Siemens					
Media log ₁₀ ^a	5,15	3,76	2,41	2,20	Indetectable
Límites aceptables ^b	4,95-5,35	3,56-3,96	2,21-2,61	1,90-2,50	Indetectable
Dentro de límites	4/5	5/5	5/5	4/5	5/5

bDNA: ADN ramificado; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

^aSe calculó sobre cada método, excluyendo los valores aberrantes según Chauvenet¹.^bMedia ± 0,2 log₁₀, excepto en el estándar VIH-4/06 que fue la media ± 0,3 log₁₀.

trasensible”, cuyo límite superior de linealidad se encuentra por debajo del contenido de ese estándar.

La tabla 3 resume los resultados comparados por cada una de las técnicas utilizadas, con la excepción del PCR-RT Abbott. Cuando se aplican los criterios más estrictos establecidos^{2,3} para la variabilidad metodológica de ± 0,2 log₁₀, se observan notables diferencias y desviaciones. En general, los métodos basados en la PCR tienden a mostrar mayor variabilidad. Esto es particularmente notorio en el método Cobas-Amplicor, en donde menos de la mitad de participantes obtuvo resultados dentro del intervalo aceptable para los controles VIH-1/06 y VIH-3/06, si bien estos resultados pueden estar sesgados por la superposición de las distintas variantes técnicas (“normal” y “ultrasensible”, etc.), por lo que no es posible profundizar en el análisis dada la ausencia de más datos por parte de los participantes. En términos generales, 24 de 65 valores informados se encuentran fuera de límites (36,9%). Sin embargo, este método se mostró muy específico, y todos los participantes consideraron que el estándar VIH-5/06 era indetectable.

El método PCR-RT Roche, el más utilizado, también mostró una cierta tendencia a la variabilidad, aunque estos resultados pudieran estar condicionados precisamente porque fue el método más común entre los participantes. El porcentaje de éstos que obtienen valores fuera del límite aceptado oscila entre el 19,5% para el VIH-4/06 y el 36,6% para el VIH-2/06. Esta tendencia hacia unos mejores resultados con el estándar más bajo en contenido

(VIH-4/06) se observa también en los otros métodos, lo que sin duda está relacionado con los criterios menos estrictos establecidos para este estándar (± 0,3 log). Un participante informó de la detección de una carga viral de 208 copias/ml en el estándar “negativo” y, junto con otro participante cuyo valor de > 75 copias/ml obtenido con PCR-RT Abbott, fueron los únicos que obtuvieron resultados falsos positivos.

Respecto a los métodos NASBA-RT y bDNA, fueron los más consistentes, si bien hay que señalar que el número de participantes fue reducido: 5 en cada caso. Sólo 1 de los 25 resultados posibles por NASBA-RT y 2 por bDNA se encontraron fuera de los límites, en este último caso ambos resultados remitidos por el mismo participante. Por último, no se pueden obtener conclusiones respecto al método PCR-RT Abbott, ya que sólo hubo 2 participantes. Cuando se compararon con los intervalos aceptables calculados respecto a la media de todos los participantes por todos los métodos, hubo un centro cuyos 5 resultados estaban dentro de rango, mientras que en el otro sólo 2 de los 5 valores estaban dentro, incluido el valor anómalo de > 75 copias/ml (probable error de transcripción).

Comentarios y conclusiones respecto al control del VIH-1

En términos generales, estos resultados ilustran sobre la variabilidad que, diariamente, se puede obtener en nuestros laboratorios en una prueba de indudable tras-

TABLA 4. Control VHC: resultados de los laboratorios de referencia para cada estándar y técnica

Estándar	PCR-RT Abbott (LR-A)		b-DNA Bayer (LR-B)		PCR-RT Taqman Roche (LR-C)		Cobas-Amplicor Roche (LR-C)	
	U/ml	Log ₁₀	U/ml	Log ₁₀	U/ml	Log ₁₀	U/ml	Log ₁₀
VHC-1/06	976.047	5,99	2.937.571	6,47	592.000	5,77	525.421	5,72
VHC-2/06	2.313	3,36	6.189	3,79	1.643	3,22	1.457	3,16

bDNA: ADN ramificado; DE: desviación estándar; LR: laboratorio de referencia (A, B, C y D); PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PCR-RT: PCR en tiempo real; VHC: virus de la hepatitis C.

endencia como es la carga viral del VIH-1. Incluso eliminando los resultados aberrantes, cuando se analiza la variabilidad interlaboratorio, en todos los controles y por la mayoría de métodos, se superan las 0,5 unidades logarítmicas, el valor límite usado en clínica para establecer un cambio significativo de carga viral, lo que refuerza la conveniencia de no cambiar de laboratorio en el seguimiento habitual de los pacientes⁴. Como cabía esperar, los controles de menor contenido son los más sujetos a variabilidad, como se demuestra la distribución sobre el total de participantes, excepto para el estándar VIH-1/06, el de mayor carga viral, probablemente por un sesgo metodológico ligado al método Amplicor® “ultrasensible”. Cuando se hacen las comparaciones intramétodo y se aplican criterios habituales para establecer los intervalos aceptables ($\pm 0,2 \log_{10}$), también se observa esta tendencia; el estándar VIH-3/06 es el más prono a la variabilidad. Esto no ocurre con el estándar VIH-4/06, cuyo contenido teórico era de unas 100-200 copias/ml ($2,0-2,3 \log_{10}$), en donde se introdujeron criterios más permisivos ($\pm 0,3 \log_{10}$), lo que obliga a replantearse esos criterios en próximas ediciones del Programa.

Cuando se analiza la especificidad, los resultados generales son muy buenos; si bien hubo 2 falsos positivos, uno de ellos fue un error de transcripción, con gran probabilidad. Sin embargo, dada la trascendencia de esta prueba, está claro que los laboratorios están obligados a introducir actividades que minimicen este riesgo, algo que, como muestran estos resultados, ocurre en mayor o menor frecuencia. También apoyan el concepto ya establecido de que la prueba de carga viral no puede utilizarse como criterio diagnóstico definitivo, especialmente ante valores de carga bajos. Respecto a los errores de transcripción, este Programa ha permitido detectar algunos que, con toda probabilidad, se produjeron, lo que reafirma la importancia de aplicar el control de calidad también a la fase postanalítica.

Respecto a los métodos, es difícil obtener conclusiones muy firmes cuando se comparan entre sí, dado el bajo número de participantes. Los métodos de NASBA-RT y bDNA parecen más robustos que los basados en la PCR, especialmente el método de PCR convencional Cobas-Amplicor. A pesar de todo, esta conclusión sería coherente con los datos aportados por la literatura científica y con otros programas de control externo llevados a cabo dentro y fuera de nuestro país en años pasados³⁻⁵.

A modo de resumen, los datos aquí obtenidos y analizados pueden considerarse aceptables y, hasta cierto punto, coherentes con lo esperado, a pesar de algunos porcentajes de desviaciones que pueden resultar a primera vista sorprendentes. De cualquier manera, ilustran la posibilidad de obtener resultados erróneos en cualquier la-

boratorio, de ahí la necesidad de introducir acciones preventivas y correctoras que reduzcan la posibilidad de errores, entre ellas la participación en ejercicios de intercomparación externos^{5,6} como los representados por el Programa SEIMC.

Control de calidad del VHC

Características del material remitido

En el control de carga viral de VHC se remitieron 2 estándares de plasma congelado que se obtuvieron mediante dilución de un plasma obtenido de un paciente virémico para el VHC, buscando unos contenidos aproximados en U/ml dentro de unos intervalos preestablecidos. A diferencia del control del VIH-1, en éste no había un estándar negativo. Una vez obtenidas las alícuotas, se conservaron a -70°C hasta el momento del envío, que se hizo en nieve carbónica y antes de 24 h. Parte de este material se remitió a 4 laboratorios de referencia para su tipificación y cuantificación, en donde las muestras se analizaron por triplicado por los métodos de PCR en tiempo real de Roche Diagnostics [Taqman® (PCR-RT Roche)] y de Abbott Diagnostics (PCR-RT Abbott), PCR competitiva convencional de Roche Diagnostics (Cobas Amplicor® Monitor HCV [Cobas-Amplicor HCV]), amplificación de señal bDNA de Siemens Diagnostics (Versant® HCV [bDNA Siemens]), confirmando los valores teóricos. En ambos estándares se observó una tendencia hacia valores menores por los métodos basados en técnicas en tiempo real (tabla 4).

Criterios de evaluación

Los 2 estándares se analizaron de forma cuantitativa (\log_{10} U/ml) de 2 modos diferentes: a) comparación de los resultados con la media general de todos los participantes considerando un intervalo de confianza aproximado del 95% (media $\pm 1,96$ DE), como forma de observar la variabilidad de los laboratorios ante una misma muestra^{7,8}, y b) comparación de los resultados de cada estándar respecto al mismo intervalo de confianza calculado para cada método, siempre excluyendo los valores aberrantes según el criterio de Chauvenet¹, de manera que cada laboratorio permitiera comparar sus propios resultados con los del resto de usuarios de la misma técnica.

Resultados del control VHC

En este control se remitieron muestras a 65 laboratorios, de los que 59 (90,8%) remitieron resultados. Casi las dos terceras partes de ellos (39, el 66,1%) emplearon el método PCR-RT Taqman® de Roche, 9 (15,2%) utilizaron

TABLA 5. Control VHC: resultados comparados sobre el total de participantes, con independencia de la técnica utilizada

	Estándar	
	VHC-1/06	VHC-2/06
Media log ₁₀	5,87	3,19
Media log ₁₀ ± 1,96 DE ^a	5,34-6,40	2,62-3,76
Dentro de límites	54/56	54/57

DE: desviación estándar; VHC: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 6. Control VHC: resultados dentro de los límites según el método comercial utilizado

	Estándar	
	VHC-1/06	VHC-2/06
TaqMan® Roche		
Media log ₁₀	5,88	3,26
Límites aceptables*	5,40-6,36	2,68-3,84
Dentro de límites	34/39	36/39
Cobas-Amplicor® Roche		
Media log ₁₀	5,88	3,09
Límites aceptables*	5,34-6,43	2,53-3,66
Dentro de límites	7/9	8/9
PCR-RT Abbott		
Media log ₁₀	6,04	3,35
bDNA Versant® Siemens		
Media log ₁₀	5,95	3,54

bDNA: ADN ramificado; PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

*Media ± 1,96 desviación estándar.

Cobas Amplicor y 4 remitieron resultados de bDNA Siemens y de PCR-RT Abbott. Hubo 3 participantes que llevaron a cabo sus determinaciones por 3 distintos métodos de los anteriormente citados.

La tabla 5 resume los datos para el total de participantes. Aunque el contenido medio entre ambos estándares difería en 2 unidades logarítmicas, la variabilidad fue similar en términos de desviación respecto a la media (DE ± 0,5 log₁₀ en ambos) como de participantes con resultados fuera del intervalo aceptable (6 y 5, respectivamente, para los estándares VHC-1/06 y VHC-2/06). Como se verá al analizar los resultados por cada técnica comercial, podría haber una tendencia a una mayor variabilidad con el estándar de mayor contenido. Respecto a los valores fuera del intervalo aceptable (intervalo de confianza del 95%), una vez eliminados los resultados aberrantes, los resultados fueron buenos, lo que también podría indicar una mayor permisividad de los criterios de aceptación, a diferencia de lo que ocurría con el control del VIH-1, donde eran más estrictos. En cuanto a los resultados aberrantes, merece una especial mención uno calificado como "indetectable" para el estándar VIH-1/06.

La tabla 6 resume los resultados comparados por cada una de las técnicas utilizadas, aunque no se realiza una valoración para los métodos PCR-RT Abbott y bDNA Siemens, dado el bajo número de participantes por estas 2 técnicas (4 en ambos casos). Por la misma razón, también deben valorarse con prudencia los resultados de Cobas Amplicor, técnica utilizada sólo por 9 participantes. En cuanto al método mayoritario, PCR-RT Roche, 8 de 78 re-

sultados totales se encuentran fuera del intervalo de aceptación, incluido el resultado aberrante "indetectable", lo que podría ser un error de transcripción. De estos 8 resultados fuera de límite, 5 corresponden al estándar VHC-1/06 y los 3 restantes al VHC-2/06.

Comentarios y conclusiones respecto al control del VHC

A diferencia de lo que se observó en el control del VIH-1, en el del VHC no se observó una mayor variabilidad con los estándares de menor contenido de carga viral, como podría esperarse desde el punto de vista teórico; es más, la tendencia podría ser la contraria.

Desde el punto de vista de valoración general de los resultados, los aquí presentados deben considerarse como aceptables y coherentes con lo esperado. La mayoría de los participantes incluye sus resultados individuales dentro del intervalo de aceptación, que fue un intervalo de confianza aproximado del 95%. Se puede argumentar que, tal vez, los criterios establecidos por el Programa han sido demasiado permisivos, si bien hay que señalar que la desviación estándar ha sido ligeramente superior a 0,5 unidades logarítmicas para ambos estándares, una cifra que se puede considerar aceptable desde el punto de vista del seguimiento clínico^{9,10}, más teniendo en cuenta que se trata de variabilidad interlaboratorio. Por lo que se refiere al análisis por técnicas comerciales, no es posible obtener datos concluyentes, debido a la utilización mayoritaria de un determinado método.

Como ocurría con el control del VIH-1, en éste también se detectan errores, escasos pero significativos, que resaltan la importancia de que los laboratorios mantengan un alto grado de exigencia durante la realización habitual de estas pruebas. Algunos de estos errores podrían atribuirse al proceso de transcripción de los datos, lo que muestra una vez más la importancia de todas las fases del proceso analítico sobre la calidad de los resultados. Los ejercicios de intercomparación externos pueden ser una herramienta útil con este objetivo, como ponen de manifiesto los resultados aquí expuestos.

Agradecimientos

El Programa de Control de Calidad de la SEIMC agradece la colaboración en el proceso de caracterización del material de control a las siguientes personas: Dr. Juan C. Galán, del Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid; Dra. Josefa Galindo, de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario de Valencia; Dr. Rogelio Martín Álvarez, Dra. Aurora Casanovas y Dr. Jordi Niubò Bosch, del Servicio de Microbiología del Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet del Llobregat, de Barcelona; Dr. Rafael Delgado y Dr. Antonio Fuertes, del Servicio de Microbiología del Hospital Doce de Octubre de Madrid; Dra. Nieves Fernández, del Servicio de Microbiología del Hospital Materno-Infantil Carlos Haya de Málaga.

Bibliografía

1. Bevington PR, Robinson DK. Data reduction and error analysis for the physical sciences. 3rd ed. Boston: McGraw-Hill; 2003.

2. Niesters HGM. QCMD 2005 human immunodeficiency virus type 1 (HIVRNA05) proficiency programme. Final report. Glasgow: Quality Control for Molecular Diagnostics, 2005. Disponible en: www.qcmd.org
3. Programa Nacional de Control de Calidad de Carga Viral del VIH. Versión Anual. 7.ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA; 2005.
4. Best SJ, Gust AP, Johnson EJM, McGavin CH, Dax EM. Quality of human virus viral load testing in Australia. *J Clin Microbiol.* 2000;38:4015-20.
5. Brambilla DJ, Granger S, Jennings C, Bremer JW. Multisite comparison of reproducibility and recovery from the standard and ultrasensitive Roche Amplicor HIV Monitor assays. *J Clin Microbiol.* 2001;29:1221-3.
6. Muyldermans G, Debaisieux L, Franssen K, Marissens D, Miller K, Vaira D et al. Blinded, multicenter quality control study for the quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma by the Belgian AIDS reference laboratories. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6:213-7.
7. Niesters HGM. QCMD 2005 hepatitis C virus (HCV RNA05) proficiency programme. Final report. Glasgow: Quality Control for Molecular Diagnostics, 2005. Disponible en: www.qcmd.org
8. Gentili G, Cristiano K, Pisani G, Bisso GM, Miceli M, Wirz M, et al. Collaborative study for the calibration of a new Italian HCV RNA reference preparation against the international standard. *Ann Ist Super Sanità.* 2003;39:183-7.
9. Fanning L, Kenny-Walsh E, Levis J, Choudhury KR Cannon B, Sheehan M, et al. Natural fluctuations of hepatitis C virus load in a homogeneous patient population: a prospective study. *Hepatology.* 2000;35:225-9.
10. Martínez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gómez M, Moreno-Otero R, Sola R, Tesei N, et al. Development and validation of two models for early prediction of response to therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2006;43:72-80.