

Comparación de los procedimientos serológicos de los laboratorios del Plan para la Eliminación del Sarampión en el diagnóstico de exantemas víricos

Introducción

En 1998, la Asamblea Mundial de la Salud estableció el objetivo de la eliminación del sarampión indígena de la Región Europea en 2007, para poder certificar su eliminación antes de 2010. Con este propósito, en 2001 se puso en marcha en España el Plan de Eliminación del Sarampión, entre cuyos objetivos se incluye la confirmación por el laboratorio de los casos sospechosos, que permita la identificación de brotes y la detección de la circulación del virus.

De acuerdo con los criterios del Plan, se clasifican como casos sospechosos de sarampión los casos de exantema maculopapular con fiebre alta, y que además cursan con al menos uno de los siguientes síntomas: tos, coriza y conjuntivitis. La confirmación de casos de sarampión se realiza mediante la detección de inmunoglobulina M (IgM) específica frente al virus, aproximación que permite realizar el diagnóstico de forma rápida en una sola muestra de suero, tomada entre 3 días y 4 semanas del comienzo de la enfermedad. Existen diversos métodos para realizar la detección de IgM antisarampión, fundamentalmente de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y de enzoinmunoanálisis (ELISA). Por razones prácticas, básicamente por la objetividad que proporciona en la interpretación de resultados, esta última técnica es la más ampliamente empleada. Aunque existen dos aproximaciones metodológicas diferentes, ELISA indirecto y ELISA de captura, en la actualidad los más utilizados son los métodos indirectos, algunos de los cuales han mostrado buenas características de funcionamiento. Por otra parte, es igualmente importante el diagnóstico diferencial del sarampión con otras enfermedades exantemáticas, fundamentalmente rubéola y parvovirus B19 (PVB19), cuyo diagnóstico se realiza de forma eficaz mediante técnicas de ELISA.

En España existe la Red de Laboratorios Autonómicos del Plan de Eliminación del Sarampión, para el diagnóstico e identificación de casos de sarampión, y para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades exantemáticas. El objetivo del presente estudio ha sido comparar los métodos para diagnóstico de sarampión y otras enfermedades exantemáticas empleados por los laboratorios de la Red de Laboratorios Autonómicos del Plan de Eliminación del Sarampión.

Métodos

Con el objetivo de comparar el rendimiento de los procedimientos que emplean los laboratorios para el diagnóstico de sarampión y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades exantemáticas, se ha establecido un panel de 20 muestras de suero de casos de enfermedad exantemática, incluyendo casos de sarampión (2), rubéola (4),

PVB19 (2) y dengue (2). Una muestra de sarampión también mostraba reactividad IgM frente a PVB19. Dieciséis muestras mostraban IgG frente a sarampión, 15 frente a rubeola y 10 frente a PVB19.

Las muestras que componen el panel proceden de casos de enfermedad exantemática diagnosticados en el CNM, por detección de IgM específica. La IgM frente a sarampión y frente a rubeola se determinó por ELISA indirecto (Enzygnost, Dade Behring); y la presencia de IgM frente a PVB19 y frente a virus dengue por ELISA de captura (respectivamente Biotrin, Irlanda, y PanBio, Australia). Las determinaciones de IgG frente a sarampión, rubeola y PVB19 se han realizado por ELISA indirecto (Enzygnost, Dade Behring para sarampión y rubeola y Biotrin para PVB19).

Resultados y discusión

El 91,5% de los resultados recibidos concuerdan con los del Laboratorio de Referencia. Los laboratorios que emplean el método de Dade-Behring, el mismo que se ha empleado en el Laboratorio de Referencia, han identificado correctamente el 95,5% de las muestras. Los cuatro laboratorios que emplean el ensayo de Vircell han identificado de forma correcta sólo el 80% de las muestras, y los dos que emplean el ensayo de Virotech, el 92,5%. Es importante resaltar que todas las muestras ensayadas por IFI han sido correctamente caracterizadas, a pesar de ser ésta una técnica cuya interpretación está sometida a la subjetividad de la lectura.

Se observan diferencias importantes entre los laboratorios que emplean el mismo ensayo. Entre aquellos que emplean el ensayo de Dade-Behring, la sensibilidad varía entre el 75 y el 100%, manteniendo una especificidad del 100%. Estos resultados sugieren que algunos laboratorios pueden tener ciertos problemas en los sistemas de pipeteado. En los laboratorios que emplean el ensayo de Vircell la sensibilidad varía entre el 41,7 y el 100%, se observan igualmente fallos en la especificidad, que varía entre el 75 y el 100%. Aparte de los posibles problemas de pipeteado antes mencionados, los resultados obtenidos con el ensayo de Vircell sugieren problemas del reactivo, que afectan tanto a la especificidad como a la sensibilidad.

Probablemente, el diagnóstico diferencial con virus dengue va a constituir un aspecto importante cuando la producción de casos autóctonos de sarampión se vea reducida, por lo que se han incluido en este panel dos muestras procedentes de casos de esta enfermedad. Ninguno de los laboratorios participantes realizó determinaciones de IgM frente a virus dengue. Sin embargo, de los 136 casos de sarampión confirmados por el laboratorio en el año 2001, seis fueron importados, y en alguno de estos casos la primera sospecha diagnóstica fue la de infección por virus dengue.

Entre los objetivos contemplados en el Plan de Eliminación del Sarampión, se incluye la confirmación por el laboratorio de los casos sospechosos, para permitir de forma rápida la identificación de brotes y la detección de la circulación del virus.

En relación con el sarampión, se ha obtenido una sensibilidad relativamente baja (89,1%). Esto se debe en parte a que, a efectos de realizar la comparación, los resultados equívocos obtenidos por los laboratorios participantes se han considerado discrepantes en la presente evaluación. La práctica habitual que se sigue para realizar el diagnóstico

es estudiar una muestra de seguimiento que permita confirmar, o descartar, el resultado equívoco. En cuanto a PVB19, no se pueden sacar conclusiones definitivas, debido fundamentalmente a la inclusión de una muestra que mostraba una reactividad débil, que no ha sido detectada en ninguno de los laboratorios participantes. El diagnóstico de rubéola está, por último, resuelto de forma excelente.

En lo que se refiere a las determinaciones de IgG, hay que resaltar que la concordancia con el laboratorio de referencia ha sido muy baja en el caso de sarampión; sólo tres de los nueve laboratorios han identificado correctamente las muestras estudiadas. Esto puede ser explicado teniendo en cuenta que tratándose de muestras tomadas en la fase aguda de la enfermedad, contienen concentraciones bajas de anticuerpos, de forma que cualquier mínimo desajuste en el ensayo puede producir resultados falsos negativos. De cualquier forma, los ensayos para la determinación de IgG son aplicables fundamentalmente para determinar exposición previa, y son de aplicación de forma muy restringida en el diagnóstico de la enfermedad, sólo para confirmar la seroconversión frente al virus.

No ha sido el objetivo de este estudio valorar la sensibilidad y especificidad de ensayos serológicos individuales, sino de los laboratorios del Plan de Eliminación del Sarampión. Por tanto, la obtención de resultados distintos de lo esperado no es sólo dependiente del reactivo empleado, sino que pueden existir factores inherentes al laboratorio, por ejemplo, los sistemas de pipeteado, de gran importancia en el resultado obtenido.

Como conclusiones, algunos laboratorios deberían revisar los métodos empleados para el diagnóstico de sarampión. Los resultados, por otra parte, justifican la necesidad de un laboratorio de referencia que sirva de apoyo para la confirmación de resultados, así como para el diagnóstico de otros agentes exantemáticos, cuando los antecedentes epidemiológicos así lo requieran.

Más información: *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 319 - 322