

CONTROL DE CALIDAD DE SEROLOGÍA (S-1/02)

En el presente control se remitió a los distintos laboratorios participantes una muestra de suero liofilizado que había sido analizado y valorado para la detección de anticuerpos frente al virus de la hepatitis B (VHB) por un centro de referencia con experiencia en el diagnóstico serológico, y cuyos resultados fueron los siguientes:

- **Antígeno de superficie del VHB (HBsAg) mediante MEIA: Positivo** (AxSYM® Abbott).
- **Antígeno de superficie del VHB (HBsAg) mediante ELFA: Negativo** (Vidas® bioMérieux).
- **Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB (anti-HBs) por MEIA: Negativo** (AxSYM® Abbott).
- **Anticuerpos frente al antígeno del core del VHB (anti-HBc) mediante MEIA: Negativo** (AxSYM® Abbott).
- **Antígeno e del VHB (HBeAg) mediante MEIA: Negativo** (AxSYM® Abbott).
- **Anticuerpos frente al antígeno e del VHB (Anti-HBe) mediante MEIA: Negativo** (AxSYM® Abbott).
- **Neutralización del antígeno de superficie del VHB mediante MEIA: Negativo** (AxSYM® Abbott).

La muestra de suero pertenecía a un varón de 68 años de edad, diabético dependiente de insulina, con insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis desde hacía un año. Fue vacunado frente al VHB con anterioridad a su inclusión en el programa de hemodiálisis, sin objetivarse seroconversión. Presentaba unos marcadores serológicos de infección por el VHB (HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs), por el virus de la hepatitis C (VHC) y el VIH 1+2 negativos, por lo que el paciente era hemodializado en una unidad de "seronegativos". Se realizó un control serológico para el VIH y el VHC una semana antes, que también fue negativo. Sin embargo, la última determinación para el virus de la hepatitis B era de hacía un mes. De acuerdo con el protocolo vigente de seguimiento de los pacientes hemodializados, se solicitó un nuevo control únicamente de los marcadores de VHB, así como un análisis bioquímico del suero: este último no reveló hallazgos de interés.

Se requería a cada laboratorio participante la detección de marcadores del VHB (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs), así como la interpretación de los resultados obtenidos, comentarios y sugerencias sobre la actitud a tomar. Se enviaron un total de 230 muestras de suero a los diferentes laboratorios, de los que 208 (90,4%) remitieron hoja de respuesta. De ellas, 10 (4,3%) no contenían resultados valorables e informaban que las determinaciones serológicas solicitadas no se realizaban en su laboratorio, por lo que, en realidad, son 198 los centros que aportan resultados analizables y el porcentaje de participación real es del 86,1%.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VHB

La detección del antígeno de superficie del VHB fue realizada por los 198 centros (100%) que enviaron registros con resultados valorables, de los que 24 llevan a cabo dos determinaciones del HBsAg y un centro tres, por lo que, en realidad, se realizan 224 determinaciones de este marcador. De éstas, 110 (49,1%) dan un resultado positivo (de las cuales 47, el 21,0%, obtienen un positivo débil), 102 (45,5%) un resultado negativo y 11 (4,9%) un resultado indeterminado. Finalmente, tan sólo un centro no realiza la interpretación del resultado, aunque sí aporta el valor instrumental obtenido, del cual se puede inferir (4,0) que también se obtuvo un resultado positivo (por lo que así se incluirá en las tablas para simplificar su lectura). En cuanto a los métodos empleados, los resultados se resumen en la tabla 1 y figura 1.

Tabla 1. Detección del HBsAg: resultados según método^a empleado.

Método	Positivo	Positivo débil	Negativo	Indeterminado	Total	
					Número	%
MEIA	56	40	9	8	113	50,4
EIA	6	7	50	3	66	29,5
ELFA	1	-	30	-	31	13,8
IQL	-	-	11	-	11	4,9
IC	-	-	2	-	2	0,9
No consta	1	-	-	-	1	0,5
Total	64	47	102	11	224	100,0

^aELFA :enzimoinmunoensayo fluorescente; IQL:inmunoquimioluminiscencia; IC: inmunocromatografía.

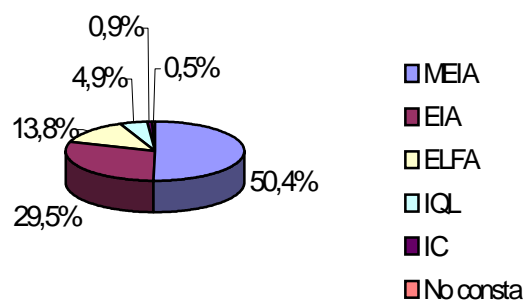


Figura 1. Resultados del HBsAg según método empleado

Cabe destacar la utilización mayoritaria de las pruebas de enzimoimmunoensayo, fundamentalmente el de micropartículas (MEIA), que es empleado en 113 ocasiones (50,4%). Llama la atención que la mayor parte de determinaciones realizadas por el método MEIA, dan un resultado positivo o positivo débil, al igual que le ocurre al laboratorio de referencia cuando emplea esta técnica, mientras que con el resto de métodos hay un claro predominio de resultados negativos, que coinciden asimismo con el resultado de referencia.

De los 24 centros que realizan dos determinaciones del HBsAg, 23 (95,8%) participantes llevan a cabo la primera prueba mediante un método MEIA de Abbott con resultado positivo (21 laboratorios) o indeterminado (2 centros). La segunda detección del HBsAg es realizada por 11 de los 23 participantes con una técnica de enzimoimmunoensayo fluorescente (ELFA) de Vidas® (bioMérieux), con resultado negativo; otros 10 centros emplean distintas técnicas (EIA, IQL, IC) obteniendo también un resultado negativo, y otros dos laboratorios obtienen resultados distintos: uno consigue un resultado indeterminado con un EIA y otro obtiene de nuevo un resultado positivo, pues emplea una técnica MEIA del equipo comercial IMX® (Abbott). Tan sólo un centro realiza dos pruebas con resultado negativo en ambos casos (Cobas-Core® Roche y Vidas® bioMérieux). Finalmente, hay un participante que hace tres determinaciones del HBsAg, dos de ellas utilizando un método MEIA de Abbott (Axsym® e IMX®), ambas con resultado positivo y una tercera usando una técnica ELFA de Vidas® con resultado negativo. En el apartado de comentarios, 16 (64%) de los 25 centros que repiten la detección del HBsAg indican que el resultado obtenido es en realidad un falso positivo e incluso algunos hacen referencia a la necesidad de confirmar el resultado con una nueva muestra o con otra técnica. A la vista de todos estos datos, podemos deducir que los laboratorios que emplearon los equipos comerciales de Abbott, fundamentalmente los automatizados Axsym® e IMX®, obtuvieron con mucha mayor frecuencia resultados falsamente positivos, con respecto a otras marcas comerciales, por lo que es importante considerar la posible repercusión diagnóstica de estos resultados.

En la tabla 2 se muestran los datos obtenidos según la marca comercial empleada. De las 224 determinaciones realizadas, sólo 5 (2,2%) no informan de cuál es el equipo comercial empleado. A pesar de la amplia variedad de equipos comerciales usados, destaca la utilización mayoritaria, como cabría esperar del análisis de métodos, del equipo Axsym® con un porcentaje del 35,3%.

Tabla 2. Detección del HBsAg: Detección según marca comercial utilizada.

Marca	Positivo	Positivo débil	Negativo	Indeter.	Total	
					Nº	%
Axsym® (Abbott)	39	29	4	7	79	35,3
Abbott sin especificar	20	16	6	2	44	19,6
Vidas® (bioMérieux)	1	-	30	-	31	13,8
Cobas® Core (Roche)	-	-	13	-	13	5,8
DiaSorin®	-	-	8	-	8	3,6
IMX® (Abbott)	4	2	2	-	8	3,6
Roche	-	-	7	-	7	3,1
Architect® (Abbott)	-	-	6	-	6	2,7
Dade-Behring	-	-	6	-	6	2,7
Elecsys® (Roche)	-	-	5	-	5	2,2
No informa	-	-	4	1	5	2,2
Access® (BioRad)	-	-	4	-	4	1,8
Vitros® (Ortho)	-	-	3	1	4	1,8
Otros	-	-	4	-	4	1,8
Total	64	47	102	11	224	100,0

Finalmente, cabe comentar que de los 224 ensayos de detección del HBsAg, fueron 127 (56,7%), los casos que informaron sobre el valor instrumental obtenido. Entre los que obtuvieron un resultado positivo, son 77 los registros que informan del valor cuantitativo, con un amplio intervalo de cifras que va desde 1,4 a 8,51. De las 50 hojas de respuesta que aportan valor cuantitativo con un resultado negativo, destaca también la amplia variabilidad de resultados con un rango que oscila entre 0,0 y 3,10, observándose que algunos valores se solapan con los interpretados como positivos.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-HBsAg

La prueba de detección de anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB fue realizada por 191 (96,5%) laboratorios de los 198 que envían hoja de respuesta con resultados analizables. Sin embargo, en realidad son 192 las determinaciones realizadas pues hay un centro que hace dos detecciones de este marcador con métodos y equipos comerciales distintos. De estos 192 ensayos, tan sólo 1(0,5%) ofrece un resultado positivo, 10 (5,2%) no interpretan los valores instrumentales obtenidos, aunque a la vista de los mismos, (todos <10UI/L), se puede decir que son negativos y 181 (94,3%) informan un resultado negativo, coincidente con el del laboratorio de referencia. Es decir, estos 181 participantes consideran que el paciente no presenta en el momento del análisis, protección contra el VHB. El centro que lleva a cabo las dos determinaciones, refiere un resultado negativo con ambas.

En cuanto a los métodos empleados, de nuevo hay que destacar la utilización preponderante de las pruebas de enzimoimmunoensayo, en primer lugar el MEIA, que es empleado en 103 ocasiones (53,7%), lo que es lógico teniendo en cuenta la comercialización de los reactivos para marcadores de hepatitis. En este caso, existe una distribución homogénea de resultados, sin que el único positivo pueda tener alguna significación estadística. Estos datos quedan reflejados en la tabla 3.

Tabla 3. Detección de anti-HBs: resultados según método empleado^a.

Método	Positivo	Negativo	No interpreta	Total	
				Número	%
MEIA	-	101	2	103	53,7
EIA	1	53	7	61	31,8
ELFA	-	16	-	16	8,3
IQL	-	9	1	10	5,2
IC	-	1	-	1	0,5
No consta	-	1	-	1	0,5
Total	1	181	10	192	100,0

^aVer abreviaturas en la tabla 1.

Con respecto a los equipos comerciales empleados, se mantiene la amplia variedad de los mismos, pero destacando, al igual que en el caso anterior, el uso mayoritario del sistema automatizado Axsym®. Como se puede observar, la distribución por marcas comerciales es muy similar a la reflejada para la detección del HBsAg.

Tabla 4. Anticuerpos anti-HBs: detección según marca comercial utilizada.

Marca	Positivo	Negativo	No Interpreta	Total	
				Número	%
Axsym® Abbott	-	74	1	75	39,1
Abbott sin especificar	-	39	3	42	21,8
Vidas® (bioMérieux)	-	16	-	16	8,3
Cobas Core® (Roche)	-	12	1	13	6,8
DiaSorin	-	8	2	10	5,2
Roche	1	4	1	6	3,1
Architect® (Abbott)	-	5	-	5	2,6
Elecsys® (Roche)	-	4	1	5	2,6
Dade-Behring	-	4	-	4	2,1
No informa	-	4	-	4	2,1
Vitros® (Ortho)	-	3	1	4	2,1
IMX® Abbott	-	3	-	3	1,6
Access® (BioRad)	-	2	-	2	1,0
Otros	-	3	-	3	1,6
Total	1	181	10	192	100,0

De los 181 laboratorios que informaron un resultado negativo, 124 (68,5%) aportaron también el valor del resultado obtenido, oscilando éste en un estrecho intervalo entre 0,0 y 2,51.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL ANTÍGENO CORE DEL VHB

Esta determinación fue realizada por 188 (94,9%) de los 198 laboratorios con hoja de respuesta válida. Hay dos laboratorios que realizan la determinación por dos métodos, por lo que se analizan 190 ensayos. De éstos, 186 (97,9%) obtienen un resultado negativo coincidente con el laboratorio de referencia, 3 (1,6%) informan un resultado positivo, y tan sólo 1 (0,5%) no interpreta el resultado. En los dos centros en que se realiza dos veces la prueba, el resultado es negativo, en ambas ocasiones. Como puede observarse en la tabla 5, se mantiene la distribución por métodos que comentábamos en los dos apartados anteriores, siendo mayoritariamente empleadas las técnicas de MEIA, con un porcentaje del 55,4% y el EIA con el 30,5% y en tercer lugar el ELFA fluorescente con el 8,4%. Con todas los métodos se consiguen resultados mayoritariamente negativos, sin que los positivos obtenidos tengan significación estadística alguna.

Tabla 5. Detección de anti-HBc totales: resultados según método.

Método	Positivo	Negativo	No Interpreta	Total	
				Número	%
MEIA	2	103	-	105	55,4
EIA	1	56	1	58	30,5
ELFA	-	16	-	16	8,4
IQL	-	9	-	9	4,7
IC	-	1	-	1	0,5
No consta	-	1	-	1	0,5
Total	3	186	1	190	100,0

^aVer abreviaturas en la tabla 1.

Con respecto a las marcas comerciales empleadas, 77 laboratorios usan el equipo Axsym® de Abbott con un porcentaje del 40,6%, 41 centros (21,6%) emplean sistemas de Abbott sin especificar el equipo y 16 participantes (8,4%) usan el equipo Vidas® (bioMérieux). Los resultados se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Detección de anti-HBc, según la marca comercial utilizada.

Marca	Positivo	Negativo	No Interpreta	Total	
				Número	%
Axsym® Abbott	-	77	-	77	40,6
Abbott sin especificar	1	40	-	41	21,6
Vidas® (bioMérieux)	-	16	-	16	8,4
Cobas Core® (Roche)	1	10	1	12	6,3
DiaSorin	-	8	-	8	4,2
Roche	-	7	-	7	3,7
Architect® (Abbott)	-	5	-	5	2,6
Elecsys® (Roche)	-	5	-	5	2,6
Dade-Behring	-	4	-	4	2,1
Vitros® (Ortho)	-	4	-	4	2,1
Access® (BioRad)	-	3	-	3	1,6
IMX® Abbott	1	2	-	3	1,6
No informa	-	3	-	3	1,6
Otros	-	2	-	2	1,0
Total	3	186	1	190	100,0

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IGM FRENTE AL ANTÍGENO DEL CORE

La prueba de detección de anticuerpos de tipo IgM frente a este antígeno fue llevada a cabo por 34 de los 198 laboratorios (17,2%) que enviaron una hoja de respuesta valorable. Todos ellos obtuvieron un resultado negativo. Como se refleja en la tabla 7, el método mayoritariamente utilizado es el MEIA, utilizado por 26 de los 34 laboratorios (76,5%) que realizan esta prueba. En cuanto a los equipos comerciales, el más utilizado es el de Axsym® de Abbott, que es empleado por 19 de los 34 centros (55,9%) que realizan esta determinación.

Tabla 7. Detección de anti-HBcAc IgM: relación entre método^a y marca comercial.

Método y marca	MEIA	EIA	ELFA	IQL	Total	
					Número	%
Axsym® Abbott	19	-	-	-	19	55,9
Abbott sin especificar	6	2	-	-	8	23,6
Cobas Core® (Roche)	-	3	-	-	3	8,8
Vidas®(bioMérieux)	-	-	2	-	2	5,9
IMX® Abbott	1	-	-	-	1	2,9
Vitros® (Ortho)	-	-	-	1	1	2,9
Total	26	5	2	2	34	100,0

^aVer abreviaturas en la tabla 1.

Finalmente, hay tres laboratorios que realizan una determinación de anticuerpos de tipo IgG frente al antígeno del core. En todos los casos, el resultado es negativo. Dos de ellos emplean una técnica de enzoinmunoanálisis sin informar marca comercial y uno usa un método de inmunoquimioluminiscencia mediante el equipo Access® de BioRad.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DEL ANTÍGENO e DEL VHB

La detección del HBeAg fue realizada por 36 laboratorios (18,2%) de los 198 que remitieron hoja de respuesta. De ellos, 23 (63,9%) obtuvieron un resultado negativo coincidente con el laboratorio de referencia, 11(30,5%) informaron un resultado positivo (cuatro de ellos informaron positivo débil), uno (2,8%) obtuvo un resultado indeterminado y otro centro no interpretó el valor cuantitativo obtenido. En cuanto a los métodos empleados, como se observa en la tabla 8, la técnica de MEIA es también la más común, utilizada por 30 de los 36 centros (83,3%) que realizaron esta determinación.

Tabla 8. Detección del HBeAg: resultados según método empleado.

Método	Positivo	Positivo débil	Negativo	Indeterminado	No interpreta	Total	
						Número	%
MEIA	5	3	20	1	1	30	83,3
EIA	1	1	2	-	-	4	11,1
ELFA	-	-	1	-	-	1	2,8
No consta	1	-	-	-	-	1	2,8
Total	7	4	23	1	1	36	100,0

Con respecto a los equipos comerciales, el equipo Axsym® de Abbott fue empleado por 22 laboratorios (61,1%). Todos los datos están reflejados en la tabla 9.

Tabla 9. Detección del HBeAg: resultados según marca comercial utilizada.

Marca	Positivo	Positivo débil	Negativo	Indeterminado	No interpreta	Total Número	Total %
Axsym® Abbott	3	2	15	1	1	22	61,1
Abbott sin especificar	3	2	5	-	-	10	27,7
Vidas® (bioMérieux)	-	-	1	-	-	1	2,8
Cobas Core® (Roche)	-	-	1	-	-	1	2,8
IMX® Abbott	-	-	1	-	-	1	2,8
No informa	1	-	-	-	-	1	2,8
Total	7	4	23	1	1	36	100,0

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL ANTÍGENO e DEL VHB

La prueba de detección de anticuerpos anti-HBe es realizada por 22 laboratorios (11,1%), todos ellos con resultado negativo, igual que el laboratorio de referencia. Como indica la tabla 10, el enzimoimmunoensayo de micropartículas (MEIA) volvió a ser el método más utilizado (lo emplean 18 centros, el 81,9%). Consecuentemente, los sistemas automáticos de Abbott, sobre todo Axsym®, son los mayoritarios.

Tabla 10. Anticuerpos anti-HBe: relación de métodos^a y marcas comerciales empleadas.

Método y marca	MEIA	EIA	ELFA	No informa	Total Número	Total %
Axsym® Abbott	13	-	-	-	13	59,2
Abbott sin especificar	4	2	-	-	6	27,3
Vidas® (bioMérieux)	-	-	1	-	1	4,5
IMX® Abbott	1	-	-	-	1	4,5
No informa	-	-	-	1	1	4,5
Total	18	2	1	1	22	100,0

^aVer abreviaturas en la tabla 1.

ANÁLISIS DE LA PRUEBA DE NEUTRALIZACIÓN DEL HBsAg

En total, fueron 19 laboratorios (9,6%) cuyas respuestas refieren resultados de la prueba de neutralización del HBsAg. Todos ellos habían obtenido resultados positivos o indeterminados en la detección del HBsAg, y en todos los casos el resultado de la neutralización fue negativo. Se comprobaba así que la detección del HBsAg era un falso positivo, como ya indicaba el laboratorio de referencia. De los métodos y marcas comerciales empleadas (tabla 11), el más frecuente fue el sistema Axsym® de Abbott.

Tabla 11. Métodos de la prueba de neutralización del HBsAg.

Método y marca	MEIA	No consta	Total Número	Total %
Axsym® Abbott	13	-	13	68,4
Abbott sin especificar	2	2	4	21,0
IMX® Abbott	1	-	1	5,3
No informa	1	-	1	5,3
Total	17	2	19	100,0

UTILIZACIÓN DE LABORATORIO DE REFERENCIA Y COMENTARIOS

Respecto a la utilización del laboratorio de referencia, de los 198 laboratorios con hoja de respuesta válidas, 165 (83,3%) dicen que no lo utilizan, 16 (8,1%) no lo indica expresamente, seis (3,0%) refieren utilizarlo, y 11 (5,6%) lo utiliza parcialmente. Además, se recibieron respuestas de 10 centros que informan que no se realizan estas determinaciones en su laboratorio.

Son 128 (64,6%) los participantes que emiten algún comentario. Entre ellos cabe destacar, los 45 centros que, de forma explícita, consideran la probabilidad de que el resultado de la prueba de detección del HBsAg sea un falso positivo, o bien se trate de una infección en fase muy inicial. Ante esta disyuntiva, la mayoría de ellos apunta la conveniencia de confirmar el resultado, bien mediante la prueba de neutralización, bien mediante la detección de otros marcadores, como la detección del DNA. Algunos de estos laboratorios, incluso indican que sería recomendable realizar otro análisis en unas semanas con el fin de demostrar una posible seroconversión. Hay 21 laboratorios que afirman con rotundidad que el resultado del HBsAg, es claramente un falso positivo, en particular todos aquéllos que llevan a cabo la prueba de neutralización.

Finalmente, cabe destacar que 26 laboratorios hacen referencia en sus comentarios a la falta de protección frente al VHB, a la vista de los resultados obtenidos en la serología, incidiendo muchos de ellos en la necesidad que presenta el paciente de una dosis vacunal de refuerzo, comentando incluso un participante que los pacientes con insuficiencia renal crónica responden peor a la administración de la vacuna.