

CONTROL DE CALIDAD DE SEROLOGÍA (S-4/02)

En el presente control, se remitió a los distintos laboratorios participantes una muestra de suero liofilizado, que había sido analizada y valorada para la detección de anticuerpos frente al parvovirus B19, virus de la rubéola y herpesvirus humano tipo 6 en un centro con experiencia en el diagnóstico serológico, y cuyos resultados fueron tomados como referencia. Los resultados aportados por dicho centro fueron los siguientes:

- **Anticuerpos IgG frente al virus de la rubéola (ELISA; Biokit-IZASA): Positivo.**
- **Anticuerpos IgM frente al virus de la rubéola (ELISA; Biokit-IZASA): Negativo**
- **Anticuerpos IgG frente al parvovirus B19 (ELISA: Biokit-IZASA, Biotrin): Positivo.**
- **Anticuerpos IgM frente al parvovirus B19 (ELISA: Biokit-IZASA, Biotrin): Negativo.**
- **Anticuerpos IgG frente al herpesvirus humano tipo 6 (ELISA: Biokit-IZASA, Panbio): Positivo.**
- **Anticuerpos IgM frente al herpesvirus humano tipo 6 (ELISA: Biokit-IZASA, Panbio): Negativo.**

La muestra de suero pertenecía a una mujer eslava de 32 años de edad, inmigrante y embarazada de dos meses, pero sin control ginecológico de su embarazo. La paciente cuidaba de un niño de ocho meses, correctamente vacunado, que sufrió un exantema diagnosticado clínicamente de eritema infeccioso, pero sin confirmación serológica. Los padres del niño comentaron con la pediastra la posibilidad de contagio a una hermana, y entonces se plantearon los posibles problemas en la cuidadora gestante, lo que determinó que se solicitara un estudio del estado serológico de la mujer frente a algunos virus productores de cuadros exantemáticos.

Se remitió a cada laboratorio participante una muestra de suero, solicitando la **detección de anticuerpos IgG frente al parvovirus B19, virus de la rubéola y herpesvirus humano tipo 6 (HVH6)**, estableciéndose prioridades para que la muestra suministrada fuera suficiente y formulándose **comentarios** y **sugerencias** sobre la actitud a tomar, así como la interpretación de los resultados obtenidos.

Se enviaron muestras a 231 laboratorios, de los cuales remitieron hoja de respuesta un total de 196 centros, lo que supone un porcentaje de participación del 84,8%. De estos 196 centros que enviaron hoja de respuesta, dos participantes no emiten resultados valorables, pues uno de ellos no realiza estas determinaciones serológicas en su laboratorio, y el otro afirma haber sufrido un accidente de laboratorio. Así pues, son en realidad 194 los participantes que envían hoja de respuesta con resultados analizables, siendo el porcentaje de participación real del 84,0%.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE IgG FRENTE AL PARVOVIRUS B19.

Un total de 109 participantes (56,2%) de los 194 que enviaron hoja de respuesta, realizan la determinación de anticuerpos IgG frente al parvovirus B19. Uno de ellos lleva a cabo dos detecciones por distinto método, por lo que en realidad se realizaron 110 determinaciones (56,7%). Como puede observarse en la figura 1, de estas 110 detecciones, 82 (74,6%) dieron un resultado positivo y dos más un resultado positivo débil, con lo que el 76,4% coincide con el laboratorio de referencia. Por el contrario, 23 (20,9%) aportaron un resultado negativo y dos (1,8%) informaron un un resultado indeterminado. Tan sólo un centro (0,9%) no interpretó el valor instrumental obtenido, que fue de 3,19 y tampoco aportó información sobre el método y marca empleadas. El centro que realizó las dos determinaciones obtuvo un resultado positivo mediante ELISA y negativo mediante Inmunofluorescencia indirecta (figura 1).

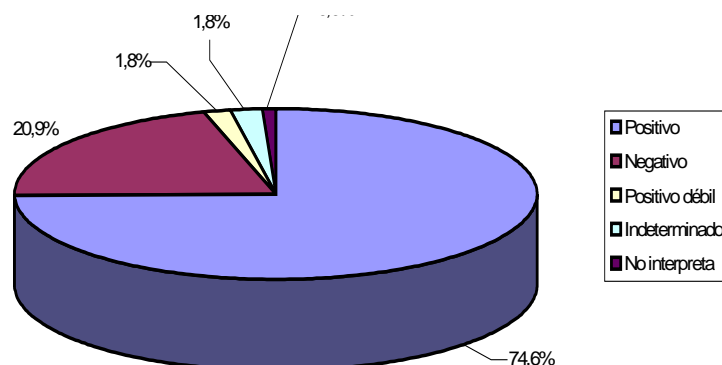


Figura 1. Distribución de resultados de la detección de anticuerpos IgG frente al parvovirus B19.

En cuanto a los métodos empleados, como se observa en la tabla 1, destaca en primer lugar la técnica de EIA que fue utilizada por un gran número de participantes, obteniéndose un porcentaje mayoritario de resultados coincidentes con el del laboratorio de referencia. En segundo lugar, se encuentra la inmunofluorescencia indirecta (IFI) que es utilizada por un 30,9% de los laboratorios, pero con la que se observa una acusada disparidad en cuanto a los resultados obtenidos, de forma que casi un 50% de los centros que emplean este método aportaron un resultado negativo. De los 63 laboratorios, que empleando una técnica de EIA obtuvieron un resultado positivo, son 38 los centros que aportan el valor cuantitativo. De los 16 participantes que obtuvieron un resultado positivo utilizando una técnica de IFI, fueron 15 los que aportaron el dato numérico, observándose un intervalo que oscila entre 1/20 y 1/256, con un valor modal de 1/64.

Tabla 1. Distribución de los resultados de anticuerpos IgG anti-parvovirus B19 según método.

Método utilizado	Positivo	Negativo	Positivo débil	Indeterminado	No interpreta	Total Nº	%
EIA	63	7	-	-	-	70	63,7
IFI	16	14	2	2	-	34	30,9
No informa	2	1	-	-	1	4	3,6
IFA	1	1	-	-	-	2	1,8
Total	82	23	2	2	1	110	100,0

Por lo que respecta a las marcas empleadas, Biotrin destaca como equipo comercial mayormente utilizado, con un porcentaje de positividad elevado que, sin embargo, contrasta con un número no despreciable de laboratorios que obtuvieron un resultado negativo. Otra marca ampliamente empleada es Biokit-IZASA, con la que todos los laboratorios informan un resultado coincidente con el del laboratorio de referencia, quien también utilizó este equipo para la caracterización. Como puede observarse en la tabla 2, un número importante de participantes (35,6%) no informa acerca del equipo comercial empleado, lo que puede explicarse por el elevado número de centros que enviaron la muestra a un laboratorio externo para realizar esta determinación.

Tabla 2. Distribución de los resultados de anticuerpos IgG anti-parvovirus B19 según equipo.

Equipo comercial	Positivo	Negativo	Positivo débil	Indeterminado	No interpreta	Total Nº	%
Biotrin	31	13	1	-	-	45	40,9
Biokit (IZASA)	15	-	-	-	-	15	13,6
Innogenetics	1	2	1	-	-	4	3,6
Novatec	1	1	-	-	-	2	1,8
Stellar	2	-	-	-	-	2	1,8
Menarini	1	-	-	-	-	1	0,9
Minilyser	1	-	-	-	-	1	0,9
Panbio	1	-	-	-	-	1	0,9
No informa	29	7	-	2	1	39	35,6
Total	82	23	2	2	1	110	100,0

Así, podemos concluir que la detección de anticuerpos de tipo IgG frente al parvovirus se realizó de forma adecuada en los laboratorios que participaron en el control, aunque muchos de ellos tuvieron que recurrir a un laboratorio externo. Se detectó una notable disparidad respecto al resultado de referencia, en especial con las técnicas de IFI.

ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgM FRENTE AL PARVOVIRUS B19

De los 194 centros que enviaron hoja de respuesta, fueron 32 (16,5%) los que llevaron a cabo la detección de anticuerpos de tipo IgM frente a este virus. De éstos, sólo tres realizaron la determinación de anticuerpos IgM y no la de IgG. Prácticamente todos obtuvieron un resultado negativo, coincidente con el del laboratorio de referencia; sólo uno informó un resultado positivo y otro centro no interpretó el valor numérico obtenido (tabla 3). Se emplearon básicamente las técnicas de EIA e IFI, como ocurría en la detección de anticuerpos IgG: 19 centros (59,4%) emplearon el EIA y ocho (25,0%) realizan la determinación mediante IFI. El único laboratorio que aporta un resultado positivo, emplea una técnica de EIA de Biotrin.

Tabla 3. Resultados de anticuerpos IgM anti-parvovirus B19 según método.

Método	Negativo	Positivo	No interpreta	Total Nº	%
EIA	18	1	-	19	59,4
IFI	7	-	1	7	21,9
No informa	4	-	1	5	15,6
IFA	1	-	-	1	3,1
Total	30	1	1	32	100,0

Tabla 4. Anticuerpos IgM anti-parvovirus B19 según equipo comercial.

Equipo comercial	Negativo	Positivo	No interpreta	Total Nº	%
No informa	11	-	1	12	37,5
Biotrin	9	1	-	10	31,3
Biokit (IZASA)	3	-	-	3	9,4
Medac(BioRad)	2	-	-	2	6,3
Otros	5	-	-	5	15,5
Total	30	1	1	32	100,0

En cuanto a los equipos comerciales utilizados, destaca de nuevo Biotrin como marca más usada que, en conjunto, es empleada por 10 centros (31,3%). También cabe destacar que de los 32 laboratorios que realizan esta determinación, 12 participantes (37,5%) no informan la marca comercial empleada, lo que probablemente corresponderá con aquellos centros que envían la muestra a un laboratorio externo para realizar esta detección.

Finalmente, cabe comentar que son seis los laboratorios que informan del valor cuantitativo obtenido, tres que realizan un EIA y uno que no informa método. Dos realizan una IFI con valores de <1/40 y 1/5.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgG FRENTE AL HERPESVIRUS TIPO 6

Esta determinación es realizada por 84 laboratorios (43,3%) de los 194 que envían hoja de respuesta analizable. Llama la atención la disparidad de resultados cuantitativos obtenidos, ya que tan sólo un 58,3% informa un resultado positivo coincidente con el del laboratorio de referencia y, paradójicamente, un 26,2% de los laboratorios que realizan esta detección aporta un resultado negativo. Todos estos datos los vemos reflejados en la figura 2.

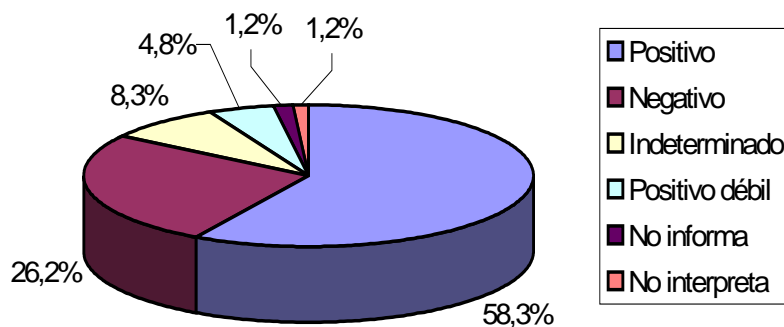


Fig.2. Distribución de los resultados de detección de anticuerpos IgG frente al HHV6.

El método más empleado en la detección de anticuerpos de tipo IgG frente al herpesvirus humano tipo 6 es la inmunofluorescencia (69,0%) que, como se observa en la tabla 5, queda dividida en tres modalidades: IFI (59,5%), IF sin especificar (7,1%) e IFA anticomplementaria (2,4%). El mayor número de resultados negativos se obtiene mediante inmunofluorescencia. Estos datos están reflejados en la tabla 5.

Tabla 5. Distribución de los resultados de anticuerpos antiHHV6 según método utilizado.

Método utilizado	Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo débil	No interpreta	Total N°	%
IFI	23	18	6	3	–	50	59,5
EIA	15	2	1	1	–	19	22,6
No informa	6	1	–	–	–	7	8,4
IF	4	1	–	–	1	6	7,1
IFA	1	–	–	–	1	2	2,4
Total	49	22	7	4	2	84	100,0

En cuanto a las marcas comerciales empleadas, existe una gran diversidad en la utilización de estas, como se observa en la tabla 6. Las más usadas fueron Biotrin y Euroimmun (Clonagen), con un porcentaje del 14,3% para cada uno. Cabe destacar, sin embargo, el amplio número de laboratorios (51,2%) que no informa acerca del equipo empleado, posiblemente porque remiten la muestra a un laboratorio de referencia y no disponen de ese dato. En cuanto a la distribución de los resultados cualitativos, la marca Euroimmun (Clonagen) obtuvo mayoritariamente resultados negativos discordantes con el laboratorio de referencia.

Tabla 6. Distribución de los resultados de anticuerpos IgG anti-HVH 6 según equipo comercial.

Equipo comercial	Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo débil	No interpreta	Total N°	%
No informa	26	9	4	2	2	43	51,2
Biotrin	8	2	–	2	–	12	14,3
Euroimmun	–	9	3	–	–	12	14,3
Panbio	5	–	–	–	–	5	6,0
Biokit	3	–	–	–	–	3	3,6
Bios	1	2	–	–	–	3	3,6
Stellar	3	–	–	–	–	3	3,6
Otros	3	–	–	–	–	3	3,6
Total	49	22	7	4	2	84	100,0

Por lo que respecta a los resultados cuantitativos, fueron 24 los laboratorios que aportaron los datos empleando una inmunofluorescencia que resultó positiva y dando un intervalo de valores que oscilaba entre 1/20 y 1/160 con un valor modal de 1/40. De los centros que emplearon la técnica de EIA y obtuvieron resultado positivo, fueron 7 los que aportaron el valor cuantitativo.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE IgM FRENTE AL HERPESVIRUS TIPO 6.

Esta determinación fue realizada por 15 (7,7%) de los 194 laboratorios que enviaron hoja de respuesta analizable. De éstos, 14 determinaron también los anticuerpos de tipo IgG. Todos aportaron un resultado negativo coincidente con el del laboratorio de referencia y fueron cinco los centros que aportaron el valor cuantitativo comprendido entre <1/10 y <1/20, siendo el valor modal este último. Por lo que respecta a los métodos, el más empleado es la IFI, en 7 ocasiones (46,7%). En cuanto a las marcas comerciales, no existe preponderancia de ninguna en particular y como en el caso anterior es considerable el número de participantes que no informan acerca de este particular (60,0%). Se puede concluir que esta técnica es poco habitual en los laboratorios diagnósticos, aunque los resultados han coincidido con el valor de referencia.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE IgG FRENTE AL VIRUS DE LA RUBÉOLA

De los 194 laboratorios que envían hojas de respuesta analizable, son 192 (99,5%) los centros que realizan la detección de anticuerpos de tipo IgG frente al virus de la rubéola. En realidad, son 193 las determinaciones a analizar, pues uno de los laboratorios realiza esta prueba por dos métodos (EIA -Dade Behring- y Látex -Becton Dickinson-) ambos con resultados positivos. De las 193 determinaciones, fueron 183 (94,8%) los centros que aportaron un resultado positivo, uno (0,5%) un resultado positivo débil y cuatro (2,1%) un resultado negativo (Figura 3). Finalmente, cinco laboratorios (2,6%) no interpretaron el resultado cuantitativo obtenido.

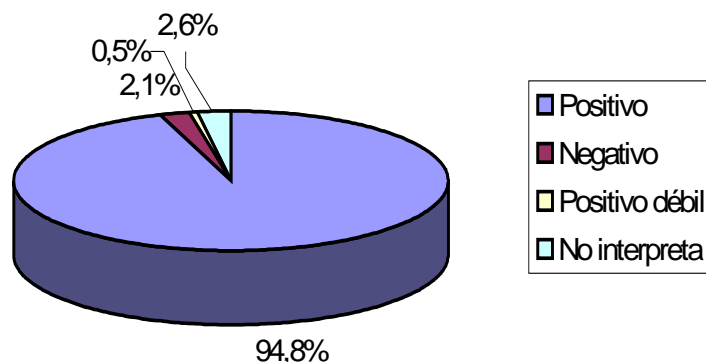


Fig.3. Distribución de resultados de la detección de anticuerpos IgG frente al virus de la rubéola

Los 192 participantes que informaron resultados de determinación de anticuerpos IgG anti-rubéola utilizaron, sobre todo, el método de enzoinmunoensayo. En total, son 171 centros (88,7%) que se reparten en tres modalidades: enzimoensayo de micropartículas (MEIA), EIA convencional y enzimoensayo fluorescentes (ELFA). En nueve centros (4,6%) utilizan el método de inmunoquimioluminiscencia (IQL). Hay 10 centros (5,2%) que usan el método de aglutinación de partículas de látex. Todos estos datos están recogidos en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados de la determinación de anticuerpos IgG anti-rubéola, según el método utilizado.

Método utilizado	Positivo	Negativo	Positivo débil	No interpreta	Total Nº	%
MEIA	73	2	–	1	76	39,4
EIA	70	1	1	3	75	38,9
ELFA ^a	20	–	–	–	20	10,4
Látex	10	–	–	–	10	5,2
IQL ^b	8	–	–	1	9	4,6
No informa	2	1	–	–	3	1,5
Total	183	4	1	5	193	100,0

^aELFA: enzoinmunoensayo fluorescente; ^bIQL: inmunoquimioluminiscencia

Los cuatro resultados negativos discrepantes con el laboratorio de referencia se obtienen por distintos métodos, por lo que no existe una asociación significativa con ninguno de ellos en particular. En cuanto a los equipos comerciales empleados, destaca la marca Abbott con un 46,1%, que aparece referenciada en la tabla 8 como Axsym Abbott (24,9%), Abbott sin especificar (20,2%) e IMX Abbott (1,0%). En segundo lugar, destaca el equipo de Vidas (bioMerioux) con un 10,9% y los equipos de DiaSorin y Cobas Roche (7,3% cada uno). En el apartado de “otros” se engloban, sin relevancia numérica, distintas marcas comerciales que fueron empleadas por algunos laboratorios.

Tabla 8. Distribución de los resultados de anticuerpos IgG anti-rubéola según equipo comercial.

Equipo comercial	Positivo	Negativo	Positivo		Total	
			débil	No interpreta	Nº	%
AxSYM Abbott	46	2	-	-	48	24,9
Abbott sin especificar	37	-	-	2	39	20,2
Vidas (bioMérieux)	21	-	-	-	21	10,9
DiaSorin	13	-	-	1	14	7,3
Cobas Roche	13	-	1	-	14	7,3
Dade-Behring	10	-	-	-	10	5,2
No informa	9	1	-	-	10	5,2
Biokit (IZASA)	6	-	-	-	6	3,1
Access (BioRad)	5	-	-	-	5	2,6
Becton-Dickinson	5	-	-	-	5	2,6
Roche	2	-	-	1	3	1,6
Wampole	2	1	-	-	3	1,6
IMX Abbott	2	-	-	-	2	1,0
bioMérieux	2	-	-	-	2	1,0
Mercia	2	-	-	-	2	1,0
Otros	8	-	-	1	9	4,5
Total	183	4	1	5	193	100,0

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE IgM FRENTE AL VIRUS DE LA RUBÉOLA.

La determinación de anticuerpos de tipo IgM frente al virus de la rubéola es llevada a cabo por 54 participantes (27,8%) de los 194 que remitieron resultados valorables. Todos ellos obtuvieron un resultado negativo, de acuerdo con lo esperado según el laboratorio de referencia. De estos 54, 53 centros también realizaron la detección de anticuerpos IgG. El resultado cuantitativo fue informado por 18 laboratorios (33,3%). Al igual que ocurría con la determinación de anticuerpos de tipo IgG, el método más ampliamente empleado es el ensayo inmunoenzimático con las variantes de EIA sin especificar (40,7%), MEIA (27,8%) y ELFA (16,6%). Como se puede observar en la tabla 9, hay un porcentaje elevado (11,1%) de centros que no informan el método utilizado.

Tabla 9. Distribución de los resultados de anticuerpos IgM anti-rubéola según método utilizado.

Método utilizado	Negativo	Total	
		Nº	%
EIA	22	22	40,7
MEIA	15	15	27,8
ELFA ^a	9	9	16,6
No informa	6	6	11,1
EIA de captura	1	1	1,9
IQL ^b	1	1	1,9
Total	54	54	100,0

^aELFA: ensayo inmunoenzimático fluorescente.

^bIQL: inmunoluminiscencia.

Por lo que respecta a las marcas comerciales empleadas, y como cabría esperar a la vista de los métodos más utilizados, los equipos de Abbott y de Vidas (bioMérieux) son los mayoritariamente empleados con unos porcentajes del 33,3% y 16,6% respectivamente. Cabe destacar de nuevo el considerable número de laboratorios (18,5%) que no informan de la marca comercial empleada y que podría corresponderse con aquellos participantes que enviaron la muestra a un laboratorio externo para la determinación de anticuerpos IgM.

Tabla 10. Equipos comerciales utilizados en la detección de anticuerpos IgM anti-rubéola.

Equipo comercial	Total	
	Nº	%
AxSYM Abbott	12	22,2
Vidas (bioMérieux)	9	16,6
DiaSorin	7	12,9
Abbott sin especificar	6	11,1
Cobas Roche	4	7,3
Otros	6	11,1
No informa	10	18,5
Total	54	100,0

Sólo un centro que realiza una detección de anticuerpos totales (IgG+IgM) con resultado positivo mediante una técnica de aglutinación con partículas de látex de Becton-Dickinson.

UTILIZACIÓN DE UN LABORATORIO EXTERNO

De los 194 participantes que envían hoja de respuesta con resultados valorables, 100 centros (51,5%) confirman que no utilizaron un laboratorio externo, 24 (12,4%) no contestaron este dato y 70 (36,1%) afirmaron que sí lo emplearon, de los cuales 55 (28,4%) lo hicieron parcialmente. Este porcentaje tan elevado de centros que emplean parcialmente un laboratorio externo de referencia se corresponde con el elevado número de participantes que en sus comentarios especifican que en sus laboratorios no se realiza serología frente al parvovirus B19 ni frente al HVH6, así como el hecho de que en muchas pruebas no se informe de la marca comercial empleada. A la vista de estos datos, se puede afirmar desde el Control de Calidad que un elevado porcentaje de los participantes en este control no realizan las determinaciones solicitadas (detección de IgG frente al parvovirus B19 y HVH6, y de IgM antirubéola), lo que parece lógico dada la demanda real de estas pruebas en la práctica clínica.

COMENTARIOS DE LOS PARTICIPANTES

De los 194 centros que envían hoja de respuesta analizable, son 111 (57,2%) los que realizan algún tipo de comentario. Entre ellos, cabe destacar los 46 participantes que comentan que no se realizan en su laboratorio pruebas frente al parvovirus B19 y herpesvirus tipo 6, lo que avala el comentario anterior.

Por otra parte, hay 43 participantes que comentan que la paciente está inmunizada frente al virus de la rubéola, 13 frente al parvovirus B19 y siete frente al HVH6. Sin embargo hay algún participante que aconseja el seguimiento de la embarazada por riesgo de transmisión al feto del parvovirus B19, y otro participante apoya la idea de que este virus es la causa probable del eritema infeccioso del niño. Finalmente, hay siete laboratorios que sugieren que se debería solicitar una nueva muestra en 21 días para valorar una posible seroconversión frente al parvovirus B19, lógicamente entre los laboratorios que obtienen un resultado negativo en la determinación de anticuerpos específicos.

Como último dato, dos de los centros participantes realizaron también la determinación de anticuerpos IgG e IgM frente al citomegalovirus con resultado positivo y negativo respectivamente. Un tercer laboratorio realizó la determinación de anticuerpos IgG e IgM frente a *Toxoplasma* con resultado indeterminado y negativo.