

CONTROL DE CALIDAD DE SEROLOGÍA (S-1/04)

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).
- **Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB (anti-HBs) mediante MEIA:** Positivo (AxSYM® Abbott).
- **Anticuerpos totales frente al antígeno del core (anti-HBc) mediante MEIA:** Negativo (AxSYM® Abbott).
- **Anticuerpos de tipo IgM frente al antígeno del core (anti-HBc IgM) mediante MEIA:** Negativo (AxSYM® Abbott).
- **Antígeno “e” del VHB (HBeAg) mediante MEIA:** Negativo (AxSYM® Abbott).
- **Anticuerpos frente al antígeno “e” (anti-HBe) del VHB:** Negativo (AxSYM® Abbott).
- **Neutralización del antígeno de superficie del VHB mediante MEIA:** Positivo (AxSYM® Abbott).
- **Cuantificación DNA del VHB mediante PCR:** Positivo (Cobas-Core® Roche).

La muestra de suero pertenecía a un varón de 26 años de edad, sanitario de profesión, sin antecedentes clínicos de interés, que acudió a la consulta de hepatología por una discreta hipertransaminemia, que había sido detectada de forma casual en un análisis sistemático practicado por la empresa hacía una semana. El paciente recordaba haber sido revacunado contra el VHB hacía seis meses y admitió haber mantenido relaciones sexuales de alto riesgo durante su reciente periodo vacacional en Tailandia; sin embargo, no fue vacunado frente al virus de la hepatitis A (VHA) antes de emprender el viaje.

Se solicitó a los participantes **la determinación de los marcadores serológicos de la hepatitis B que considerasen adecuados**, estableciéndose prioridades para que la muestra suministrada fuera suficiente, así como la **interpretación** de los resultados obtenidos, **comentarios** y **sugerencias** sobre la actitud a tomar.

Se enviaron un total de 236 muestras de suero a los diferentes laboratorios, de los que 204 (86,4%) remitieron hoja de respuesta. De ellas, 9 (4,4%) no contenían resultados valorables e informaban que las determinaciones serológicas solicitadas no se realizaban en su laboratorio, por lo que en realidad fueron 195 los centros que aportaron resultados analizables, siendo el porcentaje de participación real del 82,6%.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VHB (HBsAg)

La detección del antígeno de superficie del VHB fue realizada por 176 centros (90,3%) de los 195 que enviaron registros con resultados valorables. De esos 176 laboratorios, ocho participantes llevaron a cabo la prueba por dos técnicas, por lo que en realidad se analizaron 184 determinaciones del HBsAg. De éstas, 163 (88,6%) dieron un resultado positivo, coincidente con el laboratorio de referencia, 14 (7,6%) un resultado negativo y seis (3,3%) un resultado indeterminado. Finalmente, un centro aportó una interpretación no legible. Estos datos quedan reflejados en la figura 1.

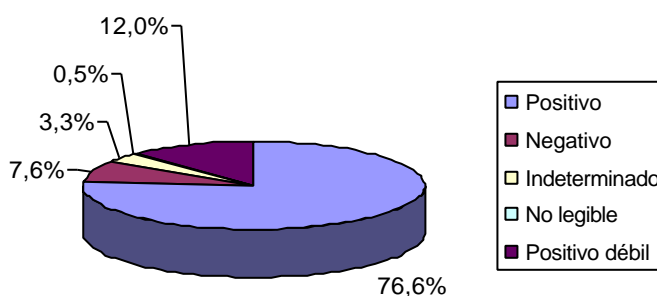


Figura 1. Resultados de la detección del HBsAg.

En cuanto a los métodos empleados, cabe destacar la utilización mayoritaria de las pruebas de enzimoimmunoensayo (EIA), fundamentalmente el de micropartículas (MEIA), que es empleado en 76 ocasiones (41,3%), seguido del EIA sin especificar, utilizado 48 veces (26,1%). Llama la atención que el 43,8% de las determinaciones realizadas por una técnica de inmunoluminiscencia (IQL) dieron un resultado negativo discrepante. Todos estos datos los vemos resumidos en la tabla 1. De los ocho participantes que realizaron dos determinaciones del HBsAg, seis centros obtuvieron en ambas detecciones resultados positivos, coincidentes con el laboratorio de referencia. Tan sólo dos de estos participantes obtuvieron un resultado positivo y otro negativo discordante, aunque uno de ellos luego realizó una prueba de neutralización que confirmó la positividad del antígeno de superficie.

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

Método ^a	Positivo	Positivo débil	Negativo	Indeterm.	Ilegible	Total	
						Número	%
MEIA	68	6	1	1	–	76	41,3
EIA	33	5	6	3	1	48	26,1
ECLIA	11	6	–	2	–	19	10,3
ELFA	16	2	–	–	–	18	9,8
IQL	7	2	7	–	–	16	8,7
ICMA	2	–	–	–	–	2	1,1
No consta	4	1	–	–	–	5	2,7
Total	141	22	14	6	1	184	100,0

^aAbreviaturas: ECLIA: enziminmunoensayo electroquimioluminiscente; ELFA: enzimoimunoensayo fluorescente; ICMA: inmunocromatografía de membrana; resto de abreviaturas definidas en el texto.

En la tabla 2, se muestran los datos obtenidos según la marca comercial empleada. De las 184 determinaciones realizadas, sólo en 7 ocasiones (3,8%) no se aporta información al respecto. A pesar de la amplia variedad de equipos comerciales usados, destaca la utilización mayoritaria, como cabría esperar del análisis de métodos, de los sistemas de Abbott (sin especificar y Axsym®), seguidos por Vidas® (bioMérieux).

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

Marca	Positivo	Positivo débil	Negativo	Indeterm.	Ilegible	Total	
						Número	%
Abbott sin especificar	41	4	2	1	1	49	26,6
Axsym® Abbott	36	3	1	1	–	41	22,3
Vidas® (bioMérieux)	14	2	–	–	–	16	8,7
Roche sin especificar	10	2	1	–	–	13	7,1
Cobas-Core® (Roche)	8	2	–	–	–	10	5,4
Architect® (Abbott)	5	2	–	1	–	8	4,3
DiaSorin	4	3	–	2	–	8	4,3
Vitros (Ortho)	6	1	–	–	–	7	3,8
IMX® Abbott	5	–	–	–	–	5	2,7
Access® (BioRad)	–	–	4	–	–	4	2,2
Bayer-Chiron	–	–	4	–	–	4	2,2
Otros	6	2	2	1	–	11	6,0
No informa	6	1	–	–	–	7	3,8
Total	141	22	14	6	1	184	100,0

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS anti-HBs

La prueba de detección de anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB fue realizada por 182 participantes (93,3%) de los 195 que enviaron hoja de respuesta analizable. De estos, 149 (81,9%) dieron un resultado positivo, coincidente con el laboratorio de referencia; tan sólo dos (1,1%) ofrecieron un resultado negativo, un centro (0,5%) aportó un resultado ilegible y 30 laboratorios (16,5%) no interpretaron los valores instrumentales obtenidos, aunque a la vista de los mismos, (todos >10 UI/L), se puede deducir que eran también positivos y por tanto concordantes con el laboratorio de referencia. En cuanto a los métodos, de nuevo hay que destacar la utilización preponderante de las pruebas de EIA, especialmente de micropartículas (MEIA), que es empleado en 75 ocasiones (41,2%), seguido del EIA sin especificar, utilizado 53 veces (29,1%). Los resultados negativos deben ser considerados como anomalías asociadas al procesamiento, no al método empleado (tabla 3).

Tabla 3. Detección de Ac anti-HBsAg: Resultados según método empleado.

Método ^a	Positivo	No interpreta	Negativo	Ilegible	Total	
					Número	%
MEIA	57	16	1	1	75	41,2
EIA	43	9	1	–	53	29,1
ECLIA	18	3	–	–	21	11,5
ELFA	12	1	–	–	13	7,1
IQL	9	1	–	–	10	5,5
No consta	8	–	–	–	8	4,4
ICMA	2	–	–	–	2	1,1
Total	149	30	2	1	182	100,0

^aAbreviaturas: ver texto y tablas anteriores.

Con respecto a los equipos comerciales empleados, se mantiene la amplia variedad de éstos pero destacando, al igual que en el caso anterior, el uso mayoritario de los sistemas de Abbott, (Axsym®). Como se puede observar, la distribución por marcas comerciales es muy similar a la reflejada para la detección del HBsAg (tabla 4).

Tabla 4. Detección de anticuerpos anti-HBs: detección según marca comercial utilizada.

Marca	Positivo	No interpreta	Negativo	Ilegible	Total	
					Número	%
Abbott sin especificar	40	11	1	–	52	28,6
Axsym® Abbott	32	8	1	–	41	22,5
Roche	10	3	–	–	13	7,1
Vidas® (bioMérieux)	11	1	–	–	12	6,6
DiaSorin	10	1	–	–	11	6,0
Cobas® Core (Roche)	7	2	–	–	9	4,9
Architect® (Abbott)	8	–	–	–	8	4,4
Vitros® (Ortho)	7	–	–	–	7	3,8
Dade-Behring	4	–	–	–	4	2,2
Elecsys (Roche)	3	1	–	–	4	2,2
Otros	9	1	–	1	11	6,0
No informa	8	2	–	–	10	5,5
Total	149	30	2	1	182	100,0

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL ANTÍGENO CORE DEL VHB (anti-HBc)

Esta determinación es realizada por 168 (85,1%) de los 195 laboratorios que remiten hoja de respuesta analizable. De éstos, 166 (98,8%) obtuvieron un resultado negativo coincidente con el laboratorio de referencia, uno informó un resultado indeterminado, empleando una técnica MEIA (Axsym® de Abbott, aunque con un valor instrumental similar al de otros centros que los interpretaron como negativos) y finalmente un laboratorio aportó un informe que resultaba ilegible y así lo hicimos constar, por lo que se pide desde el Control de Calidad a aquellos laboratorios que envíen los resultados por correo normal que consignen los datos con la mayor claridad posible. En cuanto a los métodos empleados, se mantiene en general la distribución que comentábamos en los apartados anteriores, siendo mayoritariamente empleadas las técnicas de MEIA con un porcentaje del 70,0% y el EIA sin especificar con el 45,0%. Con respecto a las marcas comerciales empleadas, continua existiendo una preponderancia de los sistemas automatizados de Abbott, con un porcentaje global del 56,5%. El conjunto de datos está reflejado en la tabla 5.

Tabla 5. Detección de HBcAc (totales): relación método y marca comercial empleada.

Método ^a /Marca	MEIA	EIA	ECLIA	ELFA	No consta	ICMA	Total	
							Número	%
Abbott sin especificar	28	16	2	–	–	2	48	28,5
Axsym® Abbott	38	–	–	–	–	–	38	22,6
Vidas® (bioMérieux)	–	–	–	13	–	–	13	7,7
Roche	–	5	7	1	–	–	13	7,7
Architect® (Abbott)	–	1	8	–	–	–	9	5,4
DiaSorin	–	7	1	–	–	–	8	4,8
Vitros® (Ortho)	–	3	4	–	–	–	7	4,2
Cobas-Core® (Roche)	–	6	–	–	–	–	6	3,6
IMX® Abbott	4	–	–	–	–	–	4	2,4
Bayer-Chiron	–	–	3	–	–	–	3	1,8
Elecsys® (Roche)	–	–	3	–	–	–	3	1,8
Otros	–	4	3	–	–	–	7	2,9
No informa marca	–	3	1	–	5	–	9	5,4
Total	70	45	32	14	5	2	168	100,0

^aVer abreviaturas en tablas anteriores.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL ANTÍGENO DEL CORE DE TIPO IgM (anti-HBc IgM)

La prueba de detección de anticuerpos de tipo IgM frente al antígeno del core, es llevada a cabo por 100 (51,3%) de los 195 laboratorios que emiten hoja de respuesta valorable. Todos ellos obtuvieron un resultado negativo coincidente con el laboratorio de referencia. El método mayoritariamente utilizado es el MEIA, empleado por 45 (45,0%) de los 100 laboratorios que realizan esta prueba. En cuanto a los equipos comerciales, como cabría esperar del análisis de métodos, destacan los sistemas de Abbott, en especial Axsym®, que fue utilizado por 20 (20,0%) de los 100 centros que realizan esta determinación. El resto de datos quedan reflejados en la tabla 6. Un laboratorio dice realizar esta determinación, pero luego no aporta resultado cuantitativo ni interpretación, por lo que no se ha considerado al hacer el análisis.

Tabla 6. Detección de HBcAc IgM: relación método y marca comercial empleada.

Método ^a /Marca	MEIA	EIA	ECLIA	ELFA	ICMA	No consta	Total	
							Número	%
Abbott sin especificar	22	9	–	–	1	1	33	33,0
Axsym® Abbott	20	–	–	–	–	–	20	20,0
Cobas-Core® (Roche)	–	7	–	–	–	–	7	7,0
Roche	–	3	3	–	–	–	6	6,0
Vidas® (bioMérieux)	–	–	–	5	–	–	5	5,0
DiaSorin	–	3	2	–	–	–	5	5,0
Vitros® (Ortho)	–	2	3	–	–	–	5	5,0
Architect® (Abbott)	–	–	3	–	–	–	3	3,0
Otros	2	1	3	–	–	–	6	6,0
No informa marca	1	4	1	–	–	4	10	10,0
Total	45	29	15	5	1	5	100	100,0

^aVer abreviaturas en tablas anteriores.

Finalmente hay un participante que realiza una determinación de anticuerpos de tipo IgG frente al antígeno del core, para lo cual empleó una técnica de EA de Cobas-Core® (Roche), obteniendo un resultado negativo.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DEL ANTÍGENO “e” DEL VHB (HBeAg)

La detección del antígeno “e” del VHB es realizada por 54 laboratorios (27,7%) de los 195 que remitieron hoja de respuesta (tabla 7). Todos ellos obtuvieron un resultado negativo coincidente con el laboratorio de referencia excepto un centro que aportó un resultado positivo discrepante. En cuanto a los métodos empleados, como se observa en la tabla 7, en primer lugar destaca la técnica de MEIA, utilizada por 27 (50,0%) de los 54 centros que realizaron esta determinación, seguida del EIA sin especificar (24,1%). Con respecto a las marcas comerciales, destaca de acuerdo con lo visto para los métodos, en primer lugar el equipo Axsym® de Abbott, que es empleado por 19 laboratorios (35,1%) y en segundo lugar los sistemas de Abbott sin especificar equipo (25,9%). El único resultado discrepante (positivo) se obtiene con un método de IQL de Vitros® (Ortho).

Tabla 7. Detección del HBeAg: Relación método y marca comercial empleados.

Método ^a /Marca	MEIA	EIA	ECLIA	ELFA	ICMA	IC	No consta	Total	
								Número	%
Axsym® Abbott	19	–	–	–	–	–	–	19	35,1
Abbott sin especificar	7	6	–	–	1	–	–	14	25,9
Roche	–	5	2	–	–	–	–	7	12,9
No informa	–	1	–	–	–	–	4	5	9,2
Architect® (Abbott)	–	1	2	–	–	–	–	3	5,6
Vidas® (bioMérieux)	–	–	–	2	–	–	–	2	3,7
Otros	1	–	2	–	–	1	–	4	7,4
Total	27	13	6	2	1	1	4	54	100,0

^aVer abreviaturas en tablas anteriores.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL ANTÍGENO “e” DEL VHB (anti-HBe)

La prueba de detección de anticuerpos frente al antígeno “e” del VHB fue realizada por 32 laboratorios (16,4%) de los 195 que enviaron hoja de respuesta válida. Todos ellos obtuvieron un resultado negativo, coincidente con el laboratorio de referencia (tabla 8). De nuevo, el MEIA es el método más utilizado (17 centros, el 53,1%) y consecuentemente, son los sistemas automatizados de Abbott, sobre todo Axsym®, los equipos más.

Tabla 8. Detección de anti-HBe: relación método y marca comercial empleada.

Método ^a /Marca	MEIA	EIA	ECLIA	ELFA	ICMA	No consta	Total	
							Número	%
Axsym® (Abbott)	11	–	–	–	–	–	11	34,3
Abbott sin especificar	5	4	–	–	1	–	10	31,3
Roche	–	1	2	–	–	–	3	9,4
Architect® (Abbott)	–	1	1	–	–	–	2	6,3
Otros	1	–	–	1	–	–	2	6,3
No informa	–	1	–	–	–	3	4	12,5
Total	17	7	3	1	1	3	32	100,0

^aVer abreviaturas en tablas anteriores.

ANÁLISIS DE LA PRUEBA DE NEUTRALIZACIÓN DEL HBsAg

La neutralización del antígeno de superficie del VHB fue realizada por 21 laboratorios (10,8%) de los 195 que remitieron respuesta válida. Todos los centros, obtuvieron resultados positivos, con la excepción de un resultado indeterminado y otro negativo (tabla 9). En cuanto a métodos y marcas comerciales, destaca el MEIA (AxSYM® Abbott). El resultado negativo se obtuvo con Architect® de Abbott. No se informó de la marca empleada por el participante que obtuvo un resultado indeterminado.

Tabla 9. Neutralización del HBsAg según método usado.

Método ^a	Positivo	Negativo	Indeterm.	Total	
				Número	%
MEIA	8	–	–	8	38,1
ELFA	3	–	–	3	14,3
EIA	2	–	–	2	9,5
ECLIA	–	1	–	1	4,8
No consta	6	–	1	7	33,3
Total	19	1	1	21	100,0

^aVer abreviaturas en tablas anteriores.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE DNA del VHB

De los 195 centros que remitieron hojas de respuesta valorables, fueron 18 participantes (9,2%) los que realizaron una detección de DNA viral. Cinco de ellos llevaron a cabo una detección cualitativa mediante PCR o amplificación de señal, obteniendo cuatro resultados positivos, mediante los equipos de Amplicor®-Roche y Versant®-Bayer, coincidentes con el laboratorio de referencia, y uno negativo, mediante un equipo de DiaSorin. Ocho laboratorios realizaron una determinación de carga viral mediante PCR (Roche) que fue positiva en siete ocasiones y en la restante no se realizó la interpretación del valor obtenido. Interesantemente, de los cinco centros que realizaron la detección de DNA viral mediante hibridación, cuatro resultaron negativos y sólo uno positivo, empleando equipos de Digene y en otros casos sin aportar información al respecto.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHA

De los 195 centros que enviaron hoja de respuesta valorable, fueron 105 (53,8%) los laboratorios que llevaron a cabo una detección de anticuerpos frente al VHA. De estos, 55 centros (52,4%) indican específicamente que llevaron a cabo la detección de anticuerpos de tipo IgM, obteniendo todos un resultado negativo. Emplearon para ello diversas técnicas de EIA, con predominio, como en otras ocasiones, de los sistemas de Abbott y Roche. Nueve centros realizaron una detección de anticuerpos de IgG, obteniendo todos ellos un resultado positivo y empleando métodos y marcas similares a los comentados anteriormente. Los centros restantes, no indicaron específicamente el tipo de anticuerpos, por lo que se supone que detectaron anticuerpos totales; sin embargo, llama la atención la discrepancia de resultados, pues 11 son positivos y 39 negativos, con una distribución heterogénea entre los métodos y marcas comerciales empleados que no permite obtener conclusiones significativas.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

La prueba de cribado de detección de anticuerpos frente al VHC, fue realizada por 34 centros (17,4%) de los 195 que enviaron hoja de respuesta con resultados valorables. Todos ellos obtuvieron un resultado negativo coincidente con el laboratorio de referencia. En la tabla 10 queda reflejada la relación de métodos y marcas empleados en esta determinación, observándose, en general, un predominio de los sistemas de Abbott con un porcentaje del 52,9%.

Tabla 10. Detección de anticuerpos anti-VHC: relación entre método y marca comercial empleada.

Método ^a /Marca	MEIA	EIA	ECLIA	IQL	No consta	Total	
						Número	%
Abbott sin especificar	7	2	1	–	–	10	29,4
AxSYM® Abbott	5	–	–	–	–	5	14,7
Vitros® (Ortho)	–	2	–	1	1	4	11,8
Cobas-Core® (Roche)	–	2	–	–	–	2	5,9
Roche	–	2	–	–	–	2	5,9
Architect® (Abbott)	–	–	2	–	–	2	5,9
Otras marcas	1	2	–	2	–	5	14,7
No informa marca	–	3	–	–	1	4	11,8
Total	13	13	3	3	2	34	100,0

^aVer abreviaturas en tablas anteriores.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

La prueba de detección de anticuerpos frente al VIH tipos 1 y 2 fue realizada por seis laboratorios (3,1%) de los 195 que remitieron hoja de respuesta. Todos ellos, obtuvieron un resultado negativo, empleando diversos métodos de EIA de las marcas comerciales de Abbott y bioMérieux.

USO DE LABORATORIO EXTERNO Y CAPACITACIÓN TÉCNICA

Por lo que se refiere a la utilización del laboratorio externo, de los 195 participantes que enviaron hoja de respuesta con resultados válidos, 168 (86,2%) señalaron que no lo utilizaban, cinco centros (2,6%) afirmaron requerirlo y 17 centros (8,7%) sólo parcialmente. Fueron cinco los laboratorios (2,6%) que no aportaron información alguna sobre este dato, y aunque no es un porcentaje muy elevado, desde el Control de Calidad se sigue insistiendo en que se consignen todos aquellos datos que son requeridos en las hojas de respuesta para hacer un análisis lo más ajustado posible a la realidad. En general, se puede concluir que la mayor parte de los laboratorios participantes son capaces de realizar las pruebas fundamentales para este control (detección del HBsAg, anti-HB, anti-HbcAc, etc.). En este sentido, podemos decir que sólo un centro de los 195 que remitieron hoja de respuesta valorable, afirmó en sus comentarios que no realizaban en su laboratorio serología del VHB, aportando los resultados obtenidos para el VHA.

COMENTARIOS

En total fueron 130 (66,7%) los laboratorios participantes que realizaron algún tipo de comentario sobre los resultados serológicos hallados.

Cabe destacar los centros que, de forma explícita y a la vista de la historia remitida y los resultados obtenidos, consideran que el paciente presenta una infección o hepatitis aguda por una variante de escape del VHB (13 centros) o por un serotipo distinto, VHB-2 (cinco centros). La mayor parte de los participantes que realizan comentarios en este sentido, 47 centros, se mantienen más cautos y apuntan en sus comentarios la posibilidad de que el paciente pudiera presentar una infección por una variante de escape del VHB, aunque 25 de estos participantes también contemplan la posibilidad de que se trate de una falsa positividad en la detección del HBsAg, para lo cual habría que confirmar este resultado, y dos de ellos, además, añaden que podría tratarse de una infección en fase precoz. Finalmente, son nueve los centros que se debaten entre una posible infección por una variante de escape del VHB o por un serotipo distinto (VHB-2).

También cabe reseñar los 11 centros que indican la necesidad de confirmar el resultado del HBsAg mediante una prueba de neutralización, con el fin de poder descartar un falso positivo, y en este sentido dos centros así lo afirman. Además, cinco laboratorios comentan que se trata de una infección por el VHB en una paciente con vacunación incompleta, y dos que sería necesario descartar una infección por el VHB en el periodo de ventana. Por todo ello, y a la vista de los resultados y comentarios obtenidos del análisis, se puede decir que, a pesar de que la mayor parte de los participantes demostraron con datos objetivos su capacitación técnica para llevar a cabo este tipo de determinaciones, algunos de ellos no fueron capaces, a partir de los datos obtenidos, de llevar a cabo una interpretación o diagnóstico correcto del estado serológico del paciente.