

CONTROL DE CALIDAD DE SEROLOGÍA (S-3/04)

En el presente control se remitió a los distintos laboratorios participantes una muestra de suero liofilizado que había sido analizado y valorado para la determinación de anticuerpos frente a *Toxoplasma gondii* por un centro de referencia con experiencia en el diagnóstico serológico, y cuyos resultados fueron los siguientes:

- **Anticuerpos de tipo IgG frente a *T. gondii* mediante IQL: Positivo** (Access® Izasa).
- **Anticuerpos de tipo IgM frente a *T. gondii* mediante IQL: Positivo** (Access® Izasa).
- **Anticuerpos de tipo IgA frente a *T. gondii* mediante EIA: Positivo** (Platelia® BioRad).
- **Índice de avidéz de anticuerpos IgG frente a *T. gondii* mediante EIA: Alta (90%)** (Platelia® BioRad).

La muestra de suero pertenecía a una mujer de 33 años de edad, sin antecedentes clínicos de interés, que acudió a su ginecólogo para confirmar la viabilidad de la gestación tras obtener un resultado positivo en la prueba de embarazo. En el momento de la exploración la paciente no presentaba ningún síntoma clínico y, en la anamnesis, la paciente tan sólo relató que había sufrido hacía seis meses un cuadro de astenia, fiebre y adenopatías cervicales que cedió en unos días que su médico catalogó como una viriasis sin importancia. Ante la confirmación de la gestación mediante ecografía (4 semanas), se decidió incidir especialmente en la detección de anticuerpos frente a *Toxoplasma*, para descartar una primoinfección, puesto que, como ya se confirmó en el control serológico de un embarazo anterior, la paciente estaba correctamente vacunada frente a la rubéola y la hepatitis B, y era seronegativa para el VIH.

Se solicitó a los laboratorios participantes que realizaran la detección de anticuerpos frente a *T. gondii*, así como que formularan sugerencias, comentarios e interpretación de los resultados obtenidos. El resto de parámetros habituales en el control de las gestantes no era motivo del presente control y no debían ser evaluados. Se enviaron un total de 240 muestras de suero a los diferentes laboratorios participantes, de los que 197 (82,1%) remitieron hoja de respuesta. Tres de ellos informaron que no se realizaban estas determinaciones en su laboratorio, por lo que en realidad, fueron 194 los centros que aportaron resultados analizables, siendo la participación real del 80,8%.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE A *Toxoplasma gondii*

Prueba de detección de anticuerpos de tipo IgG.

Esta prueba fue llevada a cabo por los 194 laboratorios (100%) que remitieron hoja de respuesta con resultados analizables. Además, cuatro de ellos realizaron la prueba por duplicado, por lo que en realidad se realizaron 198 determinaciones. De estas, 188 (94,9%) informaron un resultado positivo coincidente con el laboratorio de referencia y diez centros (5,1%) no interpretaron el valor numérico aportado, aunque a la vista de sus resultados deberían ser considerados positivos. Los cuatro centros que realizaron la determinación por duplicado, informaron un resultado positivo con ambas técnicas.

Por lo que respecta a los métodos empleados y como se puede observar en la tabla 1, las técnicas de enzimoimmunoanálisis de micropartículas (MEIA) y convencional (EIA), fueron las empleadas mayoritariamente, con porcentajes del 33,8% y 31,8%, respectivamente. Le siguen en frecuencia, el enzimoimmunoensayo fluorescente [ELFA (18,7%)] y la inmunoquimioluminiscencia [IQL (10,1%)]. No se puede analizar en este caso, el porcentaje de resultados discrepantes con el centro de referencia según la técnica empleada, puesto que, mayoritariamente, se aportó un resultado positivo coincidente. Finalmente, resta comentar que tan sólo tres centros (1,5%) no informaron del método empleado.

Tabla 1. Detección de anticuerpos IgG anti-*T. gondii* según el método empleado.

Método ^a	Positivo	No interpreta	Total	
			Número	%
MEIA	63	4	67	33,8
EIA	61	2	63	31,8
ELFA	35	2	37	18,7
IQL	19	1	20	10,1
ECLIA	6	–	6	3,0
No informa	2	1	3	1,5
Inmunofluorescencia	2	–	2	1,0
Total	188	10	198	100,0

^aAbreviaturas. MEIA: enzimoimmunoensayo de micropartículas; EIA: enzimoimmunoensayo; ELFA: enzimoimmunoensayo fluorescente. IQL: inmunoquimioluminiscencia; ECLIA: enzimoimmunoensayo electroquimioluminiscente.

En cuanto a las marcas comerciales empleadas, existe gran diversidad, aunque puede apreciarse un predominio de los sistemas automatizados de Abbott, Vidas® (bioMérieux) y DiaSorin, con porcentajes del 20,2%, 18,2% y 12,6%, respectivamente. Tan sólo en un 3,0% de los casos no se informó el equipo comercial empleado. Estos datos quedan reflejados en la tabla 2.

Tabla 2. Anticuerpos IgG anti-*T. gondii* según marca comercial.

Equipo comercial	Positivo	No interpreta	Total	
			Número	%
AxSYM® Abbott	38	2	40	20,2
Abbott sin especificar	34	2	36	18,2
Vidas® bioMérieux	23	2	25	12,6
DiaSorin	17	1	18	9,1
Dade-Behring	13	–	13	6,6
bioMérieux	13	–	13	6,6
Cobas-Core® Roche	9	–	9	4,5
Roche sin especificar	6	1	7	3,5
Access® Izasa	6	–	6	3,0
Bayer-Chiron	4	–	4	2,0
Mercia	3	–	3	1,5
Beckman	2	–	2	1,0
Access sin especificar	2	–	2	1,0
Trinity Biotech	2	–	2	1,0
Vircell	2	–	2	1,0
Otros	9	1	10	5,0
No informa	5	1	6	3,0
Total	188	10	198	100,0

Como se ha comentado anteriormente, llama la atención el considerable número de participantes que no interpretan el valor cuantitativo obtenido que osciló entre 146,5 y >500, lo que hace pensar que en realidad se trataría de resultados positivos coincidentes con el laboratorio de referencia, en los que, probablemente, los participantes se limitaron a dar la absorbancia.

Prueba de detección de anticuerpos de tipo IgM

Esta prueba fue realizada por 187 participantes (96,4%) de los 194 que remitieron hoja de respuesta. Todos ellos realizaron también la prueba de detección de anticuerpos de tipo IgG. De los 187 laboratorios, seis realizaron la prueba por duplicado, por lo que en realidad se analizan 193 determinaciones. En cuanto a la valoración cualitativa de los datos, existe una llamativa disparidad, ya que, como se observa en la figura 1, un porcentaje considerable de participantes (42,0%) aporta un resultado negativo discrepante con el del centro de referencia y de la mayoría de participantes que no usaron un método MEIA.

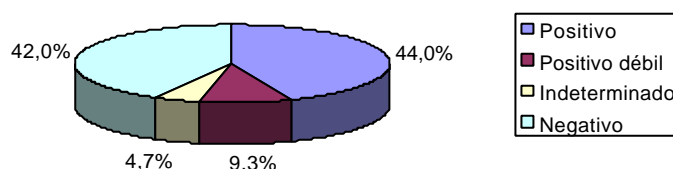


Figura 1. Resultados anticuerpos IgM anti-*T. gondii*.

Por lo que respecta a los métodos, como en el caso anterior, las técnicas utilizadas mayoritariamente son el MEIA y el EIA, con porcentajes del 29,5% y 29,0%, seguidos del ELFA con un 23,8% (tabla 3). Llama la atención, que la mayoría de resultados negativos se obtienen con el método MEIA, el cual aporta un porcentaje de resultados negativos del 89,3% del total de los que se llevan a cabo por esta técnica, lo que en principio parece significativo.

Tabla 3. Detección de anticuerpos IgM anti-*T. gondii* según método.

Método ^a	Positivo	Positivo débil	Indeterminado	Negativo	Total	
					Número	%
EIA	28	9	2	18	57	29,5
MEIA	4	1	1	50	56	29,0
ELFA	34	6	4	2	46	23,8
IQL	15	-	1	6	22	11,4
ECLIA	3	1	1	2	7	3,6
No informa	1	1	–	2	4	2,1
IFI	–	–	–	1	1	0,5
Total	85	18	9	81	193	100,0

^aIFI: inmunofluorescencia indirecta. Resto de abreviaturas en tablas anteriores y texto.

En cuanto a las marcas comerciales empleadas, continúa, a pesar de la diversidad, la preponderancia de los equipos de Abbott, aunque no de manera tan marcada como en el caso del anterior marcador. Llama la atención, que la gran mayoría de resultados negativos, se obtienen con equipos de dicha marca, lo que podría ser debido a que, al no ser una inmunocaptura, el exceso de IgG puede saturar el pocillo y hacer que la detección de IgM resulte negativa. Otras marcas, aunque con resultados erróneos menos llamativos por ser mucho más escasos en número, también obtienen porcentajes de positividad muy bajos o nulos, como es el caso de los equipos Dade-Behring, Bayer-Chiron o Mercia. A modo de conclusión, estos resultados resaltan una vez más la necesidad de que los microbiólogos mantengan una actitud de control continuado de la idoneidad de los reactivos que emplean.

Cabe destacar que un número considerable de centros (5,7%) no informó acerca del equipo empleado, lo que queda explicado si consideramos que la mayor parte de ellos se ayudaron del centro de referencia para completar el estudio. Todos estos datos los vemos reflejados en la tabla 4.

Tabla 4. Detección de anticuerpos IgM anti-*T. gondii* según marca comercial.

Equipo comercial	Positivo	Negativo	Positivo débil	Indetermi.	Total	
					Número	%
Axsym® Abbott	3	31	1	–	35	18,1
Vidas® bioMérieux	27	1	6	–	34	17,7
Abbott sin especificar	1	27	–	1	29	15,1
DiaSorin	14	2	5	2	23	11,9
bioMérieux	10	–	1	4	15	7,8
No informa	7	2	1	1	11	5,7
Cobas-Core® Roche	8	1	1	–	10	5,2
Roche sin especificar	6	–	1	–	7	3,6
Dade-Behring	–	6	–	–	6	3,1
Access® Izasa	5	–	–	1	6	3,1
Bayer-Chiron	1	3	–	–	4	2,1
Mercia	–	2	–	–	2	1,0
Beckman	1	–	1	–	2	1,0
Access sin especificar	1	–	–	–	1	0,5
Vircell	–	1	–	–	1	0,5
IMX® Abbott	–	1	–	–	1	0,5
Architect® Abbott	–	1	–	–	1	0,5
Otros	1	3	1	–	5	2,6
Total	85	81	18	9	193	100,0

Detección de anticuerpos de tipo IgA

La prueba de detección de anticuerpos de tipo IgA frente a *T. gondii* fue realizada por 33 laboratorios (17,0%) de los 194 centros que remitieron hoja de respuesta con resultados valorables. De ellos, 19 centros (57,6%) informaron un resultado positivo, coincidente con el laboratorio de referencia, cuatro (12,1%) un resultado positivo débil y cinco (15,2%) interpretaron el resultado como indeterminado. Además, otros cuatro laboratorios (12,1%) obtuvieron un resultado negativo discordante con el centro de referencia y uno (3,0%) no interpretó el valor numérico obtenido.

Por lo que respecta a los métodos empleados, destaca en primer lugar el uso de técnicas de EIA como método mayoritario (81,8%) y, en segundo lugar, el considerable número de participantes que no informó acerca de la técnica empleada (12,1%). Como se observa en la tabla 5, existe una distribución heterogénea de los resultados, que no permite obtener conclusiones. En todo caso, hay que remarcar que dos de los resultados negativos se obtienen con métodos que emplea un solo laboratorio.

Tabla 5. Detección de anticuerpos IgA anti-*T. gondii* según método.

Método ^a	Positivo	Positivo débil	Indetermin	Negativo	No interpreta	Total	
						Número	%
EIA	17	2	5	2	1	27	81,8
No informa	2	2	–	–	–	4	12,1
IQL	–	–	–	1	–	1	3,0
IFI	–	–	–	1	–	1	3,0
Total	19	4	5	4	1	33	100,0

^aVer abreviaturas en tablas anteriores y en el texto.

En cuanto a los equipos comerciales, a diferencia de lo que ocurría con los marcadores comentados anteriormente, destaca el uso de la marca DiaSorin con un 33,3% y BioRad con un 27,3%. También cabe resaltar el considerable porcentaje de laboratorios (33,3%) que no informó acerca del equipo empleado, lo que se corresponde con aquellos laboratorios que recurrieron a un centro externo para la realización de esta determinación. Finalmente, cabe comentar que no existe una distribución de resultados que nos permita establecer conclusiones lógicas acerca de la falta de idoneidad de uno u otro equipo. Todos los datos los podemos ver resumidos en la tabla 6.

Tabla 6. Detección de anticuerpos IgA frente a *T. gondii* según marca comercial.

Marca	Positivo	Positivo débil	Indetermin	Negativo	No interpreta	Total	
						Número	%
DiaSorin	7	1	1	2	–	11	33,3
No informa	3	3	4	1	–	11	33,3
Platelia® BioRad	7	–	–	–	–	7	21,2
BioRad	2	–	–	–	–	2	6,1
Radim	–	–	–	–	1	1	3,0
Vitaltech	–	–	–	1	–	1	3,0
Total	19	4	5	4	1	33	100,0

Prueba de avidez de los anticuerpos IgG

La prueba de determinación de la avidez de los anticuerpos IgG frente a *T. gondii* fue realizada por 71 participantes (36,6%) de los 194 centros que enviaron hoja de respuesta con resultados valorables. Uno de ellos llevó a cabo dos pruebas de avidez, por lo que en realidad se realizaron 72 determinaciones. De ellas, la mayoría (91,7%), obtuvieron un resultado de “alta avidez”, coincidente con el del laboratorio que actuó de referencia. Sólo cinco centros (6,9%) informaron un resultado discordante y un participante (1,4%) no interpretó el valor numérico obtenido, que fue del 99%, por lo que debería considerarse como de avidez alta. El centro que hizo dos detecciones, obtuvo en ambas un resultado coincidente con el centro de referencia, empleando métodos y equipos comerciales distintos.

En cuanto a los métodos empleados (tabla 7), destaca la técnica de ELFA, que es utilizada por un 43,1% de los participantes, seguida por el EIA convencional (23,6%). También cabe destacar el numeroso grupo de laboratorios que no informan acerca del método empleado (20,8%), lo que se explica si consideramos que más de la mitad de los mismos recurrieron a un laboratorio externo para realizar esta determinación.

Tabla 7. Detección de la avidez de los anticuerpos IgG anti-*T. gondii* según método.

Método ^a	Alta ^b	Baja ^c	No interpreta	Total	
				Número	%
ELFA	30	1	–	31	43,1
EIA	14	3	–	17	23,6
No informa	14	–	1	15	20,8
IQL	4	1	–	5	6,9
ECLIA	2	–	–	2	2,8
ICMA	1	–	–	1	1,4
MEIA	1	–	–	1	1,4
Total	66	5	1	72	100,0

^aICMA: inmunocromatografía de membrana; resto, ver tablas anteriores.

^bIncluidas tres respuestas que fueron interpretadas como positivas.

^cIncluidas cuatro respuestas que fueron interpretadas como negativas.

Por lo que respecta a las marcas comerciales empleadas, y como se deduce del análisis de métodos, destacan con mucha diferencia los equipos de bioMérieux, que suponen un porcentaje del 48,7%. Al igual que ocurría con el tipo de técnica empleada, existe un alto número de participantes que no informaron el equipo comercial empleado (20,8%), debido en gran parte a que recurrieron a un centro externo. Los datos se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Avidez de los anticuerpos IgG anti-*T. gondii* según marca comercial.

Equipo comercial	Alta ^a	Baja ^b	No interpreta	Total	
				Número	%
Vidas® bioMérieux	22	–	–	22	30,6
No informa	15	–	–	15	20,8
bioMérieux	12	1	–	13	18,1
DiaSorin	10	1	–	11	15,3
Euroimmun® Clonagen	1	3	–	4	5,6
Dade-Behring	2	–	1	3	4,2
BioRad	2	–	–	2	2,8
Radim	1	–	–	1	1,4
AxSYM® Abbott	1	–	–	1	1,4
Total	66	5	1	72	100,0

^aIncluidas tres respuestas que fueron interpretadas como positivas.

^bIncluidas cuatro respuestas que fueron interpretadas como negativas.

USO DE LABORATORIO EXTERNO Y CAPACITACIÓN TÉCNICA

Por lo que se refiere a la utilización del laboratorio externo, de los 194 laboratorios que enviaron hoja de respuesta con resultados valorables, 148 (76,3%) señalan que no lo utilizaron, doce centros (6,2%) afirmaron haberlo requerido y 23 participantes (11,9%) lo hicieron parcialmente. Un número no despreciable, 11 centros (5,7%), no aportó información alguna sobre este dato, por lo que desde el Control de Calidad se sigue insistiendo en la importancia de consignar adecuadamente los datos requeridos en las hojas de respuesta para que se pueda hacer un análisis veraz.

En general, se puede concluir que la mayor parte de los laboratorios participantes son capaces de realizar las pruebas básicas para este control (detección de anticuerpos de tipo IgG e IgM anti-*T. gondii*) y además un porcentaje considerable disponen de los recursos técnicos necesarios para estudiar la avidéz.

COMENTARIOS

En total son 128 (66,0%) de los 194 laboratorios que remitieron hoja de respuesta con resultados valorables, los participantes que realizan algún tipo de comentario sobre el caso clínico que nos ocupa o las dificultades en la obtención e interpretación de los resultados. Cabe destacar los 74 centros que, de forma explícita y a la vista de la historia remitida y los resultados obtenidos, afirmaron que se trataba de una toxoplasmosis pasada, remarcando once de ellos la inmunidad de la paciente frente a *T. gondii*. En la tabla 9 quedan resumidos los comentarios hechos por los participantes. Muchos de ellos han debido ser simplificados, con el fin de que pudiera hacerse una exposición clara y concisa de los mismos.

Tabla 9. Comentarios realizados por los participantes.

Comentario	Número
Toxoplasmosis pasada	51
Toxoplasmosis pasada hace al menos 6 meses	11
Toxoplasmosis pasada. Paciente inmune	11
Se recomienda la detección de la avidéz IgG o la detección de IgA	9
Primoinfección previa a la concepción	8
Paciente inmune	7
Toxoplasmosis pasada antes gestación. No riesgo fetal	6
Se recomienda repetir serología o detección de IgA	5
Plantearse hacer IgM durante el embarazo	4
Anticuerpos residuales	4
Repetir serología para descartar actividad	4
Infección aguda/ primoinfección en el primer trimestre	3
Posible primoinfección	1
Toxoplasmosis pasada: repetir serología	1
No se hace avidéz por error de laboratorio	1
No es posible confirmar una toxoplasmosis pasada hace 6 meses con estos resultados	1
No informar del título de IgG ni el resultado de IgM en embarazadas.	1
Enviar una muestra a laboratorio de referencia para detección IgM, IgA y avidéz	1

Otro de los comentarios más frecuentes en cuanto a las consideraciones aportadas por los participantes, es el hecho de que se trataba de una primoinfección que tuvo lugar antes de la gestación y que por tanto, no existía riesgo fetal, lo cual entra en clara controversia con aquéllos que afirmaron que era necesario repetir la serología con el fin de descartar actividad o incluso que se trataba de una infección aguda o primoinfección reciente. Siguiendo esta línea, son varios los centros que afirmaron que los anticuerpos detectados eran residuales. Además, varios laboratorios indicaron la conveniencia de repetir la serología en unas semanas, con el fin según cuatro de ellos de descartar actividad de la infección.

También es importante reseñar, la reflexión realizada por algunos participantes, sobre la conveniencia de realizar una determinación de IgM durante el embarazo, incluso uno de los laboratorios afirma que no se debe informar del título de IgG obtenido ni de los resultados de los anticuerpos de tipo IgM durante el embarazo, lo cual abre un interesante campo de discusión, puesto que los niveles de anticuerpos de tipo IgM e IgA se mantienen elevados en el tiempo y el índice que de forma fidedigna nos va informar acerca de la actividad de la infección es la determinación de la avidéz, aunque también esta determinación está sometida a controversias. Desde este Programa recomendamos la lectura de un artículo de revisión publicado en el Boletín de Control de Calidad, también disponible en formato electrónico en la web de SEIMC, y que es un resumen de un Protocolo SEIMC de Microbiología Clínica sobre serología de la embarazada recientemente publicado por esta Sociedad y accesible electrónicamente.