

## CONTROL DE CALIDAD DE SEROLOGÍA (S-2/09)

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 a *Brucella*, y cuyos resultados fueron los siguientes:

- **Rosa de Bengala:** Positivo (Brucelloslide® bioMérieux).
- **Aglutinación en tubo de Brucella:** Positivo 1/160 (Cromatest® Linear Chemicals).
- **Prueba de Coombs:** Positivo 1/360 (Cromatest® Linear Chemicals).
- **Prueba de inmunocaptura:** Positivo 1/1280 (Brucellacapt® Vircell).

La muestra de suero pertenecía a mujer de 70 años de edad que fue ingresada en el servicio de Cardiología por un cuadro de endocarditis. La paciente vivía en el medio rural, consumía productos lácteos propios y relataba que hacía 3 meses había sufrido un cuadro de febrícula vespertina, sudoración nocturna, cefalea y artromialgias por el que acabó recibiendo tratamiento con amoxicilina-clavulanato durante ocho días. A pesar de la mejoría, relataba haber padecido algún episodio leve de febrícula vespertina durante este tiempo. Se remitieron muestras de sangre al laboratorio de Microbiología para cultivo y estudio serológico, con las que se realizó el diagnóstico. Se solicitó a los participantes que realizaran pruebas de detección de anticuerpos frente a *Brucella*.

En total, fueron enviadas 221 muestras de suero a los diferentes laboratorios, de los que 190 remitieron resultados. Un centro informó en su hoja de respuesta que no había realizado ninguna de las determinaciones por falta de personal técnico durante el periodo de vacaciones, por lo que, en total, se analizan 189 hojas de respuesta, lo que supone un porcentaje de participación real del 85,5%. El resto de centros realizó al menos una de las determinaciones para detectar anticuerpos frente a *Brucella*, lo que es indicativo de la capacidad de los centros participantes para llevar a cabo el diagnóstico serológico de la brucelosis.

Desde el Programa de control de calidad se recalca la importancia de interpretar los valores obtenidos en las distintas pruebas puesto que, en el presente control, ha habido un elevado número de participantes que no han interpretado las titulaciones de anticuerpos que informaban, por lo que el Programa ha tratado de inferir la respuesta cualitativa en todos los informes en que esto sucedía (17 centros), lo que ha dificultado el análisis, a la vez que ha impedido una adecuada valoración de la capacidad diagnóstica de algunos participantes.

### ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PRUEBA DE ROSA DE BENGALA

De los 189 laboratorios que remiten hoja de respuesta analizable, 155 (82,0%) realizan la detección de anticuerpos frente a *Brucella* mediante la prueba de cribado Rosa de Bengala. Por lo que se refiere a los resultados, todos los centros que la realizan (100,0%) aportan un resultado positivo, coincidente con el laboratorio de referencia, aunque uno de ellos informa que se trata de un positivo débil. Son 12 los laboratorios que informan el resultado cuantitativamente, aportando las siguientes titulaciones: 1:1 (n=1), 1:2 (n=7), 1:4 (n=3) y 1:160 (n=1). Fueron 20 los participantes que realizaron de forma exclusiva esta prueba de cribado sin posterior confirmación, comentando en uno de los casos que lo hacían así porque la brucelosis no era endémica en su zona (islas Canarias).

Respecto a los reactivos comerciales utilizados para realizar la aglutinación, existe una amplia variedad, habiéndose utilizado 10 marcas distintas. En 10 casos no informan sobre la marca comercial empleada. De los restantes, el más utilizado es el equipo Brucelloslide® bioMérieux (53,5%). En segundo lugar, aparece Vircell con un porcentaje del 12,2%, QCA con el 6,5%, Cromatest® Linear Chemicals con el 5,2%, Spinreact con el 5,2%, Biosystems con el 4,5% y Bio-Rad con el 3,9%. Los datos quedan reflejados en la tabla 1.

**Tabla 1. Resultados Rosa de Bengala según marcas comerciales.**

Marca	Positivo (%) <sup>a</sup>	Positivo débil (%) <sup>a</sup>	Total
			Número (%) <sup>b</sup>
Brucelloslide® bioMérieux	83 (100,0)	–	83 (53,5)
Vircell	19 (100,0)	–	19 (12,2)
QCA	10 (100,0)	–	10 (6,5)
Cromatest® (Linear Chemicals)	8 (100,0)	–	8 (5,2)
Spinreact	8 (100,0)	–	8 (5,2)
Biosystems (Atom)	7 (100,0)	–	7 (4,5)
Bio-Rad	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (3,9)
Otros	4 (100,0)	–	4 (2,6)
No informa	10 (100,0)	–	10 (6,5)
Total	154	1	155 (100,0)

<sup>a</sup>porcentaje respecto al número de participantes que usa esa marca.

<sup>b</sup>porcentaje respecto del total de determinaciones.

### ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE AGLUTINACIÓN DE *Brucella*

Esta prueba la realizan 120 de los 189 centros que remiten hoja de respuesta analizable, esto es, un 63,5%. En total se informan 121 seroaglutinaciones diferentes, ya que un centro realiza esta prueba con dos equipos comerciales

diferentes. De las pruebas realizadas, en 118 ocasiones (97,5%) se informó un resultado positivo, coincidente con el del laboratorio de referencia; en una (0,8%) se dio un resultado positivo débil, en otra (0,8%) uno indeterminado y en otra no se interpretó el resultado obtenido (0,8%) aunque sí informó titulación (1:40). En ningún caso se aportó un resultado negativo. En cuanto a los resultados cuantitativos aportados por los laboratorios, de entre los 115 centros que informan los títulos, destaca el de 1:160 informado por 50 centros (43,5%), seguido por 1:80 (29 laboratorios) y, en tercer lugar, un título de 1:320 informado por 18 participantes (15,6%).

Con respecto a la técnica empleada para la realización de la seroaglutinación de *Brucella*, 64 participantes (52,9%) hacen una aglutinación sin especificar el soporte o usando una placa con pocillos y 57 (47,1%) centros afirman realizar una aglutinación en tubo.

En lo que a los equipos comerciales se refiere, se han empleado 14 marcas distintas y en 2 casos la seroaglutinación que se realiza era de fabricación propia. Como se puede observar en la tabla 2, 7 laboratorios no informan del equipo comercial empleado (5,8%). El utilizado con más frecuencia es Cromatest® (Linear Chemical), empleado por 49 (40,5%) laboratorios, seguido de QCA, usado por 19 (15,7%) centros, Biosystems (Atom), en tercer lugar, que es empleado por 11 participantes (9,1%) y Bio-Rad por 10 (8,3%).

**Tabla 2. Resultados de la prueba de aglutinación según equipo comercial empleado.**

Marca	Positivo (%) <sup>a</sup>	Positivo débil (%) <sup>a</sup>	No interpreta (%) <sup>a</sup>	Indeterminado (%) <sup>a</sup>	Total	
					Número	% <sup>b</sup>
Cromatest® (Linear Chemicals)	47 (95,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	–	49	40,5
QCA	19 (100,0)	–	–	–	19	15,7
Biosystems (Atom)	10 (90,9)	–	–	1 (9,1)	11	9,1
Bio-Rad	10 (100,0)	–	–	–	10	8,3
Spinreact	6 (100,0)	–	–	–	6	4,9
Vircell	5 (100,0)	–	–	–	5	4,1
Becton-Dickinson	3 (100,0)	–	–	–	3	2,5
Otros	9 (100,0)	–	–	–	9	7,4
No informa	7 (100,0)	–	–	–	7	5,8
Total	118	1	1	1	121	100,0

<sup>a</sup>porcentaje respecto al número de participantes que usa esa marca.

<sup>b</sup>porcentaje respecto del total de determinaciones.

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE COOMBS

Esta prueba fue realizada por 36 de los 189 laboratorios que enviaron respuesta (19,0%). De ellos, 35 (97,2%) refieren un resultado positivo y uno, un negativo (2,8%). Por lo que respecta a la titulación, fue informada por 34 de los 36 laboratorios que realizaron la prueba (94,4%). Entre los 35 centros que dan un resultado positivo, el resultado cuantitativo es informado por 34 centros con un amplio intervalo de valores que va desde 1:160 a 1:5120, destacando como más frecuente el título de 1:320, referido por 16 centros, seguido de 1:640 (7 centros) y 1:2560 (5 laboratorios).

En total, 23 (63,9%) centros no especifican la clase de aglutinación que realizan, 11 (30,5%) laboratorios emplean una aglutinación en tubo y 2 (5,5%) usa la aglutinación en microplaca. Con respecto a los equipos comerciales, al igual que en la seroaglutinación, cabe destacar la amplia variedad de marcas utilizadas (en total, 13). Como se puede observar en la tabla 3, la más frecuente fue Cromatest® (Linear Chemicals) empleada por 7 laboratorios (19,4%), Spinreact por 4 centros (11,1%) y QCA por 3 (8,3%). En 10 ocasiones no consta la marca empleada (27,8%), posiblemente en relación con que fue realizada en un laboratorio externo.

**Tabla 3. Resultados de Coombs según marca comercial utilizada.**

Marca	Positivo(%) <sup>a</sup>	Negativo (%) <sup>a</sup>	Total	
			Número	% <sup>b</sup>
Cromatest® (Linear Chemicals)	7 (100,0)	–	7	19,4
Spinreact	3 (75,5)	1 (25,0)	4	11,1
QCA	3 (100,0)	–	3	8,3
DiaMed	2 (100,0)	–	2	5,5
Fabricación propia	1 (100,0)	–	1	2,8
Otras	9 (100,0)	–	9	25,0
No informa	10 (100,0)	–	10	27,8
Total	35	1	36	100,0

<sup>a</sup>porcentaje respecto al número de participantes que usa esa marca.

<sup>b</sup>porcentaje respecto del total de determinaciones.

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE INMUNOCAPTURA (BRUCCELLAPTÂ VIRCELL)

Esta determinación de inmunocaptura-aglutinación Brucellapt® (Vircell), fue realizada por 76 centros, refiriendo resultados positivos en el 100,0% de las ocasiones. Los títulos que se aportan van desde 1:280 a 1:20480,

siendo 1:1280 el más frecuente, obtenido por 26 participantes (34,2%), seguido de 1:640 por 21 (27,6%), 1:5120 por 9 (11,8%) y 1:2560 aportado por 7 (9,2%) centros.

Cabe constatar el incremento del uso de esta técnica diagnóstica respecto al año 2001 en que también se remitió una muestra de suero para detección de anticuerpos frente a *Brucella*. En aquella ocasión fue empleada por el 25,7% de los centros y en esta por el 40,2%; en contraposición, en 2001, la prueba de Coombs fue realizada por el 44,4% de los centros mientras que ahora lo es tan sólo por el 19,0%.

#### DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgG E IgM FRENTE A *Brucella*

La detección de anticuerpos de clase IgG frente a *Brucella* es realizada únicamente por 35 de los 189 laboratorios que remiten hoja de respuesta con resultados analizables (18,5%). De ellos, 34 (97,1%) obtienen un resultado positivo y uno (2,9%) negativo. Como era de esperar, el método más empleado es el enzimoimmunoanálisis (EIA), que fue utilizado por un total de 34 laboratorios (97,1%) y un centro informa que utiliza una técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Por otra parte, se utilizan 10 equipos comerciales distintos y en 10 casos (28,6%) no se hace mención a la marca empleada (en relación con la realización de la prueba en un laboratorio externo). Dentro de la variedad de equipos, las marcas Serion y Virion son informadas por 7 participantes cada una (20,0%). El resto de los laboratorios informan diversas marcas en un número que no es susceptible de ser analizado.

**Tabla 4. Detección de anticuerpos IgG frente a *Brucella* según marca comercial empleada.**

Marca	Positivo (%) <sup>a</sup>	Negativo (%) <sup>a</sup>	Número	% <sup>b</sup>
Serion	7 (100,0)	–	7	20,0
Vircell	7 (100,0)	–	7	20,0
No informa	10 (100,0)	–	10	28,6
Virotech	1 (50,0)	1 (50,0)	2	5,7
Otros	6 (100,0)	–	6	17,1
Total	34	1	35	100,0

<sup>a</sup>porcentaje respecto al número de participantes que usa esa marca.

<sup>b</sup>porcentaje respecto del total de determinaciones.

De las 189 respuestas analizables, la investigación de anticuerpos IgM frente a *Brucella* fue informada por 31 participantes (16,4%). De ellos, 20 (64,5%) obtienen un resultado positivo, mientras que 6 (19,3%) aportan un resultado negativo, y 5 (16,1%) uno indeterminado. Fundamentalmente, se emplea como método de detección de anticuerpos IgM el EIA, informado por 30 (96,8%) de los 31 laboratorios. Uno de los centros (3,2%) realiza una técnica de IFI.

En cuanto a los equipos comerciales empleados, se utilizan 6 marcas distintas, entre los que destaca Serion, referido por 7 centros (22,6%), seguido de Vircell, utilizado por 6 participantes (19,3%). En ambos casos, el porcentaje de resultados positivos es alto, de manera que los laboratorios que utilizan el equipo comercial de Serion dan siempre una interpretación positiva del resultado y 4 de los que emplean la marca Vircell, también (los otros 2 informan indeterminado). Una parte significativa de los participantes (41,9%) no indican en su respuesta la marca comercial empleada debido, en muchas ocasiones, a que la prueba fue realizada en un laboratorio externo y no se disponía de esta información. El resto de centros utiliza una amplia variedad de marcas comerciales en un número no significativo que impide un análisis objetivo.

**Tabla 5. Detección de anticuerpos frente a *Brucella* según marca comercial empleada.**

Marca (método)	Positivo (%) <sup>a</sup>	Indeterm. (%) <sup>a</sup>	Negativo (%) <sup>a</sup>	Número	% <sup>b</sup>
Serion (EIA)	7 (100,0)	–	–	7	19,3
Vircell (EIA)	4 (66,7)	2 (33,3)	–	6	22,6
No informa (EIA)	7 (53,8)	3 (23,1)	3 (23,1)	13	41,9
NovaTech (EIA)	1 (50,0)	–	1 (50,0)	2	6,4
Virotech (EIA)	–	–	2 (100,0)	2	6,4
Bio-Rad (IFI)	1 (100,0)	–	–	1	3,2
Total	20	5	6	31	100,0

<sup>a</sup>porcentaje respecto al número de participantes que usa esa marca.

<sup>b</sup>porcentaje respecto del total de determinaciones.

#### USO DE LABORATORIO EXTERNO

Por lo que se refiere a la utilización del laboratorio externo, de los 190 participantes que enviaron hoja de respuesta, 160 (84,2%) señalaron que no lo utilizaban, mientras que 27 (14,2%) afirmaron requerirlo, 20 de ellos sólo parcialmente. Fueron 3 los laboratorios (1,6%) que no aportaron información alguna sobre este dato.

## COMENTARIOS

En cuanto a los comentarios, debemos señalar que, en su mayoría se refieren al caso clínico y a la situación serológica del paciente. Varios laboratorios apuntan que se trata de una brucelosis aguda, otros crónica y dos subaguda, concretándose, en alguna ocasión, que el manejo terapéutico inicial de la paciente fue inadecuado. Otros coinciden en señalar que la endocarditis aparece como complicación de la brucelosis y que sería conveniente la realización de hemocultivos para confirmar el proceso (en la historia clínica adjunta así se indicaba). Como propuestas terapéuticas, 15 laboratorios coinciden en la necesidad de instaurar un tratamiento específico, aportando distintas opciones, como doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol, o doxiciclina, rifampicina y un aminoglucósido, durante dos o tres meses. Además, algunos recomiendan que se estudie la posibilidad de realizar un recambio valvular y repetir de nuevo el estudio serológico para valorar la evolución de la paciente.