

## CONTROL DE CALIDAD DE SEROLOGÍA (S-1/12)

En el presente control se remitió a los laboratorios participantes una muestra de suero liofilizado que había sido analizado y valorado para la detección de anticuerpos frente a *Borrelia burgdorferi* 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 a *Borrelia burgdorferi* mediante EIA:** Positivo (Platelia, Bio-Rad y Enzygnost, Siemens).
- **Anticuerpos IgG frente a *Borrelia burgdorferi* mediante IQL:** Positivo (Liaison, Dia-Sorin).
- **Anticuerpos IgM frente a *Borrelia burgdorferi* mediante IQL:** Negativo (Liaison, Dia-Sorin).
- **Anticuerpos IgM frente a *Borrelia burgdorferi* mediante ELFA:** Positivo débil (VIDAS, bioMérieux).
- **Anticuerpos IgG + IgM frente a *Borrelia burgdorferi* mediante ELFA:** Positivo (VIDAS, bioMérieux).
- **Confirmatorio de anticuerpos IgG frente a *B. burgdorferi* mediante inmunoensayo en bandas:** Positivo (Virotech y Euroimmun).
- **Confirmatorio de anticuerpos IgM frente a *B. burgdorferi* mediante inmunoensayo en bandas:** Negativo / Indeterminado (Virotech).

La muestra de suero pertenecía a una paciente de 28 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, que fue remitida a la consulta de Neurología por haber presentado en los últimos días signos de parálisis facial unilateral e intensas migrañas. La paciente relataba que en los dos últimos meses había sufrido un cuadro de malestar general, astenia, anorexia, febrícula de predominio vespertino y artromialgias generalizadas. Como antecedentes epidemiológicos, tan sólo refería que había pasado unas vacaciones hacia unos cuatro meses en una casa rural en Asturias, y que sufrió una “picadura” en la pierna por algún insecto que no llegó a identificar y le produjo un exantema expansivo que había desaparecido. Además de descartar otras posibles causas, el neurólogo remitió una muestra de sangre al servicio de Microbiología para descartar enfermedad de Lyme.

Se solicitó a los participantes la determinación de anticuerpos de tipo IgG e IgM frente a *B. burgdorferi* y, si se considerara necesario, también la realización de la prueba de confirmación de anticuerpos frente a *B. burgdorferi*, así como la interpretación de los resultados obtenidos, comentarios y sugerencias sobre la actitud a tomar.

Se enviaron un total de 207 muestras de suero liofilizado a los diferentes laboratorios, de los que 166 (80,2%) remitieron hoja de respuesta. De los 166 centros que enviaron hoja de respuesta, 15 participantes no realizaron ninguna de las determinaciones serológicas solicitadas explícitamente en este control, por lo que el porcentaje de participación real de participación fue del 73,0% (porcentaje superior al del último control de Serología, que fue del 54,2%).

### ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS DE TIPO IgG FRENTE A *B. burgdorferi*

Esta prueba fue realizada por 93 participantes, el 61,6% de los 151 laboratorios que remitieron hoja de respuesta analizable. De las 93 determinaciones, 91 (97,9%) fueron positivas, coincidiendo con el resultado aportado por el laboratorio de referencia. Las dos interpretaciones diferentes se correspondieron con dos resultados negativos. Todos estos datos se detallan en la tabla 1.

En cuanto a los métodos empleados, destaca la utilización mayoritaria de las pruebas de enzimoimmunoensayo (EIA), informadas por el 58,0% de los participantes. La inmunoquimioluminiscencia (IQL) fue usada en el 28,0% de las ocasiones, mientras que un 4,3% informó el enzimoimmunoensayo fluorescente (ELFA), otro 4,3% la inmunofluorescencia indirecta (IFI), y un 1,1% la inmunocromatografía (IC). Por último, un 4,3% de los centros no aportaron información al respecto.

Con respecto a las marcas comerciales, destacan el Liaison de DiaSorin (22,5%), seguido del EIA de Mikrogen (13,9%). En 16 ocasiones no se informó de la marca usada (17,2%), posiblemente porque remitieron la muestra a un laboratorio de referencia y no disponían de ese dato.

**Tabla 1. Distribución de los resultados de anticuerpos IgG anti-*B. burgdorferi* según método y marca utilizados.**

Método	Marca	Positivo (% <sup>a</sup> )	Negativo (% <sup>a</sup> )	Total	
				Número	(% <sup>b</sup> )
Enzimoimmunoensayo	Mikrogen	13 (100,0)	–	13	(13,9)
	Zeus	5 (100,0)	–	5	(5,4)
	DiaSorin	5 (100,0)	–	5	(5,4)
	Enzygnost (Siemens)	5 (100,0)	–	5	(5,4)
	Euroimmun	4 (100,0)	–	4	(4,3)
	Bio-Rad	3 (100,0)	–	3	(3,2)
	Triturus (Virion/Serion)	3 (100,0)	–	3	(3,2)
	Alere	2 (100,0)	–	2	(2,1)
	Virotech (Alere)	2 (100,0)	–	2	(2,1)
	Biotech	1 (100,0)	–	1	(1,1)
	Novatec	1 (100,0)	–	1	(1,1)
	Oxoid	–	–	1 (100,0)	1

	Palex	1 (100,0)	–	1 (1,1)
	Vitro	1 (100,0)	–	1 (1,1)
	No consta	7 (100,0)	–	7 (7,5)
Inmunoquimioluminiscencia	Liaison (DiaSorin)	21 (100,0)	–	21 (22,5)
	No consta	5 (100,0)	–	5 (5,4)
Enzimoinmunoensayo fluorescente	Vidas (bioMérieux)	4 (100,0)	–	4 (4,3)
Inmunofluorescencia	Biognost	1 (100,0)	–	1 (1,1)
	Bios (LabClinics)	1 (100,0)	–	1 (1,1)
	Trinity Biotech (Alere)	1 (100,0)	–	1 (1,1)
	Viro-Immun	–	1 (100,0)	1 (1,1)
Inmunocromatografía	Biotrin	1 (100,0)	–	1 (1,1)
No informa	No consta	4 (100,0)	–	4 (4,3)
Total <sup>b</sup>	–	91 (97,9)	2 (2,2)	93 (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 DETECCIÓN DE ANTICUERPOS DE TIPO IgM FRENTE A *B. burgdorferi*

Esta determinación fue realizada por 78 (51,7%) de los 151 laboratorios que remitieron hoja de respuesta analizable. Un centro realizó esta prueba con dos sistemas comerciales diferentes, con lo que hubo 79 determinaciones.

Las interpretaciones informadas por los participantes, según el método y la marca comercial empleados, se detallan en la tabla 2. De ellas, 50 (63,3%) fueron negativas, coincidiendo con el resultado aportado por el centro que actuó de referencia, mientras que 23 (29,1%) se informaron como positivas, y las 6 restantes (7,6%) fueron indeterminadas.

En cuanto a los métodos empleados, como ya sucedía con la determinación anterior, hubo un predominio de las pruebas de EIA (58,9%), seguidas de la IQL (27,8%). En cuanto a las marcas comerciales, las usadas con mayor frecuencia fueron los reactivos de Mikrogen para el EIA y el Liaison de DiaSorin para la IQL. Ambas marcas en conjunto obtuvieron unos excelentes resultados, ya que de las 35 determinaciones efectuadas con ambas casas comerciales (incluyendo el EIA de DiaSorin), 34 fueron negativas y una se informó como indeterminada.

**Tabla 2. Distribución de los resultados de anticuerpos IgM anti-*B. burgdorferi* según método y marca utilizados.**

Método	Marca	Negativo (% <sup>a</sup> )	Positivo (% <sup>a</sup> )	Indeterminado (% <sup>a</sup> )	Total
					Número (% <sup>b</sup> )
Enzimoinmunoensayo	Mikrogen	14 (100,0)	–	–	14 (17,7)
	DiaSorin	4 (100,0)	–	–	4 (5,1)
	Enzygnost (Siemens)	–	4 (100,0)	–	4 (5,1)
	Euroimmun	–	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (5,1)
	Alere	–	2 (100,0)	–	2 (2,5)
	Novatec	1 (50,0)	–	1 (50,0)	2 (2,5)
	Oxoid	–	2 (100,0)	–	2 (2,5)
	Virotech (Alere)	–	2 (100,0)	–	2 (2,5)
	Zeus	–	2 (100,0)	–	2 (2,5)
	Bio-Rad	–	1 (100,0)	–	1 (1,3)
	Palex	–	–	1 (100,0)	1 (1,3)
	No consta	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	5 (6,3)
Inmunoquimioluminiscencia	Liaison (DiaSorin)	16 (94,1)	–	1 (5,9)	17 (21,5)
	No consta	5 (100,0)	–	–	5 (6,3)
Enzimoinmunoensayo fluorescente	Vidas (bioMérieux)	–	6 (100,0)	–	6 (7,6)
Inmunofluorescencia	Bios (LabClinics)	1 (100,0)	–	–	1 (1,3)
	Euroimmun	1 (100,0)	–	–	1 (1,3)
	Trinity Biotech (Alere)	1 (100,0)	–	–	1 (1,3)
	Viro-Immun	1 (100,0)	–	–	1 (1,3)
Inmunocromatografía	Biotrin	1 (100,0)	–	–	1 (1,3)
No informa	No consta	2 (66,7)	–	1 (33,3)	3 (3,7)
Total <sup>b</sup>	–	50 (63,3)	23 (29,1)	6 (7,6)	79 (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 DETECCIÓN DE ANTICUERPOS TOTALES FRENTE A *B. burgdorferi*

Esta prueba fue informada por 68 de los 151 centros que remitieron hoja de respuesta con datos analizables, el 45,0% de los laboratorios que contestaron a este control. Hubo un centro que determinó estos anticuerpos mediante dos sistemas comerciales diferentes, con lo que hubo un total de 69 determinaciones. La práctica totalidad de las mismas (67, el 97,2%) fueron positivas, coincidiendo con el resultado aportado por el laboratorio de referencia, mientras que un centro (1,4%) obtuvo un resultado negativo y otro laboratorio (1,4%) informó un resultado indeterminado.

Los métodos más empleados, como se observa en la tabla 3, fueron el ELFA (69,6%), seguido del EIA (18,9%) y de la IC (5,8%). Por lo que respecta a las marcas empleadas, destaca con diferencia el Vidas de bioMérieux (69,6%) seguido del EIA de Trinity Biotech -Alere- (7,2%).

**Tabla 3. Distribución de los resultados de anticuerpos IgG + IgM anti-*B. burgdorferi* según método y marca utilizados.**

Método	Marca	Positivo (% <sup>a</sup> )		Negativo (% <sup>a</sup> )		Indeterminado (% <sup>a</sup> )		Total	
		Número	(% <sup>b</sup> )	Número	(% <sup>b</sup> )	Número	(% <sup>b</sup> )	Número	(% <sup>b</sup> )
Enzimoimmunoensayo fluorescente	Vidas (bioMérieux)	47	(97,9)	1	(2,1)	–	–	48	(69,6)
EIA	Trinity Biotech (Alere)	4	(80,0)	–	–	1	(20,0)	5	(7,2)
	Immunetics (Leti)	2	(100,0)	–	–	–	–	2	(2,9)
	Zeus	2	(100,0)	–	–	–	–	2	(2,9)
	Freedom	1	(100,0)	–	–	–	–	1	(1,5)
	No consta	3	(100,0)	–	–	–	–	3	(4,3)
Inmunocromatografía	All Diag	3	(100,0)	–	–	–	–	3	(4,3)
	Nadal	1	(100,0)	–	–	–	–	1	(1,5)
Fijación de complemento	Chorus (Diesse)	2	(100,0)	–	–	–	–	2	(2,9)
Inmunoensayo electroquimioluminiscente	Elecsys (Roche)	2	(100,0)	–	–	–	–	2	(2,9)
Total <sup>b</sup>	–	67	(97,2)	1	(1,4)	1	(1,4)	69	(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 DETECCIÓN DE ANTICUERPOS DE TIPO IgG FRENTE A *B. burgdorferi*: PRUEBA DE CONFIRMACIÓN

Esta prueba confirmatoria fue realizada por 61 participantes, el 40,4% de los 151 centros que respondieron al control. Todos estos laboratorios realizaron previamente la determinación de anticuerpos de tipo IgG o bien de anticuerpos totales frente a *B. burgdorferi*. Como se observa en la tabla 4, todos estos centros interpretaron esta prueba como positiva (100,0%).

Los dos métodos informados fueron el *immunoblot* (34 centros, el 55,7% que realizaron esta prueba confirmatoria) y el *Western-blot* (27 centros, 44,3%). Las marcas más frecuentemente empleadas fueron las tiras de Mikrogen y las de Alere (principalmente Virotech), seguidas de las de Euroimmun.

**Tabla 4. Prueba de confirmación de anticuerpos IgG anti-*B. burgdorferi* según marca utilizada.**

Marca	Positivo (% <sup>a</sup> )	Total	
		Número	(% <sup>b</sup> )
Mikrogen	13 (100,0)	13	(21,3)
Virotech (Alere)	12 (100,0)	12	(19,7)
Euroimmun	11 (100,0)	11	(18,1)
Alere	1 (100,0)	1	(1,6)
Generic Assays	1 (100,0)	1	(1,6)
Novatec	1 (100,0)	1	(1,6)
Palex	1 (100,0)	1	(1,6)
Trinity Biotech (Alere)	1 (100,0)	1	(1,6)
Viro-Immune	1 (100,0)	1	(1,6)
Vitro	1 (100,0)	1	(1,7)
Desarrollo propio	1 (100,0)	1	(1,7)
No consta	17 (100,0)	17	(27,9)
Total	61 (100,0)	61	(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 DETECCIÓN DE ANTICUERPOS DE TIPO IgM FRENTE A *B. burgdorferi*: PRUEBA DE CONFIRMACIÓN

Esta prueba confirmatoria, no solicitada explícitamente, fue realizada por 26 participantes que realizaron previamente la determinación de anticuerpos totales o de la clase IgM para *B. burgdorferi*. Como se observa en la tabla 5, más de la mitad los centros (57, el 57,7%) interpretaron esta prueba como negativa, mientras que 9 (34,6%) la informaron indeterminada, y los 2 restantes como positiva (7,7%). El laboratorio de referencia informó esta determinación como negativa, aunque en sus comentarios especificó que detectaba presencia de la banda OspC de intensidad ligeramente inferior al *cut off*, por lo que los resultados indeterminados también podrían considerarse aceptables.

En cuanto a los métodos, al igual que la determinación anterior, todos los centros realizaron *immunoblot* o *Western-blot*. Respecto a las marcas comerciales, las más frecuentemente empleadas fueron las tiras de Mikrogen y las de Alere.

**Tabla 5. Prueba de confirmación de anticuerpos IgM anti-*B. burgdorferi* según marca utilizada.**

Marca	Negativo (% <sup>a</sup> )	Indeterminado (% <sup>a</sup> )	Positivo (% <sup>a</sup> )	Total	
				Número	(% <sup>b</sup> )
Mikrogen	7 (100,0)	–	–	7	(27,0)
Virotech (Alere)	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	6	(23,1)
Euroimmun	2 (66,7)	–	1 (33,3)	3	(11,6)
Alere	1 (100,0)	–	–	1	(3,8)
Novatec	1 (100,0)	–	–	1	(3,8)
Trinity Biotech (Alere)	1 (100,0)	–	–	1	(3,8)
Desarrollo propio	–	1 (100,0)	–	1	(3,8)
No consta	1 (16,7)	5 (83,3)	–	6	(23,1)
<b>Total</b>	<b>15 (57,7)</b>	<b>9 (34,6)</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>26</b>	<b>(100,0)</b>

<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 151 participantes que enviaron hoja de respuesta con datos analizables, 94 (62,3%) señalaron que no lo utilizaban, mientras que 57 (37,7%) afirmaron quererlo, 23 de ellos sólo parcialmente.

## COMENTARIOS

La mayoría de los comentarios realizados por los participantes se referían a que recomendaban la realización de una prueba confirmatoria para *B. burgdorferi* pero que, en sus centros, no disponían de esta técnica (33 laboratorios). Algunos de ellos (que únicamente realizaron la determinación de anticuerpos totales) recomendaban la distinción de los anticuerpos IgG de los de IgM y/o repetir la serología en una 2<sup>a</sup> muestra.

Otros comentarios fueron acerca que el paciente padecía una enfermedad de Lyme crónica (8 centros). Tres centros recomendaban la realización de la serología en una muestra de líquido cefalorraquídeo. Y por último, tres centros que habían obtenido un resultado positivo para la IgM de *B. burgdorferi* pero negativo en la prueba confirmatoria, señalaban que se trataba de un falso positivo.