

## CONTROL DE CALIDAD DE SEROLOGÍA (S-4/12)

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 *Treponema pallidum*, tanto reagínicos como treponémicos, por un centro de referencia con experiencia en el diagnóstico serológico, y cuyos resultados fueron los siguientes:

- **Anticuerpos reagínicos (*rapid plasma reagin* -RPR-) mediante aglutinación:** Positivo 1/1 (BioSystems).
- **Anticuerpos específicos (treponémicos):**
  - **IgG + IgM anti-*T. pallidum* mediante inmunoquimioluminiscencia (IQL):** Positivo (Liaison, diaSorin).
  - **TPHA (MHA-TP):** Positivo (BioSystems).
  - **FTA-abs IgG mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI):** Positivo (bioMérieux).
  - **IgM anti-*T. pallidum* mediante enzoinmunoensayo (EIA):** Negativo (Lab21).

La muestra de suero pertenecía a un paciente varón de 47 años de edad, fumador de 1 paquete de cigarrillos/día, con hábito enólico moderado y sin otros antecedentes clínicos de interés. En los últimos años el paciente había mantenido relaciones sexuales con múltiples parejas. Hacía 3 meses que había acudido a su médico por presentar una lesión genital en glándula, que había curado tras tratamiento con una dosis de penicilina G benzatina. En la visita actual, su médico decidió remitir una muestra de suero al servicio de Microbiología, para control de marcadores serológicos de infección por *Treponema pallidum*. Se solicitó a los participantes la determinación de anticuerpos frente a *T. pallidum* reagínicos y treponémicos, 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 183 (88,4%) remitieron hoja de respuesta. Todos los centros realizaron, al menos, una de las determinaciones solicitadas explícitamente en este control, por lo que el porcentaje de participación real fue el mismo. Este porcentaje (88,4%) es idéntico al del control S-4/10, que fue el último control en el que también se remitió una muestra de suero para la determinación de serología luética.

### ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS REAGÍNICOS

En conjunto, la determinación de anticuerpos reagínicos fue informada por 181 centros, el 98,9% de los participantes que contestaron al control. De ellos, 170 realizaron sólo RPR (93,9%), 5 sólo VDRL [*Venereal Diseases Research Laboratory* (2,8%)], y los 6 restantes ambas determinaciones (3,3%).

**Tabla 1. Detección de anticuerpos reagínicos según marca comercial utilizada.**

Marca	Positivo (% <sup>a</sup> )	Negativo (% <sup>a</sup> )	Total Número (% <sup>b</sup> )
Becton-Dickinson (RPR)	27 (69,2)	12 (30,8)	39 (20,9)
bioMérieux (RPR)	16 (48,5)	17 (51,5)	33 (17,7)
Biokit (RPR)	18 (66,7)	9 (33,3)	27 (14,4)
BioSystems (RPR)	8 (57,1)	6 (42,9)	14 (7,5)
Spinreact (RPR)	3 (30,0)	7 (70,0)	10 (5,4)
QCA (RPR)	2 (25,0)	6 (75,0)	8 (4,3)
Bio-Rad (RPR)	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (3,8)
Cromatest de Linear (RPR)	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (3,8)
Siemens (VDRL)	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (3,2)
Monlab (RPR)	2 (40,0)	3 (60,0)	5 (2,7)
Alere <sup>c</sup> (RPR)	3 (100,0)	–	3 (1,6)
Oxoid (RPR)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (1,6)
Plasmatec (RPR)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (1,6)
Bio-Rad (VDRL)	–	1 (100,0)	1 (0,5)
Cypress Diagnostics (RPR)	1 (100,0)	–	1 (0,5)
Dia.Pro (RPR)	–	1 (100,0)	1 (0,5)
Difco (RPR)	–	1 (100,0)	1 (0,5)
Difco (VDRL)	–	1 (100,0)	1 (0,5)
Master-Labor (RPR)	–	1 (100,0)	1 (0,5)
Oxoid (VDRL)	–	1 (100,0)	1 (0,5)
Randox (RPR)	–	1 (100,0)	1 (0,5)
Soria Melguizo (RPR)	–	1 (100,0)	1 (0,5)
Teco Diagnostics (RPR)	–	1 (100,0)	1 (0,5)
No informa (RPR)	6 (60,0)	4 (40,0)	10 (5,4)
No informa (VDRL)	–	2 (100,0)	2 (1,1)
Total	99 (53,0)	88 (47,0)	187 (100,0)

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

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

<sup>c</sup> no especifican la marca distribuida por Alere empleada.

De las 187 determinaciones realizadas (176 RPR y 11 VDRL), 99 se informaron como positivas (53,0%), coincidiendo con el resultado aportado por el laboratorio de referencia. Sin embargo, hubo 88 participantes (47,0%) que informaron un resultado negativo, de las que 78 fueron mediante RPR y 10 por VDRL. El título de RPR aportado por el laboratorio de referencia fue muy bajo (1/1), por lo que pequeñas variaciones del volumen de agua destilada empleada para rehidratar el líofilo podrían explicar la variabilidad de los resultados (positivo/negativo) que se muestran en la tabla 1.

Con respecto a las marcas comerciales empleadas, existe una amplia variedad de éstas, destacando que en el 22,2% de las ocasiones en que se realizó la prueba de RPR se usaron los reactivos de Becton-Dickinson, en el 18,8% el de bioMérieux, y en el 15,4% el Reditest (Biokit). Para la prueba del VDRL, predominaron los reactivos de Siemens (54,6%).

En cuanto a la titulación de los anticuerpos reagínicos, fue informada en 95 de las 187 determinaciones efectuadas (50,8%). Los valores aportados con mayor frecuencia fueron los de 1/1 (42 centros), seguido de 1/2 (39 centros) y 1/4 (9 centros).

Por último, hubo 35 centros participantes que sólo realizaron pruebas de detección de anticuerpos reagínicos para el diagnóstico de sífilis, prescindiendo de las treponémicas; mientras que hubo otros 2 laboratorios que sólo realizaron pruebas treponémicas, prescindiendo de las reagínicas.

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS TREPONÉMICOS

### Pruebas de aglutinación de partículas (TPA)

Estas pruebas fueron realizadas por 102 de los 183 centros que remitieron hoja de respuesta valorable (55,8%). La utilización de formas ambiguas o equívocas de expresión de los resultados en las hojas de respuesta ha obligado a realizar el análisis en conjunto, sin distinción del tipo de partícula aglutinante.

La práctica totalidad de los centros (100, el 98,0%) dieron un resultado positivo, coincidente con el centro de referencia, mientras que los dos centros restantes informaron un resultado negativo (empleando ambos centros los reactivos de BioSystems). En cuanto a los resultados cuantitativos, fueron 55 (53,9%) los que especificaron la titulación obtenida. El título obtenido con mayor frecuencia fue el de 1/320 (en 13 ocasiones) seguido de 1/80 (en 9).

Como puede observarse en la tabla 2, hay una gran diversidad de marcas comerciales empleadas por los participantes, siendo Biokit la marca informada en más ocasiones (29,4%).

**Tabla 2. Detección de anticuerpos TPA según marca comercial utilizada.**

Marca	Positivo (% <sup>a</sup> )	Negativo (% <sup>a</sup> )	Total
			Número (% <sup>b</sup> )
Biokit	30 (100,0)	–	30 (29,4)
Serodia (Fujirebio)	14 (100,0)	–	14 (13,8)
bioMérieux	10 (100,0)	–	10 (9,8)
BioSystems	6 (75,0)	2 (25,0)	8 (7,8)
Spinreact (Alere)	8 (100,0)	–	8 (7,8)
Bio-Rad	7 (100,0)	–	7 (6,8)
Randox	5 (100,0)	–	5 (4,9)
Plasmatec	3 (100,0)	–	3 (2,9)
Cellognost (Siemens)	2 (100,0)	–	2 (2,0)
Cromatest (Linear chemicals)	2 (100,0)	–	2 (2,0)
Diesse	2 (100,0)	–	2 (2,0)
Alere <sup>c</sup>	1 (100,0)	–	1 (1,0)
Innogenetics	1 (100,0)	–	1 (1,0)
Monlab	1 (100,0)	–	1 (1,0)
Oxoid	1 (100,0)	–	1 (1,0)
No informa	7 (100,0)	–	7 (6,8)
Total	100 (98,0)	2 (2,0)	102 (100,0)

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

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

<sup>c</sup>no especifican la marca distribuida por Alere empleada.

### Prueba FTA-abs y FTA-abs IgM

Por lo que se refiere a la prueba FTA-abs, fueron sólo 32 los centros que realizaron esta determinación, lo que supone un porcentaje del 17,5%, significativamente inferior al número de centros que realizan una prueba de TPA.

En cuanto a los valores cualitativos, esta prueba fue informada como positiva por todos los centros que la realizaron a excepción de uno (el 96,9%), coincidiendo así con el laboratorio de referencia. La titulación de anticuerpos fue informada por muy pocos centros, siendo tan sólo 5 (15,6%) los que aportaron datos cuantitativos.

Con respecto a las marcas comerciales empleadas, se observa una menor variabilidad que en el caso anterior, ya que la mayoría de los participantes (71,9%) emplearon los reactivos de bioMérieux (tabla 3).

**Tabla 3. Detección de anticuerpos FTA-abs según marca comercial utilizada.**

Marca	Positivo (% <sup>a</sup> )	Negativo (% <sup>a</sup> )	Total	
			Número	(% <sup>b</sup> )
bioMérieux	22 (95,7)	1 (4,3)	23	(71,9)
Euroimmun	4 (100,0)	–	4	(12,5)
MarDx (Trinity Biotech)	1 (100,0)	–	1	(3,1)
Viro-Immune	1 (100,0)	–	1	(3,1)
No informa	3 (100,0)	–	3	(9,4)
Total	31 (96,9)	1 (3,1)	32	(100,0)

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

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

Finalmente, fueron sólo 7 participantes los que realizaron la prueba de detección de anticuerpos IgM por inmunofluorescencia (FTA-abs IgM), lo que supone un porcentaje del 3,8%. Seis de los siete centros participantes obtuvieron un resultado negativo (85,7%). Todos los 7 centros que informaron los anticuerpos de tipo IgM de FTA-abs realizaron previamente la detección de anticuerpos totales mediante FTA-abs. Respecto a las marcas comerciales, los reactivos de bioMérieux fueron los más frecuentemente utilizados (informados por 5 de los 7 centros), mientras que los dos centros restantes utilizaron los reactivos de Euroimmun (tabla 4).

**Tabla 4. Detección de anticuerpos FTA-abs IgM según marca comercial utilizada.**

Marca	Negativo (% <sup>a</sup> )	Positivo (% <sup>a</sup> )	Total	
			Número	(% <sup>b</sup> )
bioMérieux	4 (95,7)	1 (4,3)	5	(71,4)
Euroimmun	2 (100,0)	–	2	(28,6)
Total	6 (85,7)	1 (14,3)	7	(100,0)

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

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

#### Detección de anticuerpos IgG frente a *T. pallidum*

La determinación de anticuerpos de tipo IgG frente a *T. pallidum* fue realizada por 31 laboratorios de los 183 que respondieron (16,9%). Hubo un centro que empleó dos métodos distintos, con lo que en total se analizaron 32 determinaciones. Todas ellas obtuvieron un resultado positivo (100,0%), coincidente con el laboratorio de referencia.

En cuanto a los métodos empleados, destaca la utilización mayoritaria de las pruebas de enzoinmunoensayo (EIA), en 24 de los 32 ensayos realizados (el 75,0%). Los ocho laboratorios restantes (25,0%) informaron una prueba confirmatoria de *T. pallidum* por inmunoensayo en bandas (*immunoblot*).

Respecto a las marcas comerciales, predomina el CAPTIA de Trinity Biotech para las pruebas de EIA y el INNO-LiA (Innogenetics) para el *immunoblot* (tabla 5).

**Tabla 5. Detección de anticuerpos IgG frente a *T. pallidum* según marca comercial utilizada.**

Marca	Método	Positivo (% <sup>a</sup> )	Total	
			Número	(% <sup>b</sup> )
CAPTIA (Trinity Biotech, Alere)	EIA	13 (100,0)	13	(40,6)
InnoLia (Innogenetics)	IB	7 (100,0)	7	(21,9)
Chorus (Diesse)	EIA	3 (100,0)	3	(9,3)
Biokit	EIA	2 (100,0)	2	(6,3)
Enzygnost (Siemens)	EIA	2 (100,0)	2	(6,3)
Vircell (Alere)	EIA	2 (100,0)	2	(6,3)
Diamedix (Mago)	EIA	1 (100,0)	1	(3,1)
Mikrogen	IB	1 (100,0)	1	(3,1)
NovaLisa (NovaTec)	EIA	1 (100,0)	1	(3,1)
Total	–	32 (100,0)	32	(100,0)

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

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

EIA: inmunoensayo, IB: *immunoblot*.

#### Detección de anticuerpos IgM frente a *T. pallidum*

La detección de anticuerpos de tipo IgM frente a *T. pallidum* fue llevada a cabo por 33 de los 183 laboratorios que respondieron (18,0%). La mayoría de estos centros (31, el 90,9%) informaron el resultado como negativo, coincidiendo con el resultado aportado por el laboratorio de referencia; mientras que un 9,1% de los resultados fueron positivos. Estos datos se detallan en la tabla 6.

Por lo que respecta a los métodos empleados, destaca de nuevo el predominio de las pruebas de EIA (en 32 de los 33 ensayos realizados, el 97,0%). El laboratorio restante (3,0%) realizó una prueba confirmatoria de *T. pallidum* por inmunoensayo en bandas ("immunoblot").

En cuanto a las marcas comerciales, predominaron los reactivos de Mikrogen (33,3%) y Lab21 (27,3%).

**Tabla 6. Detección de anticuerpos IgM frente a *T. pallidum* según marca comercial utilizada.**

Marca	Método	Negativo (% <sup>a</sup> )	Positivo (% <sup>a</sup> )	Total	
				Número	(% <sup>b</sup> )
Mikrogen	EIA	11 (100,0)	–	11	(33,3)
Lab21	EIA	9 (100,0)	–	9	(27,3)
Chorus (Diesse)	EIA	2 (100,0)	–	2	(6,1)
Dia.Pro	EIA	–	2 (100,0)	2	(6,1)
Mercia (Microgen)	EIA	2 (100,0)	–	2	(6,1)
Alere	EIA	1 (100,0)	–	1	(3,0)
Bio-Rad	EIA	–	1 (100,0)	1	(3,0)
CAPTIA (Trinity Biotech)	EIA	1 (100,0)	–	1	(3,0)
Virotech	IB	1 (100,0)	–	1	(3,0)
No informa	EIA	3 (100,0)	–	3	(9,1)
Total	–	30 (90,9)	3 (9,1)	33	(100,0)

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

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

EIA: inmunoensayo, IB: *immunoblot*.

#### Detección de anticuerpos totales (IgG+IgM) frente a *T. pallidum*

La prueba de la detección de los anticuerpos totales frente a *T. pallidum* fue efectuada por 116 laboratorios de los 183 que respondieron (63,4%). Hubo tres participantes que realizaron dos técnicas distintas, con lo que se informaron un total de 119 determinaciones. Todas ellas obtuvieron un resultado positivo (100,0%), coincidente con el laboratorio de referencia.

En cuanto a los métodos empleados, el 42,0% de los participantes realizaron esta determinación mediante el inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente (CMIA), otro 36,1% por inmunoquimioluminiscencia (IQL), el 12,6% mediante EIA, el 5,9% por inmunocromatografía (IC). Un centro (0,9%) informó inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA) y otro centro (0,9%) un ensayo treponémico de inmunoturbidimetría-látex (TPLA). Por último, hubo dos participantes (1,6%) que no informaron del método empleado (tabla 7).

En cuanto a las marcas comerciales empleadas, existe bastante variedad, aunque las más empleadas fueron el Architect (Abbott) -42,0%-, el Liaison (DiaSorin) -16,8%-, y los reactivos de Siemens (19,3% en su conjunto).

**Tabla 7. Detección de anticuerpos totales según marca comercial utilizada.**

Marca	Método	Positivo (% <sup>a</sup> )	Total	
			Número	(% <sup>b</sup> )
Architect (Abbott)	CMIA	50 (100,0)	50	(42,0)
Liaison (DiaSorin)	IQL	20 (100,0)	20	(16,8)
Immulate (Siemens)	IQL	13 (100,0)	13	(10,9)
Vircell (Alere)	EIA	7 (100,0)	7	(5,8)
ADVIA Centaur (Siemens)	IQL	5 (100,0)	5	(4,2)
Siemens <sup>c</sup>	IQL	4 (100,0)	4	(3,3)
Bio-Rad	EIA	2 (100,0)	2	(1,6)
Human	IC	2 (100,0)	2	(1,6)
Mercia (Microgen)	EIA	2 (100,0)	2	(1,6)
Alere <sup>c</sup>	EIA	1 (100,0)	1	(0,9)
Alere <sup>c</sup>	IC	1 (100,0)	1	(0,9)
All Diag	IC	1 (100,0)	1	(0,9)
Bio-Line (Standard Diagnostics, Alere)	IC	1 (100,0)	1	(0,9)
Determine (Alere)	IC	1 (100,0)	1	(0,9)
Diamedix (Mago)	EIA	1 (100,0)	1	(0,9)
Enzygnost (Siemens)	EIA	1 (100,0)	1	(0,9)
Nadal	IC	1 (100,0)	1	(0,9)
Roche	ECLIA	1 (100,0)	1	(0,9)
Sekisui Diagnostics	TPLA	1 (100,0)	1	(0,9)
Vitros (Ortho)	IQL	1 (100,0)	1	(0,9)
No informa	–	3 (100,0)	3	(2,5)
Total	–	119 (100,0)	119	(100,0)

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

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

<sup>c</sup>no especifican mayor información.

## **USO DE LABORATORIO EXTERNO**

Por lo que se refiere a la utilización del laboratorio externo, de los 183 participantes que enviaron hoja de respuesta analizable, 162 (88,5%) señalaron que no lo utilizaban, mientras que 21 (11,5%) afirmaron requerirlo, 13 de ellos sólo parcialmente.

## **COMENTARIOS**

La mayoría de comentarios se referían a que el paciente había tenido una sífilis primaria tratada y curada. Bastantes centros recomendaban realizar un seguimiento serológico de los títulos de RPR a los 6-12 meses.

Algunos participantes comentaron que hubiera sido aconsejable conocer el título de la serología luética antes de haber administrado tratamiento. Otros centros recomendaban descartar otras infecciones de transmisión sexual, como el VHB y el VIH.

Por últimos, algunos laboratorios señalaron que tras la administración de tratamientos antibióticos correctos en la sífilis, podría haber títulos de RPR residuales.