

En este control, se remitió a los distintos laboratorios un suero de origen comercial, en el que se solicitaba la determinación de anticuerpos de las clases IgG e IgM frente al virus de la rubéola y que hiciesen comentarios al caso clínico que acompañaba el control.

La historia clínica correspondía a un varón de nueve meses de edad que presentaba un cuadro de fiebre y erupción cutánea máculo-papular que comenzó en la cara y posteriormente se extendió al tronco y extremidades. Presentaba lesiones petequiales en el paladar blando y linfadenopatías auriculares posteriores, así como en las cadenas cervicales posteriores y suboccipitales. Los hallazgos de laboratorio mostraban una ligera leucopenia sin formas atípicas. El niño había sido correctamente vacunado según el calendario de vacunaciones vigente, pero en la guardería a la que asiste había casos semejantes. La profesora de la guardería estaba embarazada de dos meses y, cuando se realizó los análisis habituales de control de embarazo, descubrió que no presentaba anticuerpos ni frente a *Toxoplasma* ni frente al virus de la rubéola. El suero enviado para análisis correspondía al niño y se solicitaba la detección de anticuerpos frente al virus de la rubéola, así como sugerencias respecto a la actitud a tomar con la mujer embarazada.

El suero había sido previamente analizado y valorado por un centro usado como referencia que utilizó métodos distintos. Sus resultados fueron los siguientes:

- **Anticuerpos IgG frente al virus de la rubéola, mediante ELISA (Biokit) y ELFA (bioMérieux): Negativo.**
- **Anticuerpos IgM frente a rubéola:**
  - ELISA (Biokit) y ELFA (bioMérieux): Positivo (valor de absorbancia 0,547 por ELISA).**
  - ELISA (Abbott): Negativo**

El centro de referencia consideró la muestra como positiva para las IgM, pues obtuvo estos resultados con dos marcas comerciales. Sin embargo, deja constancia de que es una muestra conflictiva, ya que obtuvieron resultados negativos con otra marca comercial. Se discute en este análisis la elevada variabilidad de la determinación de anticuerpos IgM anti-rubéola y sus implicaciones clínicas. Se solicitaba a cada laboratorio participante que especificara:

1. Método (ELISA; ELFA etc.) y equipo comercial utilizado.
2. Expresión de resultados de forma cuantitativa (título, UI/ml etc.)
3. Interpretación de resultados de forma habitual (Positivo, Negativo, Indeterminado).
4. Actitud a tomar según los resultados obtenidos.

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SEROLÓGICOS

En total, la muestra se envió a 280 laboratorios, de los que 240 remitieron respuesta, lo que supone un elevado índice de participación (85,7%). Cinco centros (2,1%) no realizan la determinación de anticuerpos frente al virus de la rubéola (ni IgG ni IgM). Un participante no tiene resultado pues comenta que hubo un error en la reconstitución del vial (desde el Control de Calidad SEIMC, se vuelve a hacer hincapié en que, cuando suceda cualquiera de estos problemas, no duden en ponerse en contacto con la sede de la secretaría SEIMC y se repondrá el vial, o se intentará solucionar el problema que haya surgido). En este control se analizaron 234 respuestas.

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE IgG FRENTE AL VIRUS DE LA RUBÉOLA

Los 234 participantes que informaron resultados de determinación de anticuerpos IgG anti-rubéola utilizaron, sobre todo, el método de inmunoensayo enzimático. En total, son 211 centros (96,8%) que se reparten en tres modalidades: MEIA, ELISA convencional en placa y ELFA. En siete centros (3,2%) utilizan el método de inmunoquimioluminiscencia (IQL).

**Tabla 1. Métodos utilizados para la detección de IgG.**

Método <sup>a</sup>	Número	%
MEIA (Abbott)	103	47,2
ELISA convencional	58	26,6
ELFA (bioMérieux)	50	22,9
IQL (Access. Pasteur)	7	3,2
Total	218	100,0

<sup>a</sup>ELFA: *Enzyme linked fluorescent assay*; IQL: Inmunoquimioluminiscencia.

Hay 16 centros que usan el método de aglutinación de partículas de látex y que no son recogidos en este apartado por detectar tanto anticuerpos IgG como IgM. En las tablas 2 y 3 se analizan los datos según la técnica utilizada y agrupándolos por marcas comerciales.

**Tabla 2.- Método MEIA. Distribución según equipo comercial.**

Equipo comercial	Número	%
AxSYM	47	45,6
IMX	8	7,7
Abbott (sin especificar)	46	44,6
MEIA sin marca	2	1,9
Total	103	100,0

Con este equipo comercial todos los resultados fueron informados como negativos, excepto uno, que informó como indeterminado con un valor de 8,7 UI/ml. Sólo 10 centros que usaron el equipo de Abbott para determinar los anticuerpos IgG y que informaron como negativos, coincidieron con el patrón de resultados del centro de referencia (IgG negativo e IgM positivo).

**Tabla 3. ELISA convencional: distribución según el equipo comercial utilizado.**

Equipo comercial	Número	%
DiaSorin	12	20,7
Dade-Behring	9	15,5
Roche	9	15,5
Innogenetics	7	12,1
Radim	3	5,1
Biokit	3	5,1
Sin especificar marca	9	15,5
Otros	6	10,3
Total	58	100,0

En el apartado "Otros" se engloban equipos comerciales utilizados únicamente por un laboratorio, como Inmulite, Organon, Pasteur, etc. Todos los laboratorios que utilizan como método ELISA dan resultados negativos para esta determinación, excepto dos participantes que informan la prueba como positiva; en un caso no informan de la marca utilizada y el otro participante usó el equipo de Organon. Los dos centros que informaron la IgG positiva, comentaron que el niño no tenía infección aguda por el virus de la rubéola, pues no detectaron anticuerpos IgM y ambos comentaron que el niño estaba protegido.

El método ELFA es propio del equipo comercial Vidas® de bioMérieux. Todos los participantes informaron los resultados como negativos, en 32 casos como 0 UI/ml, en dos como < 10UI/ml y uno <15UI/ml. El resto no informaron del nivel de anticuerpos. En 15 centros no informan del equipo utilizado, pero 32 comentan que se trata del equipo Vidas® y 4 del equipo Mini-Vidas®.

Sólo siete centros utilizaron usado el equipo Access® de inmunoquimioluminiscencia, coincidiendo seis de ellos (85,7%) con los resultados tomados como referencia. Un laboratorio lo informa como positivo, indicando que presenta un nivel de 100 UI/ml. Este laboratorio no realizó la detección de los anticuerpos IgM. Los otros seis informan como negativa la detección de IgM en tres casos, como positiva, dudosa y "zona gris" en los tres restantes, respectivamente. La tabla 4 y la figura 1 muestran la interpretación de los resultados (Positivo, Negativo e Indeterminado), según la técnica utilizada..

**Tabla 4. Detección de anticuerpos IgG según el método utilizado.**

Método utilizado	Positivo	Negativo	Indeterminado
ELFA	–	50	–
ELISA	2	56	
MEIA	–	102	1
IQL	1	6	–
Total	3	214	1

Podemos concluir que, excepto en casos muy concretos, la detección de anticuerpos IgG frente a la rubéola se realizó de forma adecuada en los laboratorios que participaron en el control, incluso teniendo en cuenta la diversidad de métodos que se encuentran disponibles en el mercado.

## ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgM FRENTE AL VIRUS DE LA RUBÉOLA

Informaron resultados de anticuerpos IgM anti-rubéola en 196 centros, lo que supone un 83,7% de las respuestas con datos, y sólo un 6,1% menos de centros con respecto a los que determinan IgG. Los 196 participantes que informaron esta determinación utilizaron, sobre todo, el método de inmunoensayo enzimático. En total, son 189 centros (96,4%) que se reparten en tres modalidades: MEIA, ELISA convencional en placa, ELFA. En siete laboratorios (3,5%) se utilizó el método de inmunoquimioluminiscencia (IQL) (Tabla 5).

**Tabla 5. Métodos utilizados para la detección de IgM.**

Método <sup>a</sup>	Número	%
MEIA (Abbott)	75	38,3
ELISA convencional	66	33,7
ELFA (bioMérieux)	48	24,5
IQL (Access. Pasteur)	7	3,5
Total	196	100,0

<sup>a</sup>ELFA: *Enzyme linked fluorescent assay*; IQL: Inmunoquimioluminiscencia.

En las tablas 6 y 7 se analizan los datos según la técnica y marca comercial utilizada.

**Tabla 6. Método MEIA. Distribución según el equipo comercial.**

Equipo comercial	Número	%
Axsym	33	44,0
IMX	6	8,0
Abbott (sin especificar)	34	45,3
MEIA sin marca	2	2,6
Total	75	100,0

Sólo tres centros que utilizaron el método MEIA detectaron anticuerpos IgM. Los restantes 72 lo informaron como negativo.

**Tabla 7.- ELISA convencional: distribución según el equipo comercial utilizado.**

Equipo comercial	Número	%
DiaSorin	18	27,2
Dade-Behring	13	19,7
Roche	4	6,0
Roche	4	6,0
Innogenetics	2	3,0
Biokit	2	3,0
Radim	2	3,0
Organon	1	1,5
Pasteur	1	1,5
Sin especificar marca	19	28,7
Total	66	100,0

Sólo siete centros (10,6%) que utilizaron el método ELISA informaron como positiva la detección de anticuerpos IgM y uno positivo en el límite (coincidiendo con el punto de corte y realizado con el equipo Platelia® de Pasteur). Cuarenta y ocho centros

utilizaron el método ELFA de bioMérieux, de los cuales 37 (75,0%) detectan anticuerpos IgM, coincidiendo con los datos del centro de referencia y 11 informan como negativo. De los 7 centros que utilizan el método IQL, uno informa como positivo, dos dudosos y cuatro negativos. La tabla 8 muestra la evaluación general de resultados (Positivo, Negativo e Indeterminado), según la técnica utilizada.

**Tabla 8.-Distribución de resultados según método utilizado.**

Método utilizado	Positivo	Negativo	Indeterminado
ELFA	37	11	-
ELISA	7	58	1
MEIA	3	72	-
IQL	1	4	2
Total	48	146	3

Es sorprendente la diferencia en los resultados aportados por los centros participantes en el control y confirma la diversidad de resultados según el equipo comercial, apuntada ya por el laboratorio de referencia. Hay que resaltar la importancia que tiene en este caso el diagnóstico y, sobre todo, la actitud derivada del resultado. Se desprenden de estos datos la existencia de diferencias significativas en el nivel de detección de anticuerpos IgM frente al virus de la rubéola entre los distintos equipos comerciales, que hace que debamos plantearnos la confianza en los resultados obtenidos en una muestra única, así como la necesidad del seguimiento serológico de los casos sospechosos.

También es significativo que un porcentaje elevado de participantes utilicen equipos de marcas distintas para la realización del estudio de anticuerpos IgG e IgM frente a la rubéola cuando, además, en la mayoría de los casos, son equipos que utilizan gran cantidad de instrumental asociado, lo que posiblemente es debido a que se trata de un tipo de serología del que los profesionales no nos sentimos excesivamente seguros, al menos en cuanto a la detección de anticuerpos IgM se refiere.

#### **DETERMINACIÓN DE LOS ANTICUERPOS MEDIANTE AGLUTINACIÓN CON PARTÍCULAS DE LÁTEX**

Los métodos de aglutinación con látex fueron utilizados por 16 laboratorios. Los métodos comerciales empleados se distribuyen según se muestra en la tabla 9.

**Tabla 9. Métodos comerciales de aglutinación con látex.**

Equipo comercial	Número	%
Rubalex (Orion)	8	50,0
Rubascan (BBL)	6	37,5
Rubagen (Biokit) Izasa	2	12,5
Total	16	100,0

Quince de los 16 resultados informados mediante aglutinación con látex fueron negativos y un centro lo informó como indeterminado, indicando valores de 7 UI/ml. Sólo cinco de estos participantes realizaron además la determinación de anticuerpos IgM específicos (29,4%) utilizando para ello, en dos casos, un laboratorio externo.

#### **UTILIZACIÓN DE UN LABORATORIO EXTERNO**

En un total 177 centros (lo que supone un 74,6% de los que aportan datos) no fue necesario recurrir a un laboratorio externo para efectuar las determinaciones solicitadas, lo que significa un porcentaje muy elevado de autosuficiencia. En 38 casos no contestaron a la pregunta y 21 lo utilizaron de forma parcial, es decir, para la determinación de anticuerpos IgM. Sólo siete participantes utilizan el laboratorio externo para las dos determinaciones e informan de un resultado negativo, tanto para los anticuerpos IgG como IgM, excepto en uno que detecta IgG.

#### **COMENTARIOS DE LOS PARTICIPANTES**

Los comentarios son parte fundamental del control de calidad SEIMC. En ocasiones como ésta pueden llegar a ser tan importantes como las propias determinaciones analíticas. Los resultados de la serología de rubéola, que hemos analizado en este control, muestran que existe diversidad en los resultados que se obtienen con los distintos equipos comerciales y nos permite resaltar que los comentarios y consejos que el microbiólogo aporta a sus resultados son parte muy importante de nuestra especialidad. Aunque una gran mayoría de los laboratorios participantes informan de la ausencia de anticuerpos específicos frente a rubéola, recomiendan seguimiento serológico, pues conocen los límites de sensibilidad de las pruebas serológicas, así como la dependencia del estadio de la infección. Sin embargo, sorprende que alguno de los participantes se atreva a hacer comentarios del estilo de "no hay que hacer nada porque el niño objeto del control no tiene rubéola" cuando sólo han determinado anticuerpos IgG.

De los 234 centros que han aportado respuesta, 155 (66,2%) hacen algún tipo de comentario. La mayoría comenta que debe

existir un seguimiento serológico de ambos, niño y gestante, y que en el suero del niño se deben hacer otras determinaciones, como sarampión, *Toxoplasma*, citomegalovirus, parvovirus B19 y virus herpes 6. Además, resaltan la importancia de la vacunación de la gestante en el período post-parto, así como la necesidad de separarla del entorno laboral ante cualquier sospecha de rubéola. Algunos (siete participantes) incluso recomiendan plantearse el uso de gammaglobulina, aunque todos comentan su dudosa eficacia, e incluso se sugiere la posibilidad de una interrupción voluntaria del embarazo si, en el seguimiento serológico que plantean, se confirmase que la gestante hubiese adquirido la rubéola.

Sin embargo, debido a que, en este caso, es más interesante la correlación entre comentarios y resultados obtenidos, describiremos aquéllos que se salen de la norma en cada uno de los supuestos de resultados informados. Así, por ejemplo, de los 137 participantes (58,5%) centros que dictaminan un **patrón IgG negativa e IgM negativa**, la mayor parte sugieren los comentarios generales de seguimiento evolutivo y separación del entorno laboral. No obstante, hay 8 centros que aportan comentarios que es útil recogerlos aparte, por lo arriesgado de algunos de ellos, y para que nos concienciamos de la importancia de nuestros propios comentarios profesionales.

- El resultado descarta una infección por el virus de la rubéola: sugieren vacunación.
- No confirmación de rubéola.
- Sugieren que la muestra tenga un posible error en origen.
- No hay que tomar medidas, porque no es una infección por rubéola (en tres centros)
- Revacunar al niño frente a la rubéola.
- Los niños no pueden contagiar la rubéola.

Los 46 participantes (19,6%) que informan del **patrón IgG negativa e IgM positiva** todos hacen referencia a la necesidad de seguimiento serológico en la gestante, separación del entorno laboral, vacunación post-parto y, sobre todo, de que se trata de una infección aguda por este virus, admitiendo la posibilidad de plantearse un posible aborto, según la evolución serológica de la gestante.

De los 38 participantes (16,2%) que informan del **patrón IgG negativa y no aportan resultado para la IgM**, todos excepto tres, comentan que se debe determinar la existencia de anticuerpos IgM, realizar un seguimiento serológico y la conveniencia de vacunar después del parto. Los comentarios más sorprendentes son los siguientes:

- No es una infección por el virus de la rubéola: no se deben tomar precauciones con la gestante (dos centros).
- No hay riesgo para la profesora: no es necesario tomar medidas especiales.

Sólo tres centros informan del **patrón IgG positiva e IgM negativa**, en un caso no hacen comentarios, en otro dicen que el niño está protegido frente a la rubéola y por tanto que no se trata de una infección aguda por rubéola, y el restante comenta que no es una rubéola lo que tiene el niño y que no hay que tomar medidas especiales en la gestante.

Desde el Control de Calidad SEIMC, se quiere resaltar la gran variabilidad en los resultados de detección de anticuerpos IgM frente al virus de la rubéola, dependiente en gran medida de la metodología usada, así como de la importancia del seguimiento serológico en ocasiones donde las implicaciones de un sólo resultado puedan ser importantes, como en este caso.

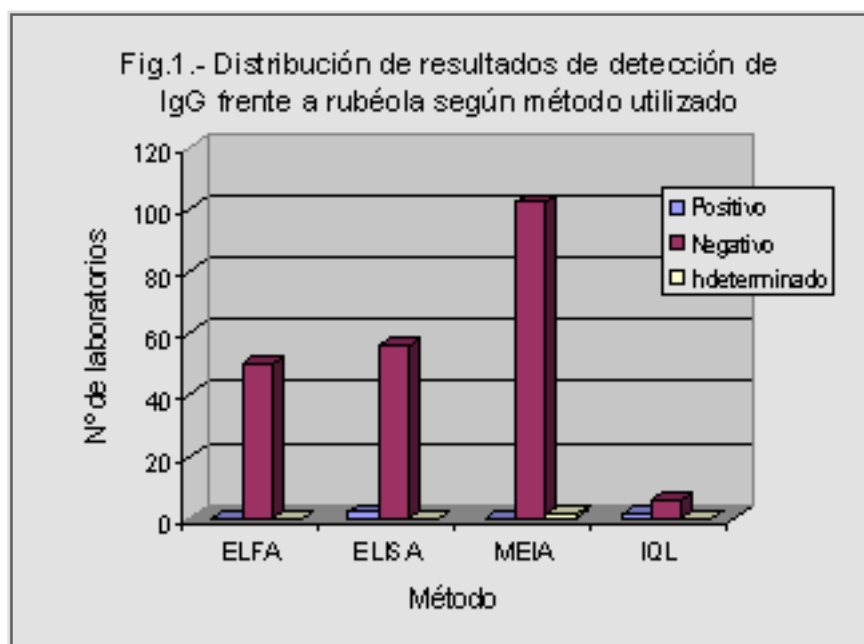


Fig 2.- Distribución de resultados de detección de IgM frente a rubéola según método

