

CONTROL DE CALIDAD DE SEROLOGÍA (S-3/05)

En el presente control, se remitió a los laboratorios participantes una muestra de suero liofilizado que había sido analizada y valorada para la detección de anticuerpos frente al *Erythrovirus* B19 y al herpesvirus humano tipo 6 (VHH-6) 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 al *Erythrovirus* B19 (EIA: Biotrin): Positivo**
- **Anticuerpos IgM frente al *Erythrovirus* B19 (EIA: Biotrin): Positivo**
- **Anticuerpos IgG frente al VHH-6 (EIA: Panbio): Negativo**
- **Anticuerpos IgM frente al VHH-6 (EIA: Panbio): Negativo**

La muestra de suero pertenecía a una niña de 4 años de edad, procedente de un área rural, que acudió al Servicio de Urgencias de Pediatría por presentar síntomas de resfriado leve, ligera astenia y anorexia, febrícula y un exantema no pruriginoso que apareció inicialmente en la cara y que, posteriormente, se extendió en forma de exantema reticulado al tórax y la cara extensora de miembros inferiores. La paciente había sido vacunada de forma correcta frente al sarampión y la rubéola. Ante este cuadro de enfermedad exantemática, se obtuvo una muestra de suero para realizar el estudio serológico y tratar de determinar el agente etiológico.

Se remitió a cada laboratorio participante una muestra del suero, solicitándoles la detección de anticuerpos IgG e IgM frente al *Erythrovirus* B19 y al VHH-6, así como la interpretación de los resultados obtenidos y la formulación de los comentarios y sugerencias que creyesen oportunos.

Se enviaron muestras a 238 laboratorios, de los cuales remitieron hoja de respuesta un total de 157 centros, lo que supone un porcentaje de participación del 66,0%, inferior al de otros controles. De los 157 centros que enviaron hoja de respuesta, 43 participantes no realizan ninguna de las cuatro determinaciones serológicas solicitadas y, de éstos, 38 no remitieron la muestra a su centro de referencia, uno de ellos especificando que tampoco realizaban allí las determinaciones solicitadas. Los cinco laboratorios restantes sí la mandaron, pero en cuatro ocasiones no recibieron la contestación dentro del plazo de respuesta, y en la restante no se informaron los marcadores solicitados, sino una prueba de amplificación por PCR de VHH-6 (negativa) y de *Erythrovirus* B19 (positiva). Así pues, son 114 los participantes que envían hoja de respuesta con algún resultado analizable, siendo el porcentaje de participación real del 48,0%, similar a un control de 2002 en que se solicitó también serología de *Erythrovirus* B19 (S-4/02), pero claramente inferior al de otros controles serológicos.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE IgG FRENTE AL *Erythrovirus* B19.

Un total de 103 participantes realizan la determinación de anticuerpos IgG frente al *Erythrovirus* B19, lo que supone el 90,3% de los participantes que aportaron algún dato analizable. De estas 103 detecciones, 98 (95,1%) dieron un resultado positivo y una más un resultado positivo débil, con lo que el 96,1% coincide con el laboratorio de referencia. Por el contrario, dos (1,9%) aportaron un resultado negativo y otros dos (1,9%) informaron un resultado indeterminado.

Tabla 1. Distribución de los resultados de anticuerpos IgG anti-*Erythrovirus* B19.

Método	Marca	Positivo (%) ^a	Negativo (%) ^a	Positivo débil (%) ^a	Indeterminado (%) ^a	Total (%) ^b
EIA	Biotrin	33 (94,3)	1 (2,9)	–	1 (2,9)	35 (34,0)
	Biokit	6 (100,0)	–	–	–	6 (5,8)
	Virion	3 (100,0)	–	–	–	3 (2,9)
	NovaTec	3 (100,0)	–	–	–	3 (2,9)
	Otras ^c	2 (100,0)	–	–	–	2 (1,9)
	No informan	21 (95,4)	1 (4,6)	–	–	22 (21,4)
IFI	Biotrin	14 (93,3)	–	–	1 (6,7)	15 (14,6)
	Innogenetics	2 (100,0)	–	–	–	2 (1,9)
	Otras ^c	2 (100,0)	–	–	–	2 (1,9)
	No informa	10 (90,9)	–	1 (9,1)	–	11 (10,7)
No informan	No informan	2 (100,0)	–	–	–	2 (1,9)
Total	–	98 (95,1)	2 (1,9)	1 (1,0)	2 (1,9)	103 (100,0)

^aPorcentaje sobre el total de participantes que usan este método y marca.

^bPorcentaje sobre el total de detecciones realizadas (n=103).

^cOtras marcas informadas por los participantes en una única ocasión.

En cuanto a los métodos y marcas empleados, como se observa en la tabla 1, destaca en primer lugar la técnica de EIA que fue utilizada por 71 participantes (68,9%), obteniéndose un porcentaje mayoritario de resultados coincidentes con los del laboratorio de referencia (95,8%). En segundo lugar, utilizaron la inmunofluorescencia indirecta (IFI) el 29,1% de los participantes, también con buena concordancia de resultados (96,7%). En dos ocasiones los participantes no especificaron ni el método ni la marca utilizada, informándose en ambos casos resultados positivos.

Por lo que respecta a las marcas empleadas, Biotrin destaca como la marca comercial más frecuentemente utilizada, tanto cuando se realiza un EIA como una IFI, siendo el porcentaje de resultados positivos elevado en ambos casos. Otras marcas empleadas fueron Biokit-IZASA, Virion, NovaTec e Innogenetics (probablemente, Biotrin), con las que todos los laboratorios informan un resultado coincidente con el del laboratorio de referencia. Como también puede observarse en la tabla 1, un amplio número de participantes (32,0%) no informa acerca del equipo comercial empleado, lo que podría explicarse, en parte, porque muchos de ellos enviaron la muestra a un laboratorio externo.

Así, la detección de anticuerpos de tipo IgG frente a *Erythrovirus* B19 se realizó de forma adecuada en la práctica totalidad de laboratorios que aportaron resultados valorables en este control, aunque muchos de ellos tuvieron que recurrir a un laboratorio externo. No se detectó una gran dispersión de resultados respecto a lo aportado por el laboratorio que actuó como referencia, a diferencia de lo que sucedió en el control de serología (S-4/02) en donde sí la hubo, especialmente con las técnicas de IFI.

ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgM FRENTE AL *Erythrovirus* B19

De los 114 centros que enviaron algún dato analizable, fueron 112 (98,2%) los que llevaron a cabo la detección de anticuerpos de tipo IgM frente a este virus, porcentaje muy superior al del año 2002 y también ligeramente superior al de participantes que realizaron la detección de IgG anti-*Erythrovirus* B19. Se emplearon básicamente las técnicas de EIA e IFI, como ya ocurría con la detección de anticuerpos IgG. Así, fueron 79 los centros (70,5%) que emplearon como método diagnóstico el EIA y 31 (27,7%) los que realizaron la determinación mediante IFI. En dos ocasiones no se informó del método usado (1,8%). En cuanto a la distribución de resultados por métodos y marcas, el EIA fue el método utilizado con mayor frecuencia (79 participantes, 70,5%), siendo el porcentaje de resultados coincidentes con el aportado por el laboratorio de referencia del 93,7%. La IFI es utilizada por un 27,7% (31 participantes) y con una concordancia de resultados del 67,7%, porcentaje inferior al del EIA. En dos ocasiones los participantes no comentaron ni el método ni la marca usada, informando en ambos casos resultados positivos.

Tabla 2. Distribución de los resultados de anticuerpos IgM anti-*Erythrovirus* B19.

Método	Marca	Positivo (%) ^a	Negativo (%) ^a	Positivo débil (%) ^a	Indeterminado (%) ^a	Total (%) ^b
EIA	Biotrin	35 (89,7)	4 (10,3)	–	–	39 (34,8)
	Biokit	6 (100,0)	–	–	–	6 (5,4)
	Virion	4 (100,0)	–	–	–	4 (3,6)
	NovaTec	2 (100,0)	–	–	–	2 (1,8)
	Seiken	2 (100,0)	–	–	–	2 (1,8)
	Otras ^c	2 (100,0)	–	–	–	2 (1,8)
No informan	No informan	23 (95,8)	1 (4,2)	–	–	24 (21,4)
IFI	Biotrin	9 (56,2)	6 (37,5)	1 (6,2)	–	16 (14,3)
	Innogenetics	2 (100,0)	–	–	–	2 (1,8)
	Otras ^c	–	2 (100,0)	–	–	2 (1,8)
	No informa	9 (81,8)	1 (9,1)	–	1 (9,1)	11 (9,8)
No informan	No informan	2 (100,0)	–	–	–	2 (1,8)
Total	–	96 (85,7)	14 (12,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	112 (100,0)

^aPorcentaje sobre el total de participantes que usan este método y marca.

^bPorcentaje sobre el total de detecciones realizadas (112).

^cOtras marcas informadas por los participantes en una única ocasión.

En cuanto a los equipos comerciales utilizados, destaca de nuevo Biotrin como marca más usada que, en conjunto, es empleada por 39 centros (34,8%) que realizan EIA y 16 que realizan IFI (14,3%), siendo esta misma marca la que mayor número de resultados negativos ha obtenido. De este modo, el 10,3% de los participantes que utilizaron el EIA de esta marca informaron una detección negativa y el 37,5% de los que realizaron la IFI. El resto de las marcas y su distribución de resultados se detallan en la tabla 2. Al igual que sucede con la detección de IgG, son bastantes los laboratorios que no informan de la marca empleada (35 laboratorios, el 31,2%), lo que puede relacionarse, en algunas ocasiones, con aquellos centros que envían la muestra a un laboratorio externo para realizar esta determinación serológica.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgG FRENTE AL VHH-6

Esta determinación es realizada por 68 laboratorios, el 59,6% de los 114 que envían hoja de respuesta analizable. Llama la atención que el 16,2% de los participantes obtienen un resultado positivo o positivo débil, discordante con el aportado por el laboratorio de referencia y con la mayoría del grupo de participantes en el control. Así, todos los positivos se obtienen mediante IFI y los tres positivos débiles por EIA.

El método más empleado en la detección de anticuerpos de tipo IgG frente al VHH-6 es la IFI, informada por el 69,1% de los participantes. El EIA es usado en el 25,0% de las ocasiones y en el 5,9% no se informa este dato. Estos datos están reflejados en la tabla 3. Como se observa en dicha tabla, existe una gran diversidad en la utilización de estas. Las más usadas fueron Panbio y Euroimmun (Clonagen), aunque lo más frecuente fue que los participantes no

informaran de esta circunstancia (52,9%), posiblemente porque remitieron la muestra a un laboratorio de referencia y no disponían de ese dato. En cuanto a la distribución de los resultados, tanto Euroinmun (Clonagen), como Bios o Panbio obtuvieron mayoritariamente resultados negativos concordantes con los aportados por el laboratorio de referencia.

Tabla 3. Distribución de los resultados de anticuerpos IgG anti-VHH-6 según método y marca utilizados.

Método	Marca	Positivo (%) ^a	Negativo (%) ^a	Indeterminado (%) ^a	Positivo débil (%) ^a	No interpreta (%) ^a	Total (%) ^b
IFI	Euroinmun	–	6 (85,7)	1 (14,3)	–	–	7 (10,3)
	Bios	–	5 (100,0)	–	–	–	5 (7,3)
	Biotrin	1 (33,3)	2 (66,7)	–	–	–	3 (4,4)
	Panbio	–	2 (100,0)	–	–	–	2 (2,9)
	Otras ^c	1 (50,0)	1 (50,0)	–	–	–	2 (2,9)
	No informa	6 (21,4)	22 (78,6)	–	–	–	28 (41,2)
EIA	Panbio	–	7 (70,0)	2 (20,0)	–	1 (10,0)	10 (14,7)
	Biotrin	–	–	–	2 (100,0)	–	2 (2,9)
	Virion	–	–	–	1 (100,0)	–	1 (1,5)
	No informa	–	4 (100,0)	–	–	–	4 (5,9)
No informa	No informa	–	4 (100,0)	–	–	–	4 (5,9)
Total	–	8 (11,8)	53 (77,9)	3 (4,4)	3 (4,4)	1 (1,5)	68 (100,0)

^aPorcentaje sobre el total de participantes que usan este método y marca.

^bPorcentaje sobre el total de detecciones realizadas (68).

^cOtras marcas informadas por los participantes en una única ocasión.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DETECCIÓN DE IgM FRENTE AL VHH-6.

Esta determinación fue realizada por 59 (51,7%) de los 114 laboratorios que enviaron hoja de respuesta analizable. Todos aportaron un resultado negativo coincidente con el del laboratorio de referencia. Por lo que respecta a los métodos, al igual que sucedía con la detección de anticuerpos de clase IgG frente al mismo virus, la IFI fue el más empleado, 44 ocasiones (74,6%). El EIA fue informado por el 18,6% de los participantes y no lo informaron el 6,8%. En cuanto a las marcas comerciales, las más usadas fueron Euroinmun (Clonagen) y Panbio y, como en el caso anterior, es mayoritario el número de participantes que no informan acerca de este dato (61,1%). Los datos se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los resultados de anticuerpos IgM anti-VHH-6 según método y marca utilizados.

Método	Marca	Positivo (%) ^a	Negativo (%) ^a	Total (%) ^b
IFI	Euroinmun	–	7 (100,0)	7 (11,9)
	Bios	–	3 (100,0)	3 (5,1)
	Biotrin	–	2 (100,0)	2 (3,4)
	Panbio	–	2 (100,0)	2 (3,4)
	Otras ^c	–	2 (100,0)	2 (3,4)
	No informan	–	28 (100,0)	28 (47,5)
EIA	Panbio	–	7 (100,0)	7 (11,9)
	No informan	–	4 (100,0)	4 (6,8)
No informan	No informan	–	4 (100,0)	4 (6,8)
Total	–	0 (0,0)	59 (100,0)	59 (100,0)

^aPorcentaje sobre el total de participantes que usan este método y marca.

^bPorcentaje sobre el total de detecciones realizadas (59).

^cOtras marcas informadas por los participantes en una única ocasión.

UTILIZACIÓN DE UN LABORATORIO EXTERNO

De las 157 hojas de respuesta recibidas, con o sin resultados valorables, 59 centros (37,6%) confirman que no utilizaron un laboratorio externo, 33 (21,0%) no contestaron este dato y 65 (41,4%) afirmaron que sí lo emplearon, de los cuales 13 lo hicieron parcialmente. Este porcentaje tan elevado de centros que emplea un laboratorio externo de referencia se corresponde con el elevado número de participantes que en sus comentarios especifica que en sus respectivos laboratorios no se realiza la serología frente a *Erythrovirus* B19 o frente al VHH-6. A la vista de estos datos, se puede afirmar que un elevado número de los participantes en este control no realizan todas o alguna de las determinaciones solicitadas (detección de IgG e IgM frente a *Erythrovirus* B19 y VHH-6), lo que no parece extraño debido a la baja demanda de estas determinaciones en la práctica clínica.

COMENTARIOS DE LOS PARTICIPANTES

De los 157 centros que envían hoja de respuesta, son 93 (59,2%) los que realizan algún tipo de comentario, a veces varios, por lo que se analizan un total de 116 comentarios. Para facilitar la comprensión se han agrupado en dos categorías, los de tipo técnico-microbiológicos y los clínico-terapéuticos. De entre los primeros, la mayoría se refiere a la disponibilidad de las técnicas solicitadas en el presente control. Así, cabe destacar los 30 participantes que comentan que no realizan en su laboratorio las pruebas frente al *Erythrovirus* B19 y el VHH-6, además de los 18 que no llevan a cabo la detección de anticuerpos frente a este último. Hay 18 centros que, dada la circunstancia anterior, remiten estas pruebas a su laboratorio de referencia y, de ellos, seis informan no haber recibido los resultados a tiempo para poder contestar el control, y uno que no puede responder porque su centro de referencia tampoco realiza estas determinaciones. Otro laboratorio informa que, si la muestra fuera clínica, la remitiría a su laboratorio de referencia por lo que, al tratarse de un control de calidad, no lo hace en esta ocasión. Desde el Programa SEIMC se recuerda que estas muestras pueden servir para contrastar el grado de confianza que nos ofrecen los resultados de las pruebas que se refieren a centros externos de referencia.

En resumen, que son pocos los comentarios que aportan discusión al caso. En siete ocasiones se recomienda estudiar una muestra 2-3 semanas después, para confirmar la sospecha diagnóstica. Hay también dos participantes que hacen mención a la persistencia de los títulos de anticuerpos IgG (años) e IgM (4-6 meses), de ahí la dificultad de catalogar con precisión la fase de proceso infeccioso si no se atienden a las características del cuadro clínico. En esta línea, 12 participantes informan que se trataba de una infección aguda por *Erythrovirus* B19, tres que las manifestaciones clínicas se correspondían con un cuadro de eritema infeccioso (fase aguda) y siete que se trataba de una infección reciente por *Erythrovirus* B19. El resto de los comentarios se detallan en la tabla 5.

Tabla 5. Comentarios técnico-microbiológicos y clínico-terapéuticos.

Comentario	Número	% ^a
De tipo técnico-microbiológicos	88	94,6
VHH-6 no disponible en nuestro laboratorio	18	19,3
El diagnóstico de VHH-6 lo realizamos por PCR	1	1,1
Recomendamos nueva muestra a las 2-3 semanas	7	7,5
No realizamos la serología solicitada	30	32,3
Estas peticiones las enviamos a nuestro laboratorio de referencia	18	19,3
No han llegado a tiempo los resultados del laboratorio de referencia	6	6,4
Muestra insuficiente para serología de VHH-6	1	1,1
Las muestras del control no las mandamos al laboratorio de referencia	1	1,1
Nuestro laboratorio de referencia no realiza la serología solicitada	1	1,1
Recibimos menos de 10 peticiones de esta serología al año	1	1,1
No es necesario realizar los marcadores de VHH-6	1	1,1
Los títulos de IgG persisten años e IgM entre 4-6 meses	2	2,1
IgM de rubéola, varicela y sarampión negativas	1	1,1
De tipo clínico-terapéuticos	28	30,1
Infección aguda por <i>Erythrovirus</i> B19	12	12,9
Eritema infeccioso	3	3,2
2ª fase clínica de infección por <i>Erythrovirus</i> B19	1	1,1
Infección reciente por <i>Erythrovirus</i> B19	7	7,5
Tratamiento sintomático	2	2,1
Infección por virus herpes simple (VHS-1+2)	2	2,1
Descartar fiebre botonosa	1	1,1
Total comentarios	116	124,7

^aSobre las 93 hojas de respuesta con comentarios.