

## **Programa Externo de Control de Calidad SEIMC**

# ANÁLISIS DEL CONTROL DE CARGA VIRAL VHC AÑO 2006

**Madrid, 29 de junio de 2007**

## ÍNDICE

<b>PRESENTACIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>1. CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL DE CONTROL REMITIDO</b> .....	<b>4</b>
<b>2. LABORATORIOS PARTICIPANTES</b> .....	<b>4</b>
<b>3. CRITERIOS DE EVALUACIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>5</b>
4.1. Comparación de los resultados individuales con la media general.....	5
4.2. Comparación de los resultados individuales con la media de cada técnica.....	7
<b>5. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES</b> .....	<b>9</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>10</b>
<b>7. AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>10</b>

## PRESENTACIÓN

El Programa Externo de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (CC SEIMC), atendiendo a las sugerencias de muchos miembros de la Sociedad, decidió añadir a su cartera de servicios en el año 2006 dos nuevas áreas de control: el control de carga viral del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el de carga viral del virus de la hepatitis C (VHC). Ambos controles se remitieron a los centros que estaban inscritos en todos los controles básicos del Programa de Control de calidad SEIMC (Bacteriología, Serología, Micología y Parasitología), siempre que lo solicitaran explícitamente.

En este documento se presenta el análisis general de los resultados emitidos por los participantes, así como las conclusiones y enseñanzas que se obtienen. La puesta en marcha de estos nuevos controles ha supuesto un gran reto de organización para el Programa SEIMC, y esperamos que la información obtenida cumpla las expectativas de los participantes en el programa.

Con el patrocinio de:



## 1. CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL DE CONTROL REMITIDO

En este control se remitió a los distintos laboratorios participantes dos estándares de plasma congelado que habían sido analizados y valorados para la determinación de la carga viral del VHC. Cada uno de los estándares se obtuvo mediante una dilución de plasma de un paciente infectado por el VHC en plasma humano seronegativo. Tras la preparación de todas las alícuotas necesarias se congelaron a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento del envío a cada centro participante. Éste se realizó con hielo seco para mantener las muestras congeladas hasta el momento de su procesamiento. En las dos muestras remitidas había un contenido conocido teórico de RNA/mL del VHC, expresado en UI/mL. Ambos estándares habían sido analizados por triplicado por cuatro centros de referencia distintos, que usaron métodos diferentes para realizar la detección de la carga viral. En la tabla 1 se presentan los valores obtenidos por los laboratorios de referencia para cada estándar, y los métodos y marcas comerciales utilizadas.

**Tabla 1. Resultados de los laboratorios de referencia para cada estándar y técnica<sup>a</sup>.**

Estándar	PCR-RT Abbott (LR-A)		b-DNA Bayer (LR-B)		PCR-RT Taqman Roche (LR-C)		Cobas-Amplicor Roche (LR-D)	
	UI/mL	Log <sub>10</sub>	UI/mL	Log <sub>10</sub>	UI/mL	Log <sub>10</sub>	UI/mL	Log <sub>10</sub>
VHC-1/06	976.047	5,99	2.937.571	6,47	592.000	5,77	525.421	5,72
VHC-2/06	2313	3,36	6.189	3,79	1.643	3,22	1.457	3,16

<sup>a</sup>Abreviaturas: PCR (reacción en cadena de la polimerasa), PCR-RT (PCR *real time*), b-DNA (*branched DNA*); LR: Laboratorio de Referencia (A, B, C y D).

## 2. LABORATORIOS PARTICIPANTES

La participación en este control, al igual que sucede con el resto de las áreas del CC SEIMC, fue anónima y voluntaria. En el anexo 1 se muestra la relación de centros inscritos al control de carga viral VHC del año 2006. Los centros participantes han mantenido el mismo código que ya tenían por haber participado en otras áreas del CC SEIMC, y a los que no estaban inscritos con anterioridad se les ha asignado un nuevo código. Los resultados de cada centro podían remitirse a través de la *web* del control, por fax o por correo ordinario.

Por lo que respecta a las respuestas, a partir del número de UI/mL informado se han calculado todos los logaritmos en base 10 ( $\log_{10}$ ) ajustados a la segunda cifra decimal. También se ha unificado la forma de nombrar los métodos y marcas, ya que los participantes informaron de forma muy diversa una misma técnica. De acuerdo con estos datos se ha realizado el presente análisis y la emisión de los correspondientes informes comparados de calidad individuales.

## 3. CRITERIOS DE EVALUACIÓN

Los dos estándares remitidos contenían VHC y se analizan de forma cuantitativa ( $\log_{10}$ ), de dos modos diferentes:

- Estudio comparativo de los resultados para cada estándar con la media general, sin diferenciar la técnica utilizada: se valora si el resultado informado por cada centro para los diferentes estándares está dentro del intervalo  $\pm 1,96$  desviaciones estándar (intervalo de confianza aproximado del 95%)<sup>1</sup> de la media de los valores ( $\log_{10}$ ) informados por los participantes, independientemente de la técnica usada. Esta forma de analizar los resultados nos permite observar la variabilidad que existe entre los laboratorios ante una misma muestra. Mediante este análisis se emitieron los informes comparados de resultados individuales.

- b) Estudio comparativo de los resultados individuales con la media de cada técnica: se determina si el valor informado por cada centro para los diferentes estándares está dentro del intervalo de  $\pm 1,96$  desviaciones estándar (intervalo de confianza aproximado del 95%) de la media  $\log_{10}$  de cada estándar por técnica. Esta medida establece la calidad del resultado emitido y permite a los laboratorios comparar sus resultados con los del resto de participantes que usan su misma técnica.

#### 4. RESULTADOS

El presente control fue enviado a 65 participantes; de ellos, 59 enviaron la hoja de respuesta, por lo que el porcentaje de participación fue del 90,8%. El método informado por más de la mitad de los participantes fue la PCR-RT por el sistema Taqman® de Roche (66,1%); le sigue en frecuencia la PCR realizada mediante Cobas Amplicor® de la misma empresa comercial y que fue usada por el 15,2%, Versant® bDNA de Siemens -antes Bayer- y una PCR-RT de Abbott, ambas por el 6,8%. Los datos se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2. Distribución de las técnicas utilizadas por los participantes.**

	PCR-RT Taqman (Roche)	Cobas Amplicor (Roche)	PCR-RT (Abbott)	bDNA (Siemens)	Otras <sup>a</sup>
<b>Número</b>	39	9	4	4	3
<b>Porcentaje</b>	66,1	15,2	6,8	6,8	5,1

<sup>a</sup>Otras: otros métodos que fueron utilizados por un solo participante.

##### 4.1. Comparación de los resultados individuales con la media general

En la tabla 3 se detallan los resultados emitidos por todos los laboratorios, así como el porcentaje de los valores que se encuentra dentro del intervalo de confianza del 95%. Los estándares cuyos resultados están dentro de los límites aceptables se resaltan en sombreado.

**Tabla 3. Análisis de resultados para los distintos estándares sin diferenciar técnicas<sup>a</sup>.**

Código centro	VHC-1/06 Log <sub>10</sub>	VHC-2/06 Log <sub>10</sub>	% dentro del intervalo de aceptación <sup>b</sup>
1	Indetectable	3,33	50
3	5,76	2,80	100
7	5,89	3,48	100
13	6,47	3,78	0
16	5,86	3,13	100
19	5,55	3,04	100
25	5,80	3,31	100
32	5,80	3,50	100
34	5,92	3,22	100
40	6,26	3,35	100
44	5,87	3,12	100
49	5,72	3,38	100
51	5,76	3,24	100
60	5,88	3,66	100
68	5,97	3,20	100
70	5,66	3,23	100
76	NV	3,48	50
89	5,80	2,89	100
108	5,75	3,79	50

**Tabla 3 (cont). Promedio de resultados para los distintos estándares sin diferenciar técnicas<sup>a</sup>.**

<b>Código centro</b>	<b>VHC-1/06 Log<sub>10</sub></b>	<b>VHC-2/06 Log<sub>10</sub></b>	<b>% dentro del intervalo de aceptación<sup>b</sup></b>
110	5,86	3,23	100
112	6,20	3,60	100
118	6,39	3,50	100
121	6,11	3,20	100
128	5,99	3,35	100
146	5,33	3,31	100
176	4,78	3,20	50
187	5,86	2,62	100
189	5,88	3,09	100
197	NV	2,66	50
203	5,96	2,78	100
206	5,85	3,06	100
215	5,71	2,86	100
261	5,84	3,18	100
262	5,98	3,21	100
265	5,89	3,33	100
281	5,85	3,15	100
282	5,73	3,68	100
291	5,81	3,13	100
310	5,83	3,18	100
311	6,03	3,23	100
333	5,84	3,12	100
335	6,18	2,95	100
339	5,86	3,11	100
353	5,80	2,99	100
354	5,83	3,55	100
365	5,73	NV	50
366	5,75	3,17	100
368	6,51	3,15	50
383	6,27	NV	50
384	5,82	3,16	100
386	5,64	3,27	100
390	6,16	3,29	100
397	5,85	2,98	100
451	5,83	3,37	100
518	5,39	2,64	100
519	6,05	3,07	100
526	5,74	3,34	100
532	5,80	2,96	100
535	6,23	2,22	50
<b>Media</b>	<b>5,87</b>	<b>3,19</b>	—
<b>Media log ±1,96 DE</b>	<b>5,34-6,40</b>	<b>2,62-3,76</b>	—

<sup>a</sup>Abreviaturas: NV (no valorable); DE: desviación estándar.

Así, del total de valores informados (n=118), 11 se encontraban fuera del intervalo de aceptación (9,3%), cuatro de ellos informando resultados no valorables y uno que no detectó ARN viral en el primer estándar (falso negativo). Sólo un centro obtuvo ambos resultados fuera del intervalo de aceptación.

#### 4.2. Comparación de los resultados individuales con la media de cada técnica

En las tablas siguientes (tablas 4 a 7) se muestran los resultados de los participantes según la técnica empleada, así como el porcentaje de los valores que se encuentra dentro del intervalo de aceptación. No se analizan los resultados de las técnicas que son empleadas por un único participante, ni los datos de los centros que no informan del método utilizado. Los resultados dentro de los límites aceptables se resaltan en sombreado.

**Tabla 4. Resultados y análisis de los centros que usan PCR-RT Taqman (Roche)<sup>a</sup>.**

Código centro	VHC-1/06 Log <sub>10</sub>	VHC-2/06 Log <sub>10</sub>	% dentro del intervalo de confianza <sup>b</sup>
1	Indetectable	3,33	50
3	5,76	2,80	100
7	5,89	3,48	100
16	5,86	3,13	100
19	5,55	3,04	100
25	5,80	3,31	100
32	5,80	3,50	100
34	5,92	3,22	100
44	5,87	3,12	100
49	5,72	3,38	100
51	5,76	3,24	100
60	5,88	3,66	100
68	5,97	3,20	100
70	5,66	3,23	100
76	NV	3,48	50
108	5,75	3,79	100
110	5,86	3,23	100
118	6,39	3,50	50
176	4,78	3,20	50
187	5,86	2,62	50
189	5,88	3,09	100
203	5,96	2,78	100
206	5,85	3,06	100
261	5,84	3,18	100
262	5,98	3,21	100
265	5,89	3,33	100
281	5,85	3,15	100
311	6,03	3,23	100
335	6,18	2,95	100
339	5,86	3,11	100
353	5,80	2,99	100
354	5,83	3,55	100
366	5,75	3,17	100
384	5,82	3,16	100
451	5,83	3,37	100
518	5,39	2,64	0
526	5,74	3,34	100
532	5,80	2,96	100
535	6,23	2,22	50
<b>Media</b>	<b>5,88</b>	<b>3,26</b>	—
<b>Media log ±1,96 DE</b>	<b>5,40-6,36</b>	<b>2,68-3,84</b>	—

<sup>a</sup>Abreviaturas: NV (no valorable); DE: desviación estándar.

Los 39 participantes que realizan esta técnica informan un total de 78 valores; de éstos, ocho se encuentran fuera del intervalo de aceptación (10,2%), porcentaje bastante alto si tenemos en cuenta el amplio rango usado como criterio de aceptación, aunque hay que tener en cuenta que es la utilizada por más participantes, por lo que las aproximaciones reflejan más la realidad que otras técnicas que se informan por bastantes menos participantes y que obtienen más valores dentro del intervalo. En la distribución por estándares se observa que cinco (62,5%) de los valores informados para el VHC-1/06, el de mayor carga viral, se encuentran fuera del intervalo de aceptación, y tres para el VHC-2/06 (37,5%). Así, se detecta una mayor dispersión con el primero de los estándares (VHC-1/06), que era el de mayor carga viral de los dos.

**Tabla 5. Resultados y análisis de los centros que usan Cobas Amplicor (Roche)<sup>a</sup>.**

Código centro	VHC-1/06 Log <sub>10</sub>	VHC-2/06 Log <sub>10</sub>	% dentro del intervalo de confianza <sup>b</sup>
89	5,80	2,89	100
197	NV	2,66	50
215	5,71	2,86	100
282	5,73	3,68	50
291	5,81	3,13	100
333	5,84	3,12	100
368	6,51	3,15	50
386	5,64	3,27	100
519	6,05	3,07	100
<b>Media</b>	<b>5,88</b>	<b>3,09</b>	—
<b>Media log ±1,96 DE</b>	<b>5,34-6,43</b>	<b>2,53-3,66</b>	—

<sup>a</sup>Abreviaturas: NV (no valorable); DE: desviación estándar.

Los nueve participantes que realizan esta técnica informan un total de 18 valores; de éstos, tres se encuentran fuera del intervalo de aceptación (16,7%), siendo este porcentaje el más alto, si bien tiene que valorarse con cautela dado el número reducido de participantes. En la distribución por estándares se observa que dos de los tres valores que se encuentran fuera del intervalo de aceptación se corresponden con el estándar VHC-1/06.

En las tablas 6 y 7 se muestran los resultados obtenidos, de forma meramente descriptiva, para los métodos de bDNA (Siemens) y PCR-RT Abbott. En ambos casos, no se realiza una valoración debido al escaso número de participantes que utilizaron estas técnicas.

**Tabla 6. Resultados y análisis de los centros que usan el método bDNA<sup>a</sup>.**

Código centro	VHC-1/06 Log <sub>10</sub>	VHC-2/06 Log <sub>10</sub>
13	6,47	3,78
146	5,33	3,31
383	6,27	NV
365	5,73	NV
<b>Media lab</b>	<b>5,95</b>	<b>3,54</b>
<b>Media log ±1,96 DE</b>	<b>4,76-7,14</b>	<b>2,89-4,20</b>

<sup>a</sup>Abreviaturas: NV (no valorable); DE: desviación estándar.

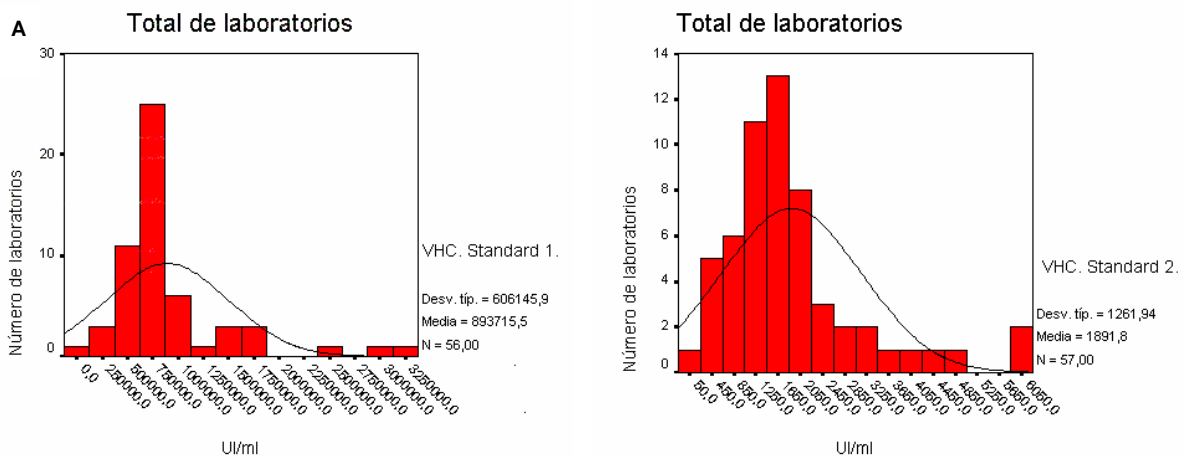


**Tabla 7. Resultados y análisis de los centros que usan PCR-RT (Abbott)<sup>a</sup>.**

Código centro	VHC-1/06 Log <sub>10</sub>	VHC-2/06 Log <sub>10</sub>
112	6,20	3,60
128	5,99	3,35
310	5,83	3,18
390	6,16	3,29
<b>Media</b>	<b>6,04</b>	<b>3,35</b>
<b>Media log ±1,96 DE</b>	<b>5,72-6,37</b>	<b>3,01-3,70</b>

<sup>a</sup>Abreviaturas: NV (no valorable); DE: desviación estándar.

Por último, se muestran a continuación los gráficos de distribución de resultados (histogramas) de los dos estándares enviados (figura 1).



**Figura 1. Histogramas que muestran la distribución de valores obtenidos por todos los participantes. A: estándar VHC-1/06; B: estándar VHC-2/06.**

## 5. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

- Los métodos comercializados por la firma Roche (Cobas Amplicor y Taqman) son los más usados por los participantes para realizar la detección de carga viral del VHC.
- El método Cobas Amplicor es el que parece mostrar una mayor tendencia a la variabilidad, si bien los datos de que disponemos se refieren a pocos participantes, por lo que debe valorarse prudentemente esta circunstancia.
- El control VHC-1/06 es el que muestra una mayor variabilidad, correspondiéndose con el estándar de mayor carga viral (Log<sub>10</sub> 5).
- Fueron muchos los participantes cuyos resultados se encontraban dentro de los límites aceptados para los dos estándares, sin duda debido a al amplio margen de aceptación. Esta circunstancia obliga al Programa SEIMC a considerar la introducción de criterios más estrictos en próximas ediciones del control. Cabe destacar que, en cuatro ocasiones, los participantes informaron un resultado que no pudo valorarse por parte del

CC SEIMC [2 valores de estándar VHC-1/06 (uno invalidado y el otro >700.000 UI/mL) y 2 del VHC-2/06 (uno <3.200 UI/mL y el otro <615 UI/mL)].

- e) La observación individualizada de algunos resultados emitidos por los participantes hace sospechar la posibilidad de errores de transcripción al emitir el informe vía *web*. Este hecho resalta la importancia del control de calidad en la fase post-analítica.
- f) Desde un punto de vista de valoración general de los resultados, los que aquí se han presentado deben ser catalogados como aceptables y coherentes con lo esperado. No obstante, es importante que los laboratorios, de forma individual, mantengan un alto grado de vigilancia sobre la calidad de sus resultados en el día a día y, en caso necesario, introduzcan las medidas correctoras oportunas.
- g) Los resultados obtenidos en la presente edición del Programa muestran la utilidad de los programas de intercomparación externos en las distintas facetas de la Microbiología Clínica, y resaltan la conveniencia de continuar en una línea que la SEIMC considera prioritaria para sus objetivos profesionales.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Niesters HGM. QCMD 2005 hepatitis C virus (HCVRNA05) proficiency programme. Final report. Glasgow: Quality Control for Molecular Diagnostics, 2005; accesible en [www.qcmd.org](http://www.qcmd.org).
2. Gentili G, Cristiano K, Pisan G *et al*. Collaborative study for the calibration of a new Italian HCV RNA reference preparation against the international Standard. *Ann Ist Super Sanità* 2003; 39:183-7.

## 7. AGRADECIMIENTOS

El Programa de Control de Calidad SEIMC desea manifestar su agradecimiento a las siguientes personas por su colaboración en la caracterización del material y en el análisis de los resultados:

- Dra. Nieves Fernández, Servicio de Microbiología, Hospital Materno-Infantil Carlos-Haya, Málaga.
- Dr. José Carlos Latorre Martínez, Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia.
- Dr. Rogelio Martín Álvarez y Dr. Jordi Niubò Bosch, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet, Barcelona.
- Dr. Rafael Delgado y Dr. Antonio Fuertes, Servicio de Microbiología, Hospital Doce de Octubre, Madrid.

**ANEXO 1. Laboratorios participantes en el control VHC 2006.**

Población	Servicio/Unidad	Hospital
Almería	Servicio de Microbiología	Hospital Torrecárdenas, S.A.S
Jerez de la Frontera	Servicio de Microbiología	Hospital de Jerez
Puerto Real	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario de Puerto Real
Huelva	Servicio de Microbiología	Hospital Infanta Elena
Málaga	Servicio de Microbiología	Hospital Materno-Infantil Carlos Haya
Granada	Servicio de Microbiología	Hospital Virgen de las Nieves
Córdoba	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario Reina Sofía
Sevilla	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario de Valme
Sevilla	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario Virgen del Rocío
Osuna	Servicio de Análisis Clínicos	Hospital La Merced
Zaragoza	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza	Servicio de Microbiología	Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"
Huesca	Servicio de Microbiología	Hospital General San Jorge
Gijón	Servicio de Microbiología	Hospital de Cabueñes
Oviedo	Servicio de Microbiología-Serología	Hospital Universitario Central de Asturias
Avilés	Servicio de Microbiología	Hospital San Agustín
Palma de Mallorca	Servicio de Microbiología	Hospital Son Dureta
Las Palmas G. Canaria	Servicio de Microbiología	Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín
Santa Cruz de Tenerife	Servicio de Microbiología	Hospital Nª Sra de la Candelaria
Santander	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Burgos	Servicio de Análisis Clínicos	Hospital General Yagüe
Soria	Servicio de Microbiología	Hospital Santa Bárbara de Soria
Zamora	Servicio de Microbiología	Hospital Virgen de la Concha
Ponferrada	Servicio de Microbiología	Hospital El Bierzo
Barcelona	Laboratorio	Reference Laboratory SA
Barcelona	Servicio de Microbiología	Hospital Sta. Creu i St. Pau
Barcelona	Servicio de Microbiología	Hospital Clínic
Barcelona	Servicio de Microbiología	Laboratorio General Lab
Barcelona	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario Vall d'Hebron
Hospitalet de Llobregat	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario de Bellvitge
Hospitalet de Llobregat	Laboratorio	Balagué Center SA
Esplugues de Llobregat	Servicio de Microbiología	Hospital Sant Joan de Déu
Prat de Llobregat	Servicio de Microbiología	Laboratorio de Referencia de Cataluña
Badalona	Servicio de Microbiología	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Terrassa	Servicio de Microbiología	Egara Laboratoris (Hospital Mútua Terrassa)
Sabadell	Depto. de Biología Molecular	Cerba Internacional S.A.E.
Vic	Servicio de Microbiología	Hospital General de Vic
Tarragona	Unidad de Patología Molecular	Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII
Badajoz	Servicio de Microbiología	Hospital Infanta Cristina
Mérida	Laboratorio de Análisis Clínicos	Hospital Servicio Extremeño Salud de Mérida
Navalmoral de la Mata	Servicio de Microbiología	Hospital Campo Arañuelo
La Coruña	Servicio de Microbiología	Complejo Hosp Univ "Juan Canalejo"
Ferrol	Servicio de Microbiología	C.H. Arquitecto Marcide
Ourense	Servicio de Microbiología	Hospital Santa María Nai
Madrid	Servicio de Microbiología	Hospital de la Princesa
Madrid	Servicio de Microbiología	Clínica Puerta de Hierro
Madrid	Servicio de Microbiología	Hospital Doce de Octubre
Madrid	Servicio de Microbiología	Hospital Clínico Universitario San Carlos
Madrid	Servicio de Microbiología	Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla"
Madrid	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario La Paz
Alcalá de Henares	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Getafe	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario de Getafe
Alcorcón	Área de Laboratorio	Fundación Hospital Alcorcón
Majadahonda	Laboratorio de Diagnóstico Molecular	Genyca Innova
El Palmar-Murcia	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Vitoria	Servicio de Microbiología	Hospital de Txagorritxu
San Sebastián	Laboratorio de Análisis Clínicos	Instituto Oncológico de San Sebastián
San Sebastián	Servicio de Microbiología	Complejo Hospitalario Donosita
Barakaldo	Servicio de Microbiología	Hospital de Cruces

**ANEXO 1 (cont). Laboratorios participantes en el control VHC 2006.**

<b>Población</b>	<b>Servicio/Unidad</b>	<b>Hospital</b>
Valencia	Servicio de Microbiología	Hospital Arnau de Vilanova
Valencia	Servicio de Microbiología	Hospital Universitario Dr. Peset
Valencia	Servicio de Microbiología	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Bétera	Servicio de Microbiología	Instituto Valenciano de Microbiología
Alzira	Servicio de Microbiología	Hospital de la Ribera
Castellón	Servicio de Microbiología	Hospital General de Castellón