

CONTROL DE CALIDAD DE SEROLOGÍA (S-4/08)

En el presente control se remitió a los distintos laboratorios participantes una muestra de suero liofilizado que había sido analizado y valorado para la determinación de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* fases II y I, por un centro de referencia con experiencia en el diagnóstico serológico, y cuyos resultados fueron los siguientes:

- Anticuerpos de tipo IgG frente a *C. burnetii* fase II mediante IFI: Positivo 1/1024 (bioMérieux).
- Anticuerpos de tipo IgM frente a *C. burnetii* fase II mediante IFI: Negativo <1/80 (bioMérieux) e Indeterminado 1/24 (Vircell).
- Anticuerpos de tipo IgG frente a *C. burnetii* fase I mediante IFI: Negativo <1/64 (Vircell).
- Anticuerpos de tipo IgM frente a *C. burnetii* fase I mediante IFI: Negativo <1/24 (Vircell).

La muestra de suero pertenecía a un paciente varón, procedente de un ambiente rural, de 72 años de edad, que fue atendido en consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas de su hospital por presentar, desde hacía seis semanas, un cuadro pseudogripal con cefalea intensa, febrícula vespertina, escalofríos y artromialgias. En la exploración, el paciente se mostraba consciente y orientado, sin síntomas meníngeos ni otros hallazgos patológicos de interés. Los datos de laboratorio mostraban únicamente una ligera elevación de las enzimas hepáticas ALT y AST, así como una leve trombopenia. Se remitió una muestra de suero al Servicio de Microbiología, que resultó negativa para las determinaciones serológicas de hepatitis A, B y C, así como la detección de anticuerpos frente a *Brucella*, rickettsiosis y *Mycoplasma pneumoniae*, quedando pendiente la serología para descartar una fiebre Q, lo que era el objetivo del presente control.

Se solicitó a los laboratorios participantes, que realizaran pruebas serológicas para la detección de anticuerpos de clase IgG e IgM frente a *C. burnetii* fases II y I, así como que formularan las **sugerencias, comentarios e interpretación** de los resultados obtenidos, que considerasen pertinentes.

Se enviaron un total de 231 muestras de suero a los diferentes laboratorios participantes, de los que 148 (64,1%) remitieron hoja de respuesta. De ellos, 16 centros informaron que no se realizaban estas determinaciones en su laboratorio, por lo que en realidad, fueron 132 los centros que aportaron algún resultado analizable, siendo el porcentaje de participación real del 57,1%. Este es el porcentaje de participación más bajo registrado en los últimos años, por lo que desde el Control de Calidad SEIMC se recuerda la importancia de remitir los resultados de todas las áreas del control a las que cada centro está inscrito, y la conveniencia de tratar el caso problema de la misma forma que se haría con una muestra normal, remitiéndola si así fuese necesario al centro de referencia.

RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE A *C. burnetii* FASE II

Prueba de detección de anticuerpos de tipo IgG

Esta prueba fue llevada a cabo por 121 laboratorios de los 132 que remitieron hoja de respuesta con resultados analizables (91,7%). Tres de ellos realizaron la prueba por duplicado, por lo que, en realidad, se analizan 124 determinaciones. De éstas, 98 (79,0%) se informaron como positivas, coincidiendo con el laboratorio de referencia; un porcentaje considerable de centros (12,1%) aportó un resultado negativo discordante, cinco participantes (4,0%) informaron un resultado indeterminado y seis centros (4,8%) no interpretaron la titulación aportada.

Por lo que respecta a los métodos empleados y como se puede observar en la tabla 1, las técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI), fueron las empleadas mayoritariamente, seguidas a distancia por el ensayo de inmunoenzimas (EIA) y la fijación del complemento (FC).

Tabla 1. Detección de anticuerpos IgG anti-*C. burnetii* fase II según método empleado.

Método	Negativo	Positivo	Indeterm.	No interp	Total	
					Número	%
IFI	11	87	?	6	104	83,9
EIA	2	11	5	?	18	14,5
FC	1	?	?	?	1	0,8
No informa	1	?	?	?	1	0,8
Total	15	98	5	6	124	100,0

Por lo que se refiere a la valoración cuantitativa de los resultados, 4 de los 5 centros que aportaron un resultado indeterminado realizaron un EIA de la marca comercial Vircell. Para el resto de las interpretaciones se aporta una miscelánea de marcas que no permite obtener conclusiones. En cuanto a las titulaciones positivas obtenidas mediante IFI, se agrupan desde títulos de 1/24 hasta 1/1024, siendo el valor modal 1/256.

Haciendo una revisión general de las marcas comerciales empleadas (tabla 2) se observa una gran variedad de éstas, aunque con predominio de los reactivos de Vircell, bioMérieux y Focus, con porcentajes del 40,3% para el primero, del 23,4% para el segundo y del 13,7% para el tercero. Cabe destacar que el 16,1% de los centros no informaron acerca de la marca comercial empleada, sin duda debido a que muchos de ellos remitieron la muestra a un laboratorio externo.

Tabla 2. Anticuerpos IgG anti- *C. burnetii* fase II según marca comercial^a.

Equipo comercial	Negativo	Positivo	Indeterm.	No interpreta	Total	
					Número	%
Vircell	5 (10,0)	39 (78,0)	4 (8,0)	2 (4,0)	50	40,3
bioMérieux	2 (6,9)	24 (82,7)	?	3 (10,3)	29	23,4
Focus	2 (11,8)	15 (88,2)	?	?	17	13,7
No informa	3 (15,0)	16 (80,0)	?	1 (5,0)	20	16,1
Inverness	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	?	3	2,4
DiaMedix	2 (100,0)	?	?	?	2	1,6
DiaSorin	?	1 (100,0)	?	?	1	0,8
Genesis	?	1 (100,0)	?	?	1	0,8
Parbio	?	1 (100,0)	?	?	1	0,8
Total	15	98	5	6	124	100,0

^aEn paréntesis: porcentaje de resultados respecto a los de su misma marca.

Prueba de detección de anticuerpos de tipo IgM

Esta prueba fue realizada por 111 participantes (84,1%) de los 132 que remitieron hoja de respuesta con resultados analizables. En cuanto a la valoración cualitativa de los datos, existen bastantes discrepancias, ya que la muestra original que era positiva a título alto fue llevada a una dilución límite para obtener el volumen suficiente para el envío. Así, el 73,9% de los laboratorios obtuvo un resultado negativo, el 20,7% uno positivo y el 3,6% uno indeterminado. Tan sólo dos centros no interpretaron el resultado obtenido.

Tabla 3. Detección de anticuerpos IgM anti-*C. burnetii* según método.

Método	Negativo	Positivo	No interpreta	Indetermin.	Total	
					Número	%
IFI	66	21	1	4	92	82,9
EIA	14	2	?	?	16	14,4
No informa	2	?	1	?	3	2,7
Total	82	23	2	4	111	100,0

Como se puede observar en la tabla 3, la técnica mayoritariamente empleada para la determinación de este marcador fue la IFI (82,9%), frente al 14,4% de los centros que utilizan un EIA.

Tabla 4. Detección de anticuerpos IgM anti- *C. burnetii* fase II según marca comercial^a.

Equipo comercial	Negativo	Positivo	No interpreta	Indeterm.	Total	
					Número	%
Vircell	29 (65,9)	10 (22,7)	1 (2,3)	4 (9,1)	44	39,6
bioMérieux	23 (88,5)	3 (11,5)	?	?	26	23,4
No informa	16 (76,2)	4 (19,0)	1 (4,8)	?	21	18,9
Focus	7 (58,3)	5 (41,7)	?	?	12	10,8
Inverness	1 (50,0)	1 (50,0)	?	?	2	1,8
DiaMedix	2 (100,0)	?	?	?	2	1,8
Otros	4 (100,0)	?	?	?	4	3,6
Total	82	23	2	4	111	100,0

^aEn paréntesis: porcentaje de resultados respecto a los de su misma marca.

En cuanto a las marcas comerciales, como en el caso del anterior, continúa la preponderancia de los reactivos de Vircell (39,6%), seguido de bioMérieux (23,4%) y de Focus (10,8%). También existe un elevado porcentaje de centros (18,9%) que no aporta información acerca de este dato, lo que se explica si tenemos en cuenta que un número considerable de participantes recurrieron a un laboratorio externo. Todos estos datos están reflejados en la tabla 4.

Finalmente, cabe comentar que la mayoría de los centros que utilizó los reactivos de Vircell obtuvo un resultado negativo (65,9%), al igual que los que usaron los de bioMérieux (88,5%) y Focus (58,3%). Los reactivos de la casa comercial Focus fueron los que informaron un porcentaje mayor de resultados positivos (41,7%), mientras que todos los indeterminados se informaron con los reactivos de Vircell. Estas discrepancias están justificadas por la dilución límite a la que fue sometida la muestra, como ya se ha comentado anteriormente.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE A *C. burnetii* FASE I

Prueba de detección de anticuerpos de tipo IgG

La prueba de detección de anticuerpos de tipo IgG frente a *C. burnetii* fase I fue realizada por 81 laboratorios (61,4%) de los 132 que remitieron hoja de respuesta con resultados analizables. Por lo que se refiere a la valoración

cualitativa, fueron 61 centros (75,3%) los que informaron un resultado negativo, coincidente con el laboratorio de referencia, 19 (23,5%) aportaron un resultado positivo, discrepante, y uno (1,2%) no interpretó el valor obtenido.

Como se puede observar en la tabla 5, el método empleado en la casi totalidad de los casos fue la IFI, por lo que fue con este método con el que se obtuvieron el 100,0% de los resultados positivos discrepantes.

Tabla 5. Detección de anticuerpos IgG anti-*C. burnetii* fase I según método.

Método	Positivo	Negativo	No interpretado	Total	
				Número	%
IFI	19	58	1	78	96,3
EIA	?	2	?	2	2,4
No informa	?	1	?	1	1,2
Total	19	61	1	81	100,0

En cuanto a las marcas comerciales empleadas, puede apreciarse un predominio de los reactivos de Vircell y Focus, con porcentajes del 38,3% y 28,4%, respectivamente. El porcentaje de centros (25,9%) que no informaron acerca de la marca comercial empleada fue bastante elevado, al igual que sucedía con las determinaciones anteriores. Por último, con los reactivos de Focus se obtuvieron más resultados positivos discrepantes que con los de Vircell. Estos datos quedan reflejados en la tabla 6.

Tabla 6. Detección de anticuerpos IgG anti- *C. burnetii* fase I según marca comercial^a.

Equipo comercial	Positivo	Negativo	No interpreta	Total	
				Número	%
Vircell	1 (3,2)	29 (93,5)	1 (3,2)	31	38,3
Focus	8 (34,8)	15 (65,2)	?	23	28,4
No informa	8 (38,1)	13 (61,9)	?	21	25,9
bioMérieux	2 (50,0)	2 (50,0)	?	4	4,9
Inverness	?	2 (100,0)	?	2	2,5
Total	19	61	1	81	100,0

^aEntre paréntesis porcentaje de resultados respecto a los de su misma marca.

Prueba de detección de anticuerpos de tipo IgM

Esta prueba fue realizada por 68 participantes (51,5%) de los 132 que remitieron hoja de respuesta con resultados analizables. En cuanto a la valoración cualitativa de los datos, el 52,9% de los laboratorios informó un resultado negativo concordante con el centro de referencia, el 41,2% uno positivo discordante y el 4,4% uno indeterminado. Tan sólo un centro no interpretó el resultado obtenido.

Tabla 7. Detección de anticuerpos IgM anti-*C. burnetii* según método.

Método	Negativo	Positivo	No interpretado	Indeterminado	Total	
					Número	%
IFI	36	26	1	3	66	97,0
EIA	?	1	?	?	1	1,5
No informa	?	1	?	?	1	1,5
Total	36	28	1	3	68	100,0

Como se puede observar en la tabla 7, la técnica empleada para la determinación de este marcador fue casi exclusivamente la IFI (97,0%) y tan sólo un centro realizó un EIA.

Tabla 8. Detección de anticuerpos IgM anti- *C. burnetii* fase I según marca comercial^a.

Equipo comercial	Negativo	Positivo	No interpretado	Indeterminado	Total	
					Número	%
Vircell	22 (75,9)	5 (17,2)	1 (3,4)	1 (3,4)	29	42,6
No informa	5 (23,8)	15 (71,4)	?	1 (4,8)	21	30,9
Focus	5 (38,5)	7 (53,8)	?	1 (7,7)	13	19,1
bioMérieux	4 (100,0)	?	?	?	4	5,9
Inverness	?	1 (100,0)	?	?	1	1,5
Total	36	28	1	3	68	100,0

^aEntre paréntesis: porcentaje de resultados respecto a los de su misma marca.

En cuanto a las marcas comerciales, se usaron mayoritariamente los reactivos de Vircell (42,6%), seguidos de Focus (38,5%) y bioMérieux (5,9%). Hay un elevado número de centros (30,9%) que no aporta información al respecto,

dato, lo que es, de nuevo, atribuible a la derivación de la muestra hacia el correspondiente laboratorio de referencia por parte del participante. Todos estos datos están reflejados en la tabla 8.

Finalmente, cabe comentar que la mayoría de los centros que realizó una IFI de Vircell obtuvo un resultado negativo (75,9%), esta fue la misma marca comercial que usó el laboratorio de referencia. La mayoría de los que usaron una IFI de Focus informaron uno positivo/indeterminado (61,5%), en el caso de los reactivos de bioMérieux el 100,0% informó la prueba negativa.

Otras pruebas de detección de anticuerpos frente a *C. burnetii*

La prueba de detección de anticuerpos IgG fases II+I anti-*C. burnetii* fue realizada por 4 centros, de éstos, dos informaron un resultado positivo (ambos por IFI), uno negativo y otro indeterminado, estos dos últimos por EIA. Fueron 3 los centros que realizaron una prueba de detección de IgM fases II+I frente a *C. burnetii*, aportando todos ellos un resultado negativo (dos mediante EIA y uno por IFI).

Realizaron detección de IgA fase I anti-*C. burnetii* 2 centros e IgA fase II anti-*C. burnetii* otros dos, todos ellos mediante IFI y aportando resultados negativos.

Por último, realizaron anticuerpos totales sin especificar la fase de la fiebre Q cinco participantes, dos de ellos mediante FC y los otros tres por IFI, informando 3 resultados positivos y dos indeterminados. La detección de anticuerpos totales de fase I fue realizada por dos centros mediante IFI y con resultados positivos y la de anticuerpos totales de fase II por cinco, dos de ellos por FC y tres por IFI, aportándose en todos los casos resultados positivos.

USO DE LABORATORIO EXTERNO Y CAPACITACIÓN TÉCNICA

Por lo que se refiere a la utilización del laboratorio externo, de los 148 laboratorios que enviaron hoja de respuesta, 86 (58,1%) señalaron que no lo habían utilizado, 49 centros (33,1%) afirmaron haberlo requerido, 12 de ellos parcialmente. Por último, 13 centros (8,8%), no aportaron información alguna sobre este dato, por lo que desde el Programa de Control de Calidad se sigue insistiendo en la importancia de consignar adecuadamente los datos requeridos en las hojas de respuesta para que se pueda hacer un análisis veraz.

En general, se puede concluir que el número de laboratorios que disponen de los recursos técnicos y reactivos necesarios para realizar estos marcadores es bastante más reducido que en otras ocasiones, debiendo recurrir muchos de ellos a laboratorios externos.

COMENTARIOS

Cabe destacar los numerosos centros que, de forma explícita y a la vista de la historia remitida y los resultados obtenidos, afirmaron que se trataba de una infección en fase aguda por *C. burnetii*. En otros tantos casos apuntan dicha posibilidad, remarcando en muchas ocasiones la importancia de valorar una posible seroconversión. De hecho, uno de los comentarios más frecuentes en cuanto a las consideraciones aportadas por los participantes es la conveniencia de repetir la serología en un plazo de dos semanas, para poder valorar una modificación de los títulos de anticuerpos.

Finalmente, bastantes centros informaron que las determinaciones serológicas de fiebre Q no las realizaban en sus laboratorios, por lo que enviaron la muestra a sus respectivos centros de referencia, aunque otros remitieron la hoja de resultados en blanco. De los que contestaron al control, un número no despreciable comentó que únicamente realizaba la detección de anticuerpos de fase II y no la de fase I y otros que realizaban la detección conjunta de las dos fases y en caso de obtener un resultado positivo lo enviaban para diferenciar de qué fase se trataba.