



UNIVERSIDAD DE
VALENCIA

DEPARTAMENTO DE
MICROBIOLOGÍA Y
ECOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE UN
PROGRAMA EXTERNO DE CONTROL DE LA
CALIDAD EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA EN
ESPAÑA

Nieves Orta Mira

Valencia 2015

Concepción Gimeno Cardona, profesora titular de Microbiología de la Universidad de Valencia, jefa de Servicio de Microbiología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia y Coordinadora del Programa de Control de Calidad SEIMC, José Luis Pérez, jefe del Servicio de Microbiología del Hospital Son Espases de Palma de Mallorca, y M^a del Remedío Guna Serrano, facultativo del Servicio de Microbiología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia y Responsable Técnica del Programa de Control de Calidad SEIMC

Informan,

Que la Tesis Doctoral: “Evaluación de los resultados de un Programa Externo de Control de Calidad en Microbiología Clínica en España”, presentada por Dña. Nieves Orta Mira, Licenciada en Medicina, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Laboratorio de la Sección Departamental de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia, en las dependencias del Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

Y mediante este escrito autorizamos su presentación para optar al grado de Doctor en Medicina, en Valencia a veinte de Octubre de dos mil quince.



Fdo: Concepción Gimeno



Fdo: M^a del Remedío Guna



Fdo: José Luis Pérez

A mis padres

A mis hijos

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento más sincero a Concha, por ser mi tutora desde la época de residencia y una gran amiga, por tu ayuda, tu saber, tu capacidad de comunicación y transmisión de conocimientos. Un millón de gracias.

Mi agradecimiento a José Luís, por todas tus enseñanzas que tanto me han servido en el terreno profesional y por tu amistad. Siempre agradecida.

Mi agradecimiento al profesor Rafael Borrás por su paciencia, enseñanzas, y por aceptar tutelar esta tesis.

Mi agradecimiento a la SEIMC por su confianza.

Mi agradecimiento a mi “media naranja microbiológica”, por esa amistad que nos une desde los tiempos de residentes en el Clínico y ahora en el General. Espero poder seguir disfrutando de tu apoyo y amistad por siempre.

Mi agradecimiento a todas las chicas y chicos del Control de Calidad: María, Marta, Alicia, Javier y Enrique. Sois fantásticos!

Mi agradecimiento a todo el personal perteneciente a Microbiología del Hospital Clínico, Hospital de la Ribera, Hospital Francesc de Borja y Consorcio Hospital General Universitario, en todos ellos he encontrado grandes compañeros y colegas de profesión.

Mi agradecimiento a mis padres, gracias por vuestro apoyo y por confiar siempre en mí. Papá, gracias por pasear a Miss Daisy. Mamá, gracias por todo el tiempo que dedicas a mis hijos. Os quiero.

Mi agradecimiento a Rafa y a mis hijos Marta, Álvaro y Pablo, gracias por estar a mi lado, por vuestra comprensión y vuestro cariño. Con amor...

ABREVIATURAS

Ac.: anticuerpos
AR: análisis de resultados
ATB: antibiograma
b-DNA: *branched* DNA
BLEE: beta lactamasa de espectro extendido
CCS: Control de Calidad SEIMC
CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*
CMI: concentración mínima inhibitoria
CMV: Citomegalovirus
CVS: Conselleria Valenciana de Salud
DNA: ácido desoxirribonucleico
EIA: enzimoimmunoanálisis
EIMC: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
ENAC: Entidad Nacional de Acreditación
EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*
FTA-abs: absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes
HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B
ID: identificación
IF: inmunofluorescencia
Ig: inmunoglobulina
LA: Aglutinación con látex
PCR: reacción en cadena de la polimerasa
PCR-RT: PCR a tiempo real (PCR *real time*)
QCMD: *Quality Control for Molecular Diagnostics*
RPR: prueba reagínica plasmática rápida
SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente
SAS: Servicio Andaluz de Salud
SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
TPHA: *Treponema pallidum* hemaglutinación
VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*
VHB: virus de la hepatitis B
VHC: virus de la hepatitis C
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
VRS: virus respiratorio sincitial

INDICE

1	INTRODUCCIÓN	13
1.1	Fases de diagnóstico en el laboratorio clínico	16
1.2	Calidad y sistemas de calidad	17
1.3	Control de calidad en Microbiología	18
1.4	Programa de Control de Calidad Externo SEIMC	20
1.5	Ventajas que aporta el Programa de Control de Calidad SEIMC	23
1.6	Objetivos del Programa de Control de Calidad SEIMC	24
2	HIPÓTESIS	27
3	OBJETIVOS	31
4	MATERIAL Y MÉTODOS	35
4.1	Funcionamiento del Control de Calidad SEIMC	37
4.2	Nomenclatura de los controles del Programa de Control de Calidad SEIMC	40
4.3	Definiciones	41
4.4	Análisis de Resultados: valor asignado, parámetros y elaboración	42
4.5	Estudio global y por áreas	50
5	RESULTADOS	53
5.1	Determinar la asociación entre la dificultad diagnóstica de los controles y los índices de participación o la necesidad de derivar la muestra a un laboratorio externo	55
5.1.1	Estudio de resultados en hongos filamentosos	56
5.1.2	Estudio de resultados en hongos levaduriformes	63
5.1.3	Estudio de resultados en <i>Candida dubliniensis</i>	66
5.1.4	Estudio de resultados en el área de Serología	67

5.2	Conocer los porcentajes de uso de los diferentes métodos diagnósticos, las marcas comerciales empleadas, y documentar la irrupción de nuevas técnicas para el diagnóstico, así como la desaparición o descenso de otras	72
5.2.1	Estudio de resultados en el área de Carga Viral del VHC	72
5.2.2	Estudio de resultados en la detección del HBsAg	74
5.2.3	Estudio de resultados de un control de Serología con falsa reactividad del HBsAg	76
5.2.4	Estudio de resultados en el área de Bacteriología Trimestral: identificación y estudio de CMI por microdilución	78
5.2.5	Estudio de resultados en virus causantes de gastroenteritis	84
5.2.6	Estudio de resultados en virus causantes de infecciones respiratorias	86
5.2.7	Estudio de resultados en el diagnóstico de sífilis	88
5.2.8	Estudio de resultados en la identificación de <i>Candida dubliniensis</i>	90
5.3	Detectar diferencias de interpretación de los resultados y su evolución temporal, en función de los criterios empleados y de la confluencia de uno o más factores asociados	91
5.3.1	Estudio de los criterios empleados para la interpretación del antibiograma	92
5.3.2	Estudio de resultados de sensibilidad a fluconazol en <i>Candida krusei</i>	96
5.3.3	Estudio de resultados en enterobacterias portadoras de BLEE	97
5.4	Demostrar la utilidad de la asignación de valores y categorías dependiendo de las respuestas y su comparación con la respuesta de referencia y/o el resultado de la media de los participantes	98
5.4.1	Estudio de resultados de la CVS y total SEIMC del año 2004	99
5.4.2	Estudio comparativo de resultados de la CVS, SAS y total SEIMC	103
5.4.3	Estudio de resultados en el control de Parasitología P-1/09	109
6	DISCUSIÓN	113
7	CONCLUSIONES	139
8	BIBLIOGRAFÍA	143
9	ANEXO I: Publicaciones del Programa de Control de Calidad SEIMC	149

1 INTRODUCCIÓN

La Microbiología Clínica es una disciplina aplicada que se encarga del estudio de todos aquellos microorganismos que son capaces de producir enfermedades en el hombre. El mecanismo de estas enfermedades es una relación patógena, de dos seres vivos, en la que el hombre es afectado por el agente infeccioso. Así, el comportamiento patógeno de estos microorganismos es el objeto de la Microbiología y Parasitología, ya que supone un daño para el hospedador humano. Es además, objeto de esta especialidad el estudio de la sensibilidad y resistencia de estos microorganismos frente a los fármacos que se han desarrollado para combatirlos, lo que permite recomendar su uso terapéutico y/o profiláctico¹.

En los últimos años, la especialidad de Microbiología y Parasitología ha experimentado un extraordinario desarrollo científico y tecnológico² en el que han tenido un papel fundamental el descubrimiento de nuevos patógenos, la revelación de nuevas implicaciones patogénicas de agentes infecciosos ya conocidos, la importancia creciente de las infecciones nosocomiales y de las infecciones asociadas a cuidados de salud, la aparición de nuevos mecanismos de resistencia antibiótica y el enorme empuje que ha supuesto el desarrollo de las técnicas de biología molecular.

Todo ello, junto con la necesidad de conocer y manejar mejor las enfermedades infecciosas que afectan a los distintos colectivos de nuestra sociedad, hace imprescindible la presencia en los hospitales de los servicios de microbiología, así como la acreditación de los profesionales bien formados dedicados al diagnóstico de las infecciones^{1,3}.

Dado que la Microbiología Clínica es una ciencia interpretativa y permite un grado de automatización limitado, la labor del microbiólogo clínico no sólo consiste en llevar a cabo el diagnóstico en el laboratorio sino que, además, debe asesorar a los especialistas de otras disciplinas en el correcto tratamiento y prevención de las enfermedades infecciosas. Para ello, se deben poseer los conocimientos científicos necesarios que conduzcan al diagnóstico etiológico de las infecciones, valorando el significado clínico de los microorganismos aislados y

elaborando protocolos de actuación. Todo ello, en un marco de calidad o excelencia¹.

1.1 Fases de diagnóstico en el laboratorio clínico

Todo laboratorio de Microbiología debe tener controladas y validadas todas las etapas del estudio microbiológico⁴. Las distintas actividades se inician con la toma de la muestra y finalizan con la emisión de un resultado. Este proceso diagnóstico se divide en tres fases diferentes: preanalítica, analítica y postanalítica¹.

Fase preanalítica

La fase se inicia con la toma de la muestra y finaliza con la recepción de ésta en el laboratorio, su identificación y su registro en el sistema informático del laboratorio (SIL). Así, aunque la primera parte de esta fase suele estar fuera del control directo del laboratorio (obtención de la muestra), éste debe informar a sus peticionarios de las condiciones en que deben llegar éstas, de qué tipo es el más adecuado en cada caso y cuáles no son válidas para cada uno de los estudios, así como de la realización de una adecuada cumplimentación del volante de petición. La información clínico-epidemiológica es de capital importancia para el correcto procesamiento de las muestras y, en definitiva, para la calidad final del procedimiento analítico.

Fase analítica

La fase analítica, como su propio nombre indica, comprende todas las actividades de procesamiento, análisis de la muestra y obtención de resultados. Para llegar al diagnóstico de la enfermedad infecciosa podemos emplear bien métodos directos, basados en el aislamiento y estudio de sensibilidad del agente infeccioso, en la detección de sus productos antigénicos o en la detección de su material genómico, o bien métodos indirectos de detección de anticuerpos. A

diferencia de la fase preanalítica, esta fase depende completamente del control directo del laboratorio.

Fase postanalítica

Durante la fase postanalítica se desarrollan las tareas de validación de los resultados, la emisión de los informes correspondientes (firmados o validados por el especialista encargado de cada área) y el envío de los resultados a cada uno de los peticionarios o su acceso informático. Esta última parte debe estar bien supervisada pues, más allá de los errores de transcripción al informe de los resultados analíticos, el microbiólogo clínico tiene que desempeñar un importante papel de asesoramiento en la interpretación de los resultados.

1.2 Calidad y sistemas de calidad

El trabajo realizado en el laboratorio repercute en otras labores profesionales realizadas en el ámbito clínico, por lo que cada vez se hace más importante disponer de una herramienta objetiva que pueda garantizar que su actividad se atiene a unas normas de calidad establecidas. Es por ello que la calidad se ha convertido actualmente en un valor indiscutible^{1,5}.

Aunque, desde el punto de vista conceptual, todos tenemos una idea empírica del significado de “calidad”, no es fácil encontrar una definición satisfactoria. Así, la calidad puede definirse como “un grado de excelencia”. Según la norma UNE-EN ISO 9000 es el conjunto de características de una entidad que le confieren aptitud para satisfacer las necesidades establecidas e implícitas, por lo que el sistema de calidad podría ser definido como el conjunto de estructuras de la organización, responsabilidades, procedimientos, procesos y recursos que se establecen para llevar a cabo la gestión de la calidad. Las normas UNE-EN ISO 9001 tienen en cuenta al cliente como principio y fin de la organización: la calidad es la adecuación del servicio a las necesidades presentes y futuras de los usuarios, contribuyendo a su satisfacción. En el caso de los laboratorios clínicos ese producto (resultado de la determinación analítica) debe

cumplir, además, unos requisitos científicos que están implícitos en cada uno de los diagnósticos y que tienen que ver con la demostración de excelencia^{1,5}.

1.3 Control de calidad en Microbiología

La calidad de los procesos realizados por los laboratorios de Microbiología Clínica, debe ser asegurada mediante actividades de control. Podemos diferenciar dos tipos de actividades de control: el control interno de la calidad, cuya función es detectar errores aleatorios o sistemáticos, está basado en la inclusión de muestras de resultado conocido en todos los ensayos realizados en el laboratorio, permitiendo o no la aprobación técnica de los resultados del ensayo controlado. En cambio, el control externo de la calidad, es una actividad en la que las muestras o productos a caracterizar, medir o comparar proceden de otros centros o programas y que se usan para ejercicios de intercomparación entre los laboratorios. Los programas de control externo permiten detectar errores aleatorios o sistemáticos, evidenciar que determinados reactivos o equipos diagnósticos no son adecuados para el fin para el que han sido comercializados y pueden ser una herramienta valiosísima para la formación continuada del personal.

Las características deseables en un programa de control externo de calidad en Microbiología son las siguientes:

- independencia: que no esté mediatizado por intereses externos (por ejemplo, comerciales, o de grupos de presión, etc.), sino que se guíe por criterios estrictamente profesionales.
- objetividad: debe plantear problemas analíticos concretos y bien definidos, evitando en lo posible el componente interpretativo. Esto no siempre es posible en Microbiología Clínica pues, como ya hemos dicho, es una disciplina eminentemente interpretativa.
- confidencialidad: el programa no debe ser considerado como una herramienta fiscalizante, sino como un fomento de mejora progresiva asumido internamente por el participante. La confidencialidad ayuda poderosamente a que éste lo perciba como tal.

- que sea de aplicación a todos los campos de la Microbiología y no se limite a áreas muy concretas de esta compleja especialidad
- relevancia clínica: los problemas microbiológicos que plantee el programa deben corresponderse con la dificultad habitual con la que se encuentra el profesional en su labor diaria. En esta línea, la valoración de la competencia podría ser estratificada en función del nivel de complejidad propio de cada laboratorio participante.
- análisis de los resultados individualizado y rápido
- emisión de resultados precisos y fiables.
- que las muestras remitidas sean estables en el tiempo o, al menos, con la estabilidad suficiente para poder someter al control de calidad situaciones clínicas que pueden ser muy pertinente controlarla; cuando sea posible, se utilizará material de referencia¹.

De este modo, el control de calidad en Microbiología no sólo supone la aplicación de un programa de control interno y externo, sino que debe asegurar la calidad de todas las actividades que están implicadas en el diagnóstico clínico, entre las que destacan el control de los equipos diagnósticos (calibración y mantenimiento de los mismos), de las instalaciones y del personal, de la formación adecuada a su función en el laboratorio y de las actividades de formación continuada del personal. Es imprescindible que además, exista un responsable de calidad y que todos los procedimientos que afectan tanto a la fase preanalítica, analítica y postanalítica, estén claramente documentados y al alcance de todo el personal de laboratorio. Todas estas actividades de control son la garantía de la calidad de los resultados emitidos por los laboratorios de Microbiología Clínica^{1,6}.

Rautemaa-Richardson *et al.*⁷, afirman que la participación en los procesos de control interno y externo de microbiología es una buena práctica de laboratorio y un componente esencial de un sistema de gestión de calidad. Además, concluyen en su estudio que existe necesidad de armonización de los métodos de procesamiento de laboratorio y de la interpretación de los resultados de las muestras para estudio microbiológico. Por ello, destacaron el valor de la

participación en diferentes ediciones de distintos controles de calidad externos, ya que permiten la evaluación de la eficacia y seguridad de los procesos, materiales y métodos utilizados en el laboratorio. Comentan también, que el uso de métodos estandarizados debe ser asimismo un requisito previo a la realización de estudios epidemiológicos multicéntricos.

1.4 Programa de Control de Calidad Externo SEIMC

Dada de la importancia de los sistemas de calidad desde el punto de vista profesional, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) estableció hace años una actividad, pionera en nuestro país, que ha ido consolidándose en el tiempo: el Programa de Control de Calidad SEIMC (CCS).

El Programa CCS es una actividad profesional, sin ánimo de lucro, patrocinada por la SEIMC y, por lo tanto, cuenta con el respaldo científico-técnico y profesional de una de las sociedades científicas más importantes en número de socios y actividades de España. Además, el Programa CCS, está dirigido y realizado por profesionales especialistas titulados en Microbiología y Parasitología.

El Programa se inició en 1988 y, durante unos años, se mantuvo en fase de consolidación de los controles básicos (Bacteriología, Serología, Parasitología y Micología). En 1997 se decidió potenciarlo y profesionalizarlo, con la inclusión de actividades organizativas, la mejora de las áreas existentes y la ampliación con nuevas áreas de control.

El Programa CCS, de cuya dirección técnica forma parte esta doctoranda, y sobre el que versan los datos de este trabajo, comenzó hace más de 20 años. En líneas generales, está basado en el envío de una muestra o cepa problema junto con una historia clínica compatible (caso clínico-microbiológico) a los distintos centros participantes, previamente inscritos al programa, solicitándoles el procesamiento de la muestra (identificación, estudio de sensibilidad, detección de característica especial, detección de distintos marcadores serológicos, detección

de genoma, etc.), así como la formulación de comentarios libres (clínicos, microbiológicos y terapéuticos) o sugerencias que se consideren oportunos.

En cada laboratorio participante se procesa la muestra de acuerdo a sus medios y procedimientos, siempre orientados por la historia clínica, informándose el resultado a la organización del Programa (CCS) de idéntica forma a como sería informado al médico peticionario. El hecho de que los materiales de control no se procesen tal cual se hace con el resto de muestras que llegan al laboratorio en la práctica habitual, y se les dedique una atención especial, puede condicionar que los resultados obtenidos en estos ejercicios de intercomparación reflejen una mejor calidad que la que se posee en realidad⁸, de ahí la importancia de que el propio participante sea proactivo a la hora de limitar este efecto negativo adoptando medidas internas de enmascaramiento, etc. Como ya se ha comentado en el apartado anterior, es fundamental que no se perciba al programa como una herramienta fiscalizante por parte de las organizaciones sanitarias ni por el propio programa. Ésta ha sido, precisamente, una de las características definitorias del Programa CCS.

Una vez que la organización del CCS recibe los resultados de los participantes, analiza los resultados recibidos y emite un informe comparado de resultados a cada uno de ellos (certificado de calidad individual), donde figuran los resultados emitidos por dicho centro, los aportados por un laboratorio experto en el tema (laboratorio de referencia) y los de la media o valor modal de todos los participantes en el Control SEIMC. También se elabora un informe conjunto de resultados, donde todos los resultados de los centros participantes son analizados y comparados con el emitido por el laboratorio de referencia, exceptuándose el caso de control de cargas virales donde, por tratarse de valores cuantitativos y no cualitativos, se comparan con los emitidos por del resto de los participantes. Este último documento es el análisis de resultados (AR), y se publica en la página web del control (www.seimc.org/controldecalidadseimc/). El esquema del proceso se puede observar en la figura 1¹.

Inicialmente se incluían los controles correspondientes a las áreas de Serología, Bacteriología de periodicidad trimestral, Micología y Parasitología. A

INTRODUCCIÓN

partir de 1999, se añadieron los controles de Virología, Microbiología Molecular y Micobacteriología. En el año 2004 comenzó el control mensual de Bacteriología, en 2006 el de Carga Viral del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VHI-1) y del virus de la hepatitis C (VHC) y, finalmente, en 2010, el de Genotipado del VHC y el de Carga Viral del virus de la hepatitis B (VHB).

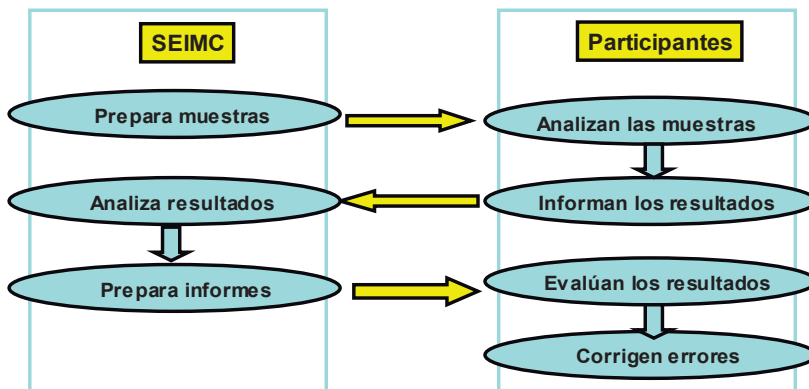
La experiencia acumulada por el Programa CCS durante estos años puso de manifiesto la necesidad de un alto grado de profesionalización y la conexión con las organizaciones generadoras de conocimiento, como respuesta a los retos derivados de la creciente complejidad. Por esta razón, se fueron estableciendo relaciones y acuerdos con universidades, organismos oficiales y con otras sociedades de ámbito nacional e internacional. Estas interrelaciones han servido para potenciar el valor científico y social de las actividades del Programa. Fruto de esta interrelación fue el acuerdo con la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia para desarrollar, en las dependencias del Departamento de Microbiología y Parasitología, la manufactura de los materiales de ensayo y la logística de su envío a los centros participantes en el Programa.

Otros acuerdos con otras entidades, generalmente mediante convenios de colaboración, han servido para proveer al Programa de CCS de los materiales de ensayo necesarios para remitir a los centros inscritos en el Programa (plasma, suero, cepas, etc.), o para su tipificación y caracterización previa a su envío (valor asignado o de referencia).

Además, en el año 2004, se llegó a un acuerdo de colaboración con las Consejerías de Sanidad de la Comunidad Valenciana (CVS) y de la de Andalucía (SAS), mediante el cual los centros dependientes de ambos sistemas públicos de salud estaban obligados a participar en el Programa CCS, en una apuesta de ambos por la calidad de sus laboratorios públicos. Este concierto de servicios duró del año 2004 al 2013. Durante este periodo se elaboraron informes específicos para cada una de las consejerías con los resultados de sus centros, comparándolos con el resultado del laboratorio de los grupos y con el total de participantes en el Programa. En la elaboración de estos informes siempre se respetó el anonimato en los resultados de cada participante. Todo ello en consonancia con lo que comentan los autores Rodríguez y Cercenado, quienes

afirman que, las autoridades y administraciones sanitarias deberían colaborar para lograr que todos los laboratorios de Microbiología tuvieran niveles de calidad adecuados, colaborando en la certificación de éstos y facilitando la puesta en marcha de controles externos de calidad en todas las áreas del diagnóstico, labor ésta en la que también deben tener un protagonismo crucial los propios profesionales, a través de las sociedades científicas⁴.

Figura 1. Etapas del Control Externo de la Calidad.



1.5 Ventajas que aporta el Programa de Control de Calidad SEIMC

Entre las ventajas que aporta el Programa CCS se encuentran las siguientes:

- El Programa CCS es, entre los disponibles en España, el que incluye mayor número de áreas diagnósticas (Bacteriología, Serología, Micología, Micobacteriología, Parasitología, Virología y Microbiología Molecular y la Carga Viral de los virus VHB, VHC y VIH-1) dentro de la especialidad de Microbiología Clínica.
- Incluye la participación de un amplio abanico de laboratorios de microbiología, tanto públicos como privados, generalmente pertenecientes al territorio nacional.

INTRODUCCIÓN

- Está reconocido como Programa de Control de Calidad Externo propio por las sociedades científicas territoriales del ámbito de la Microbiología.
- Está capacitado para elaborar ítems de ensayo, suministrarlos y realizar los análisis de resultados oportunos con los datos aportados por los participantes.
- Permite asegurar la calidad de todas las actividades que están implicadas en el proceso de diagnóstico clínico.
- Ofrece a los participantes la opción de mejora continua de la calidad de participación voluntaria y confidencial.
- Dispone de un servicio de asesoría técnica llevado a cabo por facultativos especialistas en Microbiología y Parasitología.
- Se encuentra inmerso en un proceso de acreditación con fecha de auditoría externa en octubre del presente año 2015, con la intención de ser el primer Programa dedicado exclusivamente a la Microbiología Clínica acreditado por la Entidad Nacional para la Acreditación (ENAC).

1.6 Objetivos del Programa de Control de Calidad SEIMC

El Programa de Control Externo de Calidad SEIMC permite evaluar la capacidad diagnóstica de los laboratorios (prestación analítica en relación a fines médicos), alertar a los profesionales que trabajan en los laboratorios de los resultados no satisfactorios para que puedan adoptar medidas correctoras, actuar como medida de capacitación profesional general, tanto en lo que se refiere a la capacidad de interpretación de los resultados obtenidos, como en la capacidad de formular sugerencias o comentarios relacionados con el caso clínico remitido y, finalmente, servir como herramienta de formación médica continuada, gracias a los análisis de resultados y a las revisiones temáticas publicadas anualmente en la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (EIMC) en un número monográfico dedicado al Programa CCS.

Para realizar un uso adecuado de este programa de control, el estudio de cada muestra remitida para control lo debe realizar la persona responsable, tal y como sucede en su práctica habitual, empleando los métodos y procedimientos analíticos habituales en ese laboratorio. Así mismo, los informes emitidos (incluyendo la interpretación de los resultados, si hubiera lugar) y el nivel de control han de ser iguales a los que se aplican en la práctica diaria en cada laboratorio. En ningún caso, el CCS tiene carácter sancionador o fiscalizador y es de uso formativo en las sesiones clínicas⁶. De hecho, dado que la Microbiología Clínica es un mundo cambiante, tanto por la variabilidad propia de los microorganismos como por el desarrollo de nuevas metodologías, es necesaria una formación constante de todo el personal de este laboratorio⁴. El Programa CCS pretende contribuir en la formación continuada del personal, lo que repercutirá directamente en la calidad final de su trabajo.

El Programa CCS es pues, una herramienta más al servicio de los laboratorios de Microbiología Clínica, en el intento de “asegurar” la fiabilidad y utilidad de sus resultados¹. Es por ello que dicho Programa ha ido adaptándose a las necesidades de los participantes, siendo muy importante el paso progresivo a la automatización *on line* de todo el proceso. La información general, inscripciones, consulta de documentos (análisis de resultados y revisiones temáticas), respuestas a los controles, comunicación con la secretaria del Programa, etc., todo se puede realizar informáticamente, lo que permite una actualización continuada de la información⁴ y favorece que los profesionales que acceden a dicha información puedan estar siempre al corriente de lo que se está publicando, de forma sencilla y con fácil acceso.

2 HIPÓTESIS

El largo período de tiempo de funcionamiento del Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, el número elevado de participantes inscritos al programa, la extensión geográfica, y las distintas áreas o subprogramas que cubren casi todo el espectro de actividad de la Microbiología Clínica han permitido obtener una gran cantidad de información almacenada en bases de datos accesibles.

El análisis pormenorizado de toda la información (posibilidad de estratificación, análisis temporal, etc.) permitirá obtener información adicional que demuestre la eficacia del Programa para alcanzar sus objetivos teóricos, todos ellos dirigidos a la mejora continua de la capacitación profesional de los microbiólogos clínicos participantes y de todos aquellos profesionales y organizaciones que accedan a los informes públicos del CCS.

3 OBJETIVOS

Nos planteamos establecer, a través de los envíos de muestras realizados a todos los participantes en el Programa de Control Externo de Calidad SEIMC y su posterior análisis, la utilidad del programa y sus beneficios de acuerdo a los siguientes objetivos:

- Determinar la asociación entre la dificultad diagnóstica de los controles y los índices de participación o la necesidad de derivar la muestra a un laboratorio externo.
- Conocer los porcentajes de uso de los diferentes métodos diagnósticos, las marcas comerciales empleadas, y documentar la irrupción de nuevas técnicas para el diagnóstico, así como la desaparición o descenso de otras.
- Detectar diferencias de interpretación de los resultados y su evolución temporal, en función de los criterios empleados y de la confluencia de uno o más factores asociados.
- Demostrar la utilidad de la asignación de valores y categorías dependiendo de las respuestas y su comparación con la respuesta de referencia y/o el resultado de la media de los participantes.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Funcionamiento del Control de Calidad SEIMC

El CCS es un programa que se basa en la intercomparación de los resultados de las pruebas de microbiología sometidas a control.

A partir de un proceso de gestión de participantes se abre el plazo de inscripción al Programa. Los centros ya inscritos de otros años disponen de una clave de acceso y a los nuevos se les proporciona la clave cuando se inscriben. Con ella está accesible todo el contenido del Programa vía *on line*.

A partir de la recepción de las muestras, los participantes tienen aproximadamente un mes para realizar el ejercicio de intercomparación siguiendo las instrucciones descritas en las historias clínicas. Finalizado este tiempo, se abre el plazo de envío de respuestas *on line*, cumplimentándose las hojas de resultados desde la web del CCS. Las respuestas se guardan en bases de datos informáticas a partir de las cuales se realiza el tratamiento y análisis de los resultados.

Los ejercicios de intercomparación del Programa CCS se dividen según áreas a las cuales, los participantes, pueden inscribirse de manera independiente y según sus intereses⁵. En función de las áreas se definen varios tipos de controles diferentes⁶:

Controles básicos y especiales (cualitativos):

- Bacteriología Trimestral: se envían cuatro controles al año. El tipo de muestra que se remite es una cepa bacteriana liofilizada y el tipo de estudio solicitado es la identificación, realización del antibiograma, detección de característica especial (generalmente fenotípica) sólo si la cepa la presenta, y la formulación de los comentarios que se consideren oportunos por parte de los participantes. El número aproximado de centros inscritos en este control varía con los años (entre 200 y 300), siendo 230 los inscritos en el año 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Serología: se envían cuatro controles al año. El tipo de muestra que se remite es un suero o plasma liofilizado y el tipo de estudio solicitado es, generalmente, la detección de anticuerpos frente a los diferentes microorganismos y la formulación de los comentarios libres que se consideren oportunos. El número aproximado de participantes inscritos a esta área varía con los años, entre 185 y 250, siendo 185 los inscritos en 2015.
- Parasitología: se envían dos controles por año. El tipo de muestra remitida suele ser un concentrado de heces o extensiones en portaobjetos. El tipo de estudio solicitado es la identificación del parásito/s presente/s en la muestra y la formulación de los comentarios libres que se consideren oportunos. El número aproximado de participantes inscritos oscila entre 200 y 300, siendo en 2015 de 216.
- Micología: se envían dos controles por año. El tipo de muestra remitida es una cepa liofilizada (hongos levaduriformes) o sembrada en medio de cultivo (hongos filamentosos). El estudio solicitado es identificación fúngica, realización de antifungigrama, si procede, y la formulación de los comentarios libres que se consideren oportunos. El número aproximado de participantes inscritos varía entre 200 y 300, siendo en 2015 de 210.
- Bacteriología Mensual: se envían doce controles al año. El tipo de muestra remitida es una cepa bacteriana liofilizada y el estudio solicitado es identificación, detección de característica especial (generalmente de carácter fenotípico) si la presenta, y la formulación de los comentarios libres que se consideren oportunos. El número aproximado de participantes inscritos varía entre 150 y 200, siendo en 2015 de 180.
- Micobacterias: se envían cuatro controles al año. El tipo de muestra remitida es una cepa sembrada en medio de cultivo y el tipo de estudio

solicitado es la identificación micobacteriana, realización de antibiograma si procede, y la formulación de los comentarios libres que se consideren oportunos. El número aproximado de participantes inscritos varía con los años de 100 a 150, siendo en 2015 de 106.

- Virología y Biología Molecular: se envían cuatro controles al año. El tipo de muestra remitida suele corresponderse con una muestra de origen biológico, un portaobjetos para fluorescencia, etc. El estudio solicitado es la identificación del virus presente en la muestra o la detección de su ARN o ADN, y la formulación de los comentarios que se consideren oportunos. El número aproximado de participantes inscritos varía entre 75 y 100, siendo en 2015 de 93.

Controles cuantitativos de carga viral:

- Carga Viral del VIH tipo 1: se trata de cinco estándares por año remitidos en un único envío. El tipo de muestra remitida es plasma humano congelado y el estudio solicitado es la carga viral del VIH-1. El número aproximado de participantes inscritos varía de 75 a 125, según años, siendo en 2015 de 100.
- Carga Viral del VHC y Genotipado: se trata dos estándares por año remitidos en un único envío. El tipo de muestra remitida es plasma humano congelado y el estudio solicitado es la carga viral del VHC y la realización del genotipado. El número aproximado de participantes inscritos oscila entre 75 y 125, siendo en 2015 de 99.
- Carga Viral del VHB: se trata de dos estándares al año remitidos en un único envío. El tipo de muestra remitida es plasma congelado y el estudio solicitado es la determinación de la carga viral del VHB. El número aproximado de participantes inscritos varía entre 75 y 125, siendo 86 los inscritos en 2015.

La preparación de los materiales de ensayo que son enviados en cada uno de los controles se realiza según las instrucciones indicadas en los procedimientos técnicos de laboratorio que conforman la documentación de calidad del Programa CCS, de este modo se asegura la correcta preparación de todos ellos.

De igual forma, la metodología de análisis estadístico de los resultados y la de obtención de los valores de referencia (valor asignado) se realiza según lo indicado en los procedimientos técnicos de resultados correspondientes y que forman parte de la documentación de calidad del Programa CCS. Esta información se detalla en el punto 4.4. de material y métodos.

La información obtenida a partir de las respuestas de los centros participantes, su análisis estadístico y las conclusiones extraídas se publican en la web del CCS en forma de análisis de resultados, siendo su acceso libre para cualquier persona que necesite consultarlos.

4.2 Nomenclatura de los controles del Programa de Control de Calidad SEIMC

La nomenclatura empleada para nombrar los diferentes controles del Programa CCS fue la siguiente:

- Para las áreas de Bacteriología Trimestral (B), Serología (S), Micología (M), Parasitología (P), Micobacterias (MB), Virología (V), Biología Molecular (BM): letra identificativa de cada área de control, seguida por un guión y el nº correspondiente al trimestre de envío (1, 2, 3 y 4), seguido de una barra con las dos últimas cifras del año de envío. Así, por ejemplo, el control B-1/15 se corresponde con el control de bacteriología trimestral del primer trimestre del año 2015.
- Para el área de Bacteriología Mensual (BX): primero la letra identificativa del control, seguido de un guión y del mes a que corresponde, seguido de otro guión y las dos últimas cifras del año de

envío. Así, por ejemplo, el control BX-abril-15 se corresponden con el control de Bacteriología Mensual del mes de abril del año 2015.

- Para las áreas de Carga Viral del VIH-1 (VIH), del VHC (VHC) y del VHB (VHB): iniciales del control de Carga Viral correspondiente, seguido de guión y nº de estándar remitido, seguido de una barra con las dos últimas cifras del año de envío. Así, por ejemplo, el control VIH-1/15 se corresponde con el primero de los cinco estándares remitidos para el control de Carga Viral del VIH-1 del año 2015.

4.3 Definiciones

- Ensayo de Aptitud: evaluación del desempeño -resultados- de los participantes con respecto a criterios previamente establecidos mediante comparaciones interlaboratorio. Permite la evaluación del funcionamiento de un laboratorio de ensayo por medio de comparaciones⁷. El ensayo interlaboratorio consiste en la realización de uno o varios análisis por un grupo de laboratorios participantes sobre un mismo material (idéntico para todos) pero con diferentes métodos. Sirve para comparar los resultados de cada laboratorio con un patrón de calidad externo y en relación a otros laboratorios, permitiéndole conocer y analizar la calidad de sus resultados y mejorarlos, si se requiere.
- Evaluación de los Ensayos de Aptitud: la evaluación de cada laboratorio participante da información sobre su competencia técnica. Esta evaluación se realiza mediante una valoración de los resultados emitidos por cada uno de los centros que participan en el Programa junto al resto de resultados de participantes que analizan la misma muestra.
- Informe Comparado de Resultados: son certificados individuales que se emiten de manera personalizada y confidencial a cada uno de los laboratorios participantes. En ellos se les informa de los resultados

obtenidos por su laboratorio, comparándolos con los datos aportados por un laboratorio de referencia y/o con los del resto de participantes.

- **Análisis de Resultados:** son los informes resultantes del análisis de los datos informados por todo el conjunto de participantes que responden a cada control, comparados a su vez, con los resultados emitidos por el laboratorio de referencia (estudio cualitativo) o con la media de los emitidos por todos los participantes (estudio cuantitativo). Es decir, es un análisis comentado de los resultados generales. En ellos se analizan y estudian los resultados obtenidos con las diferentes técnicas y equipos comerciales informados, las interpretaciones de los resultados obtenidos, comentarios, etc. Todo ello, a partir de una misma muestra que es desconocida para todos pero que está bien caracterizada por parte del Programa CCS. Estos informes permiten saber a los participantes qué métodos se utilizan mayoritariamente, el posicionamiento de su laboratorio frente a los que usan su mismo método, posibilita la verificación y evaluación de nuevas técnicas, conocer si su laboratorio está emitiendo resultados erróneos, controlar todo su proceso (métodos, instrumental, equipos y reactivos comerciales), dar carácter formativo respecto a los métodos y técnicas, etc. Todo ello respetando el anonimato de cada uno de los centros participantes.

4.4 Análisis de Resultados: valor asignado, parámetros y elaboración

Se diferencian tres tipos de análisis de resultados: los realizados a partir de los controles de Bacteriología Mensual, los realizados a partir de los controles trimestrales y los realizados a partir de los controles anuales de Carga Viral.

La metodología que se siguió para obtener el **valor asignado** varió dependiendo de cada tipo de control. Así, cuando la recogida de datos fue cualitativa (identificaciones e interpretaciones de valores), su estudio fue por coincidencia de resultados con los aportados por el/los laboratorio/s de referencia

y, cuando la recogida de datos se hizo de forma cuantitativa (valores numéricos), su estudio fue por coincidencia de resultados con la media de todos los resultados aportados por los participantes y posterior cálculo del intervalo de aceptación. De la primera forma se analizaron los datos de Bacteriología, Serología, Micología, Micobacteriología, Virología, Biología Molecular y Genotipado del VHC, y de la segunda forma los correspondientes a Cargas Virales.

De este modo, en la documentación de calidad que dispone actualmente el Programa CCS, se define que el valor asignado en los estudios cualitativos se calcula por coincidencia entre los resultados aportados por al menos dos expertos emitidos para la misma muestra y mediante, al menos, tres métodos o marcas comerciales diferentes. Respecto a los estudios cuantitativos, para obtener el valor asignado se calcula el intervalo de confianza o de aceptación de los resultados, de forma que, en el caso del VIH-1, se realiza a partir de la media en Log_{10} de todas las respuestas emitidas para cada estándar $\pm 0,25 \text{Log}_{10}$ ⁹, y en el del VHB y VHC, a partir de la media en Log_{10} de todas las respuestas emitidas para cada estándar $\pm 1,96$ la desviación estándar^{10,11}, previa eliminación de los valores aberrantes siguiendo criterio de Chauvenet¹².

Además, en el caso del VIH-1, como se realiza el ensayo de repetitividad, éste se calcula hallando la diferencia entre los Log_{10} de los dos estándares enviados con la misma carga (misma muestra duplicada), teniendo que ser ésta inferior a $0,5 \text{Log}_{10}$ para superar el ensayo, criterio que tiene en cuenta tanto la variabilidad técnica como la biológica¹³. Por ejemplo, un resultado óptimo en VIH se correspondería con presentar todos los estándares dentro del intervalo de aceptación calculado para cada uno de ellos y superar el ensayo de repetitividad.

Algunos parámetros que cabe resaltar y aclarar de los análisis de resultados son:

- Porcentaje de participación: n° de centros que envían hoja de respuesta en un control concreto / n° total de centros inscritos en esa área del Programa CCS, multiplicado por 100.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Porcentaje de participación real: nº de centros que envían hoja de respuesta con datos analizables en un control / nº total de centros inscritos en esa área del Programa CCS, multiplicado por 100.
- Porcentaje de acierto en la identificación: nº de identificaciones consideradas aceptables en un control concreto / nº total de identificaciones aportadas por los participantes en el mismo control, multiplicado por 100. Incluye todas las identificaciones consideradas como aceptables por parte del Programa CCS (en unas ocasiones se acepta sólo la especie, y en otras la identificación mínima del género bacteriano).
- Porcentaje de acierto en la identificación de especie: nº de identificaciones correctas tanto en género como en especie / nº total de identificaciones aportadas por los participantes en el mismo control, multiplicado por 100. Puede coincidir o no con el porcentaje de acierto en la identificación.
- Porcentaje de uso de los métodos diagnósticos y/o de las marcas: nº de centros que realizan una determinación mediante el mismo método o la misma marca / nº total de respuestas con todos los métodos o marcas empleados para realizar esa prueba, según corresponda, multiplicado por 100.
- Resultado del Laboratorio de Referencia: es el resultado informado por uno o más expertos y considerado de referencia para un control concreto (valor asignado). Es el valor con el que se comparan los resultados emitidos por los participantes.
- Porcentaje de uso de laboratorio externo: nº de centros que especifican que envían la muestra de un control concreto a un laboratorio externo / nº total de centros que responden a dicho control. Su empleo puede ser total (todo el estudio completo) o parcial (sólo para la realización de una parte del estudio solicitado).

El formato de presentación de resultados y la información que suelen contener los AR del Programa CCS, varía en función del tipo de controles: mensuales, trimestrales y anuales. Así, en la elaboración de estos documentos se incluyó toda la información que se describe a continuación.

1) AR de los controles mensuales:

- Datos de participación: en esta primera parte se indicó el número total de centros inscritos, el número total de respuestas recibidas, el porcentaje de participación en ese control, y el porcentaje de respuestas remitidas a través de la página web.
- Resultados del laboratorio de referencia: en este apartado se indicó la identificación de la cepa y la característica especial (sólo características de especial interés para ser especificadas, generalmente fenotipos de resistencia, producción de toxinas, etc.).
- Respuestas de los participantes: aquí se indicaron todos los resultados aportados por los participantes en la identificación bacteriana y en la característica especial, con el número absoluto y su porcentaje correspondiente.
- Utilización de un laboratorio externo: se indicó si los participantes hacían uso de un laboratorio externo, de forma total o parcial, para poder contestar al control. Se mostró el número absoluto de cada opción (sí, no, y si parcialmente) y su correspondiente porcentaje.
- Información adicional del Programa CCS: se indicó la/s identificación/es que el Programa CCS consideró como válida/s, diferenciando, en algunas ocasiones, las respuestas consideradas óptimas de las sólo aceptables. Además, también hizo constar cualquier otra información que se consideró oportuna. La identificación correcta de género y especie que el Programa CCS aceptó como válida fue la coincidente con la aportada por el laboratorio de referencia. En cuanto a las opciones de respuesta que el Programa aceptó como válidas, se

encontraba la coincidencia con el resultado informado por el laboratorio de referencia y, en algunas ocasiones, se aceptaron como válidas otras opciones tales como: identificación mínima de género o de otras especies diferentes dentro del mismo género. Posteriormente, tras solicitud de documentación por parte de ENAC para la realización de la auditoria externa en el proceso de acreditación del Programa, este aspecto fue revisado y se decidió fijarlo con un porcentaje mínimo de coincidencia de los resultados de los participantes con el laboratorio de referencia mayor, igual o menor al 85%; de forma que, cuando la concordancia de identificaciones fuese igual o menor al 85% se aceptaría como respuesta válida la identificación mínima de género, y cuando fuese mayor al 85% sólo se aceptaría la identificación correcta del género y la especie. Esta forma de proceder se empleó en los controles trimestrales de Bacteriología, Micología y Micobacteriología.

2) AR de los controles trimestrales:

- Introducción, que incluía la identificación o resultado/s del laboratorio/s de referencia de la muestra enviada como control a los participantes, el método/s y marca/s utilizado/s para obtener el resultado/s o la identificación, descripción de la muestra y de la historia clínica, y descripción de los estudios solicitados. □ Para la elaboración de este punto se utilizaron los datos de referencia (valor asignado) correspondientes a ese control. Estos datos habían sido solicitados previamente a unos expertos que habían sido seleccionados por el Programa de acuerdo a unos criterios tales como desarrollo de su trabajo en centros acreditados, sus conocimientos y publicaciones en las diferentes áreas del programa, etc.
- Número de participantes a los que se envió la muestra (igual al número de centros inscritos en esa área en concreto del Programa CCS).
- Número total de participantes que emitieron respuesta, porcentaje de participación y, si procedía, porcentaje real de participación (porcentaje tras excluir las respuestas con datos no valorables).

- Identificación/es considerada/s como válida/s por el CCS (sólo para Bacteriología, Micobacteriología, Micología y Parasitología). Se siguieron los mismos criterios comentados anteriormente para los análisis mensuales.
- Resultados de identificación bacteriana / micobacteriana / micológica o parasitológica. Incluye todas las identificaciones obtenidas en las respuestas, su número y su porcentaje correspondiente, junto con comentarios por parte del Programa. Además, los datos también se mostraron en una tabla. Este punto no se analizó en las áreas de Serología, Virología y Biología Molecular, por tratarse de resultados de determinaciones y no de identificaciones.
- Métodos empleados. Número y porcentaje de participantes que emplearon cada uno de los diferentes métodos diagnósticos informados (incluyó la opción de métodos manuales), y se mostraron en una tabla.
- Marcas de los métodos comerciales utilizados. Incluyó todas las marcas de los métodos comerciales informadas por los participantes, su número, su porcentaje de uso y, en ocasiones, su porcentaje de acierto. En Serología, Virología y Biología Molecular el resultado obtenido con cada técnica se expresó cualitativamente. Este apartado se mostró en una tabla junto con comentarios por parte del CCS, algunos de ellos sobre la capacidad de los sistemas comerciales para obtener un resultado correcto, aunque este punto solo se solía desarrollar cuando se detectaban posibles fallos diagnósticos de alguno de los sistemas. Los métodos y marcas, en las áreas de Serología, Virología y Biología Molecular, se repitieron en los AR tantas veces como determinaciones fueron solicitadas. En Parasitología y en Micología (sólo hongos filamentosos) como las técnicas fueron normalmente manuales este aspecto no se analizó.

- Resultados de identificación con los sistemas mayoritarios en formato tabla. Incluyó todas las identificaciones obtenidas en las respuestas para cada uno de los sistemas empleados de forma mayoritaria (en número y porcentaje). Sólo en el caso de Bacteriología, Micología (levaduras) y Micobacteriología.
- Resultados de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (excluidas las áreas donde no procedía esta determinación): para el análisis de las pruebas de sensibilidad se tuvo en cuenta el número de centros que realizaron una identificación correcta como mínimo de género. Se indicó el número de centros que sí realizó estudio de sensibilidad y el número y porcentaje de participantes que realizaron cada uno de los diferentes métodos informados (CMI, E-test, concentraciones críticas, disco-placa). El resumen de los datos se puso en una tabla, que incluyó todos los métodos utilizados por los participantes según las respuestas, su número y su porcentaje. También se indicó el número y porcentaje de participantes que utilizaron las diferentes marcas en el estudio de microdilución en caldo y no se analizaron las marcas de los discos del método disco-placa, ni las de las tiras de E-test.

Posteriormente, se indicaron los resultados del estudio de sensibilidad antibiótica aportados por el centro de referencia, el método y la marca utilizados por éste, así como los criterios empleados para la interpretación el mismo (CLSI, EUCAST, bibliografía u otros). Los datos de sensibilidad antibiótica de referencia se pusieron en formato de tabla.

A continuación, se comentó el número y porcentaje de participantes que utilizaron cada uno de los diferentes criterios para la interpretación de los resultados, y una tabla también recogió estos datos.

Posteriormente, se resumieron los resultados cualitativos obtenidos por los participantes en las pruebas de sensibilidad (número y porcentaje)

cuando el número de respuestas para un determinado antibiótico, en el caso de Bacteriología, fue igual o superior a 30 y, en Micobacteriología y Micología (hongos levaduriformes) igual a superior a 10. Finalmente, se incluyó una tabla con todos los resultados de interpretación cualitativa emitidos por los centros participantes para los diferentes antibióticos, su número y su porcentaje.

- Utilización de un laboratorio externo: número y porcentaje de participantes que utilizaron un laboratorio externo para la identificación y/o para el estudio de sensibilidad, o para la realización de una o más de las determinaciones solicitadas, de los que no lo utilizaron, de los que lo utilizaron parcialmente, y de los que no aportaron información al respecto.
- Comentarios de los participantes: resumen de los comentarios clínicos, microbiológicos y terapéuticos que emitieron los participantes junto con sus respuestas. Se analizaron de forma global intentando agruparlos y resumirlos.

3) AR de los controles anuales de Carga Viral (VIH-1, VHC y VHB):

- Presentación del control.
- Características de control remitido: en donde se explicó las características de la muestra y los resultados esperados.
- Criterios de evaluación: en donde se describió cómo se habían evaluado los resultados de cada uno de los estándares y cómo se habían hecho los cálculos para obtener el valor asignado y poder comparar los resultados. El valor asignado se calculó a partir de la media de resultados de todos los participantes en el control (por métodos o aglutinando todos los métodos), eliminando valores aberrantes, y calculando la desviación estándar y el intervalo de

confianza / aceptación de los resultados. En el caso del Genotipado del VHC se tomó como valor asignado el resultado informado por el centro de referencia.

- Resultados: se hizo constar el número de centros inscritos a ese control, el número y porcentaje de participación, número y porcentaje de uso de cada método junto a su correspondiente marca comercial (si la tenía o si se informaba). Posteriormente se elaboró cada una de las tablas que contenían todos los valores cuantitativos de los participantes para cada estándar, el código identificativo de cada centro (sólo conocido por el propio participante), los valores obtenidos en UI/mL o copias/mL, según el caso, y en logaritmos en base 10 (Log_{10}), junto al intervalo de confianza calculado y el número de estándares que cada participante presentaba dentro de dicho intervalo. Estas tablas se mostraron de forma global con todos los resultados obtenidos con todas las marcas y desglosados por marcas. Además, se realizaron comentarios sobre todas las tablas elaboradas.
- Comentarios y conclusiones generales que se consideraron importantes: se realizó un pequeño resumen global y se extrajeron las conclusiones que permitió el estudio de los resultados.

4.5 Estudio global y por áreas

En el presente trabajo se pretendió ir más allá de cada uno de los AR, estudiándolos y analizándolos en su globalidad, tanto por áreas como en su evolución temporal. Para ello, los AR se compararon entre sí, relacionándose diferentes años y áreas diagnósticas, así como elaborando categorías y clasificaciones en grupos a estudiar.

Se analizaron en su conjunto, por áreas (Bacteriología Trimestral, Bacteriología Mensual, Serología, Micología, Virología / Biología Molecular, Parasitología), por subgrupos dentro del total de participantes (centros

pertenecientes a la CVS y al SAS) y por categorías (“Óptimo” y “No Aceptable”) los resultados de participación, acierto en la identificación, porcentajes de uso de los diferentes métodos y marcas empleados para el diagnóstico, así como el porcentaje de acierto según marca empleada, el porcentaje de uso de laboratorio de externo, el de realización de estudios de sensibilidad y el de detección de característica fenotípica especial (si la cepa enviada la presentaba), viendo al mismo tiempo su evolución temporal, e intentando detectar asociaciones entre los parámetros analizados y la dificultad diagnóstica de alguna de las muestras remitidas, la formación continuada de los centros participantes (por ejemplo: incremento en la detección de fenotipos de resistencia de una misma bacteria a lo largo del tiempo), la disponibilidad de medios diagnósticos de los participantes (hospitales comarcales, serología microbiana desplazada a otras especialidades, influencia de los programas de cribado gestacional, etc.). También se intentó detectar posibles fallos de sensibilidad y/o especificidad de algunas técnicas diagnósticas, especialmente de Virología y Serología, así como la observación de la aparición de nuevos métodos o marcas y el descenso en el empleo de otros.

La información de todos los controles se obtuvo a partir de los análisis de resultados accesibles en la web del control (acceso por años, por áreas y por buscador de palabras clave), a partir de otros documentos elaborados por parte del Programa pero que no se hacen públicos (informes específicos para la CVS y el SAS), y a partir de tablas Excel obtenidas de las bases de datos Access del propio Programa, donde se almacenan todas las respuestas de los participantes, resultados de referencia y datos demográficos (clasificación administrativa: CSV y SAS), respetando y manteniendo la confidencialidad de los datos en todo momento. Los datos analizados se corresponden con envíos realizados desde el año 1998 hasta 2015.

La información analizada, además de ser comentada, se presenta mediante tablas comparativas de resultados y figuras de esquemas y diagramas (de barras, lineales, de tendencia, porcentajes acumulados, etc.).

5 RESULTADOS

Para la realización de esta tesis se partió de los resultados remitidos por los distintos participantes analizándolos conjuntamente (análisis de resultados [AR]). Por lo general, estos AR se realizaron atendiendo al área del CCS, el envío de la misma cepa, la solicitud de la misma prueba en controles diferidos en el tiempo, comparando diferentes áreas entre sí o agrupándolos por categorías predefinidas. Esta visión de conjunto permitiría obtener conclusiones útiles, más allá del interés para el usuario de comparar sus propios resultados con los de una referencia externa. Como se ha señalado, el tratamiento de los resultados individuales fue confidencial y anónimo, pues las agrupaciones y análisis se hicieron prescindiendo de cualquier clave que pudiera identificar a un determinado participante.

Todos los resultados se muestran en diferentes apartados que se corresponden con los objetivos planteados en este trabajo.

5.1 Determinar la asociación entre la dificultad diagnóstica de los controles y los índices de participación o la necesidad de derivar la muestra a un laboratorio externo

En este primer punto, se estudiaron preferentemente diversos controles pertenecientes a las áreas de Micología y Serología, por considerarse particularmente idóneos para el objetivo perseguido.

Entre otros, se eligieron los controles de hongos filamentosos, debido a que su diagnóstico es, casi exclusivamente, manual, no requiriendo un gran soporte técnico, pero sí de conocimiento y experiencia microbiológica, estando el instrumental necesario al alcance de cualquier laboratorio. Se pensó que estas circunstancias facilitarían el análisis de resultados.

Se estableció como hongos que podían presentar “dificultad diagnóstica” aquellos que fueran de aislamiento menos frecuente en la práctica habitual de los

laboratorios de Microbiología y aquellos que, por sus características morfológicas en cultivo o por su similitud con otras especies pudieran requerir de pruebas adicionales a la simple observación para su identificación (ejemplo, los envíos de hongos dimórficos y de *Candida dubliniensis*). En el área de Serología el criterio de “dificultad” se estableció en base a que la determinación solicitada fuera poco frecuente en la práctica asistencial habitual de los laboratorios, o bien que dependiese de una mayor dificultad de interpretación del resultado (por ejemplo, las técnicas de inmunofluorescencia -IF-, cuya interpretación no suele ser tan objetiva como la de un método ELISA). Entre las determinaciones que se consideraron más habituales se encontraba el cribado serológico del VIH-1 (no incluida la prueba de confirmación), los marcadores comunes de hepatitis (de nuevo, no se incluyeron las pruebas confirmatorias) y la serología básica de lúes (no incluyó FTA-abs).

Hipotéticamente, se pensó que, *a priori*, los envíos de muestras que presentaran mayor dificultad diagnóstica también podrían ser aquéllos en los que, en mayor medida, no se participase en el ejercicio o se tuviera que derivar la muestra a un laboratorio externo para su estudio.

También se muestra la secuencia de los resultados de varios controles idénticos de hongos levaduriformes o filamentosos, observándose la evolución de los parámetros analizados en el tiempo.

5.1.1 Estudio de resultados en hongos filamentosos

Se estudiaron los controles de Micología en que se enviaron los **hongos filamentosos** siguientes: *Microsporum canis* (dos envíos diferentes), *Fusarium solani*, *Trichophyton tonsurans*, *Penicillium marneffeii*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* (dos envíos diferentes), *Sporothrix schenckii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Paecilomyces lilacinus*, *Aspergillus flavus*, *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala oligosperma* y *Aspergillus fumigatus*. El periodo de estudio abarcó 16 años, desde 1998 en que se realizó el primero de

los envíos hasta 2014 en donde se remitió el último de ellos. De la información incluida en los AR, los parámetros estudiados fueron el porcentaje de participación, el porcentaje de acierto en la identificación, el porcentaje de identificación correcta de la especie fúngica enviada y el porcentaje de uso de un laboratorio externo por parte de los participantes. Las muestras remitidas siempre fueron cultivos en medio de Sabouraud-cloranfenicol que contenían los hongos a estudiar.

Los porcentajes de participación y acierto en el diagnóstico en los distintos controles de hongos filamentosos remitidos y el de porcentaje de acierto en la identificación de especie obtenidos en los diferentes controles se muestran en la tabla 1 y figuras 2 y 3.

Tabla 1. Porcentajes de participación, acierto e identificación de especie según control^a.

Cepa	Ref. Control	% Participación	% Acierto	% Id. especie
<i>M. canis</i>	M-1/98	87,3	91,4	91,4
<i>F. solani</i>	M-1/00	87,4	83,1	4,8
<i>T. tonsurans</i>	M-1/01	94,2	72,8	57,2
<i>P. marneffei</i>	M-1/02	86,0	86,5	86,5
<i>C. bertholletiae</i>	M-2/02	84,5	68,1	44,0
<i>S. brevicaulis</i>	M-2/03	85,2	90,3	49,5
<i>S. schenckii</i>	M-1/04	82,0	92,6	91,0
<i>P. jiroveci</i>	M-2/05	82,4	88,8	59,2
<i>P. lilacinus</i>	M-1/06	84,2	77,1	40,1
<i>A. flavus</i>	M-2/06	92,1	66,1	66,1
<i>E. floccosum</i>	M-2/09	89,5	91,0	91,0
<i>S. brevicaulis</i>	M-2/10	86,2	92,3	59,3
<i>E. oligosperma</i>	M-2/11	80,9	45,0	2,8
<i>M. canis</i>	M-1/13	87,9	82,7	53,1
<i>A. fumigatus</i>	M-1/14	91,5	91,2	89,7

^aAbreviaturas: Ref. (referencia), Id (Identificación).

RESULTADOS

Los controles en que se observó un porcentaje de participación mayor al 85% junto con uno de acierto en la identificación también superior al 85% fueron un total de seis (*M. canis* enviado en 1998, *P. marneffeii*, ambos controles de *S. brevicaulis*, *E. floccosum* y *A. fumigatus*). Los que presentaron porcentajes de participación inferiores al 85% junto a porcentajes de acierto también inferiores al 85% fueron tres (*C. bertholletiae*, *P. lilacinus* y *E. oligosperma*). Los que presentaron porcentajes de participación mayor al 85% pero con acierto inferior al 85% fueron un total de cuatro (*F. solani*, *T. tonsurans*, *A. flavus* y *M. canis* de 2013). Por último, los que presentaron porcentajes de participación inferiores al 85% pero superiores al 85% en el acierto fueron dos (*S. schenckii* y *P. jiroveci*).

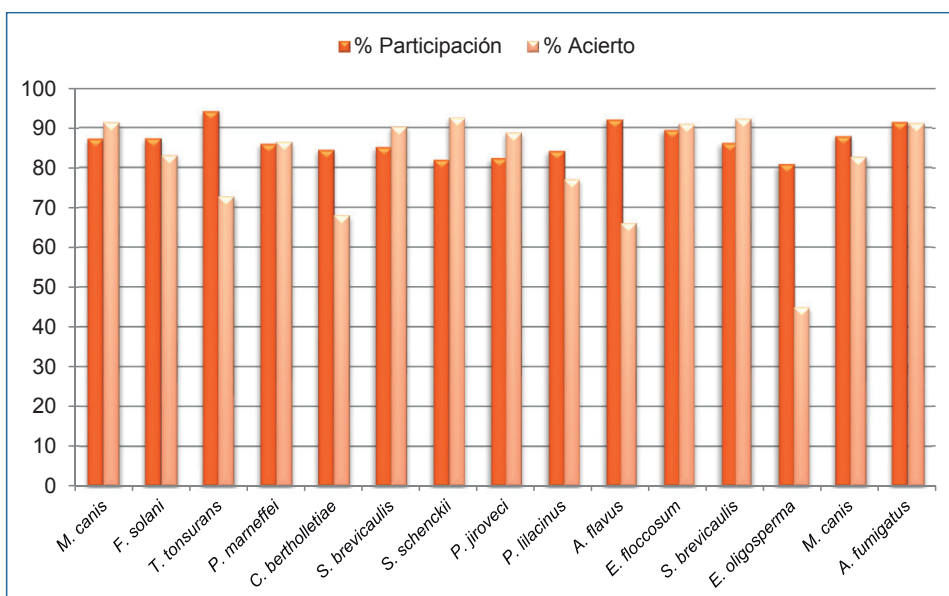


Figura 2. Porcentajes de participación y acierto en la identificación de hongos filamentosos.

En los controles correspondientes a cepas del género *Trichophyton*, *Aspergillus* y *Epidermophyton* los índices de participación fueron superiores al 89%. Además, en el caso de *E. floccosum* y *A. fumigatus*, este alto índice de participación se acompañó de un índice de acierto en la identificación superior al 90%.

En los controles correspondientes a *E. oligosperma*, *P. jiroveci*, *S. schenckii* y *C. bertholletiae* se obtuvieron porcentajes inferiores al 85% de participación. De ellos, en *E. oligosperma*, *C. bertholletiae* y *P. jiroveci* también se observaron índices de acierto bajos, del 45,0%, 68,1% y 88,8%, respectivamente.

Los porcentajes más altos al 85% en la identificación correcta de la especie fúngica, que no tenían por qué coincidir con los porcentajes de acierto en general, ya que estos últimos, en algunas ocasiones, también incluían como válida la identificación mínima del género o de otras especies diferentes dentro del mismo género, se correspondieron con los controles de *E. floccosum*, *S. schenckii*, *M. canis* (M-1/98), *P. marneffeii* y *A. fumigatus*; y los más bajos del 50% con los de: *F. solani*, *C. bertholletiae*, *S. brevicaulis*, *P. lilacinus* y *E. oligosperma*.

En el control de *T. tonsurans* identificaron correctamente el género y la especie el 57,2% de los participantes, un 15,6% identificó sólo el género y un 22,8% identificó otras especies dentro del mismo género, aunque esta última opción no fue aceptada como correcta por parte del Programa. Algo similar se observó en el control de *A. flavus* donde, no se detectó dificultad con la identificación dentro del género *Aspergillus* (98,2%), pero sí con la identificación de la especie (66,1%), que fue la única opción aceptable por parte del Programa. En el caso del control de *P. marneffeii* el porcentaje de acierto fue del 89,2%, informando adecuadamente la especie el 86,5%. En el segundo control de *M. canis* (M-1/13) el índice de identificación de especie fue del 53,1%, mientras que en primer caso (M-1/98) fue del 91,4%, situación que se relacionó con dificultades de crecimiento del segundo de los envíos. Por último, en el control de *S. schenckii* el porcentaje de identificación de especie fue del 91,0%, y su porcentaje de acierto en general del 92,6%, siendo este último el más alto de todos los informados.

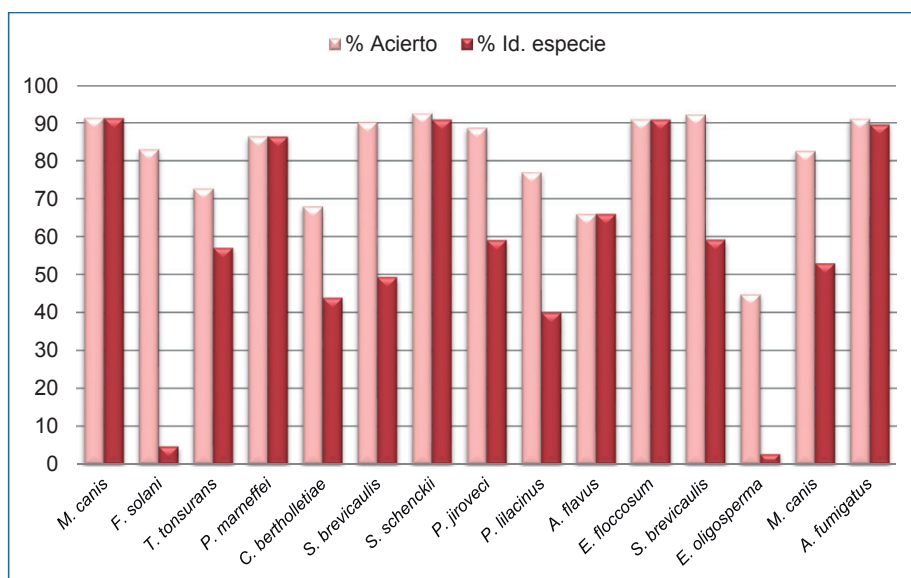


Figura 3. Porcentajes de acierto de género y de identificación de especie.

Respecto a las cepas que se enviaron más de una vez separadas de un periodo variable de tiempo fueron dos: *S. brevicaulis* y *M. canis*. La cepa de *S. brevicaulis* fue remitida a los centros participantes en 2003 y 2010, por lo tanto con una separación de 7 años entre los dos controles. Los índices de participación fueron similares en ambos, del 85,2% en 2003 y del 86,2% en 2010. Los porcentajes de acierto también fueron similares (90,3% y 92,3%, respectivamente), y los de identificación correcta de especie fueron del 45,9% y del 59,3%, respectivamente (figura 4).

La cepa de *M. canis* se envió en dos ocasiones la primera en 1998 y la segunda en 2013, pero en el último control, como ya se ha comentado, se detectaron problemas de crecimiento mediante las pruebas de estabilidad realizadas por el Programa con posterioridad al envío, por lo que se descartó el análisis de los resultados conjuntamente en el tiempo, ya que esta circunstancia interfirió en las identificaciones obtenidas.

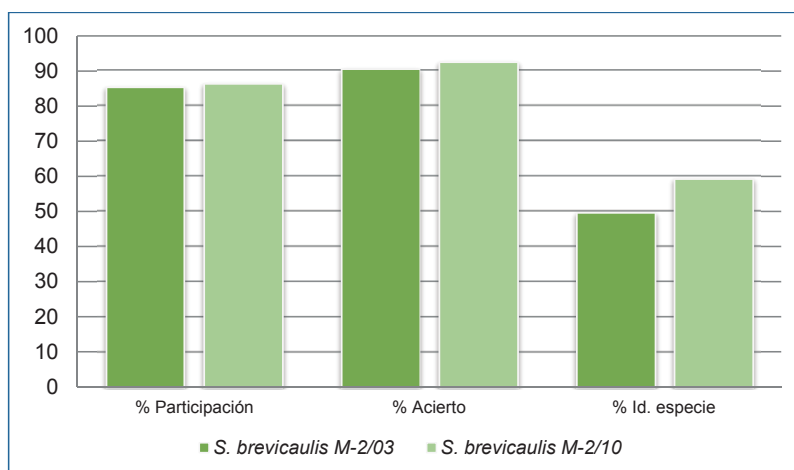


Figura 4. Porcentajes de participación, acierto e identificación de especie en *S. brevicaulis*.

Respecto al empleo de un laboratorio externo, en los controles de *Microsporium canis* de 1998 y *Fusarium solani* de 200 no se disponía de este dato, por lo que se estudiaron los resultados correspondientes al resto de cepas comentadas anteriormente.

Como puede observarse, el porcentaje de uso de un laboratorio externo para el estudio total o parcial de las cepas remitidas fue muy bajo y similar en todos los controles remitidos (tabla 2). Todo ello sugiere un alto grado de capacitación de los laboratorios participantes. Entre todos los controles estudiados, los que presentaron porcentajes de uso de laboratorio externo iguales o ligeramente superiores al 5% fueron dos enviados en el año 2006 y uno en 2011: *P. lilacinus*, empleado por el 5,9%, *A. flavus*, por el 5,0%, y *E. oligosperma*, por el 6,2%. Además, como se podía observar en la tabla 1, en el caso de *E. oligosperma* sólo el 45,0% obtuvo la identificación mínima de género y el 2,8% la de especie, y en los de *P. lilacinus* y *A. flavus* sólo el 40,1% y el 66,1%, respectivamente, obtuvieron la identificación correcta de especie.

La media de empleo de laboratorio externo de todos los controles fue del 3,3%, siendo el valor modal del 2,6%. Destaca el control de *T. tonsurans* con el

RESULTADOS

porcentaje más bajos (0,5%) de todos, lo que pudo relacionarse con el hecho de que este género presenta unas características morfológicas muy definidas (macroconidas típicas, etc.).

Tabla 2. Porcentajes de uso de laboratorio externo en hongos filamentosos.

Cepa	Referencia del control	% Uso de laboratorio externo
<i>T. tonsurans</i>	M-1/01	0,5
<i>P. marneffe</i>	M-1/02	2,7
<i>C. bertholletiae</i>	M-2/02	2,6
<i>S. brevicaulis</i>	M-2/03	2,6
<i>S. schenckii</i>	M-1/04	2,6
<i>P. jiroveci</i>	M-2/05	4,6
<i>P. lilacinus</i>	M-1/06	5,9
<i>A. flavus</i>	M-2/06	5,0
<i>E. floccosum</i>	M-2/09	3,3
<i>S. brevicaulis</i>	M-2/10	2,6
<i>E. oligosperma</i>	M-2/11	6,2
<i>M. canis</i>	M-1/13	2,0
<i>A. fumigatus</i>	M-1/14	2,6

Por último, respecto a los métodos empleados para la identificación de los hongos filamentosos, los informados con mayor frecuencia por los laboratorios fueron el examen microscópico con azul de lactofenol, el subcultivo en diferentes medios, el estudio de las características macroscópicas y, en algunos casos, el cultivo a diferentes temperaturas y la demostración de termodimorfismo (*P. marneffe* y *S. schenckii*).

5.1.2 Estudio de resultados en hongos levaduriformes

Para este análisis se seleccionaron los envíos de **hongos levaduriformes** del género *Candida* pertenecientes al **área de Micología**, y se valoraron únicamente los porcentajes de uso de laboratorio externo, relacionándolos con los

porcentajes de realización del antifungigrama. La muestra remitida fue, en los tres primeros controles enviados, un cultivo en medio de Sabouread-cloranfenicol y, en el resto, una cepa liofilizada. Los controles analizados se correspondieron con tres envíos de *Candida krusei*, dos de *Candida glabrata*, uno de *Candida lusitaniae*, dos de *Candida albicans*, dos de *Candida dubliniensis*, uno de *Candida kefyr*, uno de *Candida tropicalis*, y dos de *Candida parapsilosis*. Los envíos se realizaron desde el año 1998 al 2013, correspondiéndose con un periodo total de 15 años y un total de 14 envíos.

Por lo que respecta a los porcentajes de uso de laboratorio externo se muestran en la figura 5 y tabla 3. La media de todos los valores estudiados fue del 5,7% y el valor modal del 4,1%. Los controles en los que mayor fue este porcentaje se correspondieron con el primer control de *C. albicans* (año 2003) y el control de *Candida tropicalis* (año 2008).

Tras el análisis de los comentarios que realizaron los participantes cuando respondieron al control (apartado de comentarios del formulario de hoja de respuesta), se observó que algunos especificaban que el uso que hacían del laboratorio externo era sólo parcial (sólo una parte del estudio), especificando que era el estudio de sensibilidad la prueba que remitían a un laboratorio externo, ya que en sus centros no lo tenían disponible. Por ello, se decidió comparar este porcentaje con el de realización del antifungigrama (tabla 3 y figura 5), asumiendo que este índice se correlacionaría con el verdadero grado de dificultad diagnóstica y el nivel de complejidad que puede abordar el laboratorio participante.

Tabla 3. Porcentaje de uso de laboratorio externo y de realización de antifungigrama en género *Candida*.

	Referencia	% Realización ATB	Uso lab. externo
<i>C. krusei</i>	M-2/98	40,7	2,7
	M-1/05	64,5	6,1
	M-2/12	81,6	4,9
<i>C. glabrata</i>	M-2/00	54,1	4,1
	M-1/10	72,1	4,5
<i>C. albicans</i>	M-1/03	64,0	9,3
	M-1/12	65,2	2,5
<i>C. dubliniensis</i>	M-2/04	59,2	7,1
	M-1/09	70,8	5,5
<i>C. parapsilosis</i>	M-1/11	73,3	5,0
	M-2/13	80,8	6,7
<i>C. lusitaniae</i>	M-2/01	57,3	4,1
<i>C. kefyr</i>	M-1/07	59,8	8,1
<i>C. tropicalis</i>	M-1/08	64,0	9,3

Los controles en los que se realizó con mayor frecuencia el antifungigrama fueron los dos últimos, y se correspondieron con los envíos de *C. krusei* (M-2/12) y *C. parapsilosis* (M-2/13). Los controles en los que menos se realizó el antifungigrama fueron los dos primeros, *C. krusei* (M-2/98) y *C. glabrata* (M-2/00). En la figura 6, se ha trazado una línea de tendencia que permitió observar el ascenso progresivo de la realización del antifungigrama.

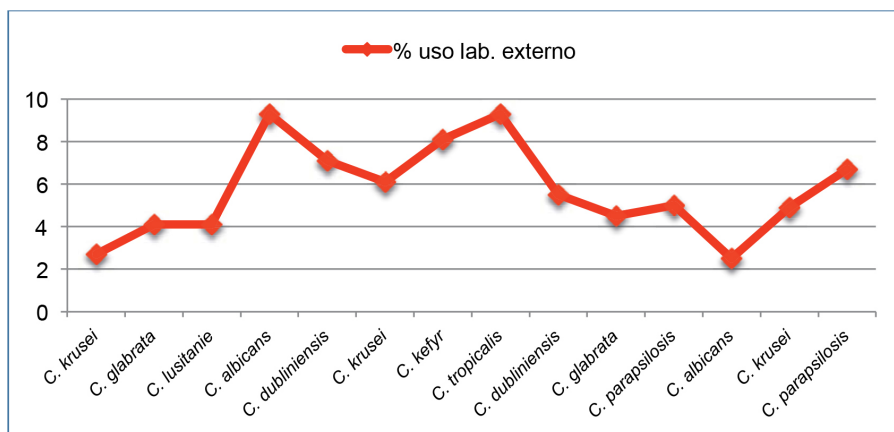


Figura 5. Porcentajes de uso de laboratorio externo en género *Candida*.

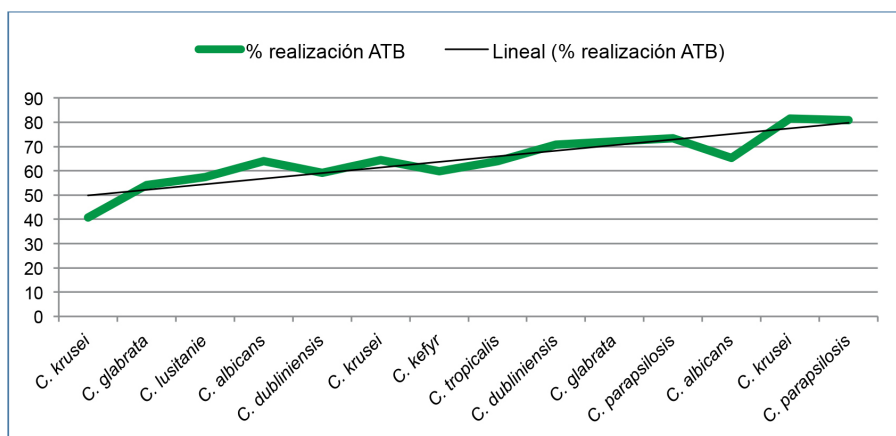


Figura 6. Porcentajes de realización de antifungigrama en género *Candida*.

En los controles de *C. krusei* realizó el antifungigrama el 40,7% de los participantes en el año 1998 y el 81,6% en el 2012. En *C. glabrata* el 54,1% en el año 2000 y el 72,1% en 2010, en *C. albicans* el 64,0% en 2003 y el 65,2% en 2012, en *C. dubliniensis* el 59,2% en 2004 y el 70,8% en 2009, y en *C. parapsilosis* el 73,3% en 2011 y el 80,8% en 2013. El empleo de laboratorio externo agrupado por envíos de las mismas especies de *Candida* se puede observar en la figura 7.

RESULTADOS

Estos datos nos indican que la competencia técnica (calidad) de los laboratorios presentó una mejora continua a lo largo del tiempo.

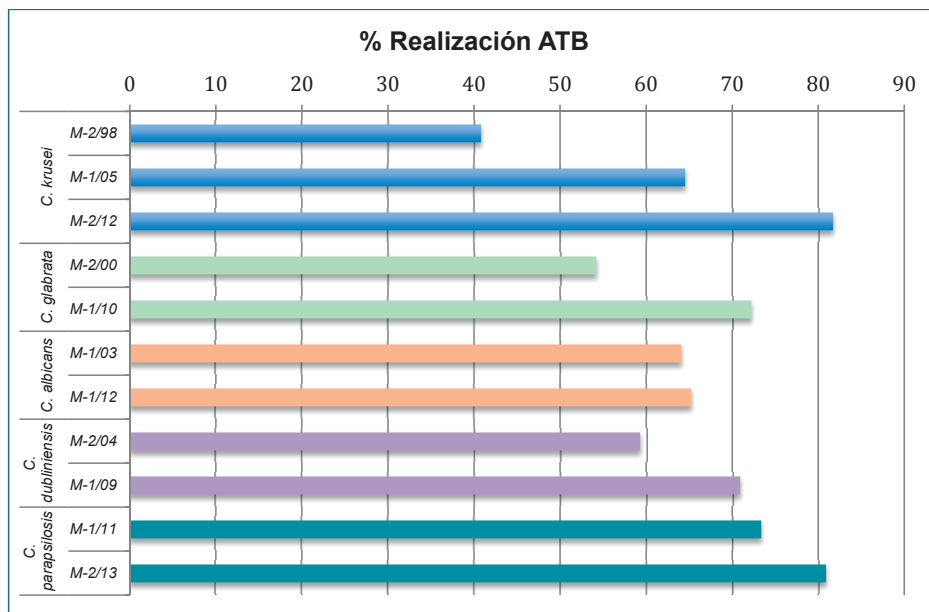


Figura 7. Evolución de los porcentajes de realización del antifungigrama en envíos repetidos de las mismas levaduras.

5.1.3 Estudio de resultados en *Candida dubliniensis*

En este punto se seleccionaron los dos controles en los que se remitió la misma cepa de *C. dubliniensis*, dado que esta especie era un claro ejemplo de “dificultad diagnóstica”. En ambos casos, la muestra se trataba de una cepa liofilizada y se acompañaba de la correspondiente historia clínica. Los dos controles (M-2/04 y M-1/09) fueron enviados con una diferencia de 5 años.

Los porcentajes de participación y de identificación correcta se resumen en la tabla 4 y figura 8. Merece la pena resaltar que los porcentajes de centros que confundieron esta especie con *Candida albicans*, cuya diferenciación con *C. dubliniensis* entraña bastante dificultad, fueron del 53,1% y del 32,0%, respectivamente. Por lo tanto, se apreció una evidente mejoría a lo largo del tiempo.

Tabla 4. Porcentajes de participación y acierto en *C. dubliniensis*^{a,b}.

	% Participación	% Acierto ID	% ID <i>C. albicans</i>
M-2/04	90,6	43,1	53,1
M-1/09	91,1	65,3	32,0

^a %: Porcentaje. ^b ID: Identificación.

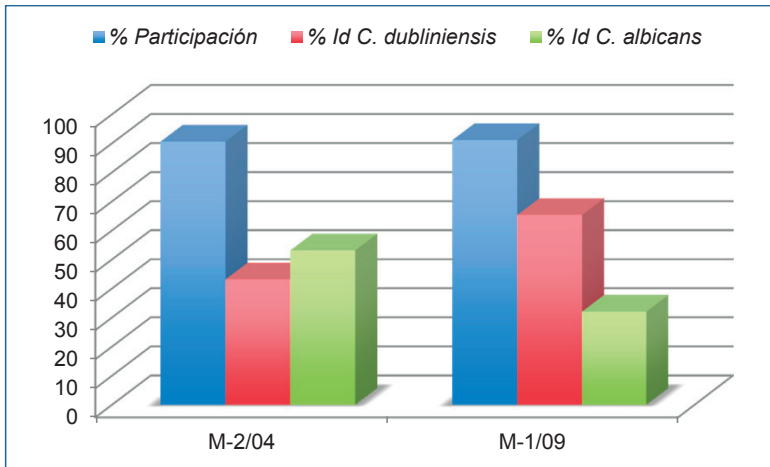


Figura 8. Porcentajes de participación, acierto y de identificación incorrecta de *C. albicans* en los controles de *C. dubliniensis*.

5.1.4 Estudio de resultados en el área de Serología

Se analizaron los resultados de determinadas pruebas del **área de Serología**. La selección se realizó en función de la definición de “dificultad diagnóstica” comentada anteriormente. Así, se estudiaron los siguientes marcadores serológicos: anticuerpos frente al VIH 1+2 (incluida la prueba de confirmación en caso de ser positiva), anticuerpos frente al VHC (incluida la prueba de confirmación en caso de ser positiva), anticuerpos reagínicos (incluye RPR y VDRL), anticuerpos treponémicos (incluye TPHA, FTA-abs IgG y anticuerpos totales por EIA), y los anticuerpos frente a *Trypanosoma cruzi* (anticuerpos totales e IgG), correspondientes a catorce envíos realizados desde el año 2006 hasta 2013. En todos los casos la muestra enviada fue un suero liofilizado y se estudió el porcentaje de resultados coincidentes con los aportados

RESULTADOS

por el laboratorio de referencia (valor asignado), el porcentaje de participación real en cada prueba (proporción de realización de cada determinación), y la frecuencia de uso de un laboratorio externo. Todos los datos se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Resumen de los controles de serología desde año 2006 (serología de VIH, VHC, sífilis y enfermedad de Chagas)^a.

Control	Objetivo	Result. Ref.	% Resultados coincidentes ^b	% Participación real	% Uso Lab. Ext.
S-2/06	General	-	-	85,3	20,7
	Ac. reagínicos	Negativo	98,3	84,8	-
	Ac. anti VIH 1+2	Negativo	97,4	97,0	-
S-3/06	General	-	-	84,5	31,1
	IgG anti- <i>T. cruzi</i>	Positivo	96,3	41,8	-
S-4/06	General	-	-	86,5	9,7
	Ac. anti VIH 1+2	Negativo	98,0	97,6	-
	Ac. anti-VHC	Negativo	95,3	92,7	-
S-1/07	General	-	-	90,9	11,0
	Ac. reagínicos	Negativo	96,0	96,7	-
	Ac. anti VIH 1+2	Positivo	95,5	96,6	-
	Ac. anti VIH 1+2confirm.	Pos./Indet	95,5	43,6	-
S-2/07	General	-	-	89,2	11,6
	Ac. reagínicos	Positivo (1/4)	97,6	98,5	-
	TPHA	Positivo	99,2	63,6	-
	FTA-absIgG	Positivo	100,0	26,7	-
	EIA anti- <i>T. pallidum</i>	Positivo	100,0	24,3	-
S-4/07	General	-	-	85,7	11,8
	Ac. anti VIH 1+2	Positivo	99,5	99,0	-
	Ac. anti VIH 1+2confirm.	Positivo	100,0	41,9	-
	Ac. anti-VHC	Negativo	98,9	94,4	-
S-1/08	General	-	-	92,2	12,7
	Ac. reagínicos	Positivo (1/64)	97,9	94,4	-
	TPHA	Positivo	100,0	65,7	-
	FTA-absIgG	Positivo	100,0	20,6	-

S-3/08	General	-	-	87,0	12,2
	Ac. anti VIH 1+2	Positivo	99,1	100,0	-
	Ac. anti VIH 1+2confirm.	Positivo	100,0	49,7	-
S-1/09	General	-	-	84,6	8,8
	Ac. anti-VHC	Positivo	99,5	98,9	-
	Ac. anti-VHC confirm.	Positivo	100,0	28,3	-
S-3/10	General	-	-	87,4	5,3
	Ac. anti-VHC	Positivo	98,9	96,8	-
	Ac. anti-VHC confirm.	Positivo	100,0	30,2	-
	Ac. anti VIH 1+2	Negativo	97,9	97,9	-
S-1/11	General	-	-	88,4	29,8
	Ac. anti VIH 1+2	Negativo	100,0	99,0	-
	IgG anti- <i>T. cruzi</i>	Positivo	91,7	71,2	-
S-4/12	General	-	-	88,4	11,5
	Ac. reagínicos	Positivo	53,0	98,9	-
	EIA anti- <i>T. pallidum</i>	Positivo	100,0	63,4	-
	TPHA	Positivo	98,0	55,8	-
	FTA-absIgG	Positivo	96,9	17,5	-
S-1/13	General	-	-	91,6	29,3
	IgG anti- <i>T. cruzi</i>	Positivo	98,6	78,3	-
	Ac. anti VIH 1+2	Negativo	100,0	98,9	-
S-2/13	General	-	-	87,1	8,0
	Ac. anti VIH 1+2	Positivo	98,4	99,4	-
	Ac. anti-VHC	Negativo	97,7	97,7	-

^aConfirm: prueba confirmatoria (*Western Blot*, Inmunoblot); Result. Ref: resultado de Referencia; Lab. Ext.: Laboratorio Externo; otras abreviaturas en el texto o apartado de abreviaturas. ^bResultados coincidentes con el laboratorio de referencia.

En total se estudiaron los resultados de 35 determinaciones distribuidas entre los catorce controles enviados. Las determinaciones más realizadas por los participantes (mayor índice de participación real) fueron la detección de anticuerpos reagínicos (RPR / VDRL), la detección de anticuerpos frente al VIH

RESULTADOS

1+2 y frente al VHC; todas ellas con porcentajes de realización mayores al 80%. Las determinaciones realizadas por menos del 80% pero por más del 40% de los centros fueron la detección de ac. anti-*T. cruzi*, la prueba de TPA (TPHA y MHA-TP), la detección de anticuerpos totales anti-*T. pallidum* y la prueba de confirmación del VIH (*western blot*). Por último las informadas por menos del 40% de los participantes fueron el FTA-abs y la prueba de confirmación del VHC. El empleo de cada una de las técnicas se muestra en la figura 9.

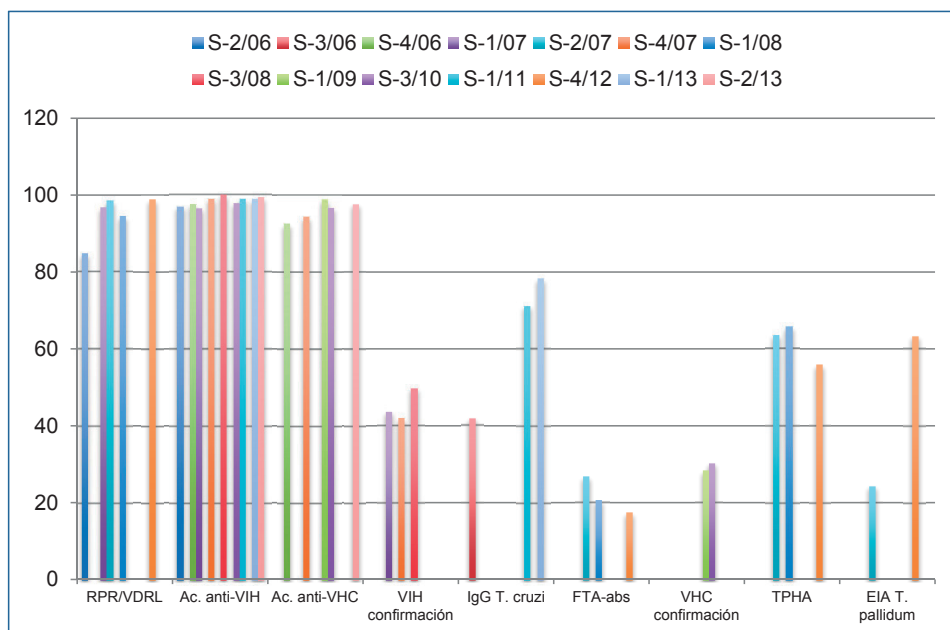


Figura 9. Distribución de porcentajes de realización de cada técnica.

El valor medio de los porcentajes de resultados coincidentes con los aportados por el laboratorio de referencia fue del 97,0%, y el valor modal fue del 100%. La excepción a estos buenos resultados se detectó con la prueba de RPR/VDRL del cuarto control del año 2012, donde la concordancia fue del 53,0%.

Por lo que respecta al uso de laboratorio externo los datos se muestran en la figura 10, para facilitar su visión se han agrupado por determinaciones. Cabe destacar que los porcentajes mayores se observaron en los envíos de serología de enfermedad de Chagas (> 29% en todos los casos) y los menores en las

serologías de hepatitis C y VIH-1, siendo el control del año 2010 el que en menos proporción se empleó (5,3%).

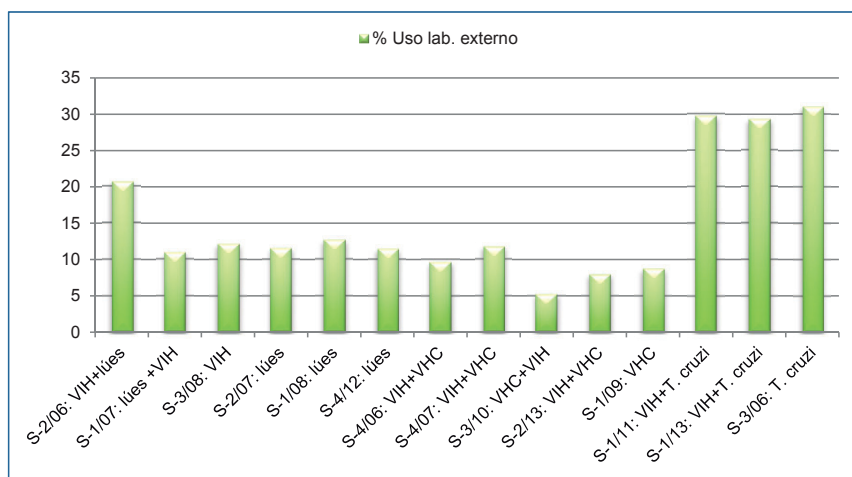


Figura 10. Porcentajes de uso de laboratorio externo según control.

Analizando sólo los controles en los que se solicitó detección de anticuerpos frente a *T. cruzi* (año 2006, 2011 y 2013), se observó que los porcentajes de realización de la prueba fueron ascendiendo, pasando del 41,8% en 2006 al 78,3% en 2013. Los porcentajes de uso de laboratorio externo estaban todos alrededor del 30%.

Además, se estudió la distribución de los resultados en la detección de anticuerpos anti-*T. cruzi* en tres grupos diferentes, el primero compuesto por el conjunto de todos los participantes en el Programa, el segundo sólo por los laboratorios dependientes de la Conselleria Valenciana de Salud (CVS) y el tercero por los centros dependientes del Servicio Andaluz de Salud (SAS). Los porcentajes de uso de laboratorio externo en los tres grupos analizados se exponen en la tabla 6.

Tabla 6. Porcentaje de uso de laboratorio externo en la detección de Ac. anti-*T. cruzi* en tres grupos de participantes diferentes.

Ref. control	% lab. ext. participantes SEIMC	% lab. ext. participantes CVS	% lab. ext. participantes SAS
S-3/06	31,1	31,5	44,4
S-1/11	29,8	14,3	41,4
S-1/13	29,3	25,0	35,7

5.2 Conocer los porcentajes de uso de los diferentes métodos diagnósticos, las marcas comerciales empleadas, y documentar la irrupción de nuevas técnicas para el diagnóstico, así como la desaparición o descenso de otras

Para ello se revisaron varios controles del Programa CCS pertenecientes a diferentes áreas: Carga Viral del VHC, Serología, Bacteriología Trimestral, Virología / Biología Molecular y Micología. Se estudió el uso de cada equipo comercial, la aparición de nuevos equipos junto al descenso de uso de otros y, en ocasiones, se analizaron los porcentajes de acierto obtenidos con cada uno de ellos en un intento de poner de manifiesto algunos resultados llamativos.

5.2.1 Estudio de resultados en el área de Carga Viral del VHC

En primer lugar, se estudiaron los resultados del control de **Carga Viral del VHC**. Se analizaron los resultados correspondientes a un total de 9 envíos anuales remitidos desde el año 2006 hasta 2014. El material de control fue plasma congelado (1,5 ml por vial) y los envíos se realizaron con hielo seco, realizando entregas en 24 horas para asegurar que las muestras llegaran congeladas a los participantes. En todos los casos se estudió el porcentaje de uso de cada una de las técnicas informadas (PCR-RT Taqman de Roche, PCR Cobas Amplicor de Roche, PCR-RT Abbott, bDNA Versant de Siemens, otras). Los datos

de empleo de cada equipo comercial, así como su evolución temporal se muestran en la tabla 7 y en la figura 11.

Tabla 7. Número y Porcentaje de uso de las diferentes técnicas en el control de carga viral de VHC en diferentes años.

Año	PCR-RT Taqman (Roche)	PCR Cobas Amplicor (Roche)	PCR-RT Abbott	bDNA Versant (Siemens)	*Otras
2006	39 (66,1%)	9 (15,2%)	4 (6,8%)	4 (6,8%)	3 (5,1%)
2007	56 (76,7%)	6 (8,2%)	6 (8,2%)	4 (5,5%)	1 (1,4%)
2008	66 (82,5%)	4 (5,0%)	6 (7,5%)	3 (3,7%)	1 (1,2%)
2009	72 (80,9%)	3 (3,4%)	8 (9,0%)	6 (6,7%)	0 (0,0%)
2010	73 (83,9%)	0 (0,0%)	7 (8,0%)	5 (5,7%)	2 (2,3%)
2011	78 (80,4%)	0 (0,0%)	13 (13,4%)	3 (3,1%)	3 (3,1%)
2012	82 (85,4%)	0 (0,0%)	9 (9,4%)	2 (2,1%)	3 (3,1%)
2013	73 (78,6%)	0 (0,0%)	14 (15,0%)	3 (3,2%)	3 (3,2%)
2014	74 (80,4%)	0 (0,0%)	12 (13,0%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)

*Otras: incluye PCR de desarrollo propio y PCR-RT de Qiagen Diagnostics.

En el desglose de métodos, la PCR en tiempo real (PCR-RT) fue el más empleado por los participantes. La marca más utilizada en todos los casos fue Cobas-Taqman (Roche), pasando de un empleo en 2006 del 66,1% al 80,4% en 2014, la PCR convencional de Cobas-Amplicor (Roche) se empleó por el 15,2% en 2006 y en 2014 no la informó ningún participante, la PCR-RT de Abbott fue informada por el 6,8% en 2006 y por el 13,0% en 2014, el b-DNA Versant (Siemens) se empleó por el 6,8% en 2006 y por el 3,3% en 2014. La PCR Cobas-Amplicor (Roche) dejó de informarse por los participantes en el control del año 2010.

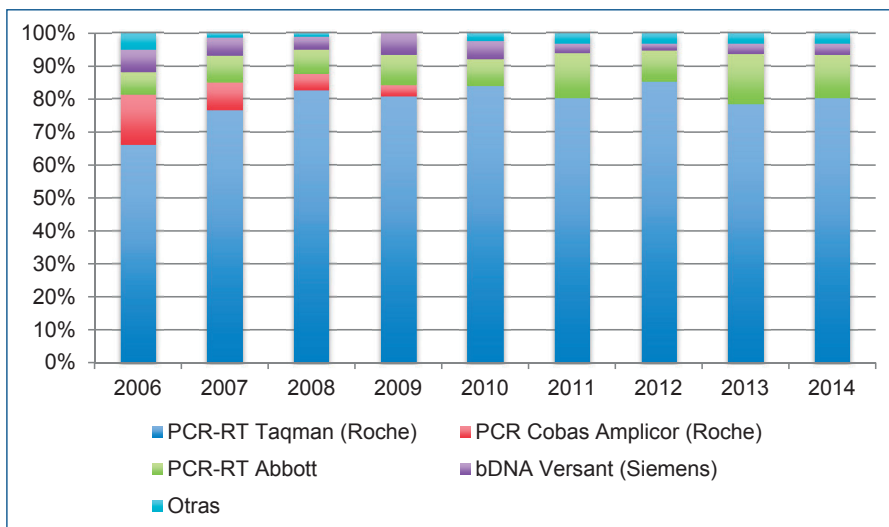


Figura 11. Porcentajes acumulados de uso de las diferentes marcas en el área de carga viral del VHC desde 2006 hasta 2014.

5.2.2 Estudio de resultados en la detección del HBsAg

Para determinar cuáles eran los equipos comerciales más empleados por los participantes en el diagnóstico de hepatitis del **área de Serología**, se estudiaron aquellos controles en los que se solicitó serología de hepatitis B. En concreto se analizaron los datos correspondientes a la determinación del antígeno de superficie (HBsAg), ya que se consideró que la realización de este marcador era básica para el diagnóstico de hepatitis B.

Se estudiaron los resultados informados con los siguientes equipos comerciales: Architect® (Abbott), Centaur® (actualmente Siemens), Access/DXI® (actualmente de Beckman Coulter), Vitros® (Ortho), Cobas/Elecsys® (Roche), Axsym® (Abbott) y Vidas® (bioMérieux), y la evolución de su uso desde el año 2002 a 2013. Las muestras remitidas fueron sueros liofilizados y se analizó el porcentaje de realización de cada técnica.

Los datos analizados se extrajeron de un total de 9 envíos y se detallan en la tabla 8.

Tabla 8. Evolución de los porcentajes de uso de las diferentes marcas en el área de Serología (HBsAg).

	S- 1/02	S- 1/04	S- 2/04	S- 4/05	S- 1/09	S- 3/09	S- 2/10	S- 3/11	S- 3/13
Architect®	2,7	4,3	6,9	8,6	29,5	33,9	34,8	42,9	48,9
Centaur®	0	0	0	7,1	19,7	19,7	20,3	17,5	17,8
Access/DXI®	1,8	2,2	1,1	0	4,9	5,5	6,5	5,8	6,3
Vitros®	1,8	3,8	4,3	9,1	7,1	6,0	6,5	6,9	4,0
Cobas®	8,0	5,4	5,9	9,9	7,6	10,9	11,2	15,4	16,6
AxSYM®	35,3	22,3	28,7	32,3	16,4	12,6	12,8	7,4	2,3
Vidas®	13,8	8,7	5,9	8,1	3,3	3,3	1,6	0,5	0,6

El equipo Architect® (Abbott) fue empleado en 2002 por el 2,7% de los centros pasando al 48,9% en 2013. La primera vez que se informó el equipo Centaur® (Siemens) fue en el control del año 2005 con un 7,1% de uso, pasando en 2013 al 17,8% de uso. Los equipos Access/DXI® (Beckman Coulter) y Vitros® (Ortho) fueron informados por pocos centros, pasando ambos de un 1,8% de empleo en 2002 a un 6,3% y 4,0%, respectivamente, en 2013. El equipo Cobas/Elecsys® (Roche) en 2006 presentó un 8% de uso, pasando al 16,6% en 2013. Respecto al equipo AxSYM® (Abbott), en el año 2002 fue empleado por el 35,3% y en 2013 tan solo por el 2,3%. Por último, el equipo Vidas® (bioMérieux) se empleó en 2002 por el 13,8% y en 2013 por el 0,6% (figura 12).

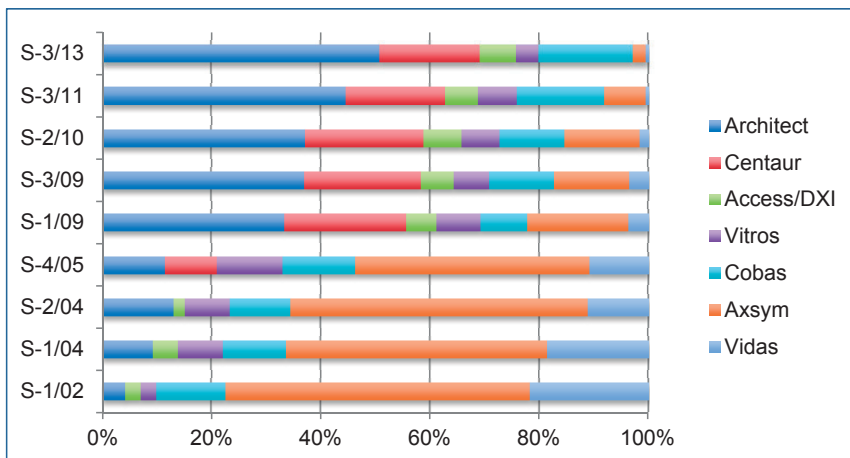


Figura 12. Porcentajes acumulados de uso de las diferentes marcas en el área de serología (HBsAg).

5.2.3 Estudio de resultados de un control de Serología con falsa reactividad del HBsAg

Entre los controles de **Serología** comentados con anterioridad, se estudió con más detalle el primero de ellos (**S-1/02**). La muestra remitida fue un suero liofilizado, y el laboratorio de referencia informó un resultado final al HBsAg negativo, ya que, según la técnica empleada, la muestra presentaba una “falsa reactividad” al HBsAg. Se consideró falsa reactividad o resultado “falso positivo” al informado como positivo, positivo débil e indeterminado. En concreto, la muestra fue enviada a 230 participantes y el porcentaje de participación real fue del 86,1%.

La detección del HBsAg fue realizada por los 198 centros que respondieron al control. De ellos, en 24 ocasiones se realizó mediante dos métodos diferentes y en una mediante tres; por lo que se estudiaron un total de 224 determinaciones.

En la tabla 9 se muestran los resultados según marca y/o equipo comercial usado. Se observó que la determinación se informó como negativa (de acuerdo con el resultado de referencia) sólo por el 45,5% de los participantes, el resto informó positivo (28,6%), positivo débil (21,0%) o indeterminado (4,9%).

Tabla 9. Resultados de la detección de HBsAg según marca comercial empleada.

Equipo / marca comercial	Resultado	
	Positivo/Positivo débil/Indeterminado	Negativo
Axsym® (Abbott)	75	4
Abbott sin especificar	38	6
Vidas® (bioMérieux)	1	30
Cobas-Elecsys (Roche)	0	18
DiaSorin	0	8
IMX® (Abbott)	6	2
Roche sin especificar	0	7
Architect® (Abbott)	0	6
Dade-Behring	0	6
Acces® (bioRad)	0	4
Vitros® (Ortho)	1	3
Otros / No informa	1	8
Total	122 (54,5%)	102 (45,5%)

Se constató que un total de 119 de los 122 (97,5%) resultados “falsamente positivos” se informaron con los equipos de Abbott: Axsym®, IMX®, Abbott sin especificar el equipo, y Vitros® (Ortho). Los equipos mediante los cuales no se informó ningún resultado falsamente positivo fueron Cobas/Elecsys® (Roche), DiaSorin, Architect® (Abbott), Dade Behring y Access® (bioRad). En total, 19 laboratorios (9,6%) realizaron la prueba de neutralización del HBsAg (prueba que recomendaba realizar la casa comercial Abbott en estos casos), todos los que la realizaron habían obtenido resultados considerados falsos positivos en la prueba del HBsAg, y en todos los casos el resultado de la neutralización de antígeno fue negativo.

5.2.4 Estudio de resultados en el área de Bacteriología Trimestral: identificación y estudio de CMI por microdilución

En este punto se analizaron los equipos comerciales empleados tanto para la identificación bacteriana, como para la determinación de la CMI frente a los diferentes fármacos. Los equipos comerciales estudiados para la identificación fueron: las galerías de pruebas bioquímicas API® (bioMérieux), MicroScan® (actualmente de Beckman Coulter), Wider® (Francisco Soria Melguizo), Vitek/Vitek 2® (bioMérieux), Sensititre™ (Thermo Scientific), Phoenix™ (Becton Dickinson) y Maldi-TOF (Bruker / bioMérieux). Para el estudio de CMI por microdilución en caldo fueron los mismos que para la identificación, excluyendo las galerías API y el Maldi-TOF.

Para ello, se decidió analizar en el área de **Bacteriología Trimestral** los resultados correspondientes a dos tipos de bacterias grampositivas (estafilococos y enterococos), un bacilo gramnegativo no fermentador y a una enterobacteria, intentando cubrir un abanico de posibilidades sencillo, pero lo más representativo posible. Así, se estudiaron cuatro controles en los que se envió una cepa de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente -SAMR-, dos controles en que se envió una cepa de *Enterococcus faecium*, dos en los que se remitió una cepa de *Pseudomonas putida* y tres correspondientes a una de *Escherichia coli*. En todos los casos las muestras remitidas estaban liofilizadas y los controles se realizaron desde el año 1998 hasta el 2013.

Todos los datos de identificación y estudio de CMI de todos los controles analizados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Evolución de los porcentajes de uso de los diferentes equipos comerciales en el área de Bacteriología.

	Ref.	Prueba	Gal. API ^a	MicroScan	Wider	Vitek ^b	Sensititre	Phoenix	Maldi-TOF
SAMR	B-2/98	ID	7,9	48,8	18,1	18,9	3,9	0	0
		ATB	-	44,8	21,0	23,1	9,1	0	-
	B-3/02	ID	7,8	44,3	19,8	21,6	0	0	0
		ATB	-	42,5	20,7	26,5	6,4	0	-
	B-4/07	ID	3,2	41,6	20,0	27,9	1,1	2,6	0
		ATB	-	44,3	20,2	27,1	1,5	3,0	-
B-3/13	ID	3,1	45,0	7,0	32,2	0,4	2,2	9,7	
	ATB	-	49,7	8,1	38,3	1,0	2,4	-	
<i>E. faecium</i>	B-4/09	ID	10,8	33,9	14,6	36,5	0,8	2,6	0
		ATB	-	38,6	16,4	38,6	2,5	2,9	-
	B-4/11	ID	6,9	39,0	11,0	34,9	0,9	2,7	0
		ATB	-	42,6	14,8	36,1	2,5	3,5	-
<i>P. putida</i>	B-3/08	ID	28,9	24,3	10,0	32,7	0,8	2,1	0
		ATB	-	43,1	14,9	34,6	3,2	2,7	-
	B-2/13	ID	14,2	25,7	4,5	34,2	0,4	1,2	13,4
		ATB	-	49,0	6,3	39,8	2,0	2,4	-
<i>E. coli</i>	B-3/03	ID	18,3	35,9	17,5	20,5	-	-	0
		ATB	-	45,3	22,7	26,6	2,5	-	-
	B-1/10	ID	12,7	33,2	13,1	36,7	0,9	0,9	0
		ATB	-	44,6	20,2	28,6	2,4	1,8	-
	B-4/14	ID	3,2	39,8	4,6	36,1	0,5	1,4	11,6
		ATB	-	58,1	6,9	31,2	1,3	1,9	-

Abreviaturas: Ref. (Referencia del control).

^aGal. API (incluye todos los tipos de galerías API informadas en cada control).

^bVitek (incluye Vitek y Vitek 2).

Por lo que respecta al porcentaje de centros que empleó técnicas comerciales para la identificación de las muestras remitidas, en los controles de SAMR, fueron usadas por el 64,1% en 1998, el 64,0% en 2002, el 75,4% en 2007 y 88,0% en 2013; en los controles de *E. faecium* por el 94,4% en el año 2009 y el

RESULTADOS

96,9% en 2011; en los de *P. putida* por el 96,3% en 2008 y 91,4% en 2013; y en los de *E. coli* por el 84,2% en 2003, el 93,5% en 2010 y el 86% en 2014.

En cuanto a la identificación bacteriana, en el primer y último control de SAMR (1998 y 2013) se observaron, respectivamente, los siguientes porcentajes de uso según las marcas: las galerías bioquímicas API® se emplearon por el 7,9% y 3,1%, el sistema MicroScan® (Beckman Coulter) por el 48,8% y 45,0%, el sistema Vitek/Vitek 2® (bioMérieux) por el 18,95 y el 32,2%, el sistema Wider® (Francisco Soria Melguizo) por el 18,1% y 7,0%, el Sensititre™ (Thermo Scientific) por el 3,9% y el 0,4%. La primera vez que se informó el sistema Phoenix™ (Becton Dickinson) fue en el control de 2007, empleándolo el 2,6% de los centros. Por último, el Maldi-TOF se informó solo en el control de 2013, con un 9,7% de uso (figura 13).

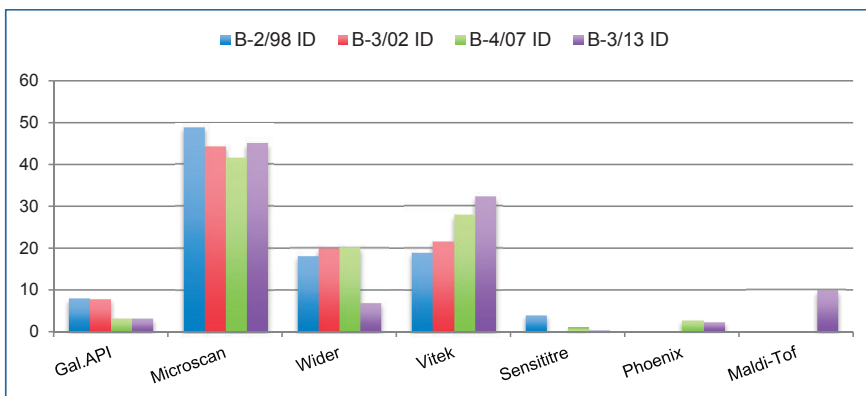


Figura 13. Evolución de los porcentajes de uso de las diferentes marcas en la identificación de SAMR.

La evolución del uso de las diferentes marcas en el caso de *E. faecium* se muestra en la figura 14. En ninguno de los dos controles estudiados (años 2009 y 2011) se empleó la espectrometría de masas.

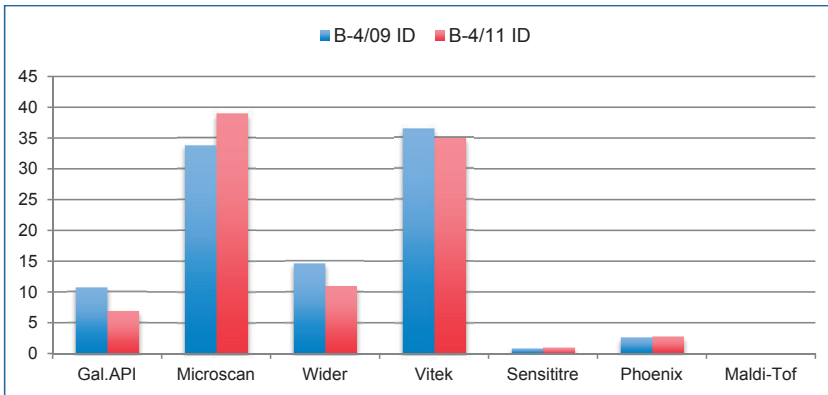


Figura 14. Evolución de uso de las diferentes marcas en la identificación de *E. faecium*.

Por lo que respecta a los controles de *P. putida* (2008 y 2013), las galerías bioquímicas API® fueron informadas por menos centros en el segundo de los envíos (28,9% frente al 14,2%), lo mismo sucedió con el sistema Wider® (10% frente al 4,5%). El Maldi-TOF solo se empleó en el último de los controles con un porcentaje de uso del 13,4%. El resto de sistemas se emplearon de forma similar en ambos controles. Estos datos se muestran en la figura 15.

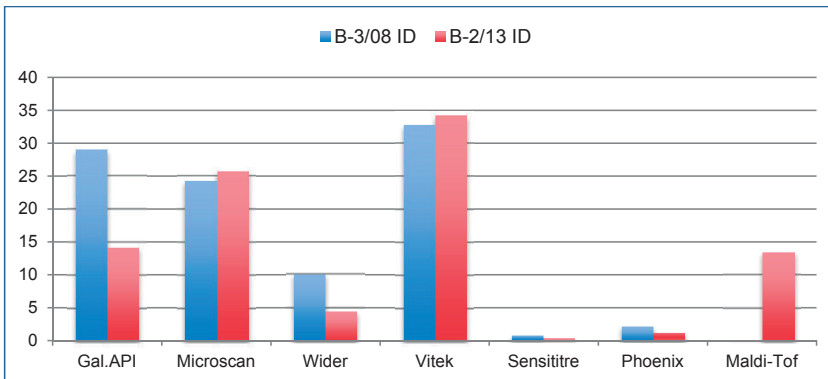


Figura 15. Evolución de los porcentajes de uso de las diferentes marcas en el área de identificación bacteriana de *P. putida*.

En los controles de *E. coli*, el uso de las galerías bioquímicas API® descendió, pasando del 18,3% en 2003 al 3,2% en 2014. Algo similar sucedió con el sistema Wider que pasó del 17,5% en 2003 al 4,6% en 2014. El

RESULTADOS

empleo del sistema Vitek/Vitek 2® fue del 20,5% en 2003 pasando al 36,1% en 2014. Por último, el Maldi-TOF fue empleado por el 11,6% de los participantes en el último de los controles estudiados (año 2014). El resto sistemas no sufrieron demasiados cambios en su empleo y se muestran en la figura 16.

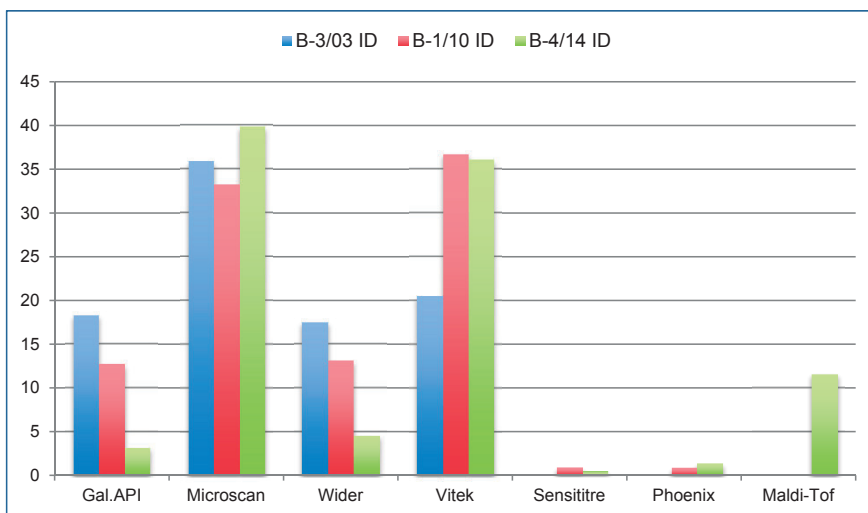


Figura 16. Evolución de los porcentajes de uso de las diferentes marcas en la identificación de *E. coli*.

En cuanto al estudio de CMI por microdilución en caldo, tanto en los controles de SAMR, como *E. faecium*, *P. putida* y *E. coli* el equipo comercial más empleado fue MicroScan® (Beckman Coulter), con un uso superior al 38% en todos los controles. Le siguen en frecuencia el sistema de Vitek/Vitek 2® (bioMérieux), empleado por el 23,3% en el control B-2/98 y por el 31,2% en el B-4/14, y del equipo Wider® (Francisco Soria Melguizo) empleado en 1998 por el 21,0% y en el último control de 2014 por el 6,9%. Los equipos Sensititre™ (Thermo Scientific) y Phoenix™ (Becton Dickinson) fueron empleados en menor frecuencia en todos los controles analizados, siendo los porcentajes de su uso siempre inferiores al 10% (figuras 17 a 20).

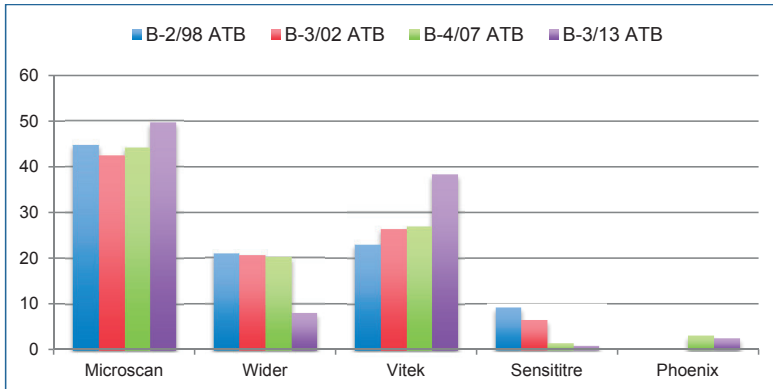


Figura 17. Evolución de los porcentajes de uso de las diferentes marcas en el estudio de CMI de SAMR.

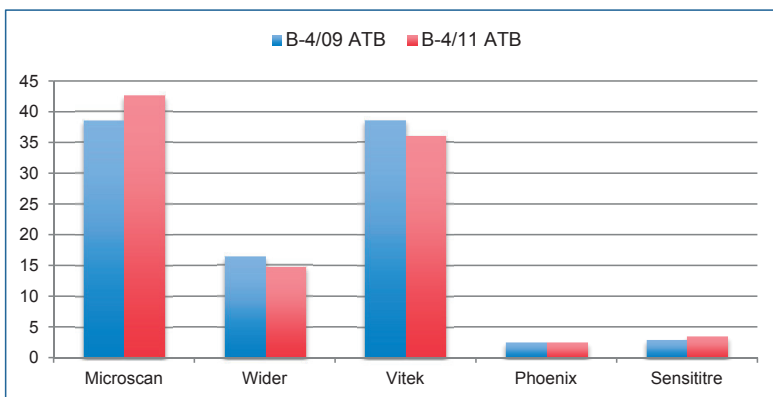


Figura 18. Evolución de los porcentajes de uso de las diferentes marcas en el estudio de CMI de *E. faecium*.

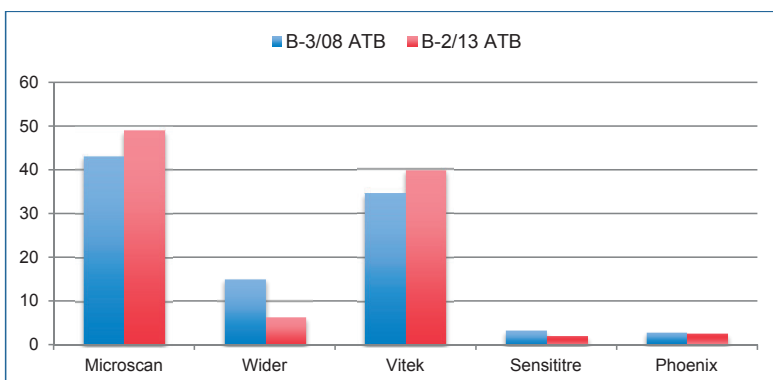


Figura 19. Evolución de los porcentajes de uso de las diferentes marcas en el estudio de CMI de *P. putida*.

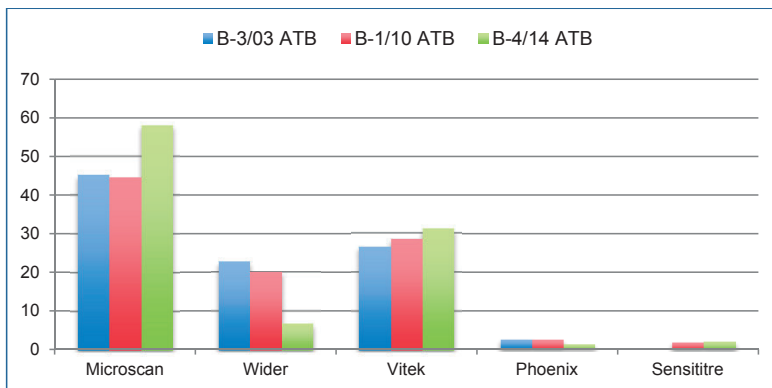


Figura 20. Evolución de los porcentajes de uso de las diferentes marcas en el estudio de CMI de *E. coli*.

5.2.5 Estudio de resultados en virus causantes de gastroenteritis

En el caso de **virus causantes de gastroenteritis**, se analizaron las muestras enviadas desde el año 2001 hasta 2012, en total fueron seis envíos de muestras de heces que eran positivas para los siguientes virus: rotavirus (V-1/01, V-1/07, V-1/12), astrovirus (V-1/04), adenovirus (V-1/08) y norovirus/calicivirus (V-1/10). Se analizó el número de centros inscritos a cada control, los porcentajes de participación, los porcentajes de búsqueda del virus causante del cuadro (porcentaje de realización de la determinación) y los de acierto en la detección, tanto de forma general como con cada una de las técnicas empleadas.

El número de centros inscritos al control de virología varió en función de los años, pasando de 60 centros en 2001 a 88 en 2012. En cuanto a los porcentajes de participación fueron del 61,7% en 2001, del 73,2% en 2004, del 83,1% en 2007, del 85,1% en 2008, del 74,7% en 2010 y del 87,5% en 2012.

Por lo que se refiere a los virus causantes de la diarrea se observó que los porcentajes de búsqueda del virus implicado en el cuadro clínico (virus remitido en la muestra) y el de acierto en la detección (resultado coincidente con valor asignado de referencia) fueron, respectivamente, los siguientes: en el control de rotavirus de 2001 del 97% y del 73%, en el de astrovirus de 2004 del 24% y 83%, en rotavirus de 2007 del 100% en ambos casos, en adenovirus de 2008 del 100%

y 89%, en norovirus de 2010 del 59% y del 46%, y en rotavirus de 2012 ambos del 100%. Se destaca que, en los dos últimos controles de rotavirus, los porcentajes de búsqueda del virus y de acierto en la detección fueron del 100%. Todos los resultados se muestran en la figura 21.

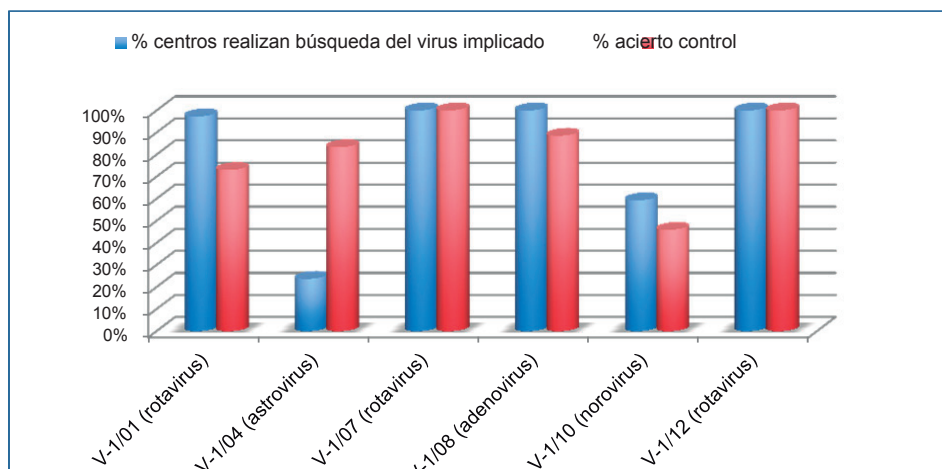


Figura 21. Porcentajes de búsqueda del virus remitido y acierto en la detección.

Los métodos diagnósticos usados de forma mayoritaria fueron las técnicas de inmunocromatografía (IC), aglutinación con látex (LA) y enzimoimmunoensayo (EIA). En la figura 22 se muestran los resultados obtenidos con cada una de estas técnicas.

Las técnicas de EIA obtuvieron un 100,0% de aciertos en los controles de rotavirus, del 81,8% en el caso de astrovirus, del 92,2% en el de adenovirus y del 20,0% en el caso de norovirus.

En el caso de las técnicas inmunocromatográficas estos porcentajes fueron del 66,7% en el primer control en que se envió rotavirus, pero del 100,0% en el segundo y tercero del mismo virus, en el control de astrovirus no se emplearon, en el de adenovirus fueron del 80%, y en el de norovirus del 0% (ningún acierto).

RESULTADOS

Por último, las técnicas de aglutinación obtuvieron los siguientes porcentajes de acierto: 73,3% (rotavirus de 2001), 100% (rotavirus 2007 y 2012), no se emplearon en astrovirus ni en norovirus, y del 33,3% en adenovirus (V-1/08).

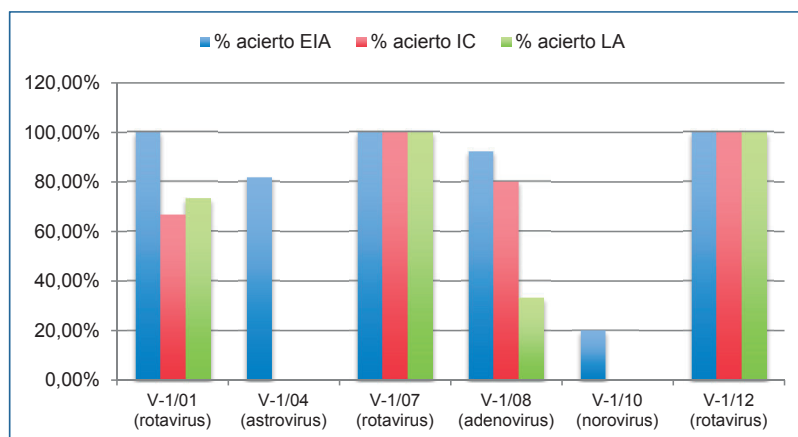


Figura 22. Porcentajes de acierto en la detección según método (EIA, IC, LA) y virus enviado.

Además, para la detección de astrovirus sólo se informaron técnicas de EIA y PCR. En el caso de norovirus, las técnicas más empleadas fueron la PCR y la PCR real time, con un porcentaje de acierto del 66,7% (dentro de las técnicas de biología molecular el porcentaje de acierto para el estudio de secuenciación fue del 100%), seguidas en frecuencia del empleo de la IC, aunque con resultados falsamente negativos en todos los casos.

5.2.6 Estudio de resultados en virus causantes de infecciones respiratorias

En el caso de la detección de los **virus causantes de infecciones respiratorias**, durante los años 2000 a 2014 se realizaron un total de cuatro envíos para detección viral. Las muestras remitidas eran, en los dos primeros casos, portaobjetos con la muestra fijada y preparados para realizar Inmunofluorescencia (IF) y, en los dos últimos, una alícuota de aspirado nasofaríngeo.

Las muestras de control fueron positivas para los siguientes virus: virus influenza A y B (V-1/00 y V-1/06), VRS (V-1/11), y virus influenza A variante H1N1 (BM-1/14). Se estudió el número de centros inscritos a cada control, los porcentajes de participación, los porcentajes de realización de la detección y el de acierto en la detección.

El número de centros inscritos al control de virología varió en función de los años, pasando de 46 centros en el año 2000 a 70 en 2006, 82 en 2011 y 91 en 2014. En cuanto a los porcentajes de participación aumentaron con el tiempo, siendo del 50,0% en el año 2000, del 58,6% en 2006, del 84,1% en 2011, y del 83,4% en 2014.

En lo que se refiere al porcentaje de realización de la detección del virus implicado en el cuadro clínico, en el caso de virus influenza A y B fue del 86,9% en 2000 y del 80,5% en 2006, en VRS del 100%, en gripe A del 100% y de la variante H1N1 pandémica del 83,4%.

Respecto a los porcentajes de acierto en la detección del virus causante del cuadro respiratorio se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Porcentajes de participación, realización de la determinación solicitada y de acierto en la detección en Virología/Biología Molecular^a.

Control	% Participación	% Realización	% Acierto
V-1/00	50,0	86,9	90,0
V-1/06	58,6	80,5	90,9
V-1/11	84,1	100,0	97,3
BM-1/14	83,4	Gripe A: 100,0 H1N1 pan: 83,4	Gripe A: 96,5 H1N1 pan: 100,0

^aAbreviaturas: pan (pandémica).

RESULTADOS

Los métodos diagnósticos usados de forma mayoritaria fueron las técnicas de inmunofluorescencia (IF) en los dos primeros controles de gripe A y B, ya que las muestras remitidas eran portaobjetos preparados para IF. En el tercero de ellos (VRS) fueron las técnicas de inmunocromatografía (76%), seguidas de las de biología molecular (20%), las de IF (2,7%) y las de cultivo celular (1,3%), y en el cuarto, tanto para la detección del virus de la gripe A como para la búsqueda de la variante H1N1 pandémica, fueron las técnicas de biología molecular: PCR-RT, *microarray*, amplificación isotérmica, citometría PCR y PCR de desarrollo propio, las únicas que se emplearon para el diagnóstico.

5.2.7 Estudio de resultados en el diagnóstico de sífilis

Dado que el diagnóstico de lúes se fundamenta en la realización de pruebas reagínicas y treponémicas, se estudiaron los controles del **área de Serología** en los que se solicitó específicamente a los participantes la realización de serología luética, y en los que el laboratorio de referencia había informado la serología de lúes como positiva en todos los casos.

Se analizaron un total de seis envíos diferentes que se correspondieron con los años 1999, 2003, 2008, 2010, 2012 y 2014. Se estudiaron los porcentajes de uso y de acierto en la identificación de las siguientes determinaciones: RPR/VDRL, pruebas de TPA (TPHA y MHA-TP), FTA-abs, anticuerpos totales por EIA. En todos los casos la muestra remitida fue un suero liofilizado que se tenía que rehidratar con un volumen determinado de agua destilada.

Todos los datos de empleo y acierto estudiados en los diferentes controles se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Porcentajes de uso y acierto en las pruebas reagínicas y treponémicas.

	RPR/VDRL		TPA		FTA-abs		EIA Ac. totales	
	%	%	%	%	%	%	%	%
	Uso	Acierto	Uso	Acierto	Uso	Acierto	Uso	Acierto
S-4/99	97,0	99,6	64,9	100,0	35,6	100,0	0	-
S-2/03	96,1	9,7	68,9	90,8	36,4	93,4	10,2	90,4
S-1/08	94,4	97,9	65,7	100,0	20,6	100,0	31,0	98,5
S-4/10	98,9	96,3	58,4	99,1	19,5	97,3	53,7	100,0
S-4/12	98,9	53,0	55,8	98,0	17,5	96,9	63,4	100,0
S-1A/14	99,5	99,0	51,4	100,0	15,5	100,0	75,7	99,3

En lo que se refiere a las pruebas reagínicas (RPR/VDRL) fueron realizadas por la mayoría de los centros, con cifras superiores al 94%. Los porcentajes de realización fueron también muy elevados, alrededor del 97%. En cuanto a los porcentajes de acierto obtenidos con esta técnica, destaca el bajo porcentaje obtenido en dos de los controles (9,7% y 53,0%) frente al resto (99,6%, 97,9%, 96,3% y 99,0%), en relación a una dilución límite que presentaban las dos primeras muestras.

Los porcentajes de realización del EIA para detectar anticuerpos totales fueron ascendiendo, pasando de no utilizarse en el control de 1999 a ser informada por el 75,7% en 2014. Los porcentajes de acierto fueron superiores al 90% en todas las ocasiones.

Por lo que respecta a las pruebas de TPA, en el año 1999 fueron informadas en el 64,9%, pasando a un 51,4% de uso en 2014. En cuanto a los porcentajes de acierto fueron superiores al 90% en todas las ocasiones.

RESULTADOS

En cuanto al FTA-abs, fue una técnica que descendió en su empleo con el tiempo, pasando de un 35,6% en 1998 a un 15,5% en 2014. Respecto a los porcentajes de acierto se situaron por encima del 93%.

Cabe destacar el envío del año 2003 en el que se obtienen los porcentajes más bajos de acierto con todas las técnicas empleadas, y en relación, como se ha apuntado con anterioridad, a una dilución límite de la muestra remitida para control.

5.2.8 Estudio de resultados en la identificación de *Candida dubliniensis*

Se estudiaron en este punto los resultados obtenidos con los diferentes equipos comerciales para la identificación en dos controles de *C. dubliniensis* (M-2/04 y M-1/09), en un intento de valorar su capacidad de acierto en la identificación. El Programa CCS sólo consideró válida la identificación correcta de género y especie y se analizaron los datos obtenidos con los métodos más empleados por los participantes, en concreto los obtenidos mediante las galerías bioquímicas API® (bioMérieux) -API 20C y API id 32C-, el sistema Vitek / Vitek 2® (bioMérieux), la galería Auxacolor® (BioRad) y el equipo MicroScan® (Beckman Coulter).

Los porcentajes de uso de cada uno de los equipo analizados fueron similares en ambos controles, excepto para el Vitek/Vitek 2 que experimentó un ascenso (18,2% en 2004 y 31,9% en 2009). Todos los datos de empleo de cada técnica junto a los datos de acierto en la identificación se muestran en la tabla 13.

En el control remitido en el año 2004 los porcentajes de acierto en la identificación fueron los siguientes: con la galería bioquímica API 20C® (bioMérieux) se obtuvo un 44,4% de aciertos, con el API id 32C® (bioMérieux) un 73,7%, con el sistema Vitek/Vitek 2® (bioMérieux) un 51,5%, con la galería Auxacolor® (BioRad) un 66,7%, y con el equipo MicroScan® (Beckman Coulter) ningún acierto, aunque este método fue informado por muy pocos centros. Los

porcentajes de acierto en el control M-1/09 fueron del 60,8% con API 20C® (bioMérieux), del 61,5% con API id 32C® (bioMérieux), del 93,1% con Vitek/Vitek2® (bioMérieux), del 92,9 con Auxacolor® (BioRad), y únicamente 14,3% con el equipo MicroScan® (Beckman Coulter).

Tabla 13. Porcentajes de uso y de acierto en la identificación con cada método.

Control	Método	% de uso en la id.	% acierto en la id.
M-2/04	API 20 C	29,8	44,4
	API id 32 C	21,0	73,7
	Vitek/Vitek 2	18,2	51,5
	Auxacolor	6,6	66,7
	Microscan	3,9	0,0
M-1/09	API 20C	28,0	60,8
	API id 32 C	21,4	61,5
	Vitek/Vitek 2	31,9	93,1
	Auxacolor	7,7	92,9
	Microscan	3,9	14,3

5.3 Detectar diferencias de interpretación de los resultados y su evolución temporal, en función de los criterios empleados y de la confluencia de uno o más factores asociados

Para analizar este punto se realizó el seguimiento del estudio de sensibilidad de diferentes controles pertenecientes a las **áreas de Micología, Bacteriología Trimestral y Bacteriología Mensual**.

5.3.1 Estudio de los criterios empleados para la interpretación del antibiograma

Inicialmente, analizamos cuáles eran los criterios seguidos por los participantes para la interpretación de los resultados del estudio de sensibilidad y la evolución de su uso en el tiempo. El periodo de tiempo estudiado no fue muy amplio, debido a que se disponía de esta información sólo desde el último control del año 2012.

Se analizaron en total cinco controles diferentes en los que se había solicitado a los participantes que consignaran en su hoja de respuesta cuales habían sido los criterios utilizados para la interpretación de los resultados del antibiograma. Los controles estudiados pertenecían a las áreas de Bacteriología (n=3) y Micología (n=2). En Bacteriología, los controles se correspondieron con *Pseudomonas stutzeri* (año 2012), *Staphylococcus aureus* (año 2013) y *Pasteurella multocida* (año 2014), y en el área de Micología con *Candida parapsilosis* (año 2013) y *Candida tropicalis* (año 2014). Respecto a las opciones de respuesta estudiadas fueron las siguientes: CLSI, EUCAST, bibliografía / los informados por el equipo comercial, y otras.

En general, se observó que en todos los controles analizados los criterios más empleados fueron los CLSI (porcentajes de uso mayores o iguales al 60%). Todos los datos se recogen en la tabla 14.

Tabla 14. Criterios seguidos para la interpretación del estudio de sensibilidad para distintos microorganismos.

Control	Criterios	Porcentaje uso
B-4/12 <i>P. stutzeri</i>	CLSI	77,2
	EUCAST	18,6
	Bibliografía/del equipo comercial	3,3
	Otros: MENSURA	0,9
B-3/13 <i>S. aureus</i>	CLSI	74,6
	EUCAST	23,3
	Bibliografía/del equipo comercial	1,7
	Otros	0,4
B-2/14 <i>P. multocida</i>	CLSI	60,0
	EUCAST	32,7
	Bibliografía/del equipo comercial	7,3
M-2/13 <i>C. parapsilosis</i>	CLSI	66,1
	EUCAST	22,6
	Bibliografía/del equipo comercial	9,5
	CLSI + EUCAST	1,8
M-2/14 <i>C. tropicalis</i>	CLSI	63,2
	EUCAST	29,5
	Bibliografía/del equipo comercial	4,3
	CLSI + EUCAST	0,6
	Otros	2,4

RESULTADOS

En Bacteriología (figura 23) el empleo de los criterios CLSI osciló entre el 77,2%, en el control de *P. stutzeri* de 2012, y el 60,0% en de 2014 (*P. multocida*). Los criterios del EUCAST se emplearon en 2012 por el 18,6% y en 2014 por el 32,7%. Los criterios correspondientes a la bibliografía o recomendados por casa comercial se emplearon por muy pocos centros en el caso de *P. stutzeri* y *S. aureus* (3,3% y 1,7%), aunque por un 7,3% en *P. multocida* (figura 23). Además, en el primer control de Bacteriología (año 2012) dos centros (0,9%) informaron las recomendaciones del grupo MENSURA.

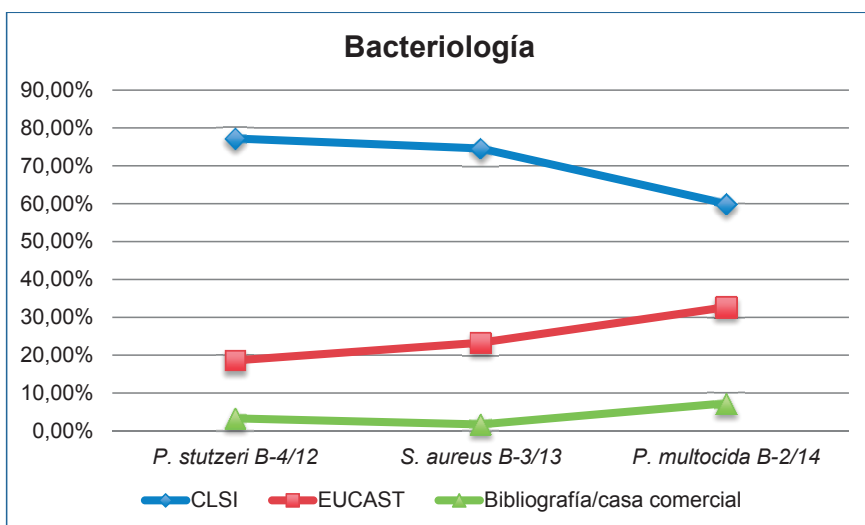


Figura 23. Evolución de uso CLSI vs EUCAST vs Bibliografía / del equipo comercial en Bacteriología.

En Micología el porcentaje de empleo de los criterios del CLSI fue del 66,1% en *C. parapsilosis* (año 2013) y del 63,2% en *C. tropicalis* (año 2014). Los criterios del EUCAST fueron informados por el 22,6% y el 29,5%, respectivamente; y los de la bibliografía o recomendados por la casa comercial se emplearon por el 9,5% y el 4,3%, respectivamente (figura 24).

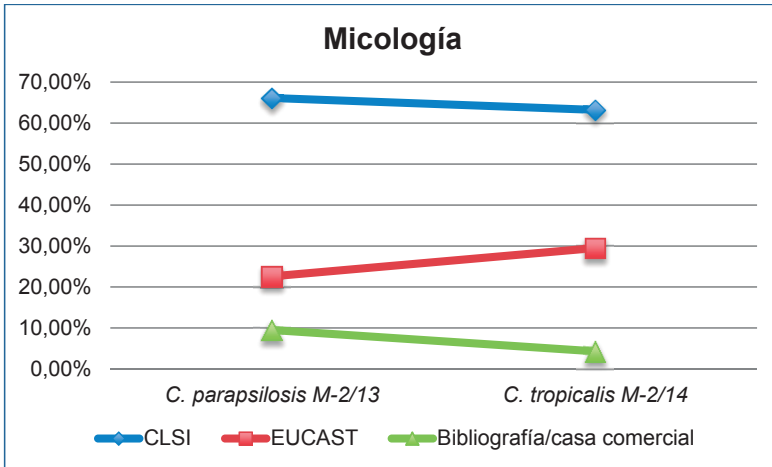


Figura 24. Evolución de uso CLSI vs EUCAST vs Bibliografía / del equipo comercial en Micología.

Se pudo observar que, en el área de Bacteriología, desde el año 2012 al 2014, el empleo de los criterios EUCAST se incrementó en más de un 10% y el de los CLSI descendió en más del 10%. En el área de Micología estas mismas diferencias no fueron tan acusadas, aunque también se constataron. En la figura 25 se muestra el empleo de CLSI y EUCAST de forma conjunta para Bacteriología y Micología, siguiendo el orden de los envíos realizados.

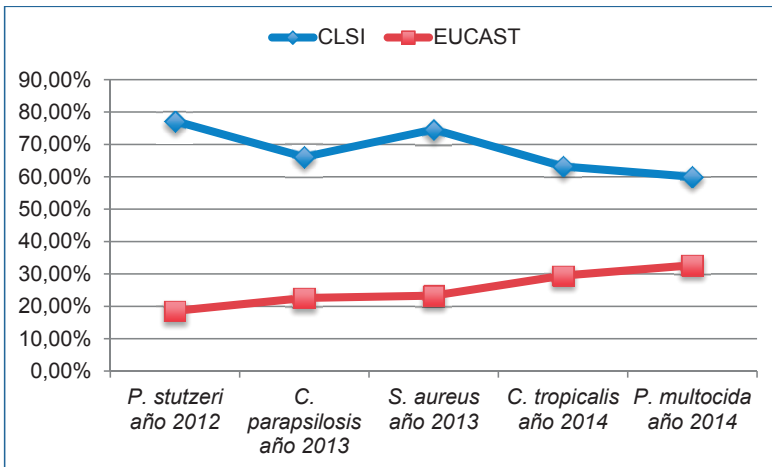


Figura 25. Evolución de uso CLSI vs EUCAST en las áreas de Bacteriología y Micología.

5.3.2 Estudio de resultados de sensibilidad a fluconazol en *Candida krusei*

En el área de **Micología**, se estudiaron tres envíos diferentes en los que se remitió la misma cepa de *Candida krusei* (especie con resistencia intrínseca a fluconazol), informada por el laboratorio de referencia como resistente a fluconazol, independientemente de la CMI obtenida (en este caso CMI de 32 µg/ml), y se observó cómo se interpretaron los resultados al fluconazol por parte de los participantes. Para ello, se analizó el porcentaje de realización del estudio de sensibilidad y el porcentaje de resultados discordantes del fluconazol respecto a la interpretación asignada por el laboratorio de referencia.

En el año 1998, tan sólo realizó antifungigrama el 40,7% de los centros, detectándose un 47,5% de resultados discordantes con el fluconazol (Sensible o Sensible Dosis Dependiente). En el año 2005, el antibiograma fue realizado por el 64,5% de los participantes y el porcentaje de interpretaciones discordantes con el laboratorio de referencia fue del 41,8%. Por último, en 2012, el porcentaje de realización del antifungigrama fue del 81,6% y el de resultados discordantes con el laboratorio de referencia para el fluconazol fue sólo del 10% (figura 26).

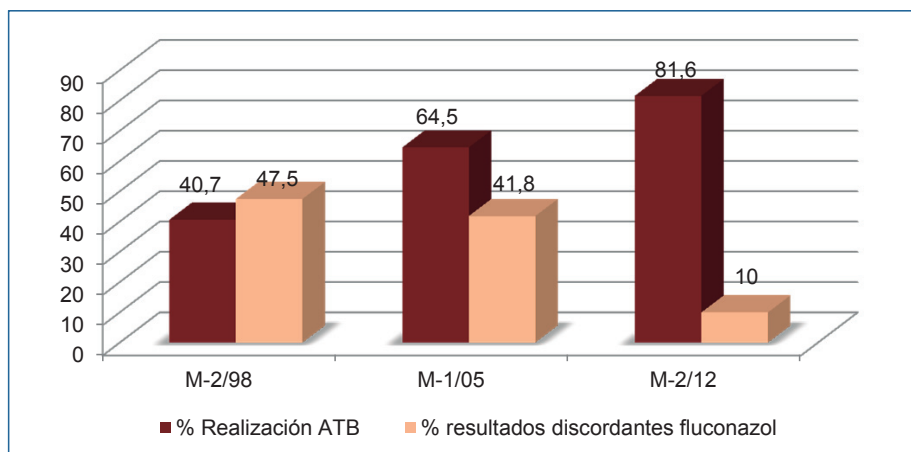


Figura 26. Porcentajes de realización de antifungigrama y de resultados discordantes con el fluconazol en *C. krusei*.

5.3.3 Estudio de resultados en enterobacterias portadoras de BLEE

En las áreas de **Bacteriología Trimestral y Mensual**, se estudió la detección temporal de una característica fenotípica especial común a todas las cepas remitidas: la producción de BLEE (beta-lactamasa de espectro extendido) en enterobacterias. Todas las muestras remitidas fueron cepas liofilizadas y se acompañaron de sus correspondientes historias clínicas. El periodo de tiempo que comprendieron los controles estudiados fue desde el año 1997 hasta 2013, y se analizó el porcentaje de detección de la característica fenotípica especial.

En concreto se estudiaron los resultados referentes a las siguientes enterobacterias: *Klebsiella pneumoniae* (controles B-1/97, B-3/99, BX-abril-05, BX-abril-08 y BX-agosto-11), *Escherichia coli* (BX-3/03, BX-marzo-06 y BX-mayo-07) y *Salmonella entérica* (B-2/08 y B-1/12). El porcentaje de detección de BLEE en cada uno de los controles se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Evolución en la detección de la producción de BLEE en enterobacterias.

Enterobacteria	Referencia control	% detección BLEE
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B-1/97	24,4
	B-3/99	55,0
	BX-abril-05	89,4
	BX-abril-08	93,2
	BX-agosto-11	87,3
<i>Escherichia coli</i>	BX-3/03	77,3
	BX-marzo-06	75,6
	BX-mayo-07	92,3
<i>Salmonella enterica</i>	B-2/08	69,0
	B-1/12	72,3

Así, en los controles de *K. pneumoniae*, los porcentajes de detección de la producción de BLEE fueron ascendiendo con el tiempo, pasando de un 24,4% en 2007 a un 87,3% en 2011. En *E. coli* se pasó de un porcentaje de detección del 77,3% en 2003 a uno del 92,3% en 2007. Por último, en el caso de *Salmonella enterica* los porcentajes de detección de BLEE fueron del 69% en 2008 y del 72,3% en 2012. Los datos agrupados por bacterias pueden observarse en la figura 27.

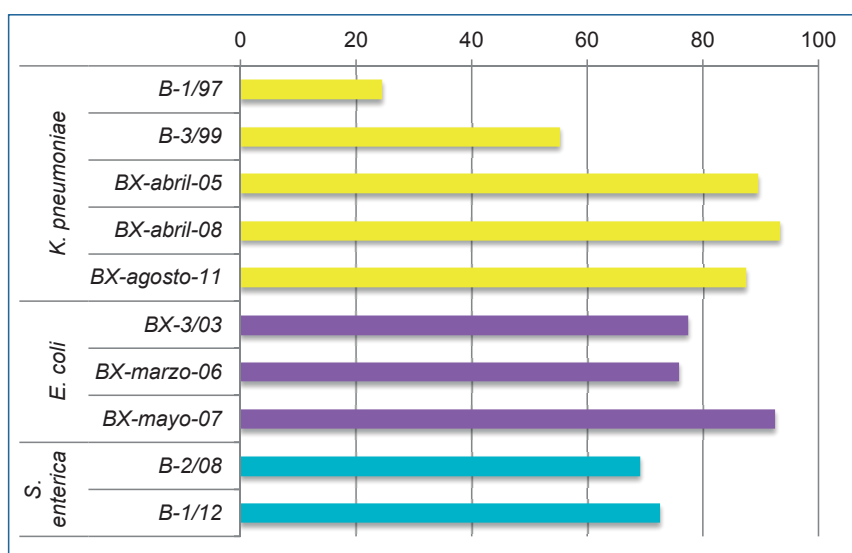


Figura 27. Porcentajes detección de BLEE en enterobacterias.

5.4 Demostrar la utilidad de la asignación de valores y categorías dependiendo de las respuestas y su comparación con la respuesta de referencia y/o el resultado de la media de los participantes

En este apartado se analizaron los resultados de diferentes controles pertenecientes a distintas áreas del Programa, intentando establecer categorías que permitieran sacar conclusiones o facilitar la evaluación de los resultados, ya que, en ocasiones, debido a la diversidad de respuestas aceptables

(generalmente en el área de Parasitología), resultaban más complejos de analizar.

El estudio se realizó de tres formas diferentes, en la primera se compararon dos grupos de participantes (grupo total de participantes en el control y centros dependientes de la CVS) analizándose sus resultados del año 2004 en categorías pre-establecidas.

En el segundo tipo de análisis se comparan tres grupos de participantes (total SEIMC, CVS y centros pertenecientes al SAS) analizándose sus resultados en categorías pre-establecidas durante un periodo de tiempo de 5 años (2008 a 2013), asignándose valores numéricos que facilitaron el estudio de los resultados.

Por último, analizamos los resultados estableciendo, en un control puntual del área de Parasitología, una baremación (puntuación) en función de las posibles opciones de respuesta.

5.4.1 Estudio de resultados de la CVS y total SEIMC del año 2004

Se compararon los resultados de un subgrupo de centros, los pertenecientes a la Conselleria Valenciana de Sanitat (CVS), con los del grupo que aglutinaba a todos los centros inscritos a cada control del Programa CCS. Este estudio comparativo se realizó estableciendo una serie de categorías: No aceptable, Aceptable, Bueno y Óptimo. Se analizaron los controles del primer año en que se inició la realización de estos análisis especiales para la Conselleria, año 2004, estudiándose los porcentajes de participación, uso de laboratorio externo y porcentaje de centros que obtuvieron sus resultados dentro de cada una de las categorías.

El primero de los controles que se estudió fue el de **Bacteriología Trimestral B-1/04**. En él se remitió a todos los centros una cepa liofilizada de

RESULTADOS

Legionella pneumophila serogrupo 1, solicitándoles la identificación y realización del antibiograma.

El porcentaje de participación fue del 87% en los centros pertenecientes a la CVS y del 89% en todo el conjunto de participantes del CCS (grupo SEIMC). Por lo que respecta a la necesidad de uso de un laboratorio externo, para realizar o completar el estudio de la cepa remitida, se observó que un 15% de los centros de la CVS lo emplearon frente al 10,7% del grupo SEIMC.

En el estudio por categorías se determinó “No Aceptable” a las identificaciones erróneas de género, “Aceptable” a los que identificaron sólo género *Legionella*, “Bueno” a los que identificaron correctamente género y especie y “Óptimo” a los que además de *L. pneumophila* informaron del serogrupo 1.

De acuerdo con esta distribución se observó que en el grupo de la CVS no había ningún centro en la categoría de “No aceptable”, mientras que en el grupo SEIMC se situó un 17,8% de los participantes. En la categoría de “Aceptable” los porcentajes fueron similares (20% frente al 17%), y en las de “Bueno” y “Óptimo” en el grupo de la CVS fueron del 45% y 35%, respectivamente, y en el del total SEIMC del 36,8% y 28,5%, respectivamente. Los datos se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Resultados en las diferentes categorías del grupo SEIMC y de la CVS en el control B-1/04 de *L. pneumophila*.

Categoría	CVS	Total SEIMC
Óptimo (serogrupo 1)	7 (35,0%)	72 (28,5%)
Bueno (<i>L. pneumophila</i>)	9 (45,0%)	93 (36,8%)
Aceptable (género <i>Legionella</i>)	4 (20,0%)	43 (17,0%)
No aceptable (no género)	0 (0,0%)	45 (17,8%)

El segundo control estudiado del año 2004 pertenecía al **área de Parasitología**, en concreto el control **P-2/04**. En éste se remitió una muestra de

heces que contenía huevos del género *Taenia*, quistes de *Entamoeba coli* y de *Blastocystis hominis*. El porcentaje de participación fue del 87,0% en los centros de la CVS y del 84,7% en el total SEIMC. Por lo que respecta a la necesidad de uso de un laboratorio externo por parte de los participantes, fue empleado por el 5,0% de los centros de la CVS y el 2,4% del total SEIMC.

Respecto al análisis por niveles (tabla 17), se determinó como “No Aceptable” a las identificaciones erróneas de género, “Aceptable” a los que identificaron sólo género *Taenia*, “Bueno” a los que identificaron género *Taenia* y al menos uno de los otros dos parásitos presentes en la muestra, y “Óptimo” a los que observaron correctamente los tres parásitos presentes en la muestra.

De acuerdo a estas categorías, se observó que en el grupo de la CVS había un 20% de centros en la categoría de “No aceptable”, mientras que en el grupo SEIMC se encontraba un 33,2% de los participantes. En la categoría de “Aceptable” los porcentajes fueron similares en ambos grupos (20% frente al 16,1%), en la de “Bueno” se encontraba el 50% de los centros de la CVS y el 42,2% del grupo SEIMC, y en la de “Óptimo” los porcentajes fueron similares, 10% en la CVS y 8,5% en el grupo SEIMC.

Tabla 17. Resultados en las diferentes categorías del grupo SEIMC y de la CVS en el control P-2/04 de género *Taenia*.

Categoría	CVS	Total SEIMC
Óptimo (los 3 parásitos)	2 (10,0%)	18 (8,5%)
Bueno (<i>Taenia</i> y uno de los otros dos)	10 (50,0%)	89 (42,2%)
Aceptable (género <i>Taenia</i>)	4 (20,0%)	34 (16,1%)
No aceptable (no género <i>Taenia</i>)	4 (20,0%)	70 (33,2%)

El tercer control analizado del año 2004 fue del **área de Serología**, en concreto el **S-1/04**. En la categorización se estableció la escala en función de los resultados a las diferentes pruebas. El laboratorio de referencia informó los siguientes resultados: HBsAg positivo, ac. anti-HBs positivo, neutralización de

RESULTADOS

antígeno positiva, PCR positiva (hepatitis B). El resto de marcadores serológicos fueron negativos. El porcentaje de participación fue del 69,6% en los centros de la CVS y del 82,6% en el total SEIMC. La necesidad de uso de un laboratorio externo fue del 12,5% en los dependientes de la CVS y del 11,3% en los centros del grupo SEIMC.

Respecto al análisis por niveles (tabla 18), se determinó “No Aceptable” cuando el HBsAg se informó negativo o cuando esta determinación no fue realizada, “Aceptable” cuando como marcador sólo se informa el HBsAg positivo, “Bueno” cuando además de informar el HBsAg positivo, informaron también los anticuerpos anti-HBs positivos y/o los anticuerpos anti-HBc negativos, y “Óptimo” cuando se realizaron los tres marcadores comentados con resultados iguales a los del laboratorio de referencia y, además, se realizaron pruebas de neutralización de antígeno o PCR, con resultados positivos.

De este modo, se observó que en el grupo de la CVS había un 37,5% de centros en la categoría de “No aceptable”, mientras que en el grupo SEIMC se encontraba un 19,5% de los participantes. En la categoría de “Aceptable” no hubo ningún centro de la CVS y del grupo SEIMC el 11,3%, en la de “Bueno” se encontraba el 43,8% de los centros de la CVS y el 55,4% del grupo SEIMC, y en la de “Óptimo” los porcentajes fueron ligeramente superiores en el grupo de la CVS, 18,7% frente al 13,8% del grupo SEIMC.

Tabla 18. Resultados en las diferentes categorías del grupo SEIMC y de la CVS en el control S-1/04 de hepatitis B.

Categoría	CVS	Total SEIMC
Óptimo (neutral.+ y/o PCR+)	3 (18,7%)	27 (13,8%)
Bueno (anti-HBs + y/o anti HBc -)	7 (43,8%)	108 (55,4%)
Aceptable (HBsAg +)	0 (0,0%)	22 (11,3%)
No aceptable (HBsAg – o no lo hace)	6 (37,5%)	38 (19,5%)

5.4.2 Estudio comparativo de resultados de la CVS, SAS y total SEIMC

Se estudiaron los resultados obtenidos a lo largo del tiempo en los controles pertenecientes a las **áreas de Bacteriología Trimestral y Serología** del grupo de la CVS, del grupo formado por los laboratorios dependientes del SAS (Servicio Andaluz de Salud) y del total de participantes en el programa SEIMC (incluía a los centros del SAS y CVS). El periodo de tiempo que incluyó fue de 2004 a 2013. El estudio se realizó, atendiendo a la media de porcentajes de participación, la media de porcentajes de uso de laboratorio externo y a los resultados obtenidos en las categorías de “No aceptable” y “Óptimo”. La media de centros participantes en el programa general fue de 250, de los cuales, una media de 23 pertenecían a la CVS y 29 al SAS.

Se analizó un total de 36 controles de Bacteriología y 36 de Serología enviados durante el periodo de estudio. Junto a cada una de las muestras liofilizadas se adjuntaba una historia clínica.

Analizándose todos los envíos en su conjunto, en Bacteriología, la media de los índices de participación fue del 86,6% en el caso del total del grupo SEIMC, del 84,8% para los centros de la CVS y del 92,9% en los del SAS. Asimismo, un 4,5% de los centros del grupo general necesitó emplear un laboratorio externo, en el SAS sólo lo requirió el 1,3%, y en el grupo de la CVS el 6,4%.

En el área de Serología, se observó que la media de todos los porcentajes de participación fue de un 81,7% en el caso del total del grupo SEIMC, del 77,8% para los centros de la CVS y de un 87,8% en los del SAS. De forma global, un 20,4% de los centros del grupo general requirieron de un laboratorio externo, en el SAS lo requirió el 14,1%, y en el grupo de la CVS el 18,6%.

Por lo que respecta a la categorización por niveles, se estudiaron los últimos 20 controles de los que se disponía de información del siguiente modo: por cada control se analizaron las categorías de “Óptimo” y de “No Aceptable”, asignando un número del 1 al 3 en relación al grupo que presentaba un mayor (3)

RESULTADOS

o menor porcentaje (1) en cada categoría y envío, es decir, dentro de la categoría “Óptimo” lo mejor sería obtener la puntuación más alta (presentar más valores con el número 3), ya que se correspondería con ser el grupo que presentaba los porcentajes más altos en esta categoría, y dentro de “No Aceptables” sería lo contrario, ya que el mejor resultado consistiría en obtener la puntuación más baja (más valores 1), lo que se correspondería con presentar los porcentajes de respuestas más bajos dentro esta categoría. En los casos en que dos o tres de los grupos coincidieron con el mismo porcentaje se les asignó el mismo valor numérico de acuerdo a que el porcentaje informado fuera alto o bajo. Posteriormente, se contabilizaron las puntuaciones obtenidas en cada caso para determinar qué grupo presentaba mejores resultados en ambas categorías.

Así, en **Bacteriología**, los centros pertenecientes al SAS obtuvieron, en la categoría de “Óptimo”, un total de cinco controles con el valor 1, tres con el 2 y doce con el 3, lo que supuso un valor final de 50 puntos; y en la categoría de “No Aceptable” tres valores con el 3, uno con el 2 y dieciséis con el 1, lo que supuso un valor final de 26. Los centros pertenecientes a la CVS presentaron, en la categoría de “Óptimo”, un total de nueve controles con valor 1, cinco con el 2 y seis con el 3, lo que supuso un total de 37 puntos; y en la categoría de “No Aceptable”, ocho controles con valor 3, cinco con 2 y siete con 1, lo que supuso un total de 41 puntos. Por último, el total de los participantes del grupo SEIMC obtuvo, en la categoría de “Óptimo”, un total de seis controles con puntuación 1, doce con 2 y dos con 3, por lo que sumaron 36 puntos; y en la categoría de “No Aceptable” presentaron seis controles con valor 3, trece con 2 y uno con valor 1, sumando en total 45 puntos. Todos los resultados de muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Asignación de valores numéricos a los porcentajes dentro de cada grupo y control. Área de Bacteriología Trimestral.

	Óptimo			No Aceptable		
	SEIMC	SAS	CVS	SEIMC	SAS	CVS
B-1/08	1	3	2	2	1	3
B-2/08	3	2	1	2	1	3
B-3/08	2	3	1	2	3	1
B-4/08	2	3	1	3	2	1
B-1/09	2	1	3	3	1	2
B-2/09	1	3	2	3	1	2
B-3/09	2	3	1	2	1	1
B-4/09	1	3	2	2	1	1
B-1/10	1	3	2	1	1	1
B-2/10	2	1	3	2	3	1
B-3/10	2	3	1	2	1	3
B-1/11	2	1	3	2	1	3
B-1/12	3	2	1	2	1	3
B-2/12	2	1	3	2	1	3
B-3/12	2	3	1	3	1	2
B-4/12	2	3	1	2	1	3
B-1/13	1	3	2	3	1	2
B-2/13	1	2	3	3	1	2
B-3/13	2	1	3	2	3	1
B-4/13	2	3	1	2	1	3
Total	36	50	37	45	26	41

Mediante este análisis se observó que los centros del SAS fueron los que presentaron mejores resultados en la categoría Óptimo y también en la de “No aceptables” (mayor puntuación en Óptimo y menor en No Aceptables). En segundo lugar, se posicionaron los centros pertenecientes a la CVS, tanto en resultados Óptimos como en No Aceptables. Por último, el grupo SEIMC fue el que presentó menor puntuación en “Óptimos” y mayor en No Aceptables, lo que supuso quedar en tercer lugar en ambas categorías (figuras 28 y 29).

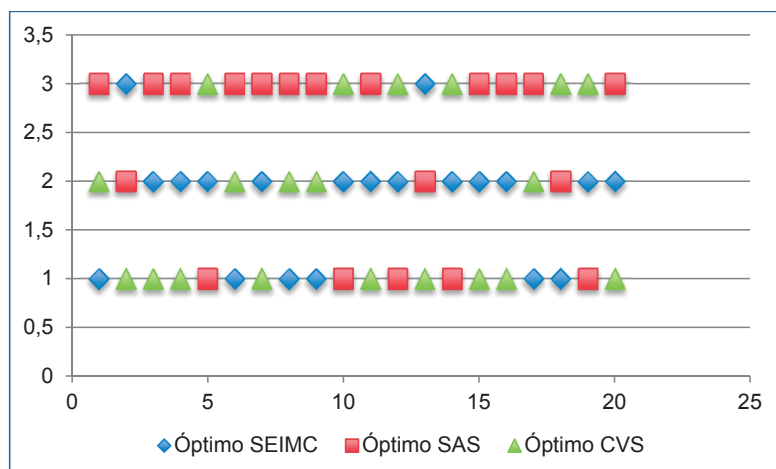


Figura 28. Diagrama de dispersión de valores en categoría "Óptimo" del área de Bacteriología.

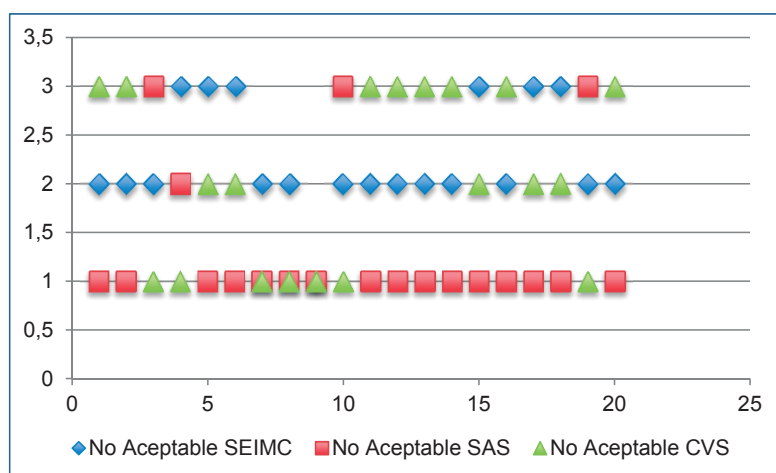


Figura 29. Diagrama de dispersión de valores en categoría "No Aceptable" del área de Bacteriología.

Respecto al **área de Serología**, los centros pertenecientes al SAS obtuvieron, en la categoría de "Óptimo", un total de cinco controles con el valor 1, cinco con el 2 y diez con el 3, lo que supuso un valor final de 45; y en la categoría de "No Aceptable" cinco controles con un 3, seis con 2 y nueve con 1, lo que supone un valor final de 36. Los pertenecientes a la CVS presentaron, en la categoría de "Óptimo", un total de ocho controles con valor 1, tres con el 2 y

nueve con el 3, lo que supuso un total de 41 puntos; y en la categoría de “No Aceptable”, cuatro controles con valor de 3, cuatro con 2 y doce con 1, lo que supuso un total de 32 puntos. Por último, el total de los participantes del grupo SEIMC obtuvieron, en la categoría de “Óptimo”, siete con puntuación 1, doce con 2 y uno con 3, por lo que sumaron un total de 34 puntos; y en la categoría de “No Aceptable”, presentaron once controles con valor 3, ocho con 2 y uno con 1, sumando en total 50 puntos (tabla 20).

Tabla 20. Asignación de valores numéricos a los porcentajes dentro de cada grupo y control. Área de Serología.

	Óptimo			No Aceptable		
	SEIMC	SAS	CVS	SEIMC	SAS	CVS
S-1/08	1	2	3	2	3	1
S-2/08	1	2	3	2	3	1
S-3/08	1	3	2	2	3	1
S-4/08	1	3	2	3	2	1
S-1/09	2	3	1	2	1	3
S-2/09	1	3	2	3	1	1
S-3/09	2	3	1	1	2	3
S-4/09	2	1	3	3	1	2
S-1/10	2	1	3	2	1	3
S-2/10	2	3	1	2	1	3
S-3/10	2	3	1	3	1	2
S-1/11	2	1	3	3	2	1
S-1/12	3	2	1	3	1	1
S-2/12	1	2	3	3	2	1
S-3/12	2	1	3	3	1	2
S-4/12	1	2	3	3	2	1
S-1/13	2	1	3	3	2	1
S-2/13	2	3	1	2	3	1
S-3/13	2	3	1	2	3	1
S-4/13	2	3	1	3	1	2
Total	34	45	41	50	36	32

Mediante este análisis se observó que, en Serología, los centros del SAS fueron los que presentaron mejores resultados en la categoría Óptimo y que quedaron en lugar intermedio para los “No aceptables” (mayor puntuación en Óptimo y puntuación intermedia en No Aceptables). En segundo lugar, los centros de la CVS fueron los que obtuvieron una puntuación intermedia en resultados Óptimos y los mejores resultados en NO Aceptables. Por último, el grupo SEIMC fue el que presentó menor puntuación en Óptimos y mayor en No Aceptables, lo que supuso que en el estudio por categorías quedó por detrás de los otros dos grupos (figuras 30 y 31).

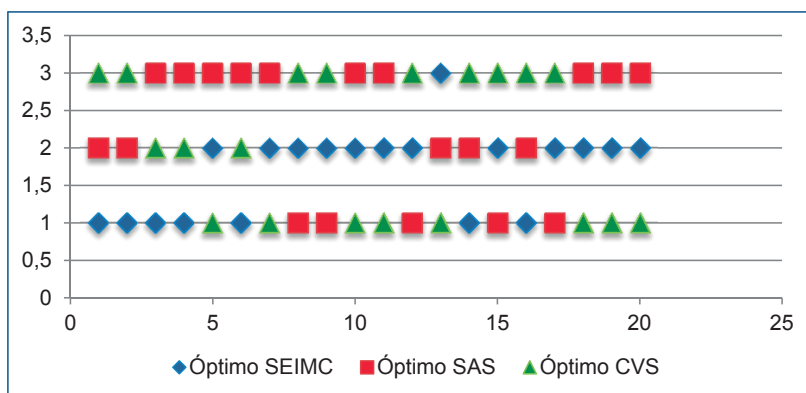


Figura 30. Diagrama de dispersión de valores en categoría "Óptimo" del área de Serología.

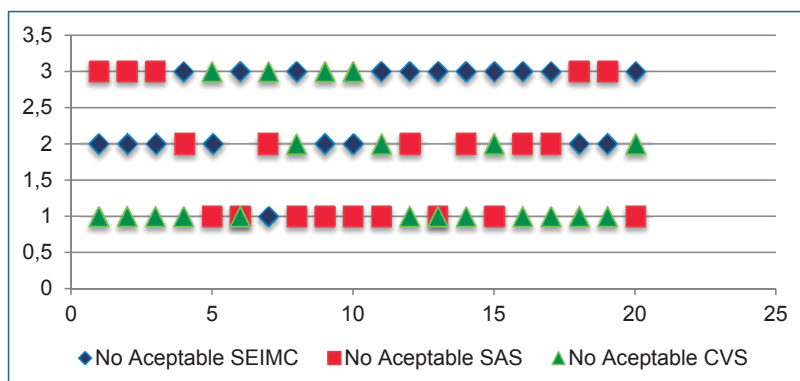


Figura 31. Diagrama de dispersión de valores en categoría "No Aceptable" del área de Serología.

A continuación, en la tabla 21, se muestra el resumen de las puntuaciones obtenidas por los tres grupos en ambas categorías (“Óptimo” y “No Aceptable”) y áreas (Bacteriología y Serología).

Tabla 21. Resumen puntuaciones de los tres grupos en Bacteriología y Serología.

	Óptimo			No Aceptable		
	SAS	CVS	SEIMC	SAS	CVS	SEIMC
Bacteriología	50	37	36	26	41	45
Serología	45	41	34	36	32	50

5.4.3 Estudio de resultados en el control de Parasitología P-1/09

En tercer lugar, otra forma de categorizar o baremar los resultados totalmente diferente, fue la que se realizó en el **control de Parasitología P-1/09**, en donde se remitió una muestra de heces, en la cual el laboratorio de referencia había informado los siguientes parásitos: quistes de *Giardia intestinalis* (*Giardia lamblia*) y de *Entamoeba coli*, y escasa cantidad de quistes de *Entamoeba histolytica/dispar*, *Endolimax nana* y *Dientamoeba fragilis*.

El baremo fue realizado de acuerdo a los resultados de referencia así como a la diferente significación clínica de cada uno de los parásitos; lo que supuso puntuaciones positivas y negativas.

Así, a los participantes que detectaron *G. intestinalis* y *E. coli* se les asignó una puntuación de +4 puntos para cada uno. Por el contrario, observar otros parásitos no presentes en la muestra restaba puntos. Las puntuaciones en base a las combinaciones posibles (de acuerdo a todas las opciones de respuesta de los parásitos informados) se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Baremo con las posibles combinaciones de parásitos en el control de Parasitología P- 1/09.

Parásito	Puntos	
	Con <i>Entamoeba coli</i>	Sin <i>Entamoeba coli</i>
<i>Giardia intestinalis (G. lamblia)</i>	4	4
<i>Entamoeba coli</i>	4	No procede
<i>Entamoeba histolytica/dispar</i>	2	-1,5
<i>Entamoeba histolytica</i>	0,5	-1,5
Género <i>Entamoeba</i>	1	0
<i>Entamoeba dispar</i>	0	-1
<i>Entamoeba hartmanii</i>	0	-2
<i>Endolimax nana</i>	0	0
<i>Blastocystis hominis</i>	0	-0,5
<i>Dientamoeba fragilis</i>	0	-0,5
Género <i>Cryptosporidium</i>	-1,5	-2
<i>Cryptosporidium parvum</i>	-1,5	-2
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	-2	-2,5
<i>Chilomastix mesnili</i>	0	-0,5
<i>Ascaris lumbricoides</i>	-2,5	-3

Los 228 participantes en el control identificaron un total de 546 parásitos, de los cuales, los más frecuentes, fueron *G. intestinalis* (97,8% de los centros), *E. coli* (78,9% de los centros) y *E. nana* (20,2% de los mismos). La mayoría de ellos observó la presencia de *G. intestinalis* y de *E. coli* (176 participantes, el 77,2%), acompañados o no por más detecciones parasitarias. La combinación más frecuente fue la de *G. intestinalis* y *E. coli* (94 centros), seguida de *G. intestinales*, *E. coli* y *E. nana* (27 centros). En 28 ocasiones (12,3%), a la combinación *G. intestinalis* más *E. coli* se añadió la observación de *Entamoeba histolytica/dispar*, a veces junto con otros parásitos (*Blastocystis hominis*, *E. nana*, etc). Por el contrario, hubo 12 participantes (5,3%) que informaron la presencia de *Entamoeba histolytica/dispar* en ausencia de *E. coli*.

Como se puede observar el número de combinaciones distintas fue muy elevado. Así, la puntuación obtenida por los centros osciló entre -3 puntos (1 centro) a +10 puntos (21 centros). La mayoría de los participantes obtuvo una puntuación de +8 puntos (137 centros, el 60,1%), esto es, que consignaron la presencia de los parásitos *G. intestinalis* (el parásito con mayor significación según los expertos) y *E. coli*. Las puntuaciones acumuladas se muestran en la tabla 23. En total, 178 participantes (el 78,1%) obtuvieron una puntuación favorable, mientras que en 50 centros (21,1%) la puntuación fue insuficiente (por debajo de un nivel aceptable).

Tabla 23. Resumen de las puntuaciones obtenidas por los centros.

Puntuación	Nº de centros	%
10	21	9,2
9	10	4,4
8,5	8	3,5
8	137	60,1
6,5	2	0,9
4	28	12,3
3,5	4	1,8
3	1	0,4
2,5	12	5,3
2	2	0,9
1,5	1	0,4
0	1	0,4
-3	1	0,4
Total	228	100,0

6 DISCUSIÓN

Determinar la asociación entre la dificultad diagnóstica de los controles y los índices de participación o la necesidad de derivar la muestra a un laboratorio externo

Se pensó que la posible dificultad diagnóstica que pudieran presentar los controles podría verse reflejada, no sólo de forma directa en los resultados de acierto sino, de forma indirecta, considerando la participación en cada uno de los controles o la necesidad de recurrir a un laboratorio externo; de forma que, a mayor participación o uso de laboratorio externo menor dificultad, y al revés. Los controles de Micología y Serología son un buen ejemplo de que se cumple esta premisa, aunque no siempre, constatándose algunas excepciones que se comentan a continuación.

Así, por ejemplo, para intentar poner de manifiesto la asociación entre participación y “dificultad diagnóstica” se eligió estudiar los controles de **Micología** en que se remitieron **hongos filamentosos**, debido a que su diagnóstico dependía, en gran medida, de los conocimientos y pericia del observador, y no tanto de sistemas semi-automatizados o automatizados, como quedó patente en el estudio de los métodos empleados por los participantes para la identificación. En la práctica totalidad de las ocasiones, el diagnóstico dependió únicamente de la observación adecuada de las características morfológicas y microscópicas del hongo remitido¹⁴. Esta premisa se pensó que facilitaría la obtención de las conclusiones, dado que la dificultad diagnóstica dependía, casi exclusivamente, de una viabilidad adecuada de la cepa en el medio de cultivo, de la dificultad de identificación intrínseca al hongo remitido, y de los conocimientos de su observador.

Se observó que el alto índice de participación (>85%) se acompañaba generalmente de un alto índice de acierto (>85%), como es el caso de *M. canis* enviado en 1998, *P. marneffeii*, *S. brevicaulis* (2003 y 2010), *E. floccosum* y *A. fumigatus*; aunque esta asociación no se constató siempre y se detectaron situaciones, con porcentaje de participación alto (>85%) y de acierto bajo (<85%),

DISCUSIÓN

como en los controles de *F. solani*, *T. tonsurans* de 2001, *A. flavus* y el de *M. canis* de 2013.

Los resultados obtenidos en el caso de *T. tonsurans* (identificación correcta de la especie el 57%, del género 15,6%, y de otras especies dentro del mismo género 22,8%) pueden sorprender, puesto que el aislamiento de *Trichophyton tonsurans* no es infrecuente en los laboratorios de Microbiología¹⁵, y más cuando se compara con otros controles como el de *Penicillium marneffeii*, en donde a pesar de tratarse de un hongo de aislamiento muy poco frecuente en nuestro medio, el porcentaje de acierto fue del 89,2% (identificación de especie del 86,5). Algo similar a *T. tonsurans* sucedió en el control de *A. flavus*, en el que se obtuvo uno de los índices de acierto más bajos (66%), aunque el 98% lo identificó dentro del género *Aspergillus*.

En el segundo control de *M. canis* (año 2013) el índice de identificación de especie fue del 53,1%, resultado que contrastaba con el primer control en que se envió esta misma especie (año 1998), con un porcentaje de acierto del 91%. En esta ocasión, mediante las pruebas de homogeneidad y estabilidad posteriores al envío, puestas en marcha durante el proceso de acreditación por ENAC del programa CCS, se pudo constatar que la cepa remitida fructificaba mal tras la realización del subcultivo, lo que sin duda afectó directamente al porcentaje de acierto y al de identificación de especie.

Los controles que presentaron una participación menor al 85% junto a un índice de acierto menor al 85% y a los que podríamos considerar de elevada dificultad fueron tres: *E. oligosperma*, *C. bertholletiae* y *P. lilacinus*. También se detectaron dos controles con participaciones bajas (<85%) junto a porcentajes de acierto altos (>85%), como fue el caso de *S. schenckii* y *P. jiroveci*. De entre éstos, se resalta el alto porcentaje de acierto obtenido en el control de *S. schenckii*, dada la baja frecuencia de su aislamiento y a la necesidad de su sospecha para poner en marcha pruebas que pusieran de manifiesto su capacidad de termodimorfismo y confirmar su identificación. Posiblemente, estos buenos resultados estuvieron relacionados con la información contenida en la historia clínica que se adjuntó con la cepa, que orientó a la mayoría de los participantes

en su diagnóstico. Así, se confirmó una vez más algo que es característico en la práctica de la Microbiología Clínica: la necesidad de disponer de toda la información clínica y de los antecedentes epidemiológicos del paciente para obtener los resultados más óptimos¹⁶. En resumen, que se trata de una ciencia interpretativa.

Los índices de participación mayores al 89% se correspondieron con controles en los que se enviaron cepas de aislamiento “habitual”^{14,17} en los laboratorios de Microbiología Clínica (*Trichophyton* spp, *Aspergillus* spp y *Epidermophyton* spp). Por el contrario, los porcentajes más bajos de participación (<85%) se correspondieron con cepas de aislamiento más infrecuente en la práctica clínica, por lo que el especialista estaba menos familiarizado con su observación (*Exophiala* spp, *Pneumocystis jiroveci*, *Sporothrix* spp y *Cunninghamella* spp), siempre que la historia clínica acompañante no modulase la dificultad intrínseca del control.

En la ocasión en que se envió a los centros participantes la misma cepa de *S. brevicaulis* separada en el tiempo por 7 años se observó que, cuando los participantes volvieron a enfrentarse a ella, mejoró en un 10% el diagnóstico de especie, posiblemente en relación al carácter formativo del Programa CCS. Esta mejora de resultados cuando los centros se vuelven a enfrentar a una misma cepa también se ha observado en otros estudios similares¹⁵. y revela una de las potencialidades más interesantes de los programas de control de calidad externo.

En resumen, excluyendo el control en que se constató que la dificultad diagnóstica no fue intrínseca a la especie remitida, sino a un inadecuado crecimiento en los medios de cultivo (*M. canis*, 2013), en 9 de 14 ocasiones (64,3%) fue posible comprobar la premisa de este objetivo (correlación inversa entre índices de participación y acierto en la identificación y dificultad diagnóstica). Por lo que, cuanto menor era la dificultad diagnóstica mayor solía ser la participación, y lo contrario, cuanto mayor solía ser la dificultad diagnóstica menor era la participación en ese control, al margen de las excepciones ya comentadas. Esta situación también se observó en el estudio de Poonsamy *et al*⁸.

DISCUSIÓN

Además, también se pudo observar que había especies de hongos filamentosos muy similares entre sí, por lo que, aunque la identificación mínima de género resultó muy sencilla para los participantes, la de especie no lo fue tanto, siendo un ejemplo claro el control de *A. flavus*.

Continuando con los **hongos filamentosos**, aunque el porcentaje de uso de un laboratorio externo fue muy bajo en todos los controles estudiados, los envíos de *P. lilacinus*, *A. flavus* y *E. oligosperma*, presentaron índices ligeramente superiores al resto; lo que pudo estar relacionado con una mayor dificultad por parte de los participantes a la hora de identificar el género y la especie (*E. oligosperma*) o sólo la especie (*P. lilacinus* y *A. flavus*). Aun así, estos porcentajes fueron muy bajos en general, y ello pudo estar motivado porque el diagnóstico de los hongos filamentosos depende en gran medida del observador y de sus conocimientos en Micología.

Por lo que respecta a **hongos levaduriformes**, existe una relación creciente entre la realización de antifungigrama y el uso de laboratorio externo; este fenómeno se observó desde el inicio del control de Micología hasta el año 2008 (9,3% de uso laboratorio externo). A partir de 2009, la realización del antifungigrama siguió ascendiendo, pero no junto con el uso de laboratorio externo, que fue disminuyendo de forma variable (descenso no homogéneo con pico en el envío de *C. kefir*, aunque siempre con valores inferiores a los de 2008). Ello pudo estar condicionado a una mejor dotación de medios de algunos centros participantes a partir de esa fecha, consiguiendo incluir el antifungigrama en sus carteras de servicios, dada la importancia de conocer la especie y la sensibilidad a los antifúngicos más frecuentes, ya que algunas pueden presentar resistencias a azoles o a equinocandinas, y a una mejor estandarización del antifungigrama y facilidad de interpretación de los resultados. Todo ello, en el contexto de un aumento de la infección fúngica invasiva debido al aumento de los pacientes susceptibles, a unas altas tasas de mortalidad de las infecciones invasivas y a la aparición de nuevos antifúngicos¹⁸. No obstante, por lo general, el porcentaje de uso de laboratorio externo en los hongos levaduriformes fue ligeramente superior (media 5,5%) al obtenido en hongos filamentosos, aunque tampoco fue alto.

Se observó que la realización del antifungigrama fue aumentando cuando se repitieron los envíos de las mismas cepas en el tiempo. En *C. krusei* se pasa de un porcentaje en la realización de antifungigrama del 40% en 1998 al 82% en 2012; de *C. glabrata*, que pasó del 54% en 2000 al 72% en 2010; de *C. dubliniensis*, del 59% en 2004 al 71% en 2009, y de *C. parapsilosis* que pasó del 73% en 2011 al 81% en 2013. Sin embargo, este aumento es casi inapreciable en el caso de *C. albicans* (64% en 2003 y 65% en 2012), llamando la atención que el porcentaje de realización de antifungigrama se situaba por debajo respecto a otras especies de *Candida* enviadas con anterioridad al año 2012. Detectándose diferencias en la realización del antifungigrama dependiendo de la especie remitida.

Los autores Cuenca *et al.*, comentan que, desde la ESCMID, se aconseja realizar estudios de sensibilidad en todas las cepas de levaduras aisladas de muestras profundas ya que, en términos generales, la información que se obtiene es de gran valor para el manejo del paciente. En algunos casos, los resultados de las pruebas de sensibilidad son de especial importancia, como ocurre en los pacientes con antecedentes de tratamientos antifúngicos y en los casos en que se haya producido un fracaso terapéutico¹⁹.

En los dos controles en los que se remitió una cepa de *C. dubliniensis* se obtuvieron porcentajes de participación muy altos en ambos casos, que no se correlacionan con el porcentaje de acierto en la identificación, que fue muy bajo. De acuerdo a la definición de dificultad diagnóstica establecida en el apartado de resultados, el aislamiento de *C. dubliniensis* la cumplía, debido a que se trataba de una levadura fenotípicamente muy similar a *C. albicans* (que es, además, la especie aislada con mayor frecuencia en el laboratorio), por lo que su diferenciación era más complicada. De hecho la prueba de la filamentación (producción de tubos germinales) era positiva en las dos especies y, además, el color que producían en las placas cromogénicas también era el mismo (color verde esmeralda). Por lo tanto, para su diferenciación precisa, se requería de pruebas adicionales, como la ausencia de crecimiento a 42°C de *C. dubliniensis*, y que el equipo comercial empleado pudiera diferenciar entre ambas especies o, por lo menos, alertar de la posibilidad de que se tratase de esta especie^{20,21}.

DISCUSIÓN

En el año 2004, el porcentaje de acierto en la identificación fue del 43%, ascendiendo al 65% cinco años después. Respecto a la fácil confusión con *C. albicans*, quedó patente en los resultados obtenidos, ya que en 2004 la confundieron más de la mitad de los participantes, el 53%, descendiendo este porcentaje al 32% en el envío realizado en 2009.

Los porcentajes tan altos de confusión con *C. albicans* se debieron a la similitud ya comentada entre ambas especies y a la reciente descripción de *C. dubliniensis* (año 1995) por J. Sullivan^{20,21}. Respecto al descenso en el porcentaje de confusión con *C. albicans* y la mejora en la identificación de un control al otro, se consideró que el programa CCS pudo haber tenido un papel importante, gracias al entrenamiento que supone enfrentarse repetidamente a los mismos aislamientos, contribuyendo a la calidad de los resultados y a la formación continuada de los participantes. Precisamente, durante el proceso de diseño de estos controles, una de las variables que se tuvieron más en cuenta fue la trascendencia clínica de la diferenciación de estas especies ya que, como es sabido, *C. dubliniensis* puede desarrollar con más facilidad resistencia a azoles^{20,21}.

Este ejemplo suponía también una excepción a la posible asociación de una mayor dificultad diagnóstica junto a un menor porcentaje de participación, aunque cabría resaltar que, dado que muchos de los centros pensaron que se encontraban ante una cepa de *C. albicans*, este hecho pudo haber afectado claramente a la participación.

Por lo que respecta a los controles del área de **Serología**, las determinaciones que más realizaron los participantes (mayor índice de participación real) fueron la de anticuerpos reagínicos (RPR / VDRL), la detección de anticuerpos frente al VIH 1+2 y la detección de anticuerpos frente al VHC; todas ellas con porcentajes de realización, generalmente, mayores al 90%. Además, los controles en los que sólo se solicitaba alguna de estas determinaciones, fueron los que presentaron un menor uso de laboratorio externo (generalmente alrededor del 10%). Estos resultados son coherentes, ya que las

determinaciones serológicas que suelen ser más habituales en la práctica asistencial (hepatitis, VIH y lúes), fueron las realizadas, de forma general, por la mayoría de los centros participantes. Además, en estos casos los centros hicieron uso de laboratorios externos en menor medida.

Como era de esperar también, los marcadores serológicos más específicos, como las pruebas de confirmación del VIH, VHC, FTA-abs y ac. anti-*T. cruzi* fueron realizadas con mucha menor frecuencia que las comentadas anteriormente. En las pruebas de confirmación de VIH y VHC, bastantes laboratorios ni las realizaron ni tampoco las enviaron a sus laboratorios externos, porque, según comentaron algunos de ellos en sus hojas de respuesta, dichas pruebas de confirmación las solían realizar sobre una segunda muestra, y no en la primera que había dado positiva en el EIA, de manera que pudieran también descartar un error preanalítico en determinaciones como éstas, de gran importancia clínica.

La determinación serológica de detección de anticuerpos frente a *T. cruzi* fue la menos informada por los participantes y en la que se requirió de un laboratorio externo para su realización con mayor frecuencia. Estos resultados guardan sin duda relación con que dicha enfermedad no es propia en nuestro medio, por lo que no estaba disponible en todos los centros, por lo menos en los más pequeños o pertenecientes a hospitales comarcales.

Muchas veces, las diferencias en participación y uso de laboratorio externo, están relacionadas con actividades reguladoras por parte de las autoridades sanitarias. Así, por ejemplo, con esta misma determinación (anticuerpos anti-*T. cruzi*), cuando se comparó el uso de laboratorio externo entre comunidades, se observaron diferencias entre los centros de la Conselleria Valenciana de Salud y el Servicio Andaluz de Salud. Los porcentajes de uso de laboratorio externo en el primer grupo fueron siempre inferiores a los del segundo, lo que se relacionó con que los centros de la CVS incluían esta determinación en su cribado gestacional a mujeres procedentes de zonas endémicas. De esta forma, la Dirección General de Salud Pública de la Comunidad Valenciana, en el año 2007, actualizó el protocolo de actuación en la mujer gestante e introdujo el cribado sistemático de

DISCUSIÓN

la enfermedad de Chagas en la embarazada de origen latinoamericano en la primera visita del embarazo^{22,23}. Atendiendo sólo a los datos de la CVS se observa, además, que en el control del año 2006 el 31,5% empleó un laboratorio externo, mientras que en 2011 disminuyó significativamente al 14,3%; sin duda la diferencia entre ambos controles pudo estar motivada por la aplicación del protocolo de cribado sistemático, puesta en marcha en el año 2007.

En resumen, la premisa de correlación entre dificultad diagnóstica, definida en apartado de resultados para Micología y para Serología, y uso de laboratorio externo, se cumplió en muchos de los controles realizados. Aunque en Micología, en el caso de hongos filamentosos, el uso de un laboratorio externo fue, en general, muy bajo (media global del 3,3%), ya que la identificación fúngica se apoya básicamente en la observación microscópica, por lo que en este grupo se observaba mejor la correlación entre participación y dificultad diagnóstica. En el caso de hongos levaduriformes el porcentaje de uso de laboratorio externo fue ligeramente superior (media 5,5%) al de filamentosos, aunque tampoco demasiado alto, y más en relación con la realización del antifungigrama que con la identificación. En el caso de los controles de Serología, se observaron porcentajes de uso de laboratorio externo, en general, mayores a los obtenidos en Micología, además con más oscilaciones, dependiendo en gran medida, del tipo de determinación solicitada (determinaciones habituales o no y de fácil interpretación o no).

Conocer los porcentajes de uso de los diferentes métodos diagnósticos, las marcas comerciales empleadas, y documentar la irrupción de nuevas técnicas para el diagnóstico, así como la desaparición o descenso de otras

En este punto, no solo se constataron los porcentajes de empleo de los diferentes equipos diagnósticos, sino que se documentó la aparición de nuevas técnicas diagnósticas y el desuso de otras con el paso del tiempo. Además, se resaltaron algunos resultados llamativos obtenidos en diversos controles en lo referente a la capacidad diagnóstica de los equipos comerciales disponibles.

En primer lugar, en el área de **carga viral del VHC**, los porcentajes de uso de la PCR-RT estaban muy por encima del resto de métodos informados. El equipo Cobas Taqman® (Roche) fue el más ampliamente usado por los participantes, situándose en el 80% en el año 2014, seguido a distancia por la PCR-RT de Abbott, cuya utilización ha ido aumentando levemente a lo largo de los años. En contraposición, el equipo de PCR convencional Cobas Amplicor® (Roche), pasó de un porcentaje de empleo en el año 2006 de alrededor del 15% a caer en desuso progresivamente, no siendo informado por ningún participante a partir del año 2010. Las técnicas de b-DNA Versant® (Siemens), la PCR-RT de Qiagen Diagnostics o las PCR de desarrollo propio, fueron usadas de forma minoritaria en todos los controles.

Estos resultados contrastan completamente con los obtenidos en un estudio de detección del virus VIH-1 realizado por los CDC en el que participaban laboratorios de varios países, pero con nivel económico medio-bajo (en 2006, 17 laboratorios pertenecientes a 11 países y en 2012, 136 laboratorios pertenecientes a 41 países)²⁴. En este estudio, el método más empleado por los participantes en todas sus ediciones fue el Cobas Amplicor® (Roche), incluso en su última edición (año 2012), el método PCR-RT Cobas Taqman® (Roche) se informó por primera vez en el año 2008, siendo su empleo en 2012 sólo del 18,4% y el método de Abbott se informó por primera vez en el año 2012 (1,5% de uso); sin embargo, en este mismo estudio la PCR de desarrollo propio fue empleada por bastantes más centros (15,4%) que en el nuestro, en donde siempre se trató de un método aislado. Estos resultados pusieron de manifiesto diferencias importantes en el empleo de unos métodos u otros en función del nivel económico.

Dado que el método más ampliamente usado por los participantes en el Programa CCS fue la PCR a tiempo real (PCR-RT) del equipo Cobas Taqman® (Roche), en los AR correspondientes a cada año, los resultados obtenidos con esta técnica son los más significativos, ya que se corresponden con el grupo más representativo de valores. Estos resultados, podrían hacerse extensivos a otras

áreas del control como las de carga viral del VHB y del VIH-1, ya que los métodos empleados y su distribución fueron muy similares a la del VHC²⁵⁻³⁰.

En segundo lugar, en la **serología de hepatitis B**, el equipo Architect® (Abbott) fue el más ampliamente utilizado a partir del año 2009, siendo informado en los últimos años por más del 40% de los centros. Le siguieron en frecuencia de uso, el equipo Centaur® (Siemens), informado por los participantes a partir del año 2005 (porcentaje de uso en el último control alrededor del 17%), aunque presentando porcentajes muy inferiores a Architect® (Abbott). El equipo AxSYM® (Abbott), que fue el más empleado en 2002, fue cediendo su puesto progresivamente al equipo Architect® de la misma casa comercial, siendo informado en el año 2014 tan solo por el 2,3% de los centros. Todo ello se debe, sin duda, a la implantación en nuestro país de estrategias comerciales de las empresas proveedoras, pero también a la necesidad creciente, por parte de los laboratorios, de dotarse con metodologías más modernas y eficientes para responder a los retos de la Microbiología moderna.

El nivel de implantación de una determinada empresa comercial puede afectar a la calidad de los resultados de los laboratorios, de ahí la necesidad de que el microbiólogo deba intentar mantener el mayor grado de independencia en la selección de la metodología a aplicar, guiándose siempre por criterios profesionales y científicos. En este sentido, resultan especialmente ilustrativos los resultados del control **S-1/02**, en el que se envió una muestra con falsa reactividad del HBsAg, y se analizaron diferencias según el método o equipo comercial empleado. Se observó que los laboratorios que emplearon los equipos comerciales de Abbott, fundamentalmente los automatizados AxSYM e IMX (excluyendo el equipo Architect®), obtuvieron con mucha mayor frecuencia resultados falsamente positivos que con otras marcas comerciales, con la consiguiente repercusión en la práctica clínica habitual. Ante esta disyuntiva de resultados, la mayoría de los participantes que realizaron comentarios libres, apuntaba la conveniencia de confirmar el resultado, bien mediante la prueba de neutralización (recomendada por la casa comercial), bien mediante la realización de otros marcadores, incluso, mediante detección de DNA por PCR. Algunos de

estos centros, incluso indicaron que sería recomendable realizar otro análisis separado del primero unas semanas, con el fin de demostrar una posible seroconversión.

Al hilo de estos resultados, Navarro *et al*³¹, realizaron una revisión sobre este tema y, comentaron algo que se puso de manifiesto en este control y es que, aunque la casas comerciales informen de una especificidad de sus reactivos del 99,95%, las pruebas pueden dar con frecuencia resultados falsamente positivos, especialmente en pacientes hemodializados, como era el caso del control de calidad enviado. Comentaron que se solía tratar de resultados débilmente positivos y no neutralizables con anticuerpos anti-HBs, y que solían ser negativas cuando se analizaban con reactivos de otras casas comerciales, incluso con otros ensayos de la misma casa comercial (Architect®). La necesidad de confirmar muestras débilmente positivas obligaba a usar un volumen extra de muestra, no siempre disponible, lo que ponía en una situación de desventaja a Abbott, frente a otros equipos que no tenían el mismo problema. Además, comentaron que al tener que repetir la determinación mediante otras técnicas o realizar ensayos de neutralización, se generaban gastos innecesarios e incertidumbre diagnóstica.

El análisis de los resultados del área de Bacteriología también es un reflejo de la progresiva actualización tecnológica. Por ejemplo, de acuerdo a los datos presentados en la identificación bacteriana, los métodos comerciales fueron ampliamente empleados por los participantes; de hecho los porcentajes más altos de uso se obtuvieron en *E. faecium* y *P. putida*, con porcentajes superiores al 90% en todos los casos, llamando la atención los porcentajes también altos de *E. coli* y SAMR. En concreto, el empleo de métodos comerciales en *E. coli* estuvo sobre el 85%, y en SAMR se pasó de un empleo más discreto en 1998 (64,1%) a un 88% en 2013; dicho aumento en la identificación de *S. aureus* probablemente se debió a que realizaban directamente la identificación mediante métodos comerciales sin estudios manuales previos (gram, catalasa, coagulasa, etc.) porque les era más “fácil”, ya que al mismo tiempo hacían el estudio de sensibilidad.

Los métodos comerciales más empleados en la identificación en los controles más recientes de cada uno de los microorganismos analizados fueron,

DISCUSIÓN

en el caso de SAMR, *E. faecium* y *E. coli*, el equipo MicroScan® (Beckman Coulter) seguido de Vitek/Vitek 2® (bioMérieux); mientras que en el caso de *P. putida* sucedió al revés, primero fue Vitek/Vitek 2® (bioMérieux), seguido de MicroScan® (Beckman Coulter). Les siguió en frecuencia, en el caso de SAMR y *E. faecium*, el sistema Wider® (Francisco Soria Melguizo), en el de *P. putida*, las galerías bioquímicas API® (bioMérieux), y en *E. coli* el Maldi-TOF. El equipo Phoenix™ (Becton Dickinson) se empleó por primera vez en el año 2007, aunque este equipo junto al Sensititre™ (Thermo Scientific) fueron los menos empleados por los participantes.

Uno de los cambios tecnológicos más importantes a los que se ha asistido desde el Programa CCS ha sido la espectrometría de masas Maldi-TOF (Bruker / bioMérieux). En un principio, se trataba de una técnica bastante novedosa, de manera que sólo se informó de su uso en los últimos controles de 2013, pero ya en éstos el porcentaje de empleo estuvo alrededor del 10%, por lo que se situó como una opción utilizada por un número considerable de centros, más aun teniendo en cuenta el poco tiempo que llevaba implantada en los laboratorios clínicos y la dificultad para su obtención, dado el alto coste económico del equipo.

Por lo que respecta a la determinación de las CMI's en Bacteriología, el equipo comercial más usado en todos los casos fue MicroScan (Beckman Coulter), seguido de Vitek/Vitek 2 (bioMérieux). De nuevo, estos resultados están relacionados, sin duda, con el grado de implantación comercial de las empresas diagnósticas.

Las mejoras tecnológicas también han tenido su impacto en el **área de Virología**. Por ejemplo, se analizaron los controles en los que se remitieron virus productores de diarrea y de infecciones respiratorias, ya que estas patologías están adquiriendo cada vez más relevancia y porque los avances del conocimiento han permitido la aparición en el mercado de métodos rápidos para su detección.

Por lo que respecta a los **virus causantes de diarrea**, se observó un aumento en el número de centros que participaban en el Programa CCS de virología, así como un aumento en el número de los que detectaron virus en heces con los años, y una mayor participación en aquellos controles que se correspondían con envíos de rotavirus y adenovirus; posiblemente todo ello se relacione con la mayor difusión de las técnicas de diagnóstico rápido para este tipo de determinaciones. Los virus que presentaron peores índices de detección fueron norovirus y astrovirus. En general, las técnicas de EIA obtuvieron buenos resultados en la detección de todos los virus productores de gastroenteritis enviados, con la excepción de norovirus; las técnicas inmunocromatográficas presentaron buenos resultados en rotavirus y adenovirus, pero no se emplearon para astrovirus. Especialmente reveladores de que su diagnóstico no está resuelto en la práctica clínica son los resultados obtenidos en la detección de norovirus, en los que la IC no obtuvo ningún resultado positivo, mostrando una baja sensibilidad; por último, las técnicas de aglutinación con látex sólo obtuvieron resultados aceptables en el caso de rotavirus. Cuando se emplearon las técnicas de diagnóstico molecular se obtuvieron buenos resultados en casi todos los casos.

Estos resultados, pusieron de manifiesto que eran pocos los centros inscritos al área de Virología que estaban capacitados para detectar astrovirus y norovirus (calicivirus), por lo que se considera que podría ser interesante, a la luz de la prevalencia particular de las infecciones por estos virus en cada área geográfica y de las características propias de cada laboratorio, que los centros participantes se plantearan incorporar técnicas de biología molecular para detección de norovirus o astrovirus, desde el punto de vista tecnológico, al alcance de la mayoría de ellos.

También en el área de Virología se analizaron los controles en los que se remitieron **virus productores de infecciones respiratorias**, por su relevancia y por la aparición en el mercado de nuevos métodos, algunos de ellos de fácil acceso para la mayoría de los laboratorios de microbiología que participan en esta área del Programa CCS.

DISCUSIÓN

Por lo que respecta a estos virus, se observó que la realización de las pruebas solicitadas era mayor cuando la muestra enviada era un aspirado nasofaríngeo (dos últimos controles) y no portaobjetos preparados para IF (dos primeros controles); además, también fueron los porcentajes de participación mejores en el caso del envío de aspirados nasofaríngeos. Los porcentajes de detección de los virus implicados en el cuadro clínico fueron buenos, siendo todos mayores o iguales al 90%, aunque los obtenidos en los dos últimos controles (muestras de aspirado nasofaríngeo) fueron algo superiores. Estos buenos resultados de detección también han sido constatados en otros estudios, como el de Meerhoff TJ *et al.*³², en donde se informaron puntuaciones globales correctas del 88% para VRS, y el de Templeton *et al.*³³, donde los autores concluyeron que los resultados del desempeño habían sido buenos para todos los virus estudiados (gripe A y B, VRS, parainfluenza 1 y 3, adenovirus, rinovirus y coronavirus).

En cuanto a las técnicas empleadas en la búsqueda de VRS destaca el empleo de la IC, usada por el 76% de los participantes, en posible relación con una mayor difusión de técnicas de diagnóstico rápido para la detección acontecida en los últimos años.

En el caso del control del virus de la gripe A del año 2014, las pruebas de biología molecular fueron las únicas empleadas, en probable relación con su incorporación en los laboratorios a partir de la gripe pandémica H1N1 del año 2009.

Todos estos datos están en consonancia con lo comentado por los autores Antón y Pumarola³⁴, quienes afirman que “los métodos rápidos de detección de antígeno, basados en técnicas de inmunocromatografía capilar y de enzimoimmunoanálisis de membrana, tienen la ventaja de ser de lectura visual sin necesidad de instrumental y ofrecen resultados rápidos, que pueden ayudar al clínico precozmente en el tratamiento de los pacientes y en la adopción de medidas de control para evitar su transmisión nosocomial. No obstante, presentan una baja sensibilidad y especificidad. Por ejemplo, para el diagnóstico del virus de la gripe existe una gran variabilidad en su sensibilidad (10-75%) y especificidad (50-100%), siendo muy superior en el caso del VRS”. En este análisis los resultados eran congruentes con esta afirmación, ya que se detectó un alto

porcentaje de uso de las técnicas de IC en el control del VRS y la ausencia de su empleo en el de la detección del virus de la gripe A variante pandémica H1N1.

Por último, respecto a las pruebas de lúes del área de **Serología**, se observó un incremento en el número de centros que respondieron a los controles con los años. Se detectaron altos índices de realización de las pruebas reagínicas, la mayoría superiores al 95%, puesto que se trata de pruebas de amplia utilización en el seguimiento de los pacientes tras el tratamiento específico.

El número de centros que empleó las técnicas de EIA para la detección de anticuerpos totales (IgG+IgM) fue en aumento con los años, siendo informadas en el último de los años analizados por el 76% de los participantes. Por el contrario, se detectó un descenso en la realización de las clásicas pruebas de TPHA y FTA-abs, pasando del 64,9% al 51,4% las primeras, y del 35,6% al 15,5% las segundas.

En general, todas las técnicas empleadas aportaron muy buenos resultados, encontrándose alguna discrepancia en la detección de anticuerpos reagínicos de los controles del año 2003 y 2012 (S-2/03 y S-4/12), donde los porcentajes de concordancia con el resultado del laboratorio de referencia fueron muy bajos, lo que estuvo condicionado por una dilución límite de la muestra remitida. Así, pequeñas diferencias en el volumen de agua destilada durante la rehidratación del líofilo remitido pudieron condicionar su negatividad, y de ahí la discrepancia de resultados.

El análisis de estos resultados puso de manifiesto que eran muchos los centros que estaban capacitados para realizar el diagnóstico de lúes, detectándose la introducción progresiva de nuevas técnicas de diagnóstico treponémico de fácil incorporación en la mayoría de los centros e interpretación (detección de anticuerpos totales por EIA), algunos de los cuales comentaban que empleaban dichas técnicas como primer paso diagnóstico en vez de las clásicas pruebas reagínicas. También se constató que las pruebas reagínicas seguían manteniéndose para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de los pacientes y, aunque el estándar de referencia en el diagnóstico de lúes sigue siendo la

DISCUSIÓN

prueba de FTA-abs, cada vez es empleada por menos centros, posiblemente por la introducción de pruebas de detección de anticuerpos por EIA, de más fácil interpretación que la inmunofluorescencia, y que requieren menor entrenamiento para el observador.

En el área de Micología también han sido perceptibles los avances metodológicos. Los controles dedicados a la identificación de *C. dublinensis* son particularmente ilustrativos a este respecto. Así, los porcentajes de uso de los diferentes métodos analizados para la identificación fueron muy similares de un control a otro, con la excepción del sistema Vitek / Vitek 2® (bioMérieux), en el que se constató, desde el año 2004 al 2009, un aumento considerable de su uso en la identificación de levaduras.

En cuanto a la capacidad de las pruebas comerciales disponibles para discriminar entre *C. dublinensis* y *C. albicans*, se observó que los mejores resultados se obtenían con el sistema Vitek/Vitek 2® (bioMérieux), con un 93% de acierto en el segundo de los controles, la galería bioquímica Auxacolor® (BioRad), con un 92% de acierto en el segundo control, y la galería de pruebas bioquímicas API id 32C® (bioMérieux), con un porcentaje de acierto en el segundo control alrededor del 60%. Los equipos que peores resultados obtuvieron fueron el sistema MicroScan® (Beckman Coulter) y la galería API 20C® (bioMérieux).

Además, los resultados obtenidos en el año 2009, mejoraban bastante a los de 2004, lo que indicaba, una vez más, el valor del Programa CCS como herramienta de formación continuada.

Detección de diferencias de interpretación de los resultados y su evolución temporal, en función de los criterios empleados y de la confluencia de uno o más factores asociados

El aumento en la aparición de resistencias a una gran variedad de agentes antimicrobianos en todo el mundo es un problema creciente que hace necesaria su vigilancia por parte de los laboratorios de Microbiología³⁵. Es por ello, que se consideró que este hecho justificaba de sobra el análisis de este punto y el papel que podían desempeñar los programas de intercomparación externos para ayudar a su control.

Debido a los cambios que van surgiendo en los **criterios de interpretación** de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (NCCLS, EUCAST, etc.), existe la posibilidad de realizar el estudio de sensibilidad correctamente desde el punto de vista metodológico, pero informar resultados incorrectos, lo que, en la práctica clínica habitual, supondría que esta información incorrecta constaría en la historia clínica del paciente³⁵. Es por ello, que se consideró necesario conocer cuáles eran los criterios empleados por los centros e intentar contribuir, desde los AR de los controles de Bacteriología, a fomentar la actualización de los participantes en este aspecto.

Se estudiaron los criterios empleados por los participantes para la interpretación de los valores obtenidos tras la realización del estudio de sensibilidad y, tanto en Bacteriología como en Micología, se observó un claro empleo de dos de ellos: CLSI y EUCAST, el resto fueron respuestas aisladas (recomendaciones MENSURA, bibliografía y los del equipo comercial).

En Bacteriología, se detectó un incremento progresivo en el empleo de los criterios europeos EUCAST junto con un descenso de los americanos CLSI desde 2012 hasta de 2014, aunque éstos últimos fueron los más ampliamente empleados por los participantes en todos los controles estudiados. En Micología también se observó esta tendencia, aunque no tan acusada como en Bacteriología.

Debido a que el periodo de tiempo estudiado fue corto (2 años), ya que se dispuso de esta información sólo desde el último control de 2012, no se pudo observar la tendencia de uso enviando una misma cepa separada en el tiempo, ni tampoco la evolución de su empleo en un periodo más largo.

En el área de **Micología**, en la detección de **características fenotípicas especiales**, se observó un alto porcentaje de interpretaciones discordantes para el fluconazol en el caso de *Candida krusei*. En los primeros controles enviados de *C. krusei* estos porcentajes eran inaceptablemente altos, lo que se justificaría por un desconocimiento por parte de los participantes de que esta especie presentaba resistencia intrínseca a fluconazol, haciendo una interpretación tal cual de la CMI obtenida de acuerdo a los criterios empleados.

En el año 2005, el porcentaje de resultados discrepantes casi no varió respecto al control anterior pero, en 2012, este porcentaje fue tan solo del 10%. De este modo, se observó que tras remitir la misma cepa en tres ocasiones diferentes, el porcentaje de centros que emitieron resultados discordantes para fluconazol con el laboratorio de referencia disminuyó en un 37,5%, del primer control al último, aunque el descenso más acusado se constató en el periodo 2005 a 2012. Además, este descenso conforme se remite la misma cepa en el tiempo, resaltó el carácter formativo del Programa CCS, colaborando en la formación médica continuada de los participantes y mejorando sus resultados. Como se ha comentado con anterioridad, esta premisa también ha sido observada en estudios similares¹⁵.

En el área de **Bacteriología** se constató con los años un incremento progresivo en la detección de BLEE, siendo detectada en *E. coli* y *K. pneumoniae* por más del 85% de los centros a partir del año 2007, en posible relación con el uso de sistemas expertos de los equipos automatizados³⁶ y a la formación continuada del personal, circunstancia a la que contribuyó el CCS con sus controles, análisis de resultados y revisiones temáticas.

Los autores Rivera *et al*³⁶, afirman que los programas de calidad externos son de gran relevancia para la continua actualización de los especialistas en aspectos relativos a la detección de resistencias bacterianas. Además, comentan que en estudios multicéntricos realizados fuera de nuestro ámbito nacional se observó, en general, que la capacidad de los centros para detectar BLEE fue mejorando a lo largo de los años.

Por otro lado, se observaron diferencias en la detección de BLEE según la enterobacteria remitida, ya que cuando se enviaron cepas en las que no es tan frecuente la producción de BLEE (caso de *S. enterica*), el porcentaje de centros que informó de dicha característica especial disminuyó respecto a los controles en que se enviaron cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*; aun así, cuando se estudiaron los dos envíos de *S. entérica* productora de BLEE en el tiempo, se observó que aumentó su detección.

Demostrar la utilidad de la asignación de valores y categorías dependiendo de las respuestas y su comparación con la respuesta de referencia y/o el resultado de la media de los participantes

En el año 2004 se inició la realización de los estudios comparativos de diferentes grupos de participantes en el control atendiendo a una serie de categorías: “No aceptable”, “Aceptable”, “Bueno” y “Óptimo”. Estas categorías fueron un intento de aplicar niveles como herramienta objetiva para la evaluación de los resultados de los participantes pertenecientes a distintas organizaciones sanitarias, como la CVS, respecto a todos los participantes en el Programa CCS.

Así, atendiendo a los resultados desprendidos de estos análisis realizados en el primer año de su elaboración, año 2004, se observó que en las áreas de **Bacteriología y Parasitología**, los porcentajes de participación y uso de laboratorio externo fueron similares tanto en el grupo de los centros dependientes de la CVS como en el grupo total SEIMC. Lo mismo sucedió con la categorización por niveles, excepto con los resultados dentro de la categoría de No aceptable, donde los centros de CVS presentaron porcentajes inferiores al grupo SEIMC.

Cabe destacar que en los resultados de Bacteriología, el hecho de que no hubiese ningún centro de la CVS en la categoría de “No Aceptable” frente al 17% del grupo SEIMC, pudo estar en relación a que los participantes de la CVS, en función de la historia clínica y de la epidemiología propia de la Comunidad

DISCUSIÓN

Valenciana (brotes de legionelosis en Alcoy)³⁷ seleccionaron los medios de cultivo adecuados para obtener el crecimiento de la cepa de *Legionella* remitida.

Por lo que respecta al **área de Serología**, el porcentaje de resultados Óptimos fue algo superior para los centros de la CVS, lo que podría estar en relación a mejores recursos técnicos que el grupo SEIMC, ya que la neutralización de antígeno y/o la PCR no eran técnicas que estuviesen disponibles en muchos de los centros de forma general en aquel momento, aunque también pudo estar motivado por un mayor uso de laboratorio externo, lo que resulta coherente, ya que se observa un ligero aumento del porcentaje de uso respecto al total SEIMC. El porcentaje de resultados dentro de la categoría de “No aceptable” fue mayor en el grupo de la CVS que en el grupo general.

El análisis comparativo de los resultados de tres organizaciones (CVS, SAS y SEIMC) en el período 2004-2013 permitió obtener conclusiones en función de las características particulares de cada una. La experiencia obtenida durante los años de concierto se consideró muy positiva, además de suponer una apuesta clara de ambos sistemas de salud públicos por la calidad de sus servicios.

En el estudio global de todo el periodo, se constató que en el **área de Bacteriología**, los centros pertenecientes al SAS fueron los que presentaron mejores porcentajes de participación, menor uso de laboratorios externos, una mejor valoración en resultados “Óptimos” y una menor en “No Aceptables”. Esta clara diferenciación pudo haber estado motivada por una mayor concienciación en responder y participar en todos los controles recibidos en pro de la calidad de los resultados emitidos, aunque también podría ser por unas mejores posibilidades técnicas. En el grupo de la CVS se observó que la media de participación fue inferior a los otros dos grupos y, además, realizaron mayor uso de un laboratorio externo; situación que pudo estar en relación a una menor motivación por contestar a los controles, aunque también podría deberse a una falta de recursos técnicos; a pesar de ello en la categorización por niveles se situaron en la zona intermedia.

Por lo que respecta al **área de Serología**, los centros pertenecientes al SAS fueron los que presentaron mejores porcentajes de participación, menor uso de laboratorio externo, mayor valoración de resultados “Óptimos”, y quedaron en lugar intermedio en los “No aceptables”. Al igual que se ha comentado para Bacteriología, esto pudo estar en relación a una mayor implicación a la hora de contestar a los controles y a unas mejores posibilidades técnicas. En el grupo de la CVS se observó, de forma global, una media de porcentajes de participación inferiores a los otros dos grupos, valores de uso de laboratorio externo superiores a los del SAS, aunque inferiores al grupo general SEIMC, en la categoría de “Óptimo” se situaron en la zona intermedia y fue el grupo que menos resultados presentó en la categoría de “No Aceptable”.

Estos resultados del CVS correspondientes al análisis general del periodo 2008-2013, contrastaron con los obtenidos en el análisis particular del control de Serología S-1/04, donde los centros de la CVS hacían uso de un laboratorio externo en mayor proporción que los del grupo SEIMC. Además, también se obtenía un mayor número de centros en la categoría de “No aceptable” en aquel primer año. Todo ello podría sugerir una mejora progresiva de las dotaciones técnicas en el área de Serología y de personal en los centros de la CVS durante el periodo de concierto de servicios.

Por último, el baremo ideado para analizar los resultados pertenecientes al control de **Parasitología P-1/09** (baremo de combinaciones de parásitos informadas) permitió evaluar de forma objetiva e imparcial los resultados emitidos por los centros participantes. Este tipo de análisis de datos se mostró muy útil en muestras que presentaban dificultad intrínseca para evaluar las respuestas de los participantes (varios parásitos diferentes por muestra, en este caso 5, y algunos de ellos en muy escasa cantidad). Se pensó que esta situación no era inusual en la práctica clínica habitual de la parasitología, por lo que la validez de esta forma de analizar los datos, permitiría poder enviar en un futuro muestras lo más representativas posibles de la realidad clínica por parte del Programa de CCS. Además, se consideró que la obtención de una buena puntuación sería un reflejo directo de la calidad del observador de la muestra.

DISCUSIÓN

Tras este estudio de categorización de los resultados, se ha pensado implantar en un futuro inmediato, una forma de evaluar los resultados emitidos por los participantes a modo de *scoring*, lo que permitirá establecer puntuaciones en los AR y en los informes comparados de resultados, facilitando así, la visión de cuál es el posicionamiento de cada centro respecto al resto de los participantes.

A modo de resumen, se han alcanzado los objetivos planteados en el presente trabajo. Las conclusiones obtenidas, tal como se explicitan en el siguiente apartado, demuestran la validez de la hipótesis de trabajo, a saber, la importancia que tienen los ejercicios de intercomparación para la mejora continua de la calidad en los laboratorios de Microbiología. Más aún, estas ventajas pueden potenciarse si se dota a los programas de control de calidad externos de herramientas de formación continuada. Los buenos resultados avalan la vocación manifiesta del CCS en este ámbito formativo.

Ciertamente, hay mucha información acumulada a lo largo de los años cuyo análisis pormenorizado sería excesivamente tedioso si se pretendiese un enfoque demasiado amplio. No obstante, existe cierta información de menor escala que puede ser de gran trascendencia para cuestiones concretas. En esta línea de discusión, merece la pena potenciar las herramientas de difusión de que dispone el Programa CCS (sitio *web*, publicación de monográficos, etc.).

El presente trabajo ha servido también para poner sobre la mesa las limitaciones del Programa CCS y, en consecuencia, la adopción de medidas correctoras y de mejora basadas en datos objetivos. Entre estas propuestas de mejora de cara al futuro, se plantean las siguientes:

- Realizar los AR y los ICR según el nivel de laboratorio, ya que los medios de que dispone cada tipo de centro no son los mismos, por lo que un buen resultado para un participante puede resultar insuficiente para otro. El mayor problema que plantea esta opción es definir en qué grupo se situaría cada laboratorio participante.

- Aumentar el número total de controles, tanto en número dentro de la misma área, como creando nuevas áreas de control, como por ejemplo: detección genotípica de mecanismos de resistencia bacteriana (MARSA, BLEE, carbapenemasas, etc.) y control específico de Carga Viral de CMV. Controles ya disponibles en otros programas de calidad externa internacionales, como los del QCMD (*Quality Control for Molecular Diagnosis*), sobre los que hay publicados resultados en revistas científicas³⁸⁻⁴⁰.
- Continuar con la formación continuada: repitiendo el envío de muestras con la misma característica fenotípica, y continuando con la publicación de los informes anuales (resumen de todos los AR del mismo año), junto con las revisiones temáticas realizadas por especialistas expertos en cada tema, a través de la revista EIMC (Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).

DISCUSIÓN

7 CONCLUSIONES

A continuación se exponen las conclusiones a las que se ha llegado mediante la presente tesis doctoral:

1ª) Los índices de participación, de acierto y de empleo de laboratorio externo se correlacionan con la dificultad y complejidad de las determinaciones solicitadas.

2ª) La información clínica proporcionada por el Programa CCS, los conocimientos del microbiólogo y la capacitación técnica influyen en la calidad microbiológica de los resultados.

3ª) El análisis de los resultados permite conocer la adecuación de los métodos diagnósticos usados mediante la comparación con el valor de referencia asignado.

4ª) El empleo de las diferentes metodologías varía a lo largo del tiempo en relación a los avances tecnológicos, como se demuestra con el uso reciente de las técnicas moleculares y la espectrometría de masas.

5ª) El reenvío de idéntico material de control y la publicación de los análisis de resultados son factores que, junto con otros, permiten la mejora diagnóstica y la formación continuada del microbiólogo.

6ª) El apoyo institucional a partir de acuerdos con diferentes organizaciones sanitarias mejora la calidad de los resultados microbiológicos entre los centros implicados.

7ª) La puntuación y categorización de resultados son herramientas útiles en el control externo de la calidad en Microbiología.

8ª) El Programa de Control de Calidad Externo SEIMC (CCS) es un elemento crucial en la evaluación de la competencia técnica de los laboratorios de Microbiología.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Guna R, Orta N, Gimeno C, Pérez JL. Microbiología Clínica: ¿qué es y para qué sirve el control externo de calidad? *Rev Med* 2005; 53: 78-81.
2. Ausina V. El microbiólogo clínico del futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21 (Supl.2): 7-8.
3. Gómez-Garcés JL. La microbiología clínica y el paciente ambulatorio. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21 (Supl.2): 28-31.
4. Rodríguez JC y Cercenado E. Cómo ven la especialidad nuevas generaciones de microbiólogos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28 (Supl.3):45-50.
5. Gimeno C. Sistemas de gestión de la calidad en los laboratorios clínicos: certificación y acreditación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21 (Supl.2): 17-23.
6. www.seimc.org/controldecalidadseimc/. Último acceso 15 de septiembre de 2015.
7. Rautemaa-Richardson R, Van der Reijden W, Dahlen G, Smith AJ, *et al.* Quality control for diagnostic oral microbiology laboratories in European countries. *J Oral Microbiol* 2011; 10.3402/jom.v3i0.8395.
8. Poonsamy B, Dini L, Freaun J. Performance of Clinical Laboratories in South African Parasitology Proficiency Testing Surveys between 2004 and 2010. *J Clin Microbiol* 2012; 50:3356-3358.
9. Muyldermans G, Debaisieux, Franssen K, Marissens D, Miller K, *et al.* Blinded, multicenter quality control study for the quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma by the Belgian AIDS reference laboratories. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6 (4): 213-217.
10. Niesters HGM. QCMD 2005 hepatitis C virus (HCV RNA05) proficiency programme. Final report. Glasgow: Quality Control for Molecular Diagnostics, 2005; accesible en www.qcmd.org.
11. Gentili G, Cristiano K, Pisani G, Bisso GM, Miceli M, Wirz M, *et al.* Collaborative study for the calibration of a new Italian HCV RNA reference preparation against the international standard. *Ann Ist Super Sanita.* 2003; 39:183-7.
12. Bevington P.R, Robinson D.K. Data reduction and error analysis for the physical sciences (3ª ed). Boston: McGraw-Hill, 2003.

13. Niesters HGM. QCMD 2005 human immunodeficiency virus type 1 (HIVRNA05) proficiency programme. Final report. Glasgow: Quality Control for Molecular Diagnostics, 2005; accesible en www.qcmd.org.
14. Lloret A, Segarra C, Bosque M. *Microsporium canis*: características y diagnóstico. Boletín de Control de Calidad SEIMC. Disponible en www.seimc.org/controldecadidadseimc/index.
15. Reilly A, Salkin I, McGinnis M, Grmadzki S, et al. Evaluation of Mycology Laboratory Proficiency Testing. J Clin Microbiol 1999; 37:2297-2305.
16. García I, Royo G. Las relaciones con otras especialidades: la visión de los microbiólogos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28 (Supl 3):31-38.
17. Cantón E, García J, Guinea JV, Martín E, Pemán J. Métodos microbiológicos para el diagnóstico, manejo y estudio de la infección fúngica invasiva. Año 2012. Disponible en www.seimc.org.
18. Aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínico-terapéuticas. Salavert M, Jarque I, Pemán J. Boletín de Control de Calidad SEIMC. Disponible en www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micología.
19. Cuenca M, Alastruey A, Gómez A, Monzón A. Estudios de sensibilidad en lavaduras: actualización y novedades. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31(Supl 1):53-58.
20. Ruíz Gopegui E, Guna R, Orta N, Ovies M, Poveda M, Gimeno C, Pérez JL. Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2009. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29 (Supl 3):1-7.
21. Castro C y Martín E. Diagnóstico de la infección fúngica por levaduras del género Candida: *Candida dubliniensis*. Boletín de Control de Calidad SEIMC, 2004. Disponible en www.seimc.org.
22. Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana Circular 3/2007/8/1 de la Conselleria de Sanitat. Regulación del control de las infecciones congénitas y perinatales en la Comunidad Valenciana. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es>.
23. Evaluación del grado de aplicación de la recomendación de cribado de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas. Ramos JM, Milla A, Rodríguez JC, Gutiérrez F. Rev Clin Esp 2012; 212 (7):366-8.
24. García A, Subbarao S, Zhang G, Parsons L, Nkengasong J, et al. Impact of

- Proficiency Testing Program for laboratorios conducting early diagnosis of HIV-1 infection in infants in low- to middle income countries. *J Clin Microbiol* 2014; 52 (3):773-780.
25. Orta N, Guna MR, Latorre JC, Pérez JL, Gimeno C. Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de Carga Viral del VIH-1 y del VHC, año 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25 (Supl 3):8-13.
 26. Orta N, Guna MR, Latorre JC, Ovies MR, Pérez JL, Gimeno C. Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de Carga Viral del VIH-1 y del VHC. Año 2007. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (Supl 13):8-13.
 27. Orta N, Guna MR, Latorre JC, Ovies MR, Pérez JL, Gimeno C. Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de Carga Viral del VIH-1 y del VHC. Año 2008. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (Supl 1):7-11.
 28. Orta N, Guna MR, Latorre JC, Ovies MR, Poveda M, Ruiz de Gopegui E y Gimeno C. Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de Carga Viral del VIH-1, del VHC y del VHB. Año 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31 (Supl 1):8-13.
 29. Guna MR, Orta N, Latorre JC, Ovies MR, Poveda M, Ruiz de Gopegui E y Gimeno C. Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de Carga Viral del VIH-1, del VHC y del VHB. Año 2012. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (Supl 1):9-14.
 30. Orta N, Guna MR, Latorre JC, Medina R, Ovies MR, *et al.* Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de Carga Viral del VIH-1, del VHC y del VHB. Año 2013. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33 (Supl 2):9-14.
 31. Navarro D, García A, Orta N. Diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis B: reactividad aislada del antígeno de superficie. *Boletín de Control de Calidad SEIMC* 2002; 14 (Supl.1):23-26. Disponible en www.seimc.org/controldecadidadseimc/index.
 32. Meerhoff TJ, MacKay WG, Meijer A, Paget WJ, Niesters HG, Kimpen JL, Schellevis F. The impact of laboratory characteristics on molecular detection of respiratory syncytial virus in a European multicentre quality control study. *Clin Microbiol Infect* 2008 Dec; 14(12):1173-6.

33. Templeton KE, Forde CB, Loon AM, Claas EC, Niesters HG, Wallace P, Carman WF. A multi-centre pilot proficiency programme to assess the quality of molecular detection of respiratory viruses. *J Clin Virol* 2006 Jan;35(1):51-8.
34. Antón A, Pumarola T. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias en el paciente adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (Supl 1):51-56.
35. Tenover F, Mohamed MJ, Stelling J, O'Brien T y Williams R. Ability of laboratorios to detect emergiing antimicrobial resistance: proficiency testing quality control results from de world health organization's external quality assurance system for antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 2001; 39:241-250.
36. Rivera A, Larrosa N, Mirelis B, Navarro F. Importancia de los controles de Calidad para la detección de la resistencia a antibióticos betalactámicos en enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 29 (Supl.5): 76-81.
37. López P, Chinchilla A, Andreu M, Pelaz C, Sastre J. El laboratorio de microbiología clínica en el brote de *Legionella* spp en la comarca de Alcoy: rentabilidad de las diferentes técnicas diagnósticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:435-8.
38. <http://www.qcmd.org/index.php?pageld=34&pageVersion=ES>. Último acceso 10 de octubre de 2015.
39. Barbi M, MacKay WG, Binda S, van Loon AM. External quality assessment of cytomegalovirus DNA detection on dried blood spots. *BMC Microbiol* 2008 Jan 8;8:2.
40. van Belkum A, Niesters HG, MacKay WG, van Leeuwen WB. Quality control of direct molecular diagnostics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2007 Aug; 45(8):2698-700.

**9 ANEXO I: Publicaciones del Programa de Control de Calidad
SEIMC**

Microbiología clínica: ¿qué es y para qué sirve el control externo de la calidad?

R. Guna

Programa de Control de Calidad
SEIMC

N. Orta

Programa de Control de Calidad
SEIMC

C. Gimeno

Programa de Control de Calidad
SEIMC. Servicio de Microbiología del
Hospital Clínico de Valencia

J. L. Pérez

Programa de Control de Calidad
SEIMC. Servicio de Microbiología,
Hospital Son Dureta de Palma de
Mallorca

La microbiología clínica es una disciplina aplicada que se encarga del estudio de todos aquellos microorganismos que son capaces de producir enfermedades en el hombre. El mecanismo de estas enfermedades es una relación patógena, de dos seres vivos, en la que el hombre es afectado por el agente infeccioso. Así, el comportamiento patógeno de estos microorganismos es el objeto de la Microbiología y Parasitología, ya que supone un daño para el hospedador humano. Es además objeto de esta especialidad el estudio de la sensibilidad y resistencia de estos microorganismos frente a los fármacos que se han desarrollado para combatirlos, lo que permite recomendar su uso terapéutico y/o profiláctico.

En los últimos años, la especialidad de Microbiología y Parasitología ha experimentado un extraordinario desarrollo científico y tecnológico, en el que han tenido un papel fundamental el descubrimiento de nuevos patógenos, así como las nuevas implicaciones patogénicas de agentes infecciosos ya conocidos, la importancia creciente de las infecciones

nosocomiales, la aparición de nuevos mecanismos de resistencia antibiótica y el enorme empuje que ha supuesto el desarrollo de las técnicas de Biología Molecular.

Todo ello, junto con la necesidad de conocer y manejar mejor aquellas enfermedades infecciosas que afectan a los distintos colectivos de nuestra sociedad, hace imprescindible la presencia en los hospitales de los servicios de Microbiología, así como la acreditación de los profesionales dedicados al diagnóstico de las infecciones.

PAPEL DEL MICROBIÓLOGO CLÍNICO

Dado que la Microbiología Clínica es una ciencia interpretativa y permite un grado de automatización limitado, la labor del microbiólogo clínico no sólo consiste en el diagnóstico en el laboratorio, sino que además debe asesorar a los especialistas de otras disciplinas (tratamiento y prevención de las enfermedades infecciosas). Para ello, deben poseer los conocimientos científicos necesarios que nos conduzcan al diagnóstico etiológico de las infecciones, valorando el significado

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volumen 26, Extraordinario 9, Julio 2008

Utilidad de la biología molecular en el diagnóstico microbiológico

Editores invitados:

C. Gimeno Cardona y G. Cilla Eguiluz

Sumario

- 1 Introducción
C. Gimeno Cardona y G. Cilla Eguiluz
- 2 Control de calidad en microbiología molecular
N. Orta Mira, M.R. Guna Serrano, C. Gimeno Cardona y J.L. Pérez
- 8 Infecciones agudas del sistema nervioso central (meningitis y encefalitis) virales y bacterianas de origen autóctono
M. Pérez-Ruiz, D. Vicente y J.M. Navarro-Marí
- 15 Aplicación de los métodos moleculares al diagnóstico y el estudio epidemiológico de las infecciones respiratorias causadas por virus
F. Pozo, I. Casas, G. Ruiz, A. Falcón y P. Pérez-Breña
- 26 Biología molecular en el diagnóstico de la infección respiratoria aguda de origen bacteriano
J.M. Marimón, G. Cilla y E. Pérez-Trallero
- 33 Utilidad de la biología molecular en el diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias
J. Domínguez, S. Blanco, A. Lacoma, N. García-Sierra, C. Prat y V. Ausina
- 42 Utilidad de las técnicas de biología molecular en el diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales
L. Otero Guerra, J.A. Lepe Jiménez, M.A. Blanco Galán, J. Aznar Martín y F. Vázquez Valdés
- 50 El diagnóstico molecular en las infecciones parasitarias y fúngicas
R. Borrás Salvador, M. Cuenca-Estrella, M.V. Domínguez Márquez e I. Gadea Gironés
- 58 Infecciones en el paciente inmunodeprimido
M.A. Marcos, M.J. Álvarez-Martínez, J. Niubó y T. Pumarola
- 66 Utilidad de la biología molecular en el diagnóstico microbiológico de las hepatitis virales
J.M. Echevarría y A. Avellón
- 75 Detección automática de bacterias y hongos en sangre
J.M. Molina, J. Córdoba, P. Ramírez y M. Gobernado
- 81 Pruebas moleculares en el diagnóstico de la gastroenteritis aguda causada por virus
M. Montes y M. Iturriza-Gómara

Este suplemento ha sido patrocinado por Roche Diagnostics.

Esta publicación refleja conclusiones, hallazgos y comentarios propios de los autores y se mencionan estudios clínicos que podrían contener indicaciones/posologías/formas de administración de productos no autorizadas actualmente en España. Se recuerda que cualquier fármaco mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica vigente en España.

Control de calidad en microbiología molecular

Nieves Orta Mira^{a,b}, María del Remedio Guna Serrano^{a,c}, Concepción Gimeno Cardona^{a,c} y José L. Pérez^{a,d}

^aPrograma de Control de Calidad Externo. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid. España.

^bUnidad de Microbiología. Hospital Francesc de Borja de Gandía. Valencia. España.

^cServicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

^dServicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. Illes Balears. España.

El aseguramiento de la calidad es un término que se refiere a las actividades de control sobre los procedimientos de trabajo en un laboratorio de microbiología clínica, y que incluye una valoración de la calidad tanto externa como interna. La aplicación de los procedimientos de control de calidad en los ensayos de microbiología molecular es fundamental para aumentar la fiabilidad y la validez de los resultados y asegurar un tratamiento adecuado del paciente. El control externo de la calidad se usa para la intercomparación entre los laboratorios; permite detectar errores aleatorios o sistemáticos; evidenciar si los reactivos o equipos diagnósticos comercializados son o no adecuados, y sirve, además, para la formación continuada del personal. El Programa de Control Externo de la Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica incluye controles de microbiología molecular, así como áreas específicas de control de carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C, determinaciones moleculares de gran importancia por su valor pronóstico y como guía en el tratamiento. El control interno de la calidad permite detectar errores sistemáticos y aleatorios mediante la inclusión de muestras de control en los ensayos realizados en el laboratorio, el seguimiento de los equipos y la revisión del proceso analítico. Es muy importante someter cualquier técnica de microbiología molecular a una evaluación exhaustiva, antes de introducirla de forma habitual en el laboratorio.

Palabras clave: Control de calidad externo. Control de calidad interno. Microbiología molecular.

Quality control in molecular microbiology

The term quality assurance (QA) refers to the quality control activities related to analytical procedures performed in the clinical microbiology laboratory. QA

should include both external and internal quality assessment. Application of quality control tools in molecular microbiology assays is crucial to ensure the accuracy of results and appropriate patient management. External quality control is used for laboratory intercomparisons, detection of random and systematic errors, evaluation of the suitability of some reagents or commercial diagnostic kits, and continuing education. The External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology includes quality control procedures for molecular microbiology, as well as specific programs for quantitative determination of the viral load of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis C virus (HCV), two highly important molecular markers in clinical settings due to their prognostic value and utility as a treatment guide. Internal quality control allows random and systematic errors to be detected through the inclusion of quality control samples in the assays performed in the laboratory, equipment monitoring, and audit. Evaluation of all molecular microbiology assays before their inclusion in the daily routine work of the laboratory is of utmost importance.

Key words: External quality control. Internal quality control. Molecular microbiology.

Introducción

En la Guía G-ENAC-04 (2002)¹ se define el control de la calidad como las técnicas operacionales que se usan para cumplir los requisitos de la calidad. Estos requisitos de calidad puede describirlos el propio usuario o, de forma más adecuada, estar previamente establecidos por la experiencia y la práctica en un tema determinado, por la bibliografía científica e, incluso, definidos por las sociedades científicas².

Se diferencian 2 tipos de actividades de control^{2,3}: a) el control interno, y b) el control externo de la calidad. El primero tiene como función detectar errores aleatorios o sistemáticos, a partir de la inclusión de muestras de resultado conocido en todos los ensayos realizados en el laboratorio, así como permitir o no la aprobación técnica de los resultados del ensayo controlado, seguimiento de los equipos y revisión. La revisión supone un análisis detallado de cada uno de los pasos que sigue una muestra clí-

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez.
Servicio de Microbiología. Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. Illes Balears. España.
Correo electrónico: jlperez@hsd.es

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volumen 24, Extraordinario 1, Octubre 2006

Programa de Control Externo de Calidad SEIMC. Año 2005

Editores:

J.L. Pérez y C. Gimeno Cardona

Editoras asociadas:

N. Orta Mira y M.R. Guna Serrano

Sumario

- | | |
|---|--|
| <p>1 Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Análisis de resultados. Año 2005
<i>N. Orta Mira, M.R. Guna Serrano, J.L. Pérez y C. Gimeno Cardona</i></p> <p>8 <i>Proteus penneri</i>
<i>R. Cantón, M.P. Sánchez-Moreno y M.I. Morosini Reilly</i></p> <p>14 Situación actual de la epidemiología de la enfermedad meningocócica
<i>J.A. Vázquez Moreno</i></p> <p>19 Diagnóstico serológico de las infecciones por <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>L. Matas Andreu, S. Molinos Abós, G. Fernández Rivas, V. González Soler y V. Ausina Ruiz</i></p> | <p>24 Infección por <i>Erythrovirus B19</i>
<i>A.M. García Tapia, M.C. Lozano Domínguez y C. Fernández Gutiérrez del Álamo</i></p> <p>30 Implicaciones diagnósticas, clínicas y terapéuticas de las hepatitis virales en el paciente infectado por el VIH
<i>C. Toro Rueda, B. Ramos Blázquez y V. Soriano Vázquez</i></p> <p>36 Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clinicoterapéuticas
<i>M. Salavert Lletí, I. Jarque Ramos y J. Pemán García</i></p> <p>46 Queratitis por <i>Acanthamoeba</i>
<i>J. Pérez-Irezábal, I. Martínez, P. Isasa y J. Barrón</i></p> <p>53 Nuevos métodos de identificación de micobacterias
<i>F. Alcaide Fernández de Vega</i></p> |
|---|--|

Con el patrocinio de:



Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Análisis de resultados. Año 2005

Nieves Orta Mira^a, M. del Remedio Guna Serrano^a, José L. Pérez^{ab} y Concepción Gimeno Cardona^{ac}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC. ^bServicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

^cServicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario y Facultad de Medicina. Valencia. España.

La calidad de los procesos realizados por los laboratorios de microbiología clínica debe asegurarse mediante actividades de control. El Control Externo de la Calidad permite la intercomparación entre los laboratorios y la detección de errores, así como la falta de adecuación de los reactivos o equipos diagnósticos comercializados; además, sirve para la formación continuada del personal. El Programa de Control Externo de la Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) comenzó a funcionar hace 15 años y se basa en el envío de una muestra problema junto con un caso clinicomicrobiológico compatible a los distintos centros participantes. Los controles enviados incluyen las áreas de serología, bacteriología (trimestral y mensual), virología, parasitología, micología, microbiología molecular y micobacterias. A cada uno de los participantes, tras la recepción de las respuestas, se le envía un certificado de calidad y, con los datos aportados por todos ellos, se realiza un análisis general de resultados, así como artículos de revisión sobre el tema de cada control, que sirven como herramienta de formación continuada en microbiología clínica. Presentamos un resumen de los análisis generales de los distintos controles realizados durante el año 2005.

Palabras clave: Control externo de calidad. Microbiología clínica. Análisis general de resultados.

Quality assessment program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Analysis of results. 2005

Quality assurance of the analytical processes performed at the clinical microbiology laboratory is mandatory and should be carried out by using external and internal quality control activities. External quality assessment programs allow intercomparison within laboratories, detection of errors, and evaluation of the suitability of some reagents or diagnostic kits for the purpose for which they were designed; these activities are also useful for continuous

education. The program launched 15 years ago by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology is based on sending typified materials along with a clinical and microbiological case related to these control materials. The spectrum of the samples is broad, including bacteriology (monthly and three-monthly), serology, mycology, parasitology, mycobacteria, virology, and molecular microbiology. After receiving the results from the participants, the program organization delivers an individual certificate comparing the results with those of a reference laboratory. Additionally, a report is generated by analyzing all the results sent by the participants; laboratories are also sent review articles on the subject of each assessment as a tool for continuous education in clinical microbiology. In this article, the most relevant conclusions and lessons from the 2005 assessments are presented.

Key words: External quality control. Clinical microbiology. General results analysis.

Introducción

La necesidad de diagnosticar y tratar adecuadamente las enfermedades infecciosas ha hecho imprescindible la presencia en los hospitales de los servicios de microbiología. Cada vez es más ineludible la necesidad de acreditar su competencia, lo que lleva consigo la validación y el control de todos los procesos diagnósticos allí desarrollados (preanalíticos, analíticos y postanalíticos), así como la cualificación del personal que forma parte de dichos servicios.

Una de las herramientas con que se cuenta en el laboratorio de microbiología para llevar a cabo estos objetivos es mediante el control de calidad interno y externo¹. El primero va destinado fundamentalmente a la detección de errores aleatorios o sistemáticos, basándose en la inclusión de muestras de resultado conocido en los ensayos realizados en el laboratorio. En el control de calidad externo las muestras o productos a caracterizar, medir o comparar proceden de otros centros o programas, y se usan para ejercicios de intercomparación entre los laboratorios, lo que permite detectar esencialmente errores aleatorios o evidenciar que determinados reactivos o equipos diagnósticos no son adecuados para el fin para el que han sido comercializados. Además, los programas de control externo brindan una excelente oportunidad para actividades de formación continuada del personal que faciliten establecer

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez.
Servicio de Microbiología. Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: jlperez@hds.es

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volumen 25, Extraordinario 3, Octubre 2007

Programa de Control Externo de Calidad SEIMC, año 2006

Editores:

J.L. Pérez y C. Gimeno Cardona

Editoras asociadas:

N. Orta Mira y M.R. Guna Serrano

Sumario

- 1 Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC, año 2006
M.R. Guna Serrano, N. Orta Mira, C. Gimeno Cardona y J.L. Pérez
- 8 Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de Carga Viral del VIH-1 y del VHC, año 2006
N. Orta Mira, M.R. Guna Serrano, J.C. Latorre Martínez, J.L. Pérez y C. Gimeno Cardona
- 14 Género *Streptococcus*: una revisión práctica para el laboratorio de microbiología
M. Montes y J.M. García-Arenzana
- 21 Anomalías y patrones serológicos infrecuentes de los marcadores diagnósticos del virus de la hepatitis B
I. García Bermejo
- 29 Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas importada
M. Flores-Chávez, I. de Fuentes, T. Gárate y C. Cañavate
- 38 *Estrongiloidiasis*: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica: la comarca de La Safor (Valencia)
R. Igual Adell y V. Domínguez Márquez
- 45 Diagnóstico de laboratorio de las micosis invasoras por hongos filamentosos en pacientes inmunodeprimidos
M.C. Rubio, A. Rezusta, J. Gil, R. Benito y M.J. Reville
- 52 Recomendaciones sobre bioseguridad en el laboratorio de micobacterias y revisión de la normativa
L. López-Cerero, J. Esteban-Moreno y J. González-Martín
- 60 Virus respiratorios: viejos y nuevos virus. Revisión de métodos diagnósticos
J.M. Navarro-Marí y M. Pérez-Ruiz
- 66 Métodos moleculares para la determinación del genotipo del virus de la hepatitis C
D. Navarro Ortega, M. Jiménez Mayordomo y M.D. Martínez Aparicio

Con el patrocinio de:

SIEMENS

**FRANCISCO
SORIA
MELGUIZO, S.A.**

inverness medical
professional diagnostics

Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC, año 2006

M. del Remedio Guna Serrano^a, Nieves Orta Mira^a, Concepción Gimeno Cardona^{a,b} y José L. Pérez^{a,c}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC.

^bServicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Valencia. España.

^cServicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

El Programa de Control Externo de la Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) incluye las áreas de serología, bacteriología (trimestral y mensual), virología, parasitología, micología, microbiología molecular, micobacterias y, desde el año 2006, el control de carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de la hepatitis C (VHC). En este manuscrito se presenta un análisis del conjunto de los resultados remitidos por los participantes en los distintos controles de 2006. Los resultados obtenidos confirman la buena capacitación general de los laboratorios españoles de microbiología clínica mostrada en años anteriores. Aun así, como en cualquier programa de control externo, se demuestra que es posible obtener un resultado erróneo, incluso en determinaciones de la mayor trascendencia y en cualquier laboratorio. En algunas áreas o controles se detectan desviaciones puntuales que invitan a la reflexión crítica. Una vez más, se resalta la importancia de complementar el control interno que cada laboratorio lleva a cabo con estudios de intercomparación externos, como los que ofrece el Programa SEIMC.

Palabras clave: Laboratorio. Control externo de calidad. Microbiología clínica.

Analysis of the results of the External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 2006

The External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) includes the areas of serology, bacteriology (tri-monthly and monthly), virology, parasitology, mycology, molecular microbiology, and mycobacterial bacteriology. In 2006, new procedures for the quantitative determination of the viral load of HIV-1 and hepatitis C virus were launched. In this article, the most important conclusions

and lessons learned from the program in 2006 are presented. As a whole, the results obtained confirm the excellent skill and good technical standards of the participants found in previous years. Nevertheless, as in any external quality control program, this analysis shows that erroneous results can occur in any laboratory, even in critical determinations. A few deviations were observed in some procedures and areas, calling for critical reflection. Once again, the need to combine routine internal quality control with external quality control, such as the SEIMC program, is highlighted.

Key words: Laboratories. External quality control. Clinical microbiology.

Introducción

La disponibilidad de laboratorios de microbiología técnicamente competentes es una necesidad ineludible para una adecuada atención de los pacientes que sufren una enfermedad infecciosa. Por otra parte, esa competencia técnica no puede alcanzarse sino con la adopción de medidas de control de calidad interno y externo por parte de los laboratorios, que abarquen todas las fases del proceso analítico, entre otros factores¹. Gracias a ellos, es posible la detección de errores sistemáticos o aleatorios, con la consiguiente posibilidad de introducir medidas correctoras^{2,3}. Uno y otro tienen un perfil de utilidad complementario y, en su conjunto, resultan indispensables en el laboratorio de microbiología clínica. Los programas de control externo, al disponer de información procedente de muchos laboratorios, permiten asimismo obtener beneficios adicionales que se deducen del análisis conjunto de todos ellos, como la detección de errores o inconsistencias atribuibles a determinadas metodologías o sistemas, comerciales o no, que sean el punto de partida de investigaciones más profundas y concluyentes².

Desde hace más de 16 años, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) posee un programa de control externo propio que ha ido evolucionando a lo largo de los años, con el fin de proporcionar a sus asociados una herramienta útil para el ejercicio de intercomparaciones y la mejora continua de la calidad de los resultados que ofrecen los laboratorios donde aquéllos desarrollan su labor. Las áreas de conocimiento que abarcaba el Programa hasta 2005 incluían la bacte-

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez.
Servicio de Microbiología. Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: jlperez@hsd.es

Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de Carga Viral del VIH-1 y del VHC, año 2006

Nieves Orta Mira^a, María del Remedio Guna Serrano^a, José Carlos Latorre Martínez^b, José L. Pérez^{a,c} y Concepción Gimeno Cardona^{a,b}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC.

^bServicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario y Facultad de Medicina. Valencia. España.

^cServicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Fundamentos. La determinación de la carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y de la hepatitis C (VHC) es una de las principales labores del laboratorio de microbiología molecular, por su valor pronóstico y como guía en el tratamiento. Es crucial que el laboratorio disponga de herramientas para garantizar la fiabilidad de sus resultados. Se presenta el análisis del Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) de carga viral de ambos virus.

Métodos y resultados. En el control de VIH se remitieron 5 estándares, 1 de ellos (plasma humano seronegativo) no contenía el virus y los otros 4 consistían en diluciones de un plasma de un paciente víremico en un intervalo de concentraciones entre 2-5 log₁₀ copias/ml. La especificidad fue buena para todos los métodos comerciales, y sólo 1 resultado de 66 pudo considerarse como falso positivo. Una parte importante de los laboratorios obtuvo resultados fuera de límites (media ± 0,2 log₁₀ copias/ml), según el estándar y el método empleado, y en algunos casos llegó al 36,9%. Se detectaron errores atribuibles a la transcripción de los resultados analíticos. En el control de VHC se remitieron 2 estándares con diferente contenido del virus. La mayoría de los participantes (95,6%) obtuvo resultados dentro de los límites de la media ± 1,96 log₁₀ U/ml, aunque la variabilidad interlaboratorio superó las 1,1 unidades logarítmicas para ambos estándares.

Conclusiones. Estos resultados refuerzan la utilidad de los controles externos para asegurar la calidad de los resultados analíticos, incluida la fase postanalítica. Debido a la notable variabilidad interlaboratorio, es aconsejable utilizar un mismo método y el mismo laboratorio en el seguimiento de los pacientes.

Palabras clave: Virus de la hepatitis C. Virus de la inmunodeficiencia humana. Carga viral. Control de calidad externo.

Analysis of the results of the HIV-1 and HCV Viral Load External Quality Control Program, 2006

Background. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis C virus (HCV) viral load determinations are among the most important tasks in the molecular microbiology laboratory, due to their importance in patient follow-up. It is crucial that laboratories have quality control tools to ensure the accuracy of their results. In this article, analysis of the results obtained from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) External Quality Control Program for HIV and HCV viral loads are presented and discussed.

Methods and results. In the HIV program, five standards were sent. Four contained different dilutions of plasma drained from a viremic patient, in a range of 2-5 log₁₀ copies/mL; the remaining standard was composed of seronegative human plasma. Specificity was good for all the methods used by the participants, and only one out of 66 results was considered to be a false positive result. A substantial proportion of the laboratories (up to 36.9%) obtained viral load values outside the accepted limits (mean ± 0.2 log₁₀ copies/mL), depending on the standard and on the method used for quantification. A few errors were detected during transcription of the analytical result. The HCV program consisted of two standards with distinct viral load contents. Most of the participants (95.6%) obtained results within the range of the accepted limits (mean ± 1.96 DE log₁₀ UI/mL), although the interlaboratory variability was higher than 1.1 log units for both standards.

Conclusions. The present data reinforce the utility of proficiency programs to ensure the quality of the analytical results obtained by a particular laboratory, as well as the importance of the post-analytical phase in overall quality. Due to marked interlaboratory variability, it is advisable to use the same method and the same laboratory for virological patient follow-up.

Key words: Hepatitis C virus. Human immunodeficiency virus. Viral load. External quality control.

Correspondencia: Dra. C. Gimeno Cardona.
Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: concepcion.gimeno@uv.es

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volumen 26, Extraordinario 13, Noviembre 2008

Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2007

Editores:

J.L. Pérez y C. Gimeno Cardona

Editoras asociadas:

N. Orta Mira y M.R. Guna Serrano

Sumario

- 1 Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2007
M.R. Guna Serrano, N. Orta Mira, M. Ovies, C. Gimeno Cardona y J.L. Pérez
- 8 Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC de carga viral del VIH-1 y del VHC. Año 2007
N. Orta Mira, M.R. Guna Serrano, J.C. Latorre Martínez, M.R. Ovies, J.L. Pérez y C. Gimeno Cardona
- 14 Diagnóstico de las faringitis estreptocócicas
L. Matas, M. Méndez, C. Rodrigo y V. Ausina
- 19 *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario
E. Cercenado y E. Ruiz de Gopegui
- 25 Panorama actual de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual
J.A. Lepe Jiménez, L. Otero Guerra, M.A. Blanco Galán, J. Aznar Martín y F. Vázquez Valdés
- 32 Infecciones relacionadas con las aguas de recreo
A. Doménech-Sánchez, F. Olea y C.I. Berrocal
- 38 Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por levaduras: papel de los nuevos antifúngicos
J. Pemán y B. Almirante
- 47 Pruebas moleculares en el diagnóstico micológico
J.L. Rodríguez-Tudela, I. Cuesta, A. Gómez-López, A. Alastruey-Izquierdo, L. Bernal-Martínez y M. Cuenca-Estrella
- 54 Tuberculosis multirresistente
F. Alcaide y M. Santín
- 61 Rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis aguda en la infancia
I. Wilhelmi de Cal, R.B. Mohedano del Pozo y A. Sánchez-Fauquier
- 66 Diagnóstico de las infecciones por subtipos no B del VIH-1 y por VIH-2
C. Toro, A. Amor y V. Soriano

Este suplemento ha sido patrocinado por Abbott Molecular, Inverness Medical, Roche Diagnóstica, Siemens Medical Solutions, y Soria Melguizo

Esta publicación refleja conclusiones, hallazgos y comentarios propios de los autores y se mencionan estudios clínicos que podrían contener indicaciones/posologías/formas de administración de productos no autorizadas actualmente en España. Se recuerda que cualquier fármaco mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica vigente en España.

Con el patrocinio de:



Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2007

María del Remedio Guna Serrano^{ab}, Nieves Orta Mira^{ac}, María Ovies^a, Concepción Gimeno Cardona^{ab} y José L. Pérez^{ad}

^aPrograma Externo de Control de Calidad SEIMC.

^bUnidad de Microbiología. Hospital General Universitario y Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

^cHospital Francisco de Borja. Gandía. Valencia. España.

^dServicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

El Programa Externo de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) incluye las áreas de serología, bacteriología, virología, parasitología, micología, microbiología molecular y micobacterias. En este manuscrito se presenta un análisis de los resultados remitidos por los participantes en los controles de 2007. Dichos resultados confirman la buena capacitación general de los laboratorios españoles de microbiología clínica de años anteriores. Aun así, se demuestra que es posible obtener un resultado erróneo, incluso en determinaciones de la mayor trascendencia y en cualquier laboratorio. En algunas áreas o controles se detectan desviaciones puntuales que invitan a la reflexión crítica. Una vez más, se resalta la importancia de complementar el control interno que cada laboratorio lleva a cabo con estudios de intercomparación externos, como los que ofrece el Programa SEIMC.

Palabras clave: Control de calidad. Microbiología clínica.

Analysis of the results of the SEIMC External Quality Control Program, 2007

The External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) includes controls for bacteriology, serology, mycology, parasitology, mycobacteria, virology and molecular microbiology. This article presents the most important conclusions and lessons drawn from the 2007 controls. As a whole, the results obtained in 2007 confirm the excellent skill and good technical standards found in previous years. However, erroneous results can be obtained in any laboratory and in clinically relevant determinations. A few deviations were observed in some controls, calling for critical reflection. Once again, the results of this program highlighted the need to

complement internal with external controls, such as those offered by the SEIMC program.

Key words: Quality control. Clinical microbiology.

Introducción

La competencia técnica de los laboratorios diagnósticos de microbiología clínica es una necesidad ineludible actual para una adecuada atención de los pacientes con una enfermedad infecciosa, que no puede alcanzarse si no es con la adopción de medidas de control de calidad interno y externo por parte de los laboratorios que abarquen todas las fases del proceso analítico, entre otros factores¹⁻⁴. Gracias a ello, es posible la detección de errores sistemáticos o aleatorios, con la consiguiente posibilidad de introducir medidas correctoras³⁻⁵. Uno y otro tienen un perfil de utilidad complementario y, en su conjunto, resultan indispensables en el laboratorio de microbiología clínica.

Los programas de intercomparación, al disponer de información procedente de muchos laboratorios, permiten, asimismo, obtener beneficios adicionales derivados del análisis conjunto, como la detección de errores o inconsistencias atribuibles a determinadas metodologías o sistemas, comerciales o no, que sean el punto de partida de investigaciones más profundas y concluyentes⁴, como se podrá observar a lo largo de este artículo. Además, la infraestructura creada por estos programas puede aprovecharse para instaurar actividades de formación continuada que ayuden en la introducción de medidas correctoras y, en última instancia, repercutan en la mejora continua de la calidad. Ésta ha sido una característica definitoria del Programa SEIMC⁶⁻⁸, coherente con lo indicado en la Norma UNE-EN ISO 15189⁹, que otorga a la formación una importancia capital. En el presente número extraordinario de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, junto con este análisis general de los resultados remitidos por los participantes, con sus principales conclusiones y enseñanzas, se presenta una serie de revisiones acerca de los distintos asuntos sobre los que versaban los controles remitidos a lo largo del año pasado. Quedan excluidas de este artículo las áreas de control de calidad de la carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 y de la hepatitis C (VHC), que son objeto de un documento aparte. Se puede obtener información más detallada en el sitio *web* del Programa de Control de Calidad SEIMC⁸.

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez.
Servicio de Microbiología. Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: jlperez@hds.es

Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC de carga viral del VIH-1 y del VHC. Año 2007

Nieves Orta Mira^{ab}, María del Remedio Guna Serrano^{ac}, José-Carlos Latorre Martínez^d, María Rosario Ovies^a, José L. Pérez^{ae} y Concepción Gimeno Cardona^{aef}

^aPrograma Externo de Control de Calidad SEIMC.

^bServicio de Microbiología. Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia. España.

^cServicio de Microbiología. Hospital General Universitario. Valencia. España.

^dServicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

^eServicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

^fFacultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

FUNDAMENTOS. La determinación de la carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y de la hepatitis C (VHC) constituye una labor primordial del laboratorio de microbiología molecular, por su valor pronóstico y como guía en el tratamiento. Es crucial que el laboratorio disponga de herramientas para garantizar la fiabilidad de sus resultados. Se presentan el análisis del Programa de Control de Calidad SEIMC de carga viral de ambos virus remitido durante el año 2007.

MÉTODOS Y RESULTADOS. En el control de VIH se remitieron 5 estándares, de los que uno (plasma humano seronegativo) no contenía el virus, y los otros consistían en plasma de 3 pacientes virémicos distintos en un intervalo de concentraciones de 2-5 log₁₀ copias/ml; 2 de ellos eran idénticos, con el fin de analizar la repetitividad. La especificidad fue buena por todos los métodos comerciales, y sólo 2 de 75 resultados fueron falsos positivos. Una parte importante de los laboratorios obtuvo resultados fuera de límites (media ± 0,2 log₁₀ copias/ml), dependiendo del estándar y del método empleado, en promedio el 20%. Se detectaron errores atribuibles a la transcripción de los resultados analíticos. La repetitividad también fue aceptable, pero en torno al 15% de los laboratorios no superó esta evaluación. En el control de VHC se remitieron 2 estándares con diferente contenido del virus. La mayor parte de los participantes (94,6%) obtuvo resultados dentro de los límites de la media ± 1,96 DE log₁₀ UI/ml, y la variabilidad interlaboratorio fue inferior a 0,5 unidades logarítmicas para ambos estándares y con los distintos métodos.

CONCLUSIONES. Estos resultados refuerzan la utilidad de los controles externos para asegurar la calidad de los resultados analíticos, incluyendo la fase postanalítica. Debido a la notable variabilidad interlaboratorio, es

aconsejable utilizar un mismo método y el mismo laboratorio en el seguimiento de los pacientes.

Palabras clave: VHC. VIH-1. Carga viral. Control de calidad externo. Intercomparación.

Analysis of the results of the SEIMC External Quality Control Program for HIV-1 and HCV viral loads, 2007

BACKGROUND. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis C virus (HCV) viral load determinations are among the most important tasks performed in the molecular microbiology laboratory, due to their importance in patient follow-up. Quality control tools are crucial in these laboratories to ensure the accuracy of the results. This article presents the analysis of the results obtained in 2007 from the SEIMC External Quality Control Program for HIV-1 and HCV viral loads.

METHODS AND RESULTS. In the HIV-1 program, a total of five standards were sent. One standard consisted of seronegative human plasma, while the remaining four contained plasma from three different viremic patients, in a range of 2-5 log₁₀ copies/mL; to analyze repeatability, two of these standards were identical. The specificity was good for all the methods used by the participants, and only two out of 75 results were considered to be false positive results. A substantial proportion of the laboratories (20% on average) obtained values outside the accepted range (mean ± 0.2 log₁₀ copies/mL), depending on the standard and on the method used for quantification. A few errors were due to the transcription of the analytical result. Repeatability was also acceptable but approximately 15% of laboratories failed this evaluation. The HCV program consisted of two standards with different viral load contents. Most of the participants (94.6%) obtained results within the accepted range (mean ± 1.96 SD log₁₀ UI/mL), and interlaboratory variability was <0.5 log units for both standards and all techniques.

CONCLUSIONS. Data from this analysis reinforce the utility of proficiency programs to ensure the quality of the results obtained by a particular laboratory, as well as the

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: jlperez@hds.es

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volumen 28, Extraordinario 1, Enero 2010

Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2008

Editores invitados: José L. Pérez y Concepción Gimeno Cardona
Editoras asociadas: Nieves Orta Mira y María del Remedio Guna Serrano

Sumario

- 1 Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2008
M.R. Guna Serrano, N. Orta Mira, E. Ruiz de Gopegui, M.R. Ovies, C. Gimeno Cardona y J.L. Pérez
- 7 Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC de carga viral del VIH-1 y del VHC. Año 2008
N. Orta Mira, M.R. Guna Serrano, J.C. Latorre Martínez, M.R. Ovies, J.L. Pérez y C. Gimeno Cardona
- 2 Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*
C. Seral García, M. Pardos de la Gándara y F.J. Castillo García
- 9 Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas*
C. Juan Nicolau y A. Oliver
- 19 Infección por *Coxiella burnetii* (fiebre Q)
M.T. Fraile Fariñas y C. Muñoz Collado
- 33 Diagnóstico de las parasitosis intestinales mediante detección de coproantígenos
I. Fuentes Corripio, M.J. Gutiérrez Cisneros y T. Gárate Ormaechea
- 40 Aspectos microbiológicos de la criptococosis en la era post-TARGA
E. Martín Mazuelos y A.I. Aller García
- 46 Infecciones cutáneas y de partes blandas por micobacterias no tuberculosas
F. Alcaide y J. Esteban
- 51 Infecciones por norovirus
J.M. Ribes Fernández y J. Buesa Gómez
- 56 Diagnóstico de laboratorio de las meningitis linfocitarias
J.M. Navarro Marí, M. Pérez Ruiz y D. Vicente Anza
- 62 Evaluación crítica de los nuevos métodos comerciales para la determinación de la carga viral del VIH-1 y del VHC
A. Aguilera, J.M. González Alba, L. Martínez Lamas, M.L. Moldes Suárez y J.C. Galán

Este suplemento ha sido patrocinado por Abbott Molecular, Inverness Medical, Roche Diagnóstica, Siemens Medical Solutions y Soria Melguizo.

Esta publicación refleja conclusiones, hallazgos y comentarios propios de los autores y se mencionan estudios clínicos que podrían contener indicaciones/posologías/formas de administración de productos no autorizadas actualmente en España. Se recuerda que cualquier fármaco mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica vigente en España.

Con el patrocinio de:



SIEMENS





Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2008

María del Remedio Guna Serrano^{a,b}, Nieves Orta Mira^{a,c}, Enrique Ruiz de Gopegui^{a,d}, María Rosario Ovies^a, Concepción Gimeno Cardona^{a,b} y José L. Pérez^{a,d,*}

^aPrograma Externo de Control de Calidad de SEIMC

^bServicio de Microbiología, Hospital General Universitario y Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^cHospital Francisco de Borja, Gandía, Valencia, España

^dServicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Mallorca, España

RESUMEN

Palabras clave:
Control externo de calidad
Microbiología clínica

El Programa Externo de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) incluye las áreas de serología, bacteriología, virología, parasitología, micología y micobacterias, entre otras. En este manuscrito se presenta un análisis general de los resultados remitidos por los participantes en los distintos controles del año 2008. Los resultados obtenidos por los centros participantes confirman el buen nivel general de los laboratorios españoles de microbiología clínica de años anteriores. A pesar de ello, el programa demuestra que se producen resultados erróneos, incluso en determinaciones de la mayor trascendencia y en cualquier laboratorio. Una vez más, se resalta la importancia de complementar el control interno que cada laboratorio lleva a cabo con estudios de intercomparación externos, como los que ofrece el Programa SEIMC.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of the results of the SEIMC External Quality Control Program. Year 2008

ABSTRACT

Keywords:
External quality control
Clinical microbiology

The External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) include controls for bacteriology, serology, mycology, parasitology, mycobacteria and virology. This article present the most relevant conclusions and lessons from the 2008 controls. As a whole, the results obtained in 2008 confirm the excellent skill and good technical standards of the microbiology laboratories in Spain found in previous editions. However, a few deviations can be obtained in any laboratory, even in clinically relevant determinations. Once again, the results of this program highlighted the need to implement both internal and external controls in order to assure the maximal quality of the microbiological tests.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La competencia técnica de los laboratorios diagnósticos de microbiología clínica es necesaria para ofrecer a los pacientes una adecuada atención médica ante las enfermedades infecciosas. Una herramienta básica para lograr este objetivo es la adopción de medidas de control de calidad interno y externo por parte de los laboratorios. Dichas medidas han de abarcar todas las fases del proceso analítico.

Gracias a ello, es posible la detección precoz de errores, con la consiguiente posibilidad de introducir las medidas correctoras adecuadas¹⁻⁵.

Los programas de intercomparación permiten la obtención de beneficios adicionales derivados del análisis conjunto de datos aportados por los centros participantes, como la detección de errores o inconsistencias atribuibles a algunas metodologías o sistemas, comerciales o no, que sean el punto de partida de estudios más profundos y concluyentes^{4,6-8}. Además, estos programas pueden aprovecharse para instaurar actividades de formación continuada que ayuden en la introducción de medidas correctoras y, en última instancia, repercutan en la mejora continua de la calidad. Ésta es una

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jose.l.perez@ssib.es (J.L. Pérez).



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC de carga viral del VIH-1 y del VHC. Año 2008

Nieves Orta Mira ^{a,e}, María del Remedio Guna Serrano ^{a,c}, José Carlos Latorre Martínez ^d, María Rosario Ovies ^a, José L. Pérez ^{a,b,*} y Concepción Gimeno Cardona ^{a,c,f}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC

^bServicio de Microbiología, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, Mallorca, España

^cServicio de Microbiología, Hospital General Universitario, Valencia, España

^dServicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^eServicio de Microbiología, Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia, España

^fFacultad de Medicina, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

VHC
VIH-1
Carga viral
Control de calidad externo
Intercomparación

Fundamentos: Las determinaciones de la carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y de la hepatitis C (VHC) son marcadores fundamentales para el seguimiento y el control de los pacientes infectados por estos virus. Es crucial que los laboratorios de microbiología dispongan de herramientas que garanticen la fiabilidad de sus resultados. En el presente número se muestra el análisis del Programa de Control de Calidad SEIMC de carga viral de ambos virus, realizados durante el año 2008.

Métodos y resultados: En el control del VIH-1 se remitieron cinco estándares, de los que uno (plasma humano seronegativo) no contenía el virus, y los otros cuatro consistían en plasma de 3 pacientes víremicos distintos en un intervalo de concentraciones entre 2-5 log₁₀ copias/ml; dos de ellos eran idénticos, con el fin de analizar la repetitividad. La especificidad fue muy buena para todos los métodos comerciales, ya que no se detectaron resultados falsamente positivos. Una parte significativa de los laboratorios obtuvo resultados fuera de los límites aceptables (media ± 0,2 log₁₀ copias/ml), dependiendo del estándar y del método empleado, en promedio el 24%. La repetitividad fue muy buena, y más del 95% de los laboratorios obtuvieron resultados aceptables (D < 0,5 log₁₀ copias/ml). En el control del VHC se remitieron dos estándares con diferente contenido del virus. La mayor parte de los participantes (88,7%) obtuvo resultados dentro de los límites de la media ± 1,96 DE log₁₀ UI/ml, aunque este porcentaje fue considerablemente inferior al del año anterior (94,6%). Se detectaron errores postanalíticos de transcripción de los resultados para el VHC, aunque no para el VIH-1.

Conclusiones: Los resultados obtenidos refuerzan la utilidad de los controles externos para asegurar la calidad de los resultados analíticos, incluyendo la fase postanalítica. Debido a la variabilidad interlaboratorio, es aconsejable utilizar un mismo método y el mismo laboratorio en el seguimiento de los pacientes.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of the results of the SEIMC External Quality Control Program for HIV-1 and HCV viral loads. Year 2008

ABSTRACT

Keywords:

HCV
HIV-1
Viral load
External quality control
Proficiency

Background: Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis C virus (HCV) viral load determinations are among the most relevant markers for the follow up of patients infected with these viruses. External quality control tools are crucial to ensure the accuracy of results obtained by microbiology laboratories. This article summarized the results obtained from the 2008 SEIMC External Quality Control Program for HIV-1 and HCV viral loads.

Methods and results: In the HIV-1 program, a total of five standards were sent. One standard consisted in seronegative human plasma, while the remaining four contained plasma from 3 different viremic patients, in the range of 2-5 log₁₀ copies/mL; two of these standards were identical aiming to determine repeatability. The specificity was complete for all commercial methods, and no false positive results were reported by

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.l.perez@ssib.es (J.L. Pérez).

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

UBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volumen 29, Extraordinario 3, Marzo 2011

Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2009

Editores invitados: Concepción Gimeno Cardona, José L. Pérez,
Nieves Orta Mira y María del Remedio Guna Serrano

Sumario

- Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2009
E. Ruiz de Gopegui Bordes, M.R. Guna Serrano, N. Orta Mira, M. Ovies, M. Poveda, C. Gimeno Cardona y J.L. Pérez
- Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo SEIMC de carga viral del VIH-1 y del VHC. Año 2009
N. Orta Mira, M.R. Guna Serrano, J.C. Latorre Martínez, M.R. Ovies, M. Poveda, E. Ruiz de Gopegui, J.L. Pérez y C. Gimeno Cardona
- 4 Infección oculta por el virus de la hepatitis C
V. Carreño García, J. Bartolomé Nebreda, I. Castillo Aguilar y J.A. Quiroga Estévez
- 0 Amebas intestinales no patógenas: una visión clinicoanalítica
B. Gomila Sard, R. Toledo Navarro y J.G. Esteban Sanchis
- 9 Infecciones por *Kingella kingae* en la edad pediátrica
M.C. Otero Reigada, L. Fernández Silveira, S. Negre Policarpo, M.A. Pérez Tamarit, A. Ortí Martín y M. Santos Durántez
- 33 Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las dermatofitosis
A. Molina de Diego
- 40 Contribución del laboratorio de microbiología en la vigilancia y el control de brotes nosocomiales producidos por bacilos gramnegativos no fermentadores
F. Fernández-Cuenca, L.E. López-Cortés y J. Rodríguez-Baño
- 47 Determinación de la carga viral del VIH-1
J.M. González-Alba, M. Rodríguez-Domínguez y M.L. Mateos Lindemann
- 51 Enfermedades infecciosas zoonóticas
J.M. Eiros Bouza y J.A. Oteo Revuelta
- 55 Gastroenteritis invasivas, ¿algo nuevo?
M.A. Echeita Sarrionandia, S. Herrera León y C. Simón Baamonde

Este suplemento ha sido patrocinado por Abbott Molecular, Alere, Roche, Soria Melguizo y Siemens.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.





Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2009

Enrique Ruiz de Gopegui Bordes^{a,b}, M. del Remedio Guna Serrano^{a,c}, Nieves Orta Mira^{a,d,*}, María Ovies^a,
Marta Poveda^a, Concepción Gimeno Cardona^{a,c} y José L. Pérez^{a,b}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC

^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^cServicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario, Centro de Diagnóstico Biomédico y Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^dUnidad de Microbiología, Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia, España

Palabras clave:

Control externo de calidad
Microbiología clínica

RESUMEN

Se presenta el análisis anual de los resultados remitidos por los participantes en los controles del Programa de Control Externo de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), que incluye las áreas de serología, bacteriología, virología, parasitología, micología, microbiología molecular y micobacterias, durante el año 2009. Los resultados obtenidos por los centros participantes resaltan, una vez más, la adecuada capacitación general de los laboratorios españoles de microbiología clínica. A pesar de ello, se producen resultados erróneos en determinaciones de gran trascendencia y en cualquier laboratorio. Resaltamos la importancia de complementar el control interno que cada laboratorio lleva a cabo con estudios de intercomparación externos, como los que ofrece el Programa SEIMC.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Keywords:

External quality control
Clinical microbiology

Analysis of the results of the SEIMC External Quality Control Program. Year 2009

ABSTRACT

The External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) includes controls for bacteriology, serology, mycology, parasitology, mycobacteria, virology and molecular microbiology. In this article, the most important conclusions and lessons from the 2009 controls are presented. As a whole, the results obtained in 2009 confirm the excellent skill and good technical standards found in previous editions. However, erroneous results can be obtained in any laboratory and in clinically relevant determinations. The results of this program highlight the need to implement both internal and external controls in order to ensure maximal quality of microbiological tests.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La competencia técnica de los laboratorios de microbiología dedicados al diagnóstico clínico es necesaria para ofrecer una adecuada atención médica a los pacientes con patología infecciosa. Una herramienta fundamental para conseguir este objetivo es la adopción de medidas de control de calidad interno y externo por parte de los laboratorios. Éstas han de abarcar todas las fases del proceso analítico, y gracias a ellas se detectan errores sistemáticos o aleatorios, con la consiguiente posibilidad de introducir, si procede, las medidas correctoras adecuadas¹⁻⁶.

Los programas de intercomparación externa, al disponer de información procedente de muchos laboratorios, permiten la obtención de beneficios adicionales derivados del análisis conjunto, como la detección de errores o inconsistencias atribuibles a determinadas metodologías o sistemas, comerciales o no, que sean el punto de partida de investigaciones más profundas y concluyentes⁴, como se observa a lo largo de este artículo. Además, de estos programas pueden derivarse actividades de formación continuada que ayuden en la introducción de medidas correctoras y, en última instancia, repercutan en la mejora continua de la calidad. Ésta ha sido una característica definitoria del Programa SEIMC^{1,6-9} y es coherente con lo indicado en la Norma UNE-EN ISO 15189⁴, que otorga a la formación una importancia capital. En el presente número extraordinario de la revista EIMC, junto con este análisis general, que supone un resumen de todos los resultados proporcionados por los participantes a lo largo de

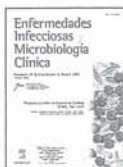
*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: niormi@gmail.com (N. Orta Mira).



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo SEIMC de carga viral del VIH-1 y del VHC. Año 2009

Nieves Orta Mira^{a,b,*}, María del Remedio Guna Serrano^{a,c}, José-Carlos Latorre Martínez^d,
María Rosario Ovies^a, Marta Poveda^a, Enrique Ruiz de Gopegui^{a,e}, José L. Pérez^{a,e}
y Concepción Gimeno Cardona^{a,c,f}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC

^bUnidad de Microbiología, Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia, España

^cServicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario, Centro de Diagnóstico Biomédico, Valencia, España

^dServicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^eServicio de Microbiología, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

^fFacultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

Palabras clave:

VHC
VIH-1
Carga viral
Control de calidad externo
Intercomparación

RESUMEN

Las determinaciones de la carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y de la hepatitis C (VHC) son marcadores fundamentales para el seguimiento y control de los pacientes infectados por estos virus. Los laboratorios de microbiología deben disponer de herramientas que garanticen la fiabilidad de sus resultados, entre ellas se encuentran los programas de intercomparación externos. En el presente número se muestra el análisis de resultados del Programa de Control de Calidad SEIMC de carga viral de ambos virus y del genotipado del VHC, realizados durante el año 2009.

En el control del VIH-1 se remitieron 5 estándares, de los que 1 (plasma humano seronegativo) no contenía el virus, y los otros 4 consistían en plasma de 3 pacientes víremicos distintos en un intervalo de concentraciones entre 2-5 log₁₀ copias/ml; 2 de ellos eran idénticos, con el fin de analizar la repetibilidad. Una parte significativa de los laboratorios obtuvo resultados fuera de los límites aceptables (media ± 0,2 log₁₀ copias/ml), dependiendo del estándar y del método empleado, en promedio el 21,5%. La repetibilidad fue muy buena, y más del 95% de los laboratorios obtuvieron resultados aceptables ($\Delta < 0,5$ log₁₀ copias/ml). Se detectaron errores postanalíticos de transcripción de los resultados en el control de carga viral VIH-1. En el control de VHC se remitieron 2 estándares con diferente contenido del virus. La mayor parte de los participantes (79,7%) obtuvo ambos resultados dentro de los límites de la media ± 1,96 DE log₁₀ UI/ml.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la utilidad de los controles externos para asegurar la calidad de los resultados analíticos, incluyendo la fase postanalítica. Debido a la variabilidad interlaboratorio, es aconsejable utilizar un mismo método y el mismo laboratorio en el seguimiento de los pacientes.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Keywords:

HCV
HIV-1
Viral load
External quality control
Proficiency

Analysis of the results of the HIV-1 and HCV viral load of the SEIMC External Quality Control Program. Year 2009

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis C virus (HCV) viral load determinations are among the most important markers in the follow-up of patients infected with these viruses. External quality control tools are crucial to ensure the accuracy of the results obtained by microbiology laboratories. This article summarizes the results obtained from the SEIMC's External Quality Control Program for HIV-1 and HCV viral loads in 2009.

In the HIV-1 program, a total of five standards were sent. One standard consisted of seronegative human plasma, while the remaining four contained plasma from three different viremic patients, in the range of 2-5 log₁₀ copies/mL; two of these standards were identical, aiming to determine repeatability. A significant proportion of the laboratories (21.5% on average) obtained values outside the accepted range (mean ± 0.2

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: niormi@gmail.com (N. Orta Mira).



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Implantación de la norma de calidad UNE-EN ISO/IEC 17043 en el Programa de Control de Calidad Externo SEIMC

Marta Poveda Gabaldón^{a,*}, María Rosario Ovies^a, Nieves Orta Mira^{a,b}, M. del Remedio Guna Serrano^{a,c,d}, Javier Ávila^a, Alicia Giménez^a y Concepción Gimeno Cardona^{a,c,d}

^aPrograma de Control de Calidad SEIMC

^bUnidad de Microbiología, Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia, España

^cServicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, España

^dDepartamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

Palabras clave:

Ejercicios de intercomparación
Ensayo de aptitud
Objeto de ensayo

RESUMEN

La norma UNE-EN-ISO 17043: 2010. Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para los ensayos de aptitud, es de aplicación a los centros que organizan ejercicios de intercomparación en todos los ámbitos. En el caso de los laboratorios de microbiología clínica, estos ejercicios deben cumplir unos requisitos técnicos y de gestión concretos para alcanzar una calidad máxima en la realización de los análisis microbiológicos y en la preparación de los objetos de ensayo (muestra, producto, conjunto de datos u otra información utilizada en un ensayo de aptitud); esto permitirá obtener su acreditación y, de este modo, poder actuar como una herramienta útil para el control de calidad externo de los laboratorios de microbiología, así como para la evaluación de la competencia de éstos.

En España, la entidad evaluadora es la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC).

El objetivo de esta revisión es comentar cómo aplicar los requisitos de la norma a los laboratorios proveedores de ejercicios intercomparativos (organización responsable de todas las tareas relacionadas con el desarrollo y la operación de un programa de ensayo de aptitud) en el ámbito de la microbiología clínica. Para ello es prioritario definir los alcances y especificar los requisitos técnicos (la gestión de personal, el control de equipos, instalaciones y ambiente, el diseño de los ensayos de aptitud y el análisis de datos para la evaluación de resultados, comunicación con los participantes y confidencialidad) y los requisitos de gestión (control de documentos, control de compras, control de quejas/reclamaciones, no conformidades, auditorías internas y revisiones por la dirección).

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Implementation of quality standard UNE-EN ISO/IEC 17043 in the External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

ABSTRACT

The quality standard "UNE-EN-ISO 17043: 2010. Conformity assessment. General requirements for proficiency testing" applies to centers that organize intercomparisons in all areas. In the case of clinical microbiology laboratories, these intercomparisons must meet the management and technical standards required to achieve maximum quality in the performance of microbiological analysis and the preparation of test items (sample, product, data or other information used in the proficiency test) to enable them to be accredited. Once accredited, these laboratories can operate as a tool for quality control laboratories and competency assessment.

In Spain, accreditation is granted by the Spanish Accreditation Body [Entidad Nacional de Acreditación (ENAC)].

The objective of this review is to explain how to apply the requirements of the standard to laboratories providing intercomparisons in the field of clinical microbiology (the organization responsible for all the tasks related to the development and operation of a proficiency testing program). This requires defining the scope and specifying the technical requirements (personnel management, control of equipment,

Keywords:

Intercomparison provider
Proficiency testing
Item

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccs@seimc.org (M. Poveda Gabaldón).



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2010

Enrique Ruiz de Gopegui Bordes^{a,b}, M. del Remedio Guna Serrano^{a,c}, Nieves Orta Mira^{a,d,*}, María Rosario Ovies^a, Marta Poveda^a y Concepción Gimeno Cardona^{a,c}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC

^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^cServicio de Microbiología, Hospital General Universitario y Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^dUnidad de Microbiología, Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:
Control externo de calidad
Microbiología clínica

El Programa de Control Externo de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) incluye las áreas de bacteriología, serología, micología, parasitología, micobacterias, virología y microbiología molecular. En este manuscrito se presenta el análisis de los resultados enviados por los participantes en los controles remitidos durante el año 2010. Los resultados obtenidos confirman de nuevo la buena capacitación general de los laboratorios españoles de microbiología clínica de años anteriores. A pesar de ello, el programa muestra que es posible obtener un resultado erróneo, incluso en determinaciones de gran trascendencia y en cualquier laboratorio. Resaltamos la importancia de complementar el control interno que cada laboratorio lleva a cabo con estudios de intercomparación externos, como los que ofrece el Programa SEIMC.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of the results of the 2010 External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

ABSTRACT

Keywords:
External quality control
Clinical microbiology

The External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology includes controls for bacteriology, serology, mycology, parasitology, mycobacteria, virology and molecular microbiology. This article presents the most important conclusions and lessons of the 2010 controls. As a whole, the results obtained in 2010 confirm the excellent skill and good technical standards found in previous years. However, erroneous results can be obtained in any laboratory and in clinically relevant determinations. The results of this program highlight the need to implement both internal and external controls to ensure maximal quality of microbiological tests¹.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La competencia técnica de los laboratorios de microbiología dedicados al diagnóstico clínico es necesaria para ofrecer una adecuada atención médica a los pacientes con patología infecciosa. Una herramienta fundamental para conseguir este objetivo es la adopción de medidas de control de calidad interno y externo por parte de los la-

boratorios. Éstas han de abarcar todas las fases del proceso analítico y gracias a ellas se detectan errores sistemáticos o aleatorios, con la consiguiente posibilidad de introducir, si procede, las medidas correctoras adecuadas¹⁻⁹.

Los programas de intercomparación externa, al disponer de información procedente de muchos laboratorios, permiten la obtención de beneficios adicionales derivados del análisis conjunto de datos aportados por los centros participantes, como la detección de errores o inconsistencias atribuibles a algunas metodologías o sistemas, comerciales o no, que sean el punto de partida de estudios más profundos y concluyentes⁹, como se observa a lo largo de este artículo. Ade-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: niormi@gmail.com (N. Orta Mira).



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo SEIMC de carga viral del VIH-1, del VHC y del VHB. Año 2010

Nieves Orta Mira^{a,b,*}, María del Remedio Guna Serrano^{a,c}, José-Carlos Latorre Martínez^a, María Rosario Ovies^a, Marta Poveda^a, Enrique Ruiz de Gopegui^{a,d} y Concepción Gimeno Cardona^{a,c,e}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC

^bUnidad de Microbiología, Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia, España

^cServicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^dHospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^eServicio de Microbiología, Hospital General Universitario y Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

VHB
VHC
VIH-1
Carga viral
Control de calidad externo
Intercomparación

Las determinaciones de la carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), de la hepatitis C (VHC) y de la hepatitis B (VHB) son marcadores microbiológicos fundamentales para el seguimiento y control de los pacientes infectados por estos virus. Los laboratorios de microbiología deben disponer de herramientas que garanticen la fiabilidad de sus resultados; entre ellas se encuentran los programas de intercomparación externos. En el presente número se muestra el análisis de resultados del Programa de Control de Calidad SEIMC de carga viral de los 3 virus y del genotipado del VHC, realizados durante el año 2010.

En el control de VIH-1 se remitieron 5 estándares, de los que 1 (plasma humano seronegativo) no contenía el virus, y los otros 4 consistían en plasma de 3 pacientes víremicos distintos en un intervalo de concentraciones entre 3-5 log₁₀ copias/ml; 2 de ellos eran idénticos, con el fin de analizar la repetibilidad. Una parte significativa de los laboratorios obtuvo resultados fuera de los límites aceptables (media ± 0,2 log₁₀ copias/ml), dependiendo del estándar y del método empleado, en promedio el 22,6%. La repetibilidad fue muy buena y más del 95% de los laboratorios obtuvo resultados aceptables ($\Delta < 0,5$ log₁₀ copias/ml). En los controles de VHC y VHB se remitieron 2 estándares con diferente contenido del virus. La mayor parte de los participantes, 86,1% en el caso del VHC y 87,1% en el del VHB, obtuvo ambos resultados dentro de los límites de la media ± 1,96 desviación estándar log₁₀ UI/ml. Se detectaron errores postanalíticos de transcripción de los resultados en estos controles.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la utilidad de los controles externos para asegurar la calidad de los resultados analíticos, incluyendo la fase postanalítica. Debido a la variabilidad interlaboratorio, es aconsejable utilizar un mismo método y el mismo laboratorio en el seguimiento de los pacientes.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of the results of the 2010 External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology for HIV-1, HCV, and HBV viral loads

ABSTRACT

Keywords:

HCB
HCV
HIV-1
Viral load
External quality control
Proficiency

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis B (HBV) and C virus (HCV) viral load determinations are among the most important markers for the follow-up of patients infected with these viruses. External quality control tools are crucial to ensure the accuracy of the results obtained by microbiology laboratories. This article summarized the results obtained in the 2010 External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology for HIV-1, HCV, and HBV viral loads and HCV genotyping.

In the HIV-1 program, a total of five standards were sent. One standard consisted of seronegative human plasma, while the remaining four contained plasma from three different viremic patients, in the range of

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: niormi@gmail.com (N. Orta Mira).

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volume 31, Supplement 1, February 2013

SEIMC External Quality Control Program. Year 2011

Invited Editors: Concepción Gimeno Cardona, María del Remedio Guna Serrano and Nieves Orta Mira

Contents

- 1 Analysis of the results of the SEIMC External Quality Control Program. Year 2011
E. Ruiz de Gopegui Bordes, M.R. Guna Serrano, N. Orta Mira, M.R. Ovies, M. Poveda and C. Gimeno Cardona
- 3 Analysis of the results of the HIV-1, HCV and HBV viral load of the SEIMC External Quality Control Program. Year 2011
N. Orta Mira, M.R. Guna Serrano, J.C. Latorre Martínez, M.R. Ovies, M. Poveda, E. Ruiz de Gopegui and C. Gimeno Cardona
- 14 *Streptococcus bovis*, taxonomic status, clinical relevance and antimicrobial susceptibility
B. Romero-Hernández, R. del Campo and R. Cantón
- 20 Molecular typing methods for infection monitoring and control
F. Fernández Cuenca, L. López Cerero and A. Pascual Hernández
- 26 Diagnosis and treatment of Chagas disease
L. Murcia, B. Carrilero, D. Saura, M.A. Iborra and M. Segovia
- 35 Detection of resistance mutations in proviral DNA in HIV-1 infection
R. Delgado
- 40 Update on hepatitis C therapy. New drugs, treatment response monitoring and emergence of resistance
N. Chueca Porcuna, M. Álvarez Estévez, J. Parra Ruiz, J. Hernández Quero and F. García García
- 48 Implementation of the technical requirements of the UNE-EN-ISO 15189 quality standard in a mycobacterial laboratory
M.R. Guna Serrano, M.D. Ocete Mochón, M.J. Lahiguera, M.C. Bresó and C. Gimeno Cardona
- 53 Antifungal susceptibility testing in yeasts. Update and novelties
M. Cuenca-Estrella, A. Alastruey-Izquierdo, A. Gómez-López and A. Monzón

This supplement has been sponsored by:



SIEMENS

No responsibility is assumed by Elsevier, its licensors or associates for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2011

Enrique Ruiz de Gopegui Bordes^{a,b,*}, M. del Remedio Guna Serrano^{a,c}, Nieves Orta Mira^{a,d},
María Rosario Ovies^a, Marta Poveda^a y Concepción Gimeno Cardona^{a,c}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC.

^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^cServicio de Microbiología, Hospital General Universitario y Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^dServicio de Microbiología, Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:
Control externo de calidad
Microbiología clínica

Se presenta el análisis anual de los resultados remitidos durante el año 2011 por los participantes inscritos en el Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), que incluye las áreas de bacteriología, serología, micología, parasitología, micobacterias, virología y microbiología molecular. Los resultados obtenidos por los centros participantes resaltan la adecuada capacitación general de los laboratorios españoles de microbiología clínica, como ya venía sucediendo en los últimos años. A pesar de ello, el programa muestra que es posible obtener un resultado erróneo, incluso en determinaciones trascendentes y en cualquier laboratorio. Se resalta la importancia de complementar los controles internos que cada laboratorio lleve a cabo con estudios de intercomparación externos, como los que ofrece el Programa SEIMC.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of the results of the SEIMC External Quality Control Program. Year 2011

ABSTRACT

Keywords:
External quality control
Clinical microbiology

The External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [SEIMC]) includes controls for bacteriology, serology, mycology, parasitology, mycobacteria, virology, and molecular microbiology. This article presents the most relevant conclusions and lessons from the 2011 controls. Overall, the results obtained in 2011 confirm the excellent skill and good technical standards found in previous years. Nevertheless, erroneous results can be obtained in any laboratory and in clinically relevant determinations. The results of this program highlight the need to implement both internal and external controls, such as those offered by the SEIMC program, in order to ensure maximal quality of microbiological tests.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La competencia técnica de los laboratorios de microbiología dedicados al diagnóstico clínico es necesaria para ofrecer una adecuada atención médica a los pacientes con patología infecciosa. Una herramienta fundamental para conseguir este objetivo es la adopción de medidas de control de calidad interno y externo por parte de los la-

boratorios. Estas han de abarcar todas las fases del proceso analítico y, gracias a ellas, podemos detectar errores sistemáticos o aleatorios, con la consiguiente posibilidad de introducir, si procede, las medidas correctoras adecuadas¹⁻⁹.

Los programas de intercomparación externa, al disponer de información procedente de muchos laboratorios, permiten obtener beneficios adicionales derivados del análisis conjunto de las respuestas aportadas por todos los participantes, como la detección de errores o inconsistencias atribuibles a determinadas metodologías o sistemas, comerciales o no, que sean el punto de partida de investigaciones más profundas y concluyentes^{10,11}, como se observa a lo largo de este

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eruidzdegopegui@yahoo.es (E. Ruiz de Gopegui Bordes).



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de carga viral del VIH-1, del VHC y del VHB. Año 2011

Nieves Orta Mira^{a,b,*}, María del Remedio Guna Serrano^{a,c}, José-Carlos Latorre Martínez^a, María Rosario Ovies^a, Marta Poveda^a, Enrique Ruiz de Gopegui^{a,d} y Concepción Gimeno Cardona^{a,c,e}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC

^bServicio de Microbiología, Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia, España

^cServicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^dServicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^eServicio de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

VHB
VHC
VIH-1
Carga viral
Control de calidad externo
Intercomparación

Las determinaciones de la carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), de la hepatitis C (VHC) y de la hepatitis B (VHB) son marcadores microbiológicos fundamentales para el seguimiento y control de los pacientes infectados por estos virus. Los laboratorios de microbiología deben disponer de herramientas que garanticen la fiabilidad de sus resultados; entre ellas se encuentran los programas de intercomparación externos. En el presente número se muestra el análisis de resultados del Programa de Control de Calidad SEIMC de carga viral de los 3 virus y del genotipado del VHC, realizados durante el año 2011.

En el control de VIH-1 se remitieron 5 estándares, de los que 1 (plasma humano seronegativo) no contenía el virus, y los otros 4 consistían en plasma de 3 pacientes víremicos distintos en un intervalo de concentraciones entre 2-5 log₁₀ copias/ml; 2 de ellos eran idénticos, con el fin de analizar la repetibilidad. Una parte significativa de los laboratorios obtuvo de 1 a varios resultados fuera de los límites aceptables (media ± 0,25 log₁₀ copias/ml), dependiendo del estándar y del método empleado, en promedio el 52,1% de los centros. La repetibilidad fue muy buena, y más del 94,9% de los laboratorios obtuvo resultados aceptables ($\Delta < 0,5 \log_{10}$ copias/ml). En los controles de VHC y VHB se remitieron 2 estándares con diferente contenido del virus. La mayor parte de los participantes, alrededor del 90% en el caso del VHC y del 86% en el del VHB, obtuvo ambos resultados dentro de los límites de la media ± 1,96 DE log₁₀ UI/ml.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la utilidad de los controles externos para asegurar la calidad de los resultados analíticos, incluyendo la fase postanalítica. Debido a la variabilidad interlaboratorio es aconsejable utilizar un mismo método y el mismo laboratorio en el seguimiento de los pacientes.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of the results of the HIV-1, HCV and HBV viral load of the SEIMC External Quality Control Program. Year 2011

ABSTRACT

Keywords:

HBV
HCV
HIV-1
Viral load
External quality control
Proficiency

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis B (HBV) and C virus (HCV) viral load determinations are among the most important markers in the follow-up of patients infected with these viruses. External quality control tools are crucial to ensure the accuracy of the results obtained by microbiology laboratories. This article summarizes the results of the 2011 SEIMC External Quality Control Program for HIV-1, HCV, and HBV viral loads.

In the HIV-1 program, a total of five standards were sent. One standard consisted of seronegative human plasma, while the remaining four contained plasma from three different viremic patients in the range of 2-5 log₁₀ copies/mL; to determine repeatability, two of these standards were identical. A significant proportion of the laboratories (52.1% on average) obtained values outside the accepted range (mean ± 0.25 log₁₀ copies/mL), depending on the standard and on the method used for quantification. Repeatability was

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: niormi@gmail.com (N. Orta Mira).

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volumen 32, Extraordinario 1, Febrero 2014

Programa de Control Externo de Calidad SEIMC. Año 2012

Editores invitados: Concepción Gimeno Cardona, María del Remedio Guna Serrano y Nieves Orta Mira

Sumario

- 1 Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo SEIMC. Año 2012
E. Ruiz de Gopegui Bordes, M.R. Guna Serrano, N. Orta Mira, M.R. Ovies, M. Poveda y C. Gimeno Cardona
- 9 Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de carga viral del VIH-1, del VHC y del VHB. Año 2012
M.R. Guna Serrano, N. Orta Mira, J.C. Latorre Martínez, M.R. Ovies, M. Poveda, E. Ruiz de Gopegui y C. Gimeno Cardona
- 15 Infección por citomegalovirus humano
S. Sanbonmatsu Gámez, M. Pérez Ruiz y J.M. Navarro Marí
- 23 Estudios de sensibilidad en bacterias anaerobias
J.E. García-Sánchez, E. García-Sánchez y M.I. García-García
- 30 Importancia de los controles de calidad para la detección de la resistencia a antibióticos β -lactámicos en enterobacterias
A. Rivera, N. Larrosa, B. Mirelis y F. Navarro
- 37 Enfermedad de Lyme
A. Portillo, S. Santibáñez y J.A. Oteo
- 43 Reemergencia del sarampión. Situación epidémica en la Comunidad Valenciana durante los años 2011 y 2012
S. Guiral Rodrigo, R. Guaita Calatrava, M.V. Rigo Medrano, M. Amat Vidal, M. Martín-Sierra Balibrea, I. Huertas Zarco, J. Roda Ramón, A. Salazar Cifre, F. González Morán, y Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Valenciana
- 51 Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias en el paciente adulto
A. Antón Pagarolas y T. Pumarola Suñé

Este suplemento ha sido patrocinado por:



SIEMENS

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo SEIMC. Año 2012

Enrique Ruiz de Gopegui Bordes^{a,b,*}, M. del Remedio Guna Serrano^{a,c}, Nieves Orta Mira^{a,c},
María Rosario Ovies^a, Marta Poveda^a y Concepción Gimeno Cardona^{a,c,d}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC

^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^cServicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^dFacultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:
Control externo de calidad
Microbiología clínica

Se presenta el análisis anual de los resultados remitidos durante el año 2012 por los participantes inscritos en el Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), que incluye las áreas de bacteriología, serología, micología, parasitología, micobacterias, virología y microbiología molecular. Los resultados obtenidos por los centros participantes resaltan, de nuevo, la adecuada capacitación de la inmensa mayoría de los laboratorios españoles de microbiología clínica, como ya venía sucediendo en los últimos años. A pesar de ello, el programa muestra que es posible obtener un resultado erróneo, incluso en determinaciones de la mayor trascendencia y en cualquier laboratorio. Una vez más se destaca la importancia de complementar el control interno que cada laboratorio lleve a cabo con estudios de intercomparación externos, como los que ofrece el Programa SEIMC.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of the results of the SEIMC External Quality Control Program. Year 2012

ABSTRACT

Keywords:
External quality control
Clinical microbiology

The External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) include controls for bacteriology, serology, mycology, parasitology, mycobacteria, virology and molecular microbiology. This article presents the most relevant conclusions and lessons from the 2012 controls. As a whole, the results obtained in 2012 confirm the excellent skill and good technical standards found in previous editions. However, erroneous results can be obtained in any laboratory and in clinically relevant determinations. Once again, the results of this program highlighted the need to implement both internal and external controls in order to assure the maximal quality of the microbiological tests.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los laboratorios de microbiología dedicados al diagnóstico clínico deben poseer una competencia técnica para ofrecer una adecuada atención médica a los pacientes con patología infecciosa. Para asegurar la buena calidad de los resultados emitidos, los laboratorios de microbiología clínica deben disponer de controles de calidad, tanto internos como externos. Los controles de calidad han de abarcar to-

das las fases del proceso analítico y gracias a ellos se detectan errores sistemáticos o aleatorios, con la consiguiente posibilidad de introducir, si procede, las medidas correctoras adecuadas¹⁻¹⁰.

Los programas de intercomparación externa entre diferentes laboratorios permiten la obtención de beneficios adicionales derivados del análisis conjunto de datos aportados por los centros participantes, como la detección de errores o inconsistencias atribuibles a algunas metodologías o sistemas, comerciales o no, que sean el punto de partida de estudios más profundos y concluyentes^{10,11}, como se observa a lo largo de este artículo. Además, estos programas pueden aprovecharse para instaurar actividades de formación continuada que ayuden en la introducción de medidas correctoras y, en última ins-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eruizdegopegui@yahoo.es (E. Ruiz de Gopegui Bordes).



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de carga viral del VIH-1, del VHC y del VHB. Año 2012

María del Remedio Guna Serrano^{a,b}, Nieves Orta Mira^{a,b,*}, José-Carlos Latorre Martínez^a, María Rosario Ovies^a, Marta Poveda^a, Enrique Ruiz de Gopegui^{a,c} y Concepción Gimeno Cardona^{a,b,d}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC

^bServicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^cServicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^dServicio de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

VHB
VHC
VIH-1
Carga viral
Control de calidad externo
Intercomparación

Las determinaciones de la carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), de la hepatitis C (VHC) y de la hepatitis B (VHB) son marcadores microbiológicos fundamentales para el seguimiento y control de los pacientes infectados por estos virus. Los laboratorios de microbiología disponen de herramientas que garantizan la fiabilidad de sus resultados; entre ellas se encuentran los programas de intercomparación externos, como el Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). En el presente número se muestra el análisis de resultados del Programa de Control de Calidad SEIMC de carga viral de estos virus, incluyendo el genotipado del VHC, realizado durante el año 2012.

En el control de VIH-1 se remitieron 5 estándares, de los que 1 (plasma humano seronegativo) no contenía el virus y los otros 4 consistían en plasma de 3 pacientes víremicos distintos en un intervalo de concentraciones de entre 2-5 log₁₀ copias/ml; 2 de ellos eran idénticos, con el fin de analizar la repetibilidad. Una parte significativa de los laboratorios obtuvo de uno a varios resultados fuera de los límites aceptables (media ± 0,25 log₁₀ copias/ml), dependiendo del estándar y del método empleado, en promedio el 22,3% de los centros. La repetibilidad fue excelente y más del 98,9% de los laboratorios obtuvo resultados aceptables ($\Delta < 0,5$ log₁₀ copias/ml). En los controles de VHC y VHB se remitieron 2 estándares con diferente contenido del virus. La mayor parte de los participantes, alrededor del 84% en el caso del VHC y del 88% en el del VHB, obtuvo ambos resultados dentro de los límites de la media ± 1,96 DE log₁₀ UI/ml.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la utilidad de los controles externos para asegurar la calidad de los resultados analíticos, incluyendo la fase postanalítica. Debido a la variabilidad interlaboratorio es aconsejable utilizar un mismo método y el mismo laboratorio en el seguimiento de los pacientes.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of the results of the HIV-1, HCV and HBV viral load of SEIMC External Quality Control Program. Year 2012

ABSTRACT

Keywords:

HBV
HCV
HIV-1
Viral load
External quality control
Proficiency

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis B (HBV) and C virus (HCV) viral load determinations are among the most relevant markers for the follow up of patients infected with these viruses. External quality control tools are crucial to ensure the accuracy of results obtained by microbiology laboratories. This article summarized the results obtained from the 2012 SEIMC External Quality Control Programme for HIV-1, HCV, and HBV viral loads.

In the HIV-1 program, a total of five standards were sent. One standard consisted in seronegative human plasma, while the remaining four contained plasma from three different viremic patients, in the range of 2-5 log₁₀ copies/mL; two of these standards were identical aiming to determine repeatability. A significant proportion of the laboratories (22.3% on average) obtained values out of the accepted range (mean ± 0.25 log₁₀ copies/mL), depending on the standard and on the method used for quantification. Repeatability was

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: niormi@gmail.com (N. Orta Mira).

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volumen 33, Extraordinario 2, Julio 2015

Programa de Control Externo de Calidad SEIMC. Año 2013

Editores invitados: Concepción Gimeno Cardona, María del Remedio Guna Serrano y Nieves Orta Mira

Sumario

- 1 Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2013
E. Ruiz de Gopegui Bordes, N. Orta Mira, M.R. Guna Serrano, R. Medina González, M.R. Ovies, M. Poveda y C. Gimeno Cardona
- 9 Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de carga viral del VIH-1, del VHC y del VHB. Año 2013
N. Orta Mira, M.R. Guna Serrano, J.C. Latorre Martínez, R. Medina González, M.R. Ovies, M. Poveda, E. Ruiz de Gopegui y C. Gimeno Cardona
- 15 Aplicación y utilidad actual de las técnicas de interferón- γ en el diagnóstico de la tuberculosis
J. Domínguez e I. Latorre
- 20 Diagnóstico serológico de las infecciones congénitas y algoritmos para mejorar la eficacia diagnóstica
I. García-Bermejo y F. de Ory-Manchón
- 27 Caracterización de mecanismos de resistencia por biología molecular: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas
J. Oteo y M.B. Aracil
- 34 Diagnóstico microbiológico de las infecciones urinarias
I. de Toro-Peinado, M.C. Mediavilla-Gradolph, N. Tormo-Palop y B. Palop-Borrás
- 40 Diagnóstico microbiológico de la malaria importada
D. Torrús, C. Carranza, J.M. Ramos, J.C. Rodríguez, J.M. Rubio, M. Subirats y T.H. Tu-Tang

Este suplemento ha sido patrocinado por:

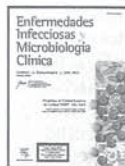


Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. Año 2013

Enrique Ruiz de Gopegui Bordes^{a,b,*}, Nieves Orta Mira^{a,c}, M. del Remedio Guna Serrano^{a,c}, Rafael Medina González^c, María Rosario Ovies^a, Marta Poveda^a y Concepción Gimeno Cardona^{a,c}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC

^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^cServicio de Microbiología, Hospital General Universitario y Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:
Control externo de calidad
Microbiología clínica

El Programa de Control de Calidad Externo de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica incluye las áreas de bacteriología trimestral y mensual, serología, micología, parasitología, micobacterias, virología, microbiología molecular y cargas virales del virus de la inmunodeficiencia humana-1, virus de la hepatitis C y virus de la hepatitis B. En este manuscrito se presenta el análisis de los resultados remitidos por los participantes en los controles enviados durante el año 2013, exceptuando los correspondientes a cargas virales, que se presentan en un manuscrito aparte. Los resultados obtenidos confirman de nuevo la buena capacitación general de los laboratorios españoles de microbiología clínica, como ha venido sucediendo en los años anteriores. A pesar de ello, el programa muestra que es posible obtener un resultado erróneo, incluso en determinaciones de la mayor trascendencia y en cualquier laboratorio. Resaltamos la importancia de complementar el control interno que cada laboratorio lleva a cabo con estudios de intercomparación externos, como los que ofrece el Programa de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Analysis of the results of the SEIMC External Quality Control Program. Year 2013

ABSTRACT

Keywords:
External quality control
Clinical microbiology

The External Quality Control Program of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) include controls for bacteriology, serology, mycology, parasitology, mycobacteria, virology, molecular microbiology and HIV-1, HCV and HBV viral loads. This manuscript presents the analysis of results obtained of the participants from the 2013 SEIMC External Quality Control Programme, except viral loads controls, that they are summarized in a manuscript abroad. As a whole, the results obtained in 2013 confirm the excellent skill and good technical standards found in previous editions. However, erroneous results can be obtained in any laboratory and in clinically relevant determinations. Once again, the results of this program highlighted the need to implement both internal and external controls in order to assure the maximal quality of the microbiological tests.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Es necesario que los laboratorios de microbiología dedicados al diagnóstico clínico posean una competencia técnica para ofrecer una adecuada atención médica a los pacientes con patología infecciosa. Una herramienta fundamental para conseguir este objetivo es la

adopción de medidas de control de calidad interno y externo por parte de los laboratorios. Estas han de abarcar todas las fases del proceso analítico y, gracias a ellas, se detectan errores sistemáticos o aleatorios, con la consiguiente posibilidad de introducir, si procede, las medidas correctoras adecuadas¹⁻⁵.

Los programas de intercomparación externa, al disponer de información procedente de muchos laboratorios, permiten la obtención de beneficios adicionales derivados del análisis conjunto de datos aportados por los centros participantes, como la detección de errores o inconsistencias atribuibles a algunas metodologías o sistemas, co-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enrique.ruiz@ssib.es (E. Ruiz de Gopegui Bordes).



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de resultados del Programa de Control de Calidad Externo de carga viral del VIH-1, del VHC y del VHB. Año 2013

Nieves Orta Mira^{a,b,*}, María del Remedio Guna Serrano^{a,b}, José-Carlos Latorre Martínez^a, Rafael Medina González^b, María Rosario Ovies^a, Marta Poveda^a, Enrique Ruiz de Gopegui^{a,c} y Concepción Gimeno Cardona^{a,b,d}

^aPrograma de Control de Calidad Externo SEIMC

^bServicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^cServicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^dDepartamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

VHB
VHC
VIH-1
Carga viral
Control de calidad externo
Intercomparación

Las determinaciones de la carga viral de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), de la hepatitis C (VHC) y de la hepatitis B (VHB) son marcadores microbiológicos fundamentales para el seguimiento y control de los pacientes infectados por estos virus. Los laboratorios de microbiología disponen de herramientas que garantizan la fiabilidad de sus resultados; entre ellas se encuentran los programas de intercomparación externos, como es el Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). En el presente número se muestra el análisis de resultados del Programa de Control de Calidad SEIMC de carga viral de estos virus, incluyendo el genotipado del VHC realizado durante el año 2013. En el control del VIH-1 se remitieron 5 estándares, de los que 1 (plasma humano seronegativo) no contenía el virus, y los otros 4 consistían en plasma de 3 pacientes víremicos distintos en un intervalo de concentraciones entre 2-5 log₁₀ copias/ml; 2 de ellos eran idénticos, con el fin de analizar la repetibilidad. Una parte significativa de los laboratorios obtuvo de uno a varios resultados fuera de los límites aceptables (media \pm 0,25 log₁₀ copias/ml) dependiendo del estándar y del método empleado, en promedio el 25% de los centros. La repetibilidad fue excelente y más del 98,9% de los laboratorios obtuvo resultados aceptables ($D < 0,5$ log₁₀ copias/ml). En los controles de VHC y VHB se remitieron 2 estándares con diferente contenido del virus. La mayor parte de los participantes, alrededor del 82% en el caso del VHC y del 78% en el del VHB, obtuvo ambos resultados dentro de los límites de la media \pm 1,96 DE log₁₀ UI/ml. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la utilidad de los controles externos para asegurar la calidad de los resultados analíticos, incluyendo la fase postanalítica. Debido a la variabilidad interlaboratorio es aconsejable utilizar un mismo método y el mismo laboratorio en el seguimiento de los pacientes.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Analysis of the results of the HIV-1, HCV and HBV viral load of SEIMC External Quality Control Program. Year 2013

ABSTRACT

Keywords:

HBV
HCV
HIV-1
Viral load
External quality control
Proficiency

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis B (HBV) and C virus (HCV) viral load determinations are among the most relevant markers for the follow up of patients infected with these viruses. External quality control tools are crucial to ensure the accuracy of results obtained by microbiology laboratories. This article summarized the results obtained from the 2013 SEIMC External Quality Control Programme for HIV-1, HCV, and HBV viral loads. In the HIV-1 program, a total of five standards were sent. One standard consisted in seronegative human plasma, while the remaining four contained plasma from three different viremic patients, in the range of 2-5 log₁₀ copies/mL; two of these standards were identical aiming to determine repeatability. A significant proportion of the laboratories (25% on average) obtained values out of the accepted range (mean \pm 0.25 log₁₀ copies/mL), depending on the standard and on the method used for quantification. Repeatability was excellent, with up to 98.9% of laboratories reporting

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: niormi@gmail.com (N. Orta Mira).