



**UNIVERSIDAD NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA **ACADÉMICO** PROFESIONAL DE
TECNOLOGÍA MÉDICA**

**EVALUACIÓN DE CALIDAD CON LA MÉTRICA SIGMA EN
PRUEBAS TORCH EN UNA CLÍNICA PRIVADA DE LIMA, PERÚ
2019-2020**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADA EN
TECNOLOGÍA MÉDICA EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA
PATOLÓGICA.**

Presentado por:

Bachiller. Santa María Cruz, Bianca Medalyt

Asesor de Tesis:

TM. Mg: Cesar Alfonso Champa Guevara

LIMA – PERÚ

2020

**EVALUACIÓN DE LA CALIDAD CON LA MÉTRICA SIGMA EN
PRUEBAS TORCH EN UNA CLÍNICA PRIVADA DE LIMA, PERÚ
2019-2020**

Autor: Bach. BIANCA MEDALYT SANTA MARÍA CRUZ

Asesor de Tesis:

Mg. TM. Cesar Alfonso Champa Guevara

Dedico este trabajo:

A Dios, por la vida, por nunca desampararme en los momentos difíciles, a mi madre por todo su apoyo por su ejemplo de perseverancia, superación, siempre ha sido mi motivación para emprender este sueño que hoy llega a su fin, esta meta alcanzada es la tuya también madrecita porque siempre quisiste que tu hija sea profesional y me formaste con esa fuerza de alcanzar todo lo que me propongo de me enseñaste a no rendirme, como no te voy a estar agradecida si cada vez que perdía la fe, siempre fuiste ese rayito de luz guiándome, motivándome a seguir, cada lagrima, cada minuto de cansancio valió la pena, y hoy con mucho orgullo puedo decirte que lo logramos mamá.

También quisiera dedicarle este logro a mi tía Irene, quien contribuyo con mi formación, gracias por todos los consejos y ayuda que me diste, en mí tendrás una hija que te cuidara por siempre como mi segunda mamá.

Agradezco a:

Agradezco al personal técnico y administrativo del laboratorio donde se ha desarrollado este estudio por las facilidades brindadas.

A mi asesor Cesar Champa Guevara, por su apoyo, asesoría y tiempo contribuido para poder alcanzar este objetivo

Finalmente, agradezco al Lic. TM. Jeel Moya-Salazar en su calidad de co-asesor del estudio por su asesoría metodología y científica, y por la aplicación desinteresada del método de evaluación en pruebas cualitativas.

ASESOR DE TESIS

Mg. TM. Cesar Alfonso Champa Guevara

CO-ASESOR DE TESIS

Lic. TM. Jeel Moya Salazar

JURADOS

Dr. Juan Carlos Benites Azabache

Presidente

Mg. Víctor Huamán

Secretario

Mg. Patricia Astete Fernández.

Vocal

INDICE

CAPÍTULO I:	¡Error! Marcador no definido.13
1.1. Planteamiento del Problema.....	¡Error! Marcador no definido.13
1.2. Formulación del Problema.....	¡Error! Marcador no definido.5
1.3. Justificación.....	¡Error! Marcador no definido.6
1.4. Objetivo	¡Error! Marcador no definido.7
1.4.1. General.....	¡Error! Marcador no definido.7
1.4.2. Específico	¡Error! Marcador no definido.7
CAPÍTULO II	¡Error! Marcador no definido.19
2.1. Antecedentes	¡Error! Marcador no definido.19
2.2. Base Teórica	¡Error! Marcador no definido.22
2.11. Hipótesis	¡Error! Marcador no definido.35
2.12. Variables e indicadores	¡Error! Marcador no definido.35
2.13. Definición operacional de términos.....	¡Error! Marcador no definido.36
CAPÍTULO III:	¡Error! Marcador no definido.39
3.1. Tipo de investigación.....	¡Error! Marcador no definido.39
3.2. Ámbito de Investigación	39
3.3. Población y muestra	¡Error! Marcador no definido.39
3.3.1. Población	¡Error! Marcador no definido.40
3.3.2. Muestra	¡Error! Marcador no definido.40
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	¡Error! Marcador no definido.41
3.5. Plan de procesamiento y análisis de datos.....	¡Error! Marcador no definido.42
3.6. Aspectos éticos	¡Error! Marcador no definido.43
CAPÍTULO IV:.....	¡Error! Marcador no definido.44
4.1 Resultados	¡Error! Marcador no definido.44
4.2 Discusión.....	¡Error! Marcador no definido.60
CAPÍTULO V:.....	¡Error! Marcador no definido.63
5.1. Conclusión	¡Error! Marcador no definido.63
5.2. Recomendaciones.....	¡Error! Marcador no definido.65
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	¡Error! Marcador no definido.66
ANEXOS	¡Error! Marcador no definido.70

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS	Pág.
Tabla 1 Estimación de la métrica sigma para Toxoplasmas IgM/IgG.	37
Tabla 2 Estimación de la métrica sigma para Rubeola IgM/IgG.	38
Tabla 3 Estimación de la métrica sigma para Citomegalovirus IgM/IgG.	38
Tabla 4 Estimación de la métrica sigma para Herpes Simple 1 IgM/IgG.	39
Tabla 5 Estimación de la métrica sigma para Herpes Simple 2 IgM/IgG.	39

INDICE DE GRÁFICOS

FIGURA	Pág.
Figura 1 Carta de control sigma para Toxoplasma IgG.	40
Figura 2 Carta de control sigma para Citomegalovirus IgG.	41
Figura 3 Carta de control sigma para Herpes Simple 1 IgM.	42
Figura 4 Carta de control sigma para Herpes Simple 1 IgM.	43
Figura 4 Carta de control sigma para Herpes Simple 1 IgG.	44
Figura 5 Distribución de reglas de Westgard en pruebas TORCH.	45

Resumen

Introducción: Las pruebas TORCH son las principales pruebas de control serológico de mujeres, que al ser analizadas por ensayos inmunoenzimáticos que pueden presentar disminución de la sensibilidad analítica interfiriendo con el resultado final. El objetivo de este estudio fue realizar una evaluación de la calidad con la métrica sigma en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020. **Materiales y Métodos:** Se diseñó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal en todos los resultados de análisis inmunoenzimáticos de las pruebas TORCH (Toxoplasma, Rubéola, Citomegalovirus, y Herpes) IgG e IgM por ELISA de cuarta generación. Se desarrolló la evaluación de calidad según el protocolo de Moya-Salazar 2019 mediante la definición de los requerimientos de calidad, la estimación de la imprecisión proveniente del Programa de Evaluación Externa de la Calidad y la determinación de la linealidad de la mínima concentración aceptable para cada prueba. **Resultados:** Se realizaron 10 análisis donde 3/10 pruebas analizadas tuvieron valores sigma óptimos (>5 sigma). Las pruebas de Rubéola IgG/IgM tuvieron valores sigma >7 mientras que Herpes 1 y 2 IgM tuvieron sigmas <4 . Los valores de Toxoplasma y Citomegalovirus IgG/A tuvieron valores sigma ~ 5 . Partir de estos valores sigma se seleccionaron 7 multireglas de Westgard para el control de calidad. **Conclusión:** Se desarrolló la evaluación de la calidad con la métrica sigma en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020.

Palabras claves: calidad, aseguramiento de la calidad, ELISA, infecciones congénitas, control de calidad.

Abstract

Introduction: TORCH tests are the main serological control tests for women, which when analyzed by immunoenzymatic tests that may present a decrease in analytical sensitivity interfering with the final result. The objective of this study was to perform quality planning with the sigma metric in TORCH tests in a private clinic in Lima, Peru 2019-2020. **Materials and Methods:** A descriptive, retrospective, cross-sectional study was designed in all the results of immunoenzymatic analysis of the TORCH tests (Toxoplasma, Rubeola, Cytomegalovirus, and Herpes) IgG and IgM by fourth-generation ELISA. Quality planning was developed according to the Moya-Salazar 2019 protocol by defining quality requirements, estimating imprecision from the External Quality Assessment Program and determining the linearity of the minimum acceptable concentration for each test. **Results:** 10 analyzes were performed where 3/10 tests analyzed had optimal sigma values (> 5 sigma). The Rubella IgG / IgM tests had sigma values > 7 while Herpes 1 and 2 IgM had sigmas < 4 . Toxoplasma and Cytomegalovirus IgG / A values had sigma values ~ 5 . From these sigma values, 7 Westgard multi-rulers were selected for quality control. **Conclusion:** Quality planning was developed with the sigma metric in TORCH tests in a private clinic in Lima, Peru 2019-2020.

Key words: quality, quality assurance, ELISA, congenital infections, quality control.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

Las políticas planteadas el 2015 en el marco de los Objetivos de Desarrollo Sostenible planteados por la Organización de las Naciones Unidas resaltan el aseguramiento de la salud materna y neonatal en todo el mundo.¹ Para promover políticas de cuidado y prevención de enfermedades en ambos grupos poblacionales, es necesario asegurar su salud mediante actividades de prevención de las principales enfermedades crónicas e infecciosas.²

Así como las tasas de cáncer afectan actualmente la salud materna³, las enfermedades infecciosas continúan ocasionando morbilidad y mortalidad en las mujeres y neonatos en las diferentes etapas de desarrollo, siendo el embarazo una de las principales.⁴ Es así que tanto el embarazo como el parto son eventos importantes para asegurar la salud del neonato y evitar la transmisión de enfermedades congénitas como la rubeola.⁵

A fin de conocer los riesgo de transmisión de enfermedades congénitas durante el embarazo la madre, es sometida a múltiples controles prenatales que analizan los factores de riesgo a través de pruebas de laboratorio, como las pruebas de TORCH (Toxoplasma, Otras como sífilis, por ejemplo, Rubeola, Citomegalovirus, y Herpes), un panel de evaluaciones inmunológica que permiten detectar los principales agentes infecciosos congénitos.⁶

Este tamiz serológico emplea pruebas (como la enzimoimmunoabsorción - ELISA) que evidencian la presencia de anticuerpos contra los agentes infecciosos TORCH.

Estas pruebas presentan procesos de control que aseguran sus resultados, con el uso de controles positivos y negativos (provisto por el fabricante o elaborados de sueros positivos en los centros de salud), y la calibración constante de los equipos automatizados o semiautomatizados donde se realizan las pruebas.⁷ Sin embargo, aun cuando se manejan valores de absorbancia aceptables estos sistemas de control de calidad tienen la limitación de detectar pérdidas significativas de detección de los ensayos inmunológicos, es decir la disminución de la sensibilidad analítica que puede interferir en el resultado final del tamizaje por ELISA pudiendo generar resultados falsos negativos.

Para evidenciar estas posibles limitaciones de los ensayos de ELISA es necesario no solo realizar un control de calidad, si no considerar una evaluación macro (que incluya la verificación y planificación de calidad como componentes fundamentales) de todos los procesos de gestión de calidad⁸, ya que muchos laboratorios solo utilizan los controles como garantes de calidad de sus pruebas de ELISA, y más aún si se trata de pruebas que aseguran el riesgo latente de contagio (durante el parto) como son las pruebas TORCH.

Otras limitaciones de la prueba son el escaso conocimiento y aplicación de una gestión de calidad sobre las pruebas de escrutinio inmunológico, y la reducida evaluación para pruebas cualitativas, pese a existir estudio que proponen esquemas de evaluación de calidad para ELISA.^{9,10}

Antes esta problemática nos planteamos el siguiente problema de investigación:

1.2. Formulación del problema

¿Será posible realizar una evaluación de la calidad con la métrica sigma en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020?

1.2.1 Problemas específicos

1. ¿Será posible estimar los requerimientos de calidad en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020?
2. ¿Cuál será los niveles sigmas más frecuentes en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020?
3. ¿Cuál será la distribución de las reglas de control de las pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020?

1.3. Objetivos

1.3.1. General

Realizar una evaluación de la calidad con la métrica sigma en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020.

1.3.2. Específicos

1. Estimar los requerimientos de calidad en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020.
2. Determinar los niveles sigmas más frecuentes en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020.
3. Determinar la distribución de las reglas de control de las pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020.

1.4. Justificación

1.4.1. Justificación teórica

Las enfermedades infecciosas representan un enorme gasto social y económico en mujeres embarazadas debido a su alta morbimortalidad, tanto para la madre como para el neonato. Las enfermedades congénitas son las infecciones más frecuentes en neonatos y ocasionan secuelas que pueden incrementar la carga por enfermedad y el desmedro de los recién nacidos. Para evidenciar las infecciones de la madre, estamos dotados de herramientas de laboratorio con el tamizaje con ELISA para hacer el escrutinio sérico y plantear estrategias de prevención durante el parto. El problema de estos ensayos inmunoenzimáticos, pasa por su progresiva reducción de rendimiento clínico disminuyendo su sensibilidad diagnóstica y dotando de incertidumbre al resultado. En ese sentido, y en certeza de que los controles de ensayo no son suficientes para asegurar la calidad total de los resultados, este estudio tiene por finalidad desarrollar una evaluación de la calidad de las pruebas TORCH en un laboratorio privado de Lima.

El valor teórico de este estudio se fundamenta en el desarrollo de una estrategia de evaluación de calidad global, que permita diseñar un sistema de evaluación permanente, eficiente y segura que permitirá gestionar los procesos del aseguramiento de la calidad en los laboratorios de inmunología de la comunidad.

1.4.2. Justificación Metodológica

La justificación metodológica de este estudio es el manejo estadístico de los datos desde la verificación de calidad, la determinación de la métrica sigma, el planteamiento de las estrategias de control, apoyados en el manejo cuantitativo de los mismos.

1.4.3. Justificación práctica

El valor práctico del estudio radica en la aplicación del esquema de evaluación de calidad en pruebas cualitativas de tamiz por inmunoensayo para las pruebas TORCH bajo el desarrollo del planeamiento de calidad.

1.5. Delimitaciones

1.5.1. Temporal

El presente estudio se desarrolló durante los años 2019 y 2020.

1.5.2. Espacial

El presente estudio se desarrolló en el área de laboratorio clínico de una clínica privada de Miraflores en Lima - Perú.

1.5.3. Recursos

El presente estudio contó con recursos económicos propios del investigador para el desarrollo en todas las etapas del estudio. Además, contó con

recursos institucionales y el apoyo y asesoría de los profesionales del área para la obtención y el análisis de datos.

CAPITULO III

MARCO TEÓRICO

2.1 . Antecedentes

2.1.1. Antecedentes internacionales

Laper et al., (2019) Evaluaron la concordancia de los inmunoensayos de micropartículas quimioluminiscentes Architect frente a ELISA Captia para citomegalovirus (CMV) IgM e IgG, con ELISA Enzygnost y Captia para rubéola IgM e IgG y con ELISA Trep-Sure para anti-sífilis en una mezcla en población pediátrica y obstétrica. Sus resultados demostraron que la concordancia total entre los ensayos y el valor estadístico de Kappa fue 82.5% y 0.65 para CMV IgM, 82.8% y 0.65 para CMV IgG, 89.2% y 0.56 para rubéola IgM, 88.6% y 0.74 para la rubéola IgG, y el 97,9% y 0,89 para anti-sífilis. Sus resultados demostraron que los inmunoensayos de micropartículas quimioluminiscentes Architect se correlacionan bien con otros ensayos ELISA aprobados por la FDA en esta población específica.¹¹

Modi & Gamit (2019) Calcularon el valor sigma en el perfil tiroideo y compararlo con los valores internos (IQC) y el esquema externo de (EQAS) aseguramiento

de la calidad en el Laboratorio de Bioquímica Clínica, Gujarat, India. Realizaron un control mensual en el Laboratorio, y retrospectivamente utilizamos datos de IQC y EQAS durante cuatro meses y calcularon el valor sigma para verificar la calidad del perfil tiroideo. Sus resultados demostraron sigmas de 2.51 a 2.92 para TSH, de 1.07 a 1.62 para T3 y de 1 a 1.02 para T4. Concluyen demostrando que el valor sigma es marcador útil para verificar el nivel de calidad en el perfil tiroideo que resulto bajo y demostró la baja calidad de resultados.¹²

Robles et al., (2016) en su estudio calcularon los requisitos de calidad a partir de los resultados Programa de Evaluación Externa/EQAS 2015 y determinaron el impacto del sesgo. Todos los marcadores se procesaron por quimioluminiscencia VITROS ECi/ECiQ 3600 recolectados en febrero de 2016 HBsAg, VCH y HIV para el análisis fundamental del error total admisible (ETa%) y sesgo. Sus resultados indican que el ETa%, sesgo y sigma obtenidos por marcador serológico fueron de 14.76, 3.18, y 2.65 para HBsAg, 25.02, 6.13, y 4.3 para VHC, y 17.25, 5.29, y 2.74 para VIH. Concluyen que el sesgo durante el periodo evaluado fue aceptable pero con niveles sigma bajos.¹³

Green et al (1997) Desarrollaron un análisis para HBsAg que debe detectar de manera confiable 0.2 mg/L, que fue la concentración más baja reportada en un donante de sangre asintomático. La diferencia entre esta concentración y el límite del ensayo define el requisito de calidad analítica en un formato de error total. El diseño de un procedimiento estadístico de control de calidad depende de manera crítica de la precisión del ensayo. Sus resultados muestran una

precisión de un ELISA de HBsAg varió de 17.5% a 9.6% para los controles que contienen 0.07 a 1.50 mg/L, respectivamente. El uso de un control positivo con la regla de control de calidad 1_{3s} proporcionó una probabilidad del 85% de detectar una pérdida crítica de la sensibilidad del ensayo (Ped); El uso de dos controles positivos aumentó la Ped a casi el 100%. Concluyen que estas reglas se basan en la precisión de este ensayo de desarrollo y deben desarrollarse individualmente para otros ensayos. El desarrollo de los procedimientos de control de calidad propuestos en este estudio ilustra cómo se puede proporcionar control de calidad cuantitativo para ensayos cualitativos.⁹

2.1.1. Antecedentes internacionales

Moya-Salazar & Díaz-Rosado (2019) en su estudio desarrollaron una planificación cuantitativa de la calidad en la detección serológica de siete marcadores infecciosos en donaciones de sangre en un hospital de EsSalud de Lima, Perú. Diseñaron un estudio de corte transversal, en siete marcadores de tamizaje de Banco de Sangre determinados por ELISA de cuarta generación con la guía CLSI EP-12 y el modelo de planificación de calidad de Green et al., para pruebas cualitativas. Sus resultados demostraron un valor sigma de 7 para anti-Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), y 7 para el antígeno core del Virus de la Hepatitis B (HBcAb). Además, se evidenció una sigma de 5 para el Virus Linfotrópico Humano (HTLV-1/2) y sigma de 4 para el antígeno australiano del Virus de la Hepatitis B (HBsAg), para el Virus de la Hepatitis C (VHC), anticuerpos treponémicos contra la sífilis (anti-sífilis) y anti enfermedad de

Chagas, respectivamente. Concluyen refiriendo el diseño de un esquema de planificación cualitativa de calidad en pruebas cualitativas de ELISA en un banco de sangre del Perú.¹⁰

2.2. Base teórica

2.2.1. Enfermedades congénitas

Se definen como una afección presente en el nacimiento, independientemente de su causa.¹⁴ Los defectos de nacimiento pueden resultar en discapacidades que pueden ser físicas, intelectuales o de desarrollo y pueden variar de leves a graves.^{14,15} Los defectos de nacimiento se dividen en dos tipos principales: trastornos estructurales en los que se observan problemas con la forma de una parte del cuerpo, y los trastornos funcionales en los que existen problemas con el funcionamiento de una parte del cuerpo.¹⁶ Aparte de estos hay trastornos congénitos que pueden ser mixtos. Los trastornos funcionales incluyen trastornos degenerativos y del metabolismo.¹⁶

Los defectos de nacimiento pueden ser el resultado de trastornos genéticos o cromosómicos, la exposición a ciertos medicamentos o productos químicos, o ciertas infecciones durante el embarazo.¹⁷ Los factores de riesgo incluyen deficiencia de folatos, beber alcohol o fumar durante el embarazo (principalmente durante el primer trimestre), diabetes mal controlada y edad gestacional >35 años.^{15,18} Se cree que muchos involucran múltiples factores condicionantes, aunque los defectos de nacimiento pueden ser visibles al nacer o diagnosticarse mediante

pruebas de detección se pueden detectar numerosos defectos antes del nacimiento mediante pruebas prenatales.^{15,19}

El tratamiento varía según el defecto en cuestión, este puede incluir terapia de recuperación o para evitar secuelas, medicamentos, cirugía o dispositivos de asistencia.²⁰ Según las tasas de aparición de enfermedades congénitas en el mundo entero, se estima que estas afectaron a aproximadamente 96 millones de personas para el año 2015.²¹ En los Estados Unidos de América (EE.UU), aproximadamente el 3% de los recién nacidos padece de una enfermedad congénita.²² Las estimaciones sobre morbilidad indican que para el 2015 se produjeron ~628,000 muertes, frente a las 751,000 en 1990.^{23,24} Las enfermedades congénitas que presentan alta mortalidad son las enfermedades cardíacas congénitas (303 000 muertes/año), seguidas de defectos del tubo neural (65 000 muertes/año), e infecciones.²⁴

2.2.2. Infecciones congénitas

Se definen las infecciones congénitas como infección de transmisión vertical causada por bacterias, virus, parásitos o priones transmitidos directamente de la madre a un feto durante el embarazo o el parto. Estas pueden ocurrir cuando la madre contrae una infección como una enfermedad intercurrente en el embarazo.

2.2.3. Rubeola

El entendimiento de estas infecciones ha cambiado a lo largo del tiempo, inicialmente, se creía que los trastornos congénitos eran el resultado de solo

factores hereditarios. Sin embargo, a principios de la década de 1940, el oftalmólogo Norman Gregg comenzó a reconocer un patrón en el que los neonatos que llegaban a cirugía desarrollaban cataratas congénitas a un ritmo mayor que aquellos que lo desarrollaron a partir de factores hereditarios. Así, Gregg entregó un artículo que explicaba sus hallazgos, donde señalaba que 68 de los 78 niños que padecían cataratas congénitas habían sido expuestos en el útero a la rubéola debido a un brote en los campos del ejército australiano.

Hoy en día se conoce que la rubéola causa anomalías en los ojos, el oído interno, el corazón y, los dientes. Más específicamente, la exposición fetal a la rubéola durante las quinta a decima semanas de desarrollo puede ocasionar cataratas y microftalmia en los ojos. Si la madre está infectada con rubéola durante la novena semana, una semana crucial para el desarrollo del oído interno, puede producirse la destrucción del órgano de Corti, causando sordera. En el corazón, el conducto arterioso puede permanecer después del nacimiento y provocar hipertensión. La rubéola también puede conducir a defectos del tabique auricular y ventricular en el corazón. Si se expone a la rubéola en el segundo trimestre, el feto puede desarrollar malformaciones del sistema nervioso central. Sin embargo, debido a que las infecciones de rubéola pueden permanecer sin ser detectadas, diagnosticadas erróneamente o no reconocidas en la madre, la incidencia precisa de defectos de nacimiento debido a la rubéola no se conoce por completo.²⁵

El momento de la infección de la madre durante el desarrollo fetal determina el riesgo y el tipo de defecto de nacimiento. Si se expone al virus de la rubéola durante las primeras cuatro semanas, el riesgo de malformaciones es del 47%. La

exposición durante las semanas cinco a ocho crea una probabilidad del 22%, mientras que las semanas 9-12, existe un 7% de probabilidad, seguido por un 6% si la exposición es durante las semanas 13-16. La exposición durante las primeras ocho semanas de desarrollo también puede conducir a un parto prematuro y muerte fetal. Todas las estimaciones de los casos de rubeola se han hecho a partir de hallazgos físicos evidentes y no se han considerado alteraciones mentales, con lo cual las tasas se incrementarían substancialmente.⁴⁸

2.2.4. Citomegalovirus

Otros agentes infecciosos incluyen el citomegalovirus (CMV), el virus del herpes simple, la toxoplasmosis y la sífilis. La exposición materna al citomegalovirus puede causar microcefalia, calcificaciones cerebrales, ceguera, coriorretinitis (que puede causar ceguera), hepatoesplenomegalia y meningoencefalitis en fetos.²⁶ Sobre la microcefalia, el feto tiene una cabeza atípicamente pequeña con presencia de calcificaciones cerebrales que y meningoencefalitis con agrandamiento del cerebro.^{27,28} Los tres trastornos causan una función cerebral anormal o retraso mental. Por su parte, la hepatoesplenomegalia puede ocasionar kernicterus y petequias, la primera con pigmentación amarilla de la piel, daño cerebral y sordera, y la segunda con manchas púrpuras en la piel evidenciando el mal estado hepático.^{29,30} Sin embargo, el CMV a menudo es mortal en el embrión.

2.2.5. Herpes

El herpes simple es un virus de la familia *herpesviridae*, en la que se distinguen dos tipos principales el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) y tipo 2 (HSV-2). La infección con el virus del herpes se clasifica en varios trastornos diferentes en función del lugar donde se produce la infección. El herpes simple se transmite más fácilmente por contacto directo con una lesión o el fluido corporal de un individuo infectado. La transmisión también puede ocurrir a través del contacto de piel a piel durante períodos de diseminación asintomática. El virus del herpes simple puede causar microcefalia, microftalmos displasia retiniana, hepatoesplenomegalia y retraso mental.^{26,31} Tanto el microftalmo como la displasia retiniana pueden causar ceguera. Sin embargo, el síntoma más común en los neonatos es una respuesta inflamatoria que se desarrolla durante las primeras tres semanas de vida.²⁶

2.2.6. Toxoplasma

Toxoplasma gondii es un protozoo tisular de distribución cosmopolita, intracelular obligado, del Phylum *Apicomplexa*.³² La toxoplasmosis es una Protozosis un parásito intracelular obligado. La toxoplasmosis puede causar infecciones leves y asintomáticas, así como infecciones mortales que afectan principalmente al feto, ocasionando toxoplasmosis congénita.³³ La exposición de la madre a la toxoplasmosis puede causar calcificación cerebral, hidrocefalia, y retraso mental en lactantes. También se han informado otras anomalías congénitas, como coriorretinitis, microftalmos y defectos oculares.³⁴

2.2.7. TORCH

El perfil o pruebas TORCH, proviene del acrónimo basado en el acopio de enfermedades transmitidas por la madre a su hijo antes del nacimiento:

- **T:** toxoplasmosis
- **O:** otras infecciones
- **R:** rubéola
- **C:** citomegalovirus
- **H:** herpes.

El termino otras infecciones que inicialmente incluía varicela y sífilis, actualmente engloba un complejo grupo de agentes infecciosos como el parvovirus B19, papilomavirus, malaria y tuberculosis.

La finalidad de agruparlas en un contexto y el de manejar y diagnosticar con ese fin se basa en que presentan rasgos comunes:

- A. La transmisión puede ocurrir por vía transplacentaria o por contacto directo con el patógeno durante el parto.
- B. La fuente de infección fetal es la viremia, bacteriemia o parasitemia que se produce en la mujer embarazada durante una infección primaria, que suele ser más infectiva para el feto.
- C. La enfermedad suele pasar inadvertida o ser asintomática en la madre, excepto en madres inmunocomprometidas en las que estas infecciones son más frecuentes y graves.
- D. El diagnóstico es serológico (por técnicas inmunoenzimáticas) o por técnicas de biología molecular o cultivo celular.

E. La expresión clínica es similar en todas ellas, pero con amplio margen de variabilidad.

En general cuando la infección ocurre antes de las 20 semanas, es más grave y ocasiona malformaciones múltiples. Si tiene lugar en épocas posteriores, durante el periodo fetal, puede ser causa de prematuridad, bajo peso, alteraciones del sistema nervioso central, etc.²⁵

Si ocurre a término puede presentarse en forma de sepsis con mal estado general, ictericia, hepatoesplenomegalia, neumonitis, etc., con anemia y trombopenia. Finalmente algunas de estas pueden ser asintomáticas en el período neonatal y producir secuelas sobre todo neurosensoriales en épocas posteriores de la vida.²⁵

2.2.8. Calidad en inmunoensayo

Para asegurar que los resultados sean los más cercanos a la realidad posible es necesario que los analistas clínicos sigan procesos de gestión de calidad. Estos procesos generalmente son realizados como recomendaciones de los fabricantes y muy pocas veces son monitoreados como se deberían. Además, el contexto en el que se desarrollan los laboratorios en Perú está limitado por los recursos haciendo las más de las veces omisión de los procesos de verificación, planificación y control de calidad.³⁵

Como bien se han establecidos, estos procesos requieren de una dinámica y entendimiento completo, siendo necesario ejercer un rol sobre los análisis de rutina que son desarrollados en los centros de salud. Las pruebas inmunoenzimáticas son

ampliamente solicitados ya que su diversidad de desarrollo Cosmopolitan facilita la aplicación de los mismos en diferentes dilucidaciones clínicas, como marcadores infecciosos, hormonas, proteínas, etc. Al ser ampliamente usadas requieren un monitoreo óptimo, que rutinariamente se maneja con los controles adscritos al kit de pruebas que en cierta medida no ejercen un verdadero control sobre las mismas.⁹

Aun cuando estas se desarrollan en contextos favorables, la disminución de la eficiencia de los reactivos puede pasar imperceptiblemente por el sistema automatizado, y más aún por el profesional encargado. A esto se le suma el limitado conocimiento sobre los procesos de calidad organizados. Aun cuando los colegas pueden conocer los indicios de los esquemas de calidad estos son difícilmente aplicables ya que tienen un sin número de eventos que limitan su desarrollo, es decir su control sobre la prueba, es decir proveen de incertidumbre a los resultados de los pacientes.

Existen hoy en día procesos de evaluación de la calidad externos que en los laboratorios de inmunoenzimoanálisis participan con diverso grado de asiduidad. Estos son herramientas que por disposiciones organizacionales los laboratorios han ido implementando en el ir y venir de las últimas dos décadas. Así, pues, entendemos que otros sistemas de planificación de la calidad deben ser adoptados como esquemas de evaluación diarios, sobre el cual se ejerza un verdadero control de procesos, costos y mejoras.

2.2.9. Gestión de calidad con six sigma

Durante el siglo XX la gestión de calidad a atravesado cambios, en correspondencia con las realidades tecnológicas y la búsqueda de la calidad óptima en el análisis clínico de muestra de pacientes. La quinta generación está marcado por la aplicación del manejo de calidad por Six Sigma, que ha precedido a Manejo de la calidad total desarrollado a mediados de los 80's. La metodología que busca el aseguramiento de calidad basado en six sigma fue introducido en las organizaciones sanitarias y los laboratorios a finales del siglo XX, impulsando irremediamente el diseño de control de calidad y la gestión de los procesos.³⁶ Lo que trajo Six Sigma de novedoso para el aseguramiento de calidad de los laboratorios clínicos, fue la necesidad de definir "límites de tolerancia" para describir el uso, establecer un objetivo de seis niveles sigma y proporcionar una forma uniforme de describir la calidad en términos de defectos (Proporción de falsos rechazos), tasas de defectos, defectos por millón (Probabilidad de detección de error) y la propia escala sigma (que permitía una distribución más elocuente de las medidas de control). Esta se incluyó en la guía CLSI C24-A3 para el Control de calidad estadístico para mediciones cuantitativas.³⁷

Al tener diferente interpretación con el uso de los procesos convencionales de aseguramiento de calidad, el six sigma permite un informe continuo de los resultados de las pruebas y un monitoreo continuo del proceso con controles estadísticos (y cartas de selección de reglas aplicables). Por ello, y como consecuencia de entender los procesos de calidad desde una óptica de economía y calidad de procesos, esta estrategia fue recomendado como un procedimiento de control de calidad de "inicio" que permitiera planificar los errores desde comienzo de una serie de análisis, con esto se puede diseñar un método de monitoreo con un

bajo rechazo falso durante la serie y, finalmente, agregar un control de calidad de los datos del paciente, como los algoritmos de control.³⁸ A este procesos que involucra la verificación y luego la planificación y el control de calidad se le denomina ahora la gestión integral de la calidad, que es recomendado para aplicarse en los laboratorio a fin de asegurar los resultados y predecir errores de alto impacto en las decisiones clínicas.

2.3. Hipótesis

Conforme la naturaleza y el diseño del estudio, el presente no amerita el planteamiento de hipótesis.

CAPITULO III

DISEÑO Y MÉTODO

3.1. Método de investigación

Método hipotético deductivo, esto debido a que se siguieron paso a paso los componentes del método científico.³⁹

3.2. Enfoque de investigación

Enfoque cuantitativo, dado que el abordaje de los datos fue cuantitativo según los objetivos del estudio.³⁹

3.3. Tipo de Investigación

El tipo de investigación fue de tipo Aplicado, ya que se aplicaron algoritmos y métodos ya desarrollados.³⁹

3.4. Diseño de investigación

Según la manipulación de la variable

Se define el estudio como descriptivo, debido a la inexistencia de modificación de la variable.³⁹

Según la fuente de toma de datos

Se define el estudio como retrospectivo, debido a que la evaluación de calidad se desarrollara con datos pasados de las pruebas TORCH.³⁹

Según el número de mediciones

Se define el estudio como transversal, debido a que el número de mediciones de calidad se realizaran solo una vez en el periodo de estudio.³⁹

3.5. Población y muestra

3.5.1. Población

La población del estudio la constituyen todos los resultados de análisis inmunoenzimáticos realizados durante el 2019 en una clínica privada de Lima, Perú.

39

3.5.2. Muestra

La muestra la constituyen todos los resultados de análisis inmunoenzimáticos de las pruebas TORCH realizados a gestantes durante el 2019 en una clínica privada de Lima, Perú.³⁹

3.5.3. Criterios de inclusión

1. Resultados inmunoenzimáticos para IgG e IgM de Toxoplasma
2. Resultados inmunoenzimáticos para IgG e IgM de Rubéola
3. Resultados inmunoenzimáticos para IgG e IgM de Citomegalovirus

4. Resultados inmunoenzimáticos para IgG e IgM de Herpes
5. Resultados de muestra de gestantes

3.5.4. Criterios de exclusión

1. Resultados de muestras con diluciones seriadas.
2. Resultados de ELISA combo (IgG/IgM) de Herpes
3. Resultados de ELISA combo (IgG/IgM) de Rubéola
4. Resultados sin validación de calidad interna.
5. Resultados de ELISA combo (IgG/IgM) de Toxoplasma
6. Resultados de ELISA combo (IgG/IgM) de Citomegalovirus
7. Resultados previos o posteriores al año 2019.

3.5.5. Muestreo

No probabilístico por conveniencia de tipo censal.³⁹

3.6. Variables y operacionalización

- **Variable 1**
Evaluación de la calidad por métrica sigma

- **Variable 2**
Pruebas TORCH

3.6.1. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	ESCALA DE MEDICION	ESCALA VALORATIVA
Evaluación de la calidad por métrica sigma	Segundo proceso de la gestión de calidad que desarrolla un modelo a posteriori de un evaluación a priori	Sigma optimo Sigma deseable Sigma pobre	Cuantitativo continuo	≥ 6 4-5 ≤ 3
Pruebas TORCH	Grupo de pruebas aplicadas a la evaluación prenatal de la gestante por riesgo a infecciones congénitas	Toxoplasma (IgG – IgM) Rubeola (IgG – IgM) Citomegalovirus (IgG – IgM) Herpes (IgG – IgM)	Cuantitativo de razón	0.0 – 0.473 0.0 – 0.574 0.0 – 0.488 0.0 – 0.771

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Técnica

Técnica de revisión documental de densidades ópticas mínimas de cada marcador serológico de la prueba de TORCH. ³⁹

3.7.2. Descripción de instrumentos

Instrumento: Ficha de recolección de datos creado por el autor (**Anexo 4**).

3.7.3. Pruebas inmunoenzimáticas

Conforme los objetivos del estudio se utilizarán las pruebas TORCH Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus, y Herpes (todas de Virion Comp, Alemania) que serán procesados para IgG e IgM por ELISA cualitativo en el equipo automatizado GEMINI (Diatron,, Budapest, Hungría) bajo las especificaciones del fabricante (**Anexo 2**). Este equipo tiene un rango de lectura fotométrico de 0 a 3.0 de absorbancia (Abs) (rango 400-700 nm), una precisión de 1% CV a 1.0 Abs y una linealidad de 0-2000 Abs. El incubadora presenta una rango de temperatura >45°C y un sistema de lavado integral con capacidad de tres lavados y una precisión de 10% CV a 300 µl.

3.7.4. Requerimientos y verificación de la calidad

Por cada ensayo inmunoenzimático se verificará la calibración a través de la linealidad siguiendo un esquema previamente descrito.⁹ Por otro lado, se determinarán durante el periodo de estudio las mínimas concentraciones aceptables de Absorbancia (Abs). Estos datos se evaluarán para determinar una correlación entre la absorbancia de la muestra y el cut-off de cada prueba siguiendo las recomendaciones de la guía CLSI EP12-A3.⁴⁰ El cut-off será la medida derivada de los resultados de tres calibradores negativos más un valor fijo. A partir de esta correlación se estimarán los requerimientos de calidad de cada marcador.

3.7.5. Evaluación de la calidad

Con los pasos previos de definición de los requerimientos de calidad, se continuara con los procesos de *Quality planning* planteados por Westgard. Para ello se determinara la imprecisión de cada prueba estimada a partir de los valores de evaluación anual del Programa de Evaluación Externa de la Calidad en el que participa el laboratorio privado.

3.7.5.1. Sesgo

Para valoraciones iniciales de calidad, se ha plateado según Westgard el uso del sesgo de 0 para cada marcador infeccioso.⁴¹ Se parte de un supuesto inicial ideal de 0 para desarrollar evaluaciones de calidad sin antecedente de estimación de sigma.

3.7.5.2. Métrica sigma

A partir de estos datos establecidos para cada marcador, se estimará el valor sigma de cada prueba usando la fórmula:

$$Sigma = \frac{Req. Calidad - sesgo}{imprecisión}$$

Una vez determinado el valor de sigma para cada marcador, se evaluarán los valores aceptables para la métrica sigma a través de las cartas de control estadístico (**Anexo 3**). En estas cartas se determinaran las estrategias de control estadístico para cada ensayo inmunoenzimatico TORCH.

3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos

La búsqueda de datos se realizará directamente del sistema de almacenamiento de información de análisis del GEMINI. Los datos de considerados primordiales para el estudio serán tabulados hacia una ficha de recolección de datos (**Anexo 4**). Desde esta ficha los datos será ingresados en analizados estadístico SPPS v21.0 (IBM, Armonk, EE.UU) donde se realizaran las estimaciones de los intervalos de CV (en porcentajes) y luego, de la valor sigma por cada ensayo inmunoenzimatico TORCH, a partir de esta evaluación inicial se estimaran las estrategias de control estadístico de calidad basados en la métrica sigma considerando un intervalo de confianza de 95% como significativo. A partir de estos hallazgos se estimaran las posibles reglas de control de calidad. El análisis de datos se realizó en SPSS v23.0 para Linux.

3.9. Aspectos éticos

El estudio fue asegurado según los estándares de investigación internacional para ciencias de la salud.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

Se Incluyeron los análisis para cuatro marcadores para Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus y Herpes Virus (1 y 2) para IgG e IgM. Los análisis para determinar la imprecisión se valoraron mediante el CV% intraensayo para cada marcador infeccioso. Para cada marcador se estimaron los valores del sigma conforme las recomendaciones de la guía CLSI. En la Tabla 1 se muestran los análisis de evaluación de calidad para los Toxoplasma.

Tabla 1. Estimación de la métrica sigma para Toxoplasmas IgM/IgG.

Características	Toxoplasma	
	IgM	IgG
Absorbancia (DO δ)	0.007	0.012
Cutt-off	0.005	0.008
Requerimiento de calidad (%)	28.6	33.3
Imprecisión (CV%)	5	6.2
Sigma	5.71	5.38

Fuente: Primaria Creación: propia

Se ha determinado un requiriendo de calidad para TOXO IgM de 28.6% y para IgG de 33.3%. La imprecisión intraensayo para TOXO IgM fue de 5% y para IgG de 6.2%. Con esto se estimaron los sigmas de 5.71 y 5.38 para TOXO IgM e IgG.

Tabla 2. Estimación de la métrica sigma para Rubeola IgM/IgG.

Características	Rubeola	
	IgM	IgG
Absorbancia (DO δ)	0.027	0.219
Cutt-off	0.02	0.177
Requerimiento de calidad (%)	25.9	19.2
Imprecisión (CV%)	2.6	2.4
Sigma	9.97	7.99

Fuente: Primaria

Creación: propia

En la Tabla 2 se ha determinado un requiriendo de calidad para RUBEOLA IgM de 25.9% y para IgG de 19.2%. La imprecisión intraensayo para RUBEOLA IgM fue de 2.6% y para IgG de 2.4%. Con esto se estimaron los sigmas de 9.97 y 7.99 para RUBEOLA IgM e IgG.

Tabla 3. Estimación de la métrica sigma para Citomegalovirus IgM/IgG.

Características	Citomegalovirus	
	IgM	IgG
Absorbancia (DO δ)	0.054	0.022
Cutt-off	0.047	0.019
Requerimiento de calidad (%)	13.0	13.6
Imprecisión (CV%)	2.3	2.6
Sigma	5.64	5.24

Fuente: Primaria

Creación: propia

En la Tabla 3 se ha determinado un requiriendo de calidad para CMV IgM de 13% y para IgG de 13.6%. La imprecisión intraensayo para CMV IgM fue de 2.3% y para IgG de 2.6%. Con esto se estimaron los sigmas de 5.64 y 5.24 para CMV IgM e IgG.

Tabla 4. Estimación de la métrica sigma para Herpes Simple 1 IgM/IgG.

Características	Herpes Simple 1	
	IgM	IgG
Absorbancia (DO δ)	0.084	0.023
Cutt-off	0.074	0.019
Requerimiento de calidad (%)	11.9	17.4
Imprecisión (CV%)	3	2.7
Sigma	3.97	6.44

Fuente: Primaria

Creación: propia

En la Tabla 4 se ha determinado un requiriendo de calidad para HS1 IgM de 11.9% y para IgG de 17.4%. La imprecisión intraensayo para HS1 IgM fue de 3% y para IgG de 2.7%. Con esto se estimaron los sigmas de 3.97 y 6.44 para HS1 IgM e IgG.

Tabla 5. Estimación de la métrica sigma para Herpes Simple 2 IgM/IgG.

Características	Herpes Simple 2	
	IgM	IgG
Absorbancia (DO δ)	0.055	0.015
Cutt-off	0.045	0.011
Requerimiento de calidad (%)	18.2	26.7
Imprecisión (CV%)	4.6	5.5
Sigma	3.95	4.85

Fuente: Primaria

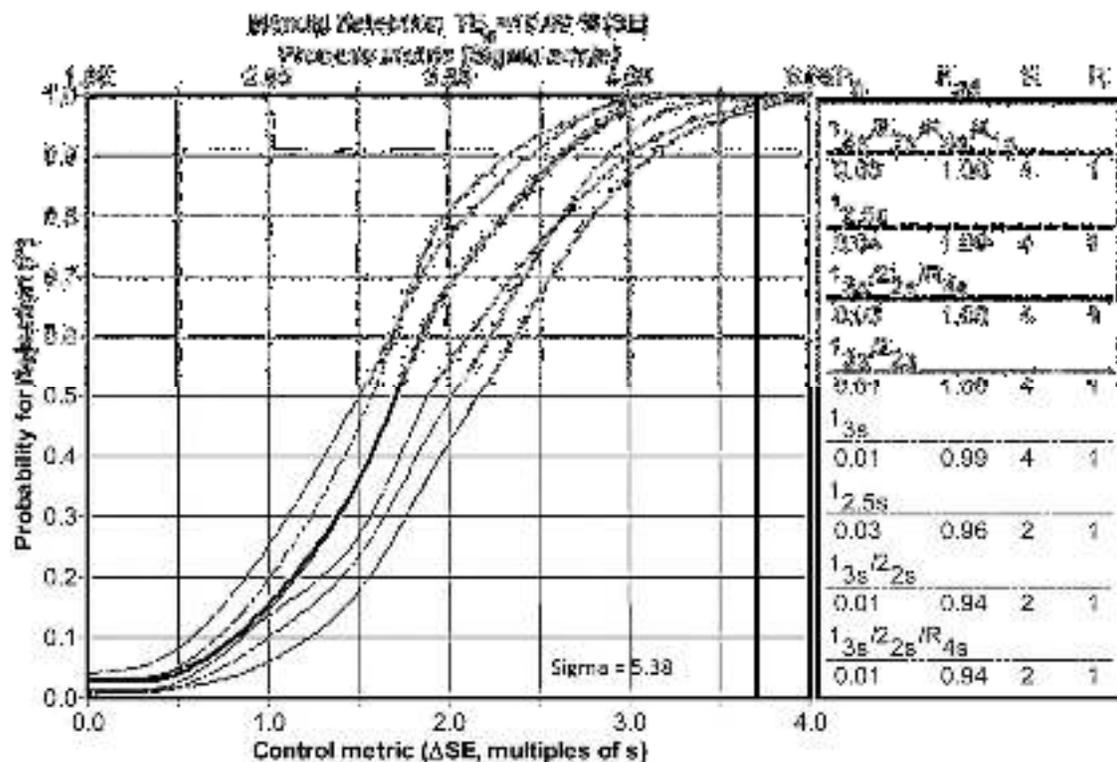
Creación: propia

En la Tabla 5 se ha determinado un requiriendo de calidad para HS2 IgM de 18.2% y para IgG de 26.7%. La imprecisión intraensayo para HS2 IgM fue de

4.6% y para IgG de 5.5%. Con esto se estimaron los sigmas de 3.95 y 4.85 para HS2 IgM e IgG.

Con cada uno de las sigmas se eligieron, dentro de la evaluación de calidad, las reglas de control de Westgard, la proporción de detección de error (Ped) y la Probabilidad de falso rechazo (Pfr). En la Figura 1 se muestra la selección de reglas de control estadístico con el uso de la carta sigma para Toxoplasma IgG.

Con cada uno de las sigmas se eligieron, dentro de la evaluación de calidad, las reglas de control de Westgard, la proporción de detección de error (Ped) y la Probabilidad de falso rechazo (Pfr). En la Figura 1 se muestra la selección de reglas de control estadístico con el uso de la carta sigma para Toxoplasma IgG.

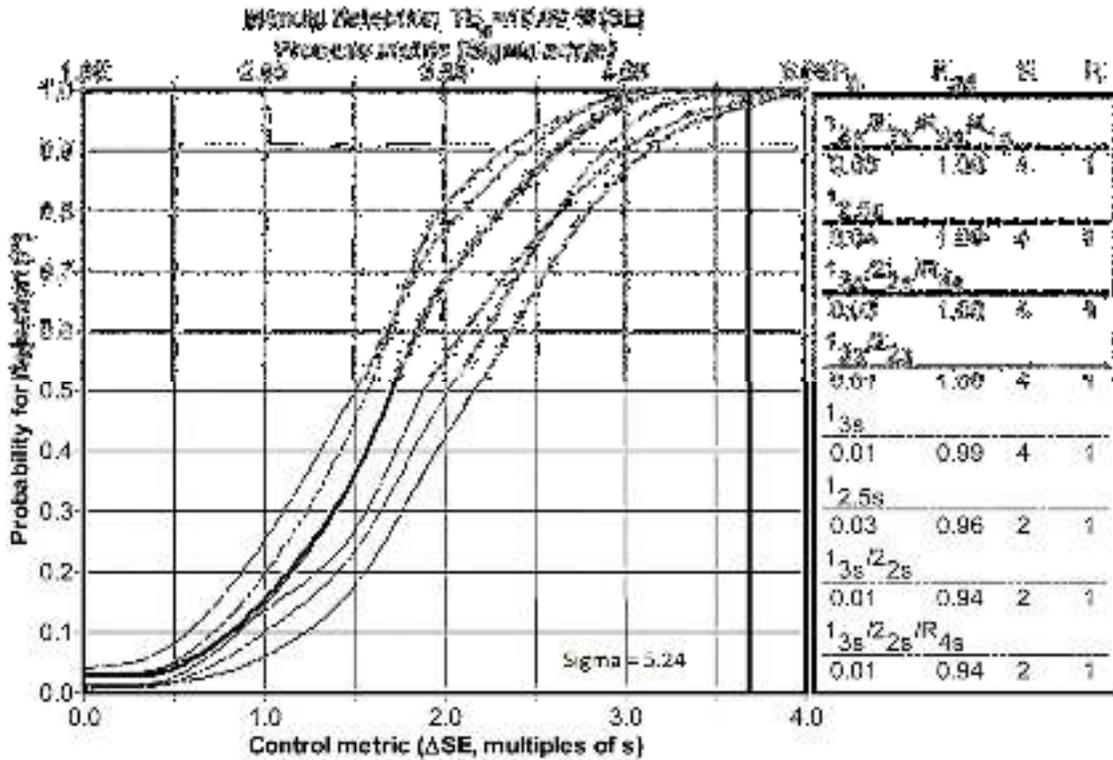


Fuente: Tabla 1

Creación: propia

Figura 1. Carta de control sigma para Toxoplasma IgG.

La carta de control muestra un sigma de 5.38 que a 90% de Probabilidad de detección nos permite elegir como la estrategia de control más óptima la multiregla $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ ya que esta permite evaluar en simultaneo el error aleatorio y sistemático permitiendo mantener en vigilancia este marcador. Con esto se posibilita la detección de errores en $P_{ed}=100\%$ de evaluaciones con un Pfr de 0.03, con el uso de 4 niveles de controles.

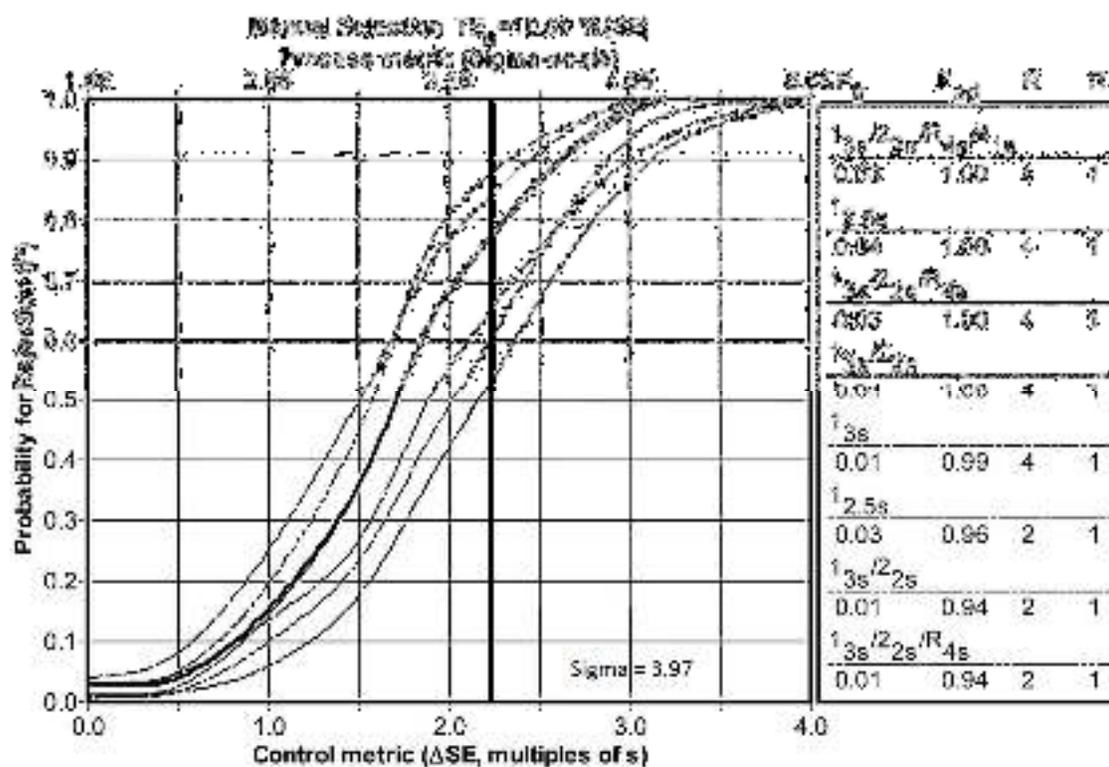


Fuente: Tabla 3

Creación: propia

Figura 2. Carta de control sigma para Citomegalovirus IgG.

En la Figura 2 se muestra la métrica sigma para Citomegalovirus IgG, evidenciando un sigma de 5.24 que a 90% de Probabilidad de detección nos permite elegir como la estrategia de control más óptima la multiregla $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ ya que esta permite evaluar en simultaneo el error aleatorio y sistemático permitiendo mantener en vigilancia este marcador. Con esto se posibilita la detección de errores en $P_{ed}=100\%$ de evaluaciones con un Pfr de 0.03, con el uso de 4 niveles de controles.

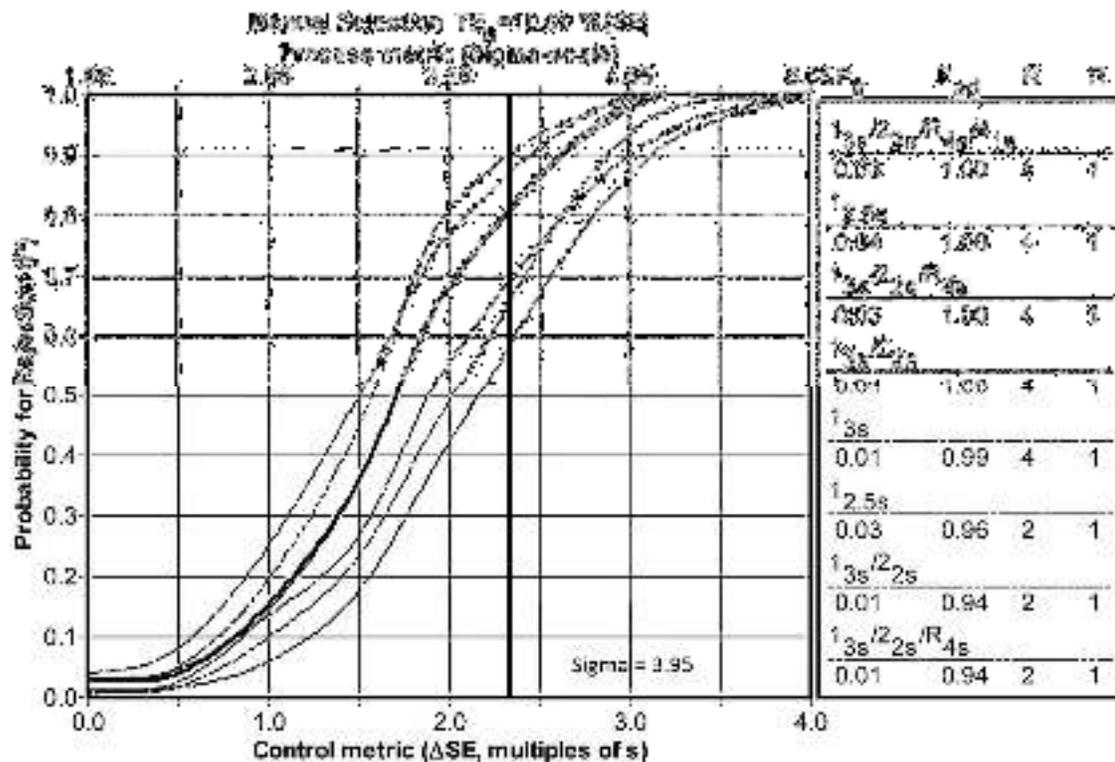


Fuente: Tabla 4

Creación: propia

Figura 3. Carta de control sigma para Herpes Simple 1 IgM.

En la Figura 3 se muestra la métrica sigma para Herpes Simple 1 IgM, evidenciando un sigma de 3.97 que a 90% de Probabilidad de detección nos permite elegir como la estrategia de control más óptima la multiregla $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ ya que esta permite evaluar en simultaneo el error aleatorio y sistemático permitiendo mantener en vigilancia este marcador que se presenta un sigma bajo. Con esto se posibilita la detección de errores en $P_{ed}=94\%$ de evaluaciones con un Pfr de 0.01, con el uso de 2 niveles de controles.

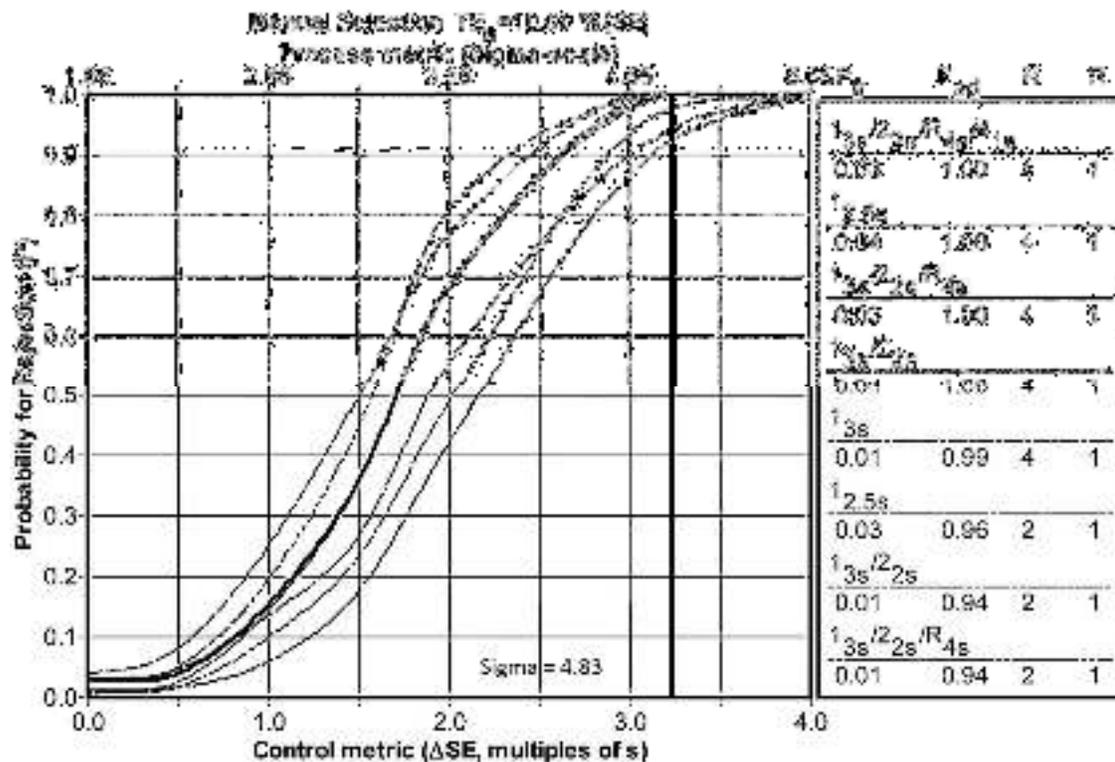


Fuente: Tabla 5

Creación: propia

Figura 4. Carta de control sigma para Herpes Simple 1 IgM.

En la Figura 4 se muestra la métrica sigma para Herpes Simple 1 IgM, evidenciando un sigma de 3.95 que a 90% de Probabilidad de detección nos permite elegir como la estrategia de control más óptima la multiregla $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ ya que esta permite evaluar en simultaneo el error aleatorio y sistemático permitiendo mantener en vigilancia este marcador que se presenta un sigma bajo. Con esto se posibilita la detección de errores en $Ped=94\%$ de evaluaciones con un Pfr de 0.01, con el uso de 2 niveles de controles.

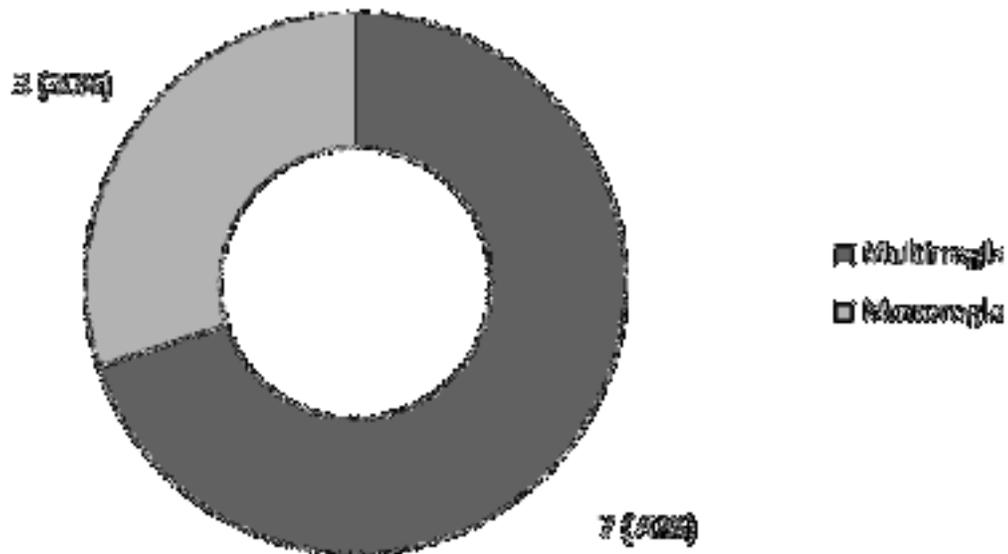


Fuente: Tabla 5

Creación: propia

Figura 5. Carta de control sigma para Herpes Simple 1 IgG.

En la Figura 5 se muestra la métrica sigma para Herpes Simple 1 IgG, evidenciando un sigma de 4.85 que a 90% de Probabilidad de detección nos permite elegir como la estrategia de control más óptima la multiregla $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ ya que esta permite evaluar en simultaneo el error aleatorio y sistemático permitiendo mantener en vigilancia este marcador que se presenta un sigma bajo entre 3 y 5 sigma. Con esto se posibilita la detección de errores en $P_{ed}=100\%$ de evaluaciones con un P_{fr} de 0.03, con el uso de 4 niveles de controles.



Fuente: Primaria

Creación: propia

Figura 6. Distribución de reglas de Westgard en pruebas TORCH.

Esto nos ha permitido distribuir las reglas de Westgard usadas según el tipo de regla, distribuyéndolas conforme se muestra en la Figura 6. Las multiregla

permiten que se evalúen tanto errores aleatorios como sistemáticos, siendo útiles en pruebas con bajo nivel sigma, donde se requieren todas las medidas de control de calidad para mantener las pruebas bajo control.

4.2. Discusión

En el presente estudio se realizó una estrategia de evaluación de calidad para pruebas cualitativas TORCH en un laboratorio privado en Lima, demostrando que 3/10 pruebas analizadas tuvieron sigmas óptimos (mayores de 5 sigma) siendo las multireglas ampliamente elegidas para el control de cada prueba.

Para ejercer control en una prueba es necesario que se apliquen métodos de control estadístico que permitan mantener la prueba dentro de los valores normales y que pueda evidenciar las alteraciones que las enfermedades demandan. Si bien ese es el objetivo de los procesos de control de calidad, la planificación es un pilar previo para organizar todos los procesos y asegurar la calidad de las magnitudes biológicas analizadas.^{8,40} Los conceptos prácticos modernos dentro de la planificación analítica de la calidad incluyen el uso de la métrica sigma (como six sigma) como un método ampliamente aplicable, con un cálculo rápido y sencillo para organizar los ejes de la calidad en la práctica clínica diaria.

Los rangos obtenidos permiten en principio obtener sigmas menores de 3, entre 3 y 6 y mayores de 6. Esos rangos establecen el rendimiento del método y las necesidades del mismo en la población usuaria. El primer rango demuestra métodos con bajo rendimiento que durante la validación o verificación de la calidad no han presentado un *performance* adecuado, en estos no existen formas de mantenerlos bajo calidad y cumplir los requerimientos de calidad deseados, más por el contrario estos al tener altos niveles de imprecisión y sesgo tiene características poco favorables para mantenerlos “bajo control”. Por ello es mejor no incluirlos en el conjunto de pruebas de laboratorio clínico.

Los del segundo grupo requieren ciertas estrategias de calidad que con esquemas metódicos pueden asegurarse. Los que sobrepasan el valor de six sigma, tiene mejor performance y usan, usualmente, procesos estadísticos simples para asegurar el control de dichas pruebas.

En este estudio dos pruebas se encontraron en el segundo rango, pero en el límite inferior, cinco estuvieron en el segundo rango y 3 pruebas tuvieron metódicas de alto performance. Las pruebas de Herpes Simple 1 y 2 IgM estuvieron entre 3 y menos de 4 sigmas. Para que estas pruebas es necesario realizar todo el control de calidad posible y adicionar incrementar la frecuencia de validaciones, el mantenimiento de los equipos y del personal, y la participación en programas de control de calidad externo e interno.

Solo Herpes Simple 2 IgG tuvo entre 4 y menos de 5 sigma. A partir de esta estimación es necesario, como se describió incrementar el número de controles a 4 y se seleccionó la multirregla que permita valorar tanto el error sistemático como el aleatorio. Por otro lado Toxoplasma IgG/IgM y Citomegalovirus IgG/IgM estuvieron dentro de 5 y menos de 6 sigma; en estas pruebas con esta valoración sigma es necesario el uso de mono o multiregla, sin embargo se seleccionaron las multirreglas para poder abordar el error aleatorio y sistemático con 4 niveles de control. Finalmente, solos Rubeola IgG e IgM tuvieron sigmas mayores (>7) donde se recomiendan usar reglas a discreción de los usuarios, siendo, como se eligió en este estudio suficiente una monoregla.

Las evaluaciones bajo la métrica sigma están teniendo mayor impacto en pruebas cualitativas, a partir de los estudios y modelos gradualmente planteados en las últimas dos décadas. El esquema de análisis desarrollado por Green *et*

al.,⁹ fue ampliado y aplicado por primer vez en Perú por el equipo de Moya-Salazar el año 2015, logrando plantear procesos de planificación de calidad en los marcadores infecciosos de Banco de Sangre.^{10,42} Este modelo ha tenido una gran aceptación en el Laboratorio Clínico y la Medicina Transfusional siendo, a partir de su presentación, aplicado en varios laboratorios de América Latina.

Posteriormente se realizaron evaluaciones en otros contextos, como el estudio de Robles et al., (2016) con datos de un Programa de Evaluación Externa/EQAS 2015 en México.¹³ Los resultados del presente estudio no concuerdan con lo planteado por estos autores que estimaron los sigmas de HBsAg, VCH y HIV de 2.65, 4.3 y 2.74, respectivamente. Estas sigmas bajas indican deficiencias en los procesos analíticos que, conforme señalan los autores, presentaron un sesgo bajo pero una alta imprecisión.

Otro aspecto que podría explicar estos hallazgos y sus interpretaciones es el tipo de usuario concurrente para la determinación, ya que la prevalencia de los marcadores infecciosos puede jugar un rol, así como los periodos de la historia natural de la enfermedad.

Los resultados de Modi & Gamit (2019) también han demostrado un bajo performance del sigma en la evaluación de pruebas de tiroideas, así reportaron sigmas más altos fueron 2.92, 1.62 y 1.02 para TSH, T3 y T4, respectivamente. Este valor sigma bajo podría deberse a que el protocolo de evaluación de sigma se realizó mediante los valores obtenidos IQC y EQAS, además de posibles cambios intra e inter individuales en los sujetos de estudio.

Por otro lado nuestros hallazgos concuerdan con lo planteado por Moya-Salazar & Díaz-Rosado (2019) en su estudio de planificación de calidad de marcadores

serológicos determinaron un valor sigma de 7 para VIH y HBcAb, sigma 5 para HTLV-1/2, y sigma de 4 para HBsAg, VHC, y anti-sífilis y anti enfermedad de Chagas.¹⁰ Las fluctuación en estos pacientes puede deberse al tipo de población usuario y que el método para la determinación de marcadores serológicos fue por ELISA de tercera generación.

Las metodologías aplicadas sin duda pueden jugar un rol clave en el rendimiento de las pruebas, tal y como demostró Laper et al., (2019) indicando que los inmunoensayos de micropartículas quimioluminiscentes Architect se correlacionan bien con otros ensayos ELISA aprobados por la FDA en esta población específica, para tercera y cuarta generación.

Este estudio, que utiliza el algoritmo desarrollado por el equipo de Moya-Salazar^{10,42}, representa la primera aproximación al análisis six sigma en pruebas cualitativas de tamizaje neonatal TORCH, donde se ha demostrado su practicidad de uso y su correcto desempeño para la determinación correcta de los procesos de control estadístico para cada marcador (incluso en marcadores IgG e IgM del mismo marcador).

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. Conclusiones

Se concluye que:

- Se ha realizado una evaluación de la calidad con la métrica sigma en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020.
- Se han determinado los requerimientos de calidad en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020.
- Los niveles sigmas más frecuentes en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020 fueron óptimos mayores de 4 sigma.
- Las reglas de control de las pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020, fueron principalmente multireglas para la mayoría de las pruebas.

7.2. Recomendaciones

Se recomienda que:

- Se extiendan las evaluaciones a otras pruebas cualitativas de amplio uso en el tamizaje y diagnóstico
- Se apliquen otras métricas de medición como de las cartas OPSpecs en las pruebas de TORCH analizadas.
- Se realicen evaluación con periodos de evaluación que involucren un periodo de tiempo más extendido, a fin de evidenciar cambios periódicos en el histórico.
- Se realicen evaluación con periodos de evaluación que involucren un periodo de tiempo más extendido, a fin de evidenciar cambios periódicos el funcionamiento de las estrategias de control.
- Se desarrollen estudio de planificación de calidad multicentricos para conocer las fluctuaciones varios marcadores serológicos como TORCH.
- Se realicen estudios de comparabilidad entre marcas comerciales y lotes para evidenciar el rendimiento de las pruebas.
- Se realicen estudios de comparabilidad entre métodos de detección de magnitudes biológicas cualitativas, a fin de conocer cuales presentan alto rendimiento.
- Realizar evaluaciones que permitan establecer diferencias entre la planificación manual frente al uso de softwares estadísticos aplicados a pruebas cualitativas.

REFERENCIAS

1. United Nations. The Sustainable Development Goals Report. New York: United Nations Publications, 2016.
2. Langer A, Meleis A, Knaul FM, Atun R, Aran M. Women and health: the key for sustainable development. *Lancet* 2015; 386(9999): P1165-1210.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
4. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging Infections and Pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(11): 1638–1643.
5. Duszak RS. Congenital rubella syndrome—major review. *Optometry* 2009; 80(1):36-43.
6. Abdel-Fattah SA, Bhat A, Illanes S, Bartha JL, Carrington D. TORCH test for fetal medicine indications: only CMV is necessary in the United Kingdom. *Pren Diag.* 2005; 25(11):1028-1031.
7. Blacksell SD, Cameron AR, Chamnanpood C, Chamnanpood P, Tatong D, Monpolsiri M, et al. Implementation of internal laboratory quality control procedures for the monitoring of ELISA performance at a regional veterinary laboratory. *Vet Microbiol.* 1996; 51(1-2):1-9.
8. CLIA. Clinical Laboratory Improvement Act of 1988; Final Rule. *Fed Reg,* 1992;57:7164
9. Green GA, Carey RN, Westgard JO, Carten T, Shablesky L, Achord D, et al. Quality control for qualitative assays: qualitative QC procedure designed to assure analytical quality required for an ELISA of hepatitis B surface antigen. *Clin Chem.* 1997;43(9):1618–21.
10. Moya-Salazar J, Díaz-Rosado RF. Quality analytical planning in blood bank serological screening qualitative assays. *Int Clin Pathol J.* 2019;7(1):22–26.
11. Lapierre SG, Vallières E, Rabaamad L, Labrecque M, Chartrand C, Renaud C. Evaluation of the Abbott ARCHITECT™ cytomegalovirus IgM/IgG, rubella

- IgM/IgG, and syphilis treponemal antibodies enzyme immunoassays in a mother and child health center population. *Diag Microb Infectious Dis.* 2019; 94: 231–235.
12. Modi N, Gamit D. Quality Assurance in Thyroid Profile with the Six Sigma Matrix. *Int J Res Med.* 2017; 6(4); 32-35
 13. Robles MAK, Becerra LMG, Licón GGE. Cómo establecer requisitos de calidad para marcadores serológicos de HIV, VHC y HBsAg sin invalidar la utilidad clínica de los resultados en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea Jalisco. *Resúmenes de Trabajos Libres del XIV Congreso, 2016. Rev Mex Med Tran.* 2016;9(1- 2):3–61.
 14. Hannon RA. *Porth Pathophysiology: concepts of altered health states.* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2010.
 15. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *New Eng J Med.* 2000; 342:1500-1507
 16. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998;339: 313-20
 17. Elder HA, Santamarina BAG, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:441-62.
 18. Chellam VG, Rushton DI. Chorioamnionitis and funiculitis in the placentas of 200 births weighing less than 2.5 kg. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:808-14
 19. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatr. Infect Dis J.* 1996; (3):240-246
 20. Martínez S, Martínez LA, Teatino PM, Rodríguez-Granger J. Diagnóstico de infección congénita. *Enf Inf Microbiol Clin.* 2011; 29(5):15-20.
 21. Remington J, Klein J. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant,* eds Remington J and Klein J. Saunders, Philadelphia: PA; 2006.
 22. Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:182-9.

23. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013". *Lancet*. 2014; 385 (9963): 117–71.
24. GBD 2015 Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1459–1544.
25. Kumar V, Abul A. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Saunders; 2010.
26. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 5th ed. Baltimore: William & Wilkins; 1985.
27. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(9):4713-4717.
28. Saraswathy TS, Az-Ulhusna A, Asshikin RN, Suriani S, Zainah S. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in pregnant women and associated role in obstetric complications: a preliminary study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011; 42(2):320-322.
29. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Sem Fetal Neon Med*. 2007; 12(3): 154-159.
30. Dominique d, Grabar S, Dupouy-Camet J, Yera H, Brézin AP. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(6): 851-855.
31. Carlier y, Truyens C, Deloron P, Peyron F. Congenital parasitic infections: A review. *Acta Tropica*. 2012; 121(2): 55-70.
32. Apt W. Infecciones por parásitos más frecuentes y su manejo. *Rev Med Clin Condes* 2014; 25 (3): 485-528.
33. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11:267-299

34. Bale JF. Congenital infections. *Neurol Clin.* 2002; 20(4):1039-60.
35. Moya-Salazar J, Pio-Davila L. Evaluation of inter-batch variability in establishing and quality control of glucose. *Med Univ.* 2016; 18(71):85-90.
36. Westgard JO. *Six Sigma Quality Design & Control: Desirable precision and requisite QC for laboratory measurement processes.* Madison WI: Westgard QC, 2001.
37. Clinical and Laboratory Standard Institute. *Statistical Quality Control for Quantitative Measurements, CLSI C24-A3.* 3rd Ed. 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA; 2006.
38. Westgard JO, Smith FA, Mountain PJ, Boss S. Design and assessment of average of normal (AON) patient data algorithms to maximize run lengths for automatic process control. *Clin Chem* 1996; 42:1683-8.
39. Hernández SR, Fernández CC, Baptista LP. *Metodología de la Investigación.* 2th ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2015.
40. Clinical and Laboratory Standard Institute. *User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance.* CLSI document EP12-A2. 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA; 2008.
41. Westgard JO. *Planning and Validating Qc Procedures: Workshop Manual.* 2nd Ed. Washington, DC: Amer Assn for Clinical Chemistry; 1997.
42. Moya-Salazar J, Díaz-Rosado RF. Planificación analítica de la calidad en Pruebas cualitativas de tamiz serológico en Banco de Sangre. XV Congreso Argentino de Medicina Transfusional. Buenos Aires – 16, 17 y 18 de septiembre de 2015. Asociación Argentina de Hemoterapia, Inmunohematología y Terapia Celular. Complejo Altos del Mirador, Ciudad de Buenos Aires; 2015.

ANEXOS

Anexo 1

MATRIZ DE CONSISTENCIA “EVALUACIÓN DE LA CALIDAD CON LA MÉTRICA SIGMA EN PRUEBAS TORCH EN UNA CLÍNICA PRIVADA DE LIMA, PERÚ 2019-2020”

FORMULACION DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	TIPO Y DIMENSIONES	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	METODOLOGIA
<p>Problema General ¿Será posible realizar una evaluación de la calidad con la métrica sigma en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020?</p>	<p>Objetivo General Realizar una evaluación de la calidad con la métrica sigma en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020.</p>	<p>Variante directa: Análisis de la calidad con métrica sigma</p>	<p>TIPO: Cuantitativo continuo</p> <p>DIMENSIONES Sigma óptimo Sigma deseable Sigma pobre</p>	<p>Carta de control estadístico de la calidad</p>	<p>Tipo de Investigación: Descriptivo, retrospectivo, de corte transversal</p> <p>Enfoque de la Investigación Cuantitativo</p> <p>Población: La población del estudio lo constituyen todos los resultados de análisis inmunoenzimáticos realizados durante el 2019 en una clínica privada de Lima, Perú</p> <p>Muestra: La muestra lo constituyen todos los resultados de análisis inmunoenzimáticos de las pruebas TORCH realizadas a gestantes durante el 2019 en una clínica privada de Lima, Perú.</p> <p>Tipo de Muestra: No probabilístico.</p> <p>Análisis de datos Se realizarán las estimaciones de los intervalos de CV (en porcentajes) y luego, de la valor sigma por cada ensayo inmunoenzimático TORCH a partir de esta evaluación inicial se estimaran las estrategias de control estadístico de calidad basados en la métrica sigma considerando un intervalo de confianza de 95% como significativo. A partir de estos hallazgos se estimaran las posibles reglas de control de calidad.</p>
<p>Problemas Secundarios 1. ¿Será posible estimar los requerimientos de calidad en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020? 2. ¿Cuál será los niveles sigmas más frecuentes en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020? 3. ¿Cuál será la distribución de las reglas de control de las pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020?</p>	<p>Objetivos Específicos 1. 1. Estimar los requerimientos de calidad en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020. 2. Determinar los niveles sigmas más frecuentes en pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020. 3. Determinar la distribución de las reglas de control de las pruebas TORCH en una clínica privada de Lima, Perú 2019-2020.</p>	<p>Variables indirecta: Pruebas TORCH</p>	<p>TIPO: Cuantitativo razón</p> <p>DIMENSIONES Toxoplasma (IgG – IgM) Rubéola (IgG – IgM) Citomegalovirus (IgG – IgM) Herpes (IgG – IgM)</p>	<p>Ficha de colección de datos</p>	

Anexo 2 – Insertos

Toxoplasma Gondii. IgM/ IgG

3.3 Intervalos de referencia de individuos sanos

Las pruebas de sueros de donantes de sangre elegidos al azar, recogidos en la región del sur de Alemania, con las pruebas SERION ELISA *classic* Toxoplasma gondii, dieron como resultado la distribución siguiente.

SERION ELISA <i>classic</i>	número	negativo	dudoso	positivo
Toxoplasma gondii IgG	105	47 (44,8 %)	1 (1,0 %)	57 (54,3 %)
Toxoplasma gondii IgM	105	102 (97,1 %)	1 (1,0 %)	2 (1,9 %)

3 CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

3.1 Sensibilidad y especificidad

Para determinar las características de funcionamiento de la prueba SERION ELISA *classic* Toxoplasma gondii IgG, se realizó un estudio de comparación externo, utilizando sueros provenientes de 450 pacientes e individuos sanos, en paralelo con una prueba de inmunofluorescencia indirecta. Los resultados indican una sensibilidad del 98,2 % y una especificidad del 99,4 %.

También se llevó a cabo un estudio interno utilizando sueros de 994 mujeres embarazadas. También se utilizó una prueba de inmunofluorescencia indirecta como prueba de referencia y los resultados discrepantes fueron analizados posteriormente con la prueba de Sabin-Feldman para determinar su estado verdadero. Los resultados indican una sensibilidad del 98,2 % y una especificidad del 99,8 %.

Se efectuó un estudio externo, para determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba SERION ELISA *classic* Toxoplasma gondii IgM, utilizando un total de 256 sueros, de los cuales 104 fueron positivos, utilizando dos pruebas de IgM disponibles comercialmente como comparador (de la compañía A y la compañía B). Los sueros positivos para IgM fueron seleccionados utilizando la prueba de IgM para Toxoplasma de la compañía A.

La utilización de una región de resultados dudosos entre 450 y 540 U/ml dio como resultado 19 sueros que no indicaron un resultado positivo, siete de los cuales provienen potencialmente de infecciones agudas. En esa evaluación, la prueba SERION ELISA *classic* Toxoplasma gondii IgM, demostró una sensibilidad más elevada que la prueba de la compañía B que había indicado resultados negativos en la prueba para 28 de los 104 positivos.

Utilizando la región de resultados dudosos de 450 y 540 U/ml, la prueba SERION ELISA *classic* cuando se comparó con la de la compañía A indicó una especificidad del 98,6 %.

La utilización de una región de resultados dudosos de entre 300 y 350 U/ml dio como resultado 11 sueros positivos que no eran reconocidos. Teniendo en cuenta los resultados de análisis adicionales y los antecedentes clínicos de los pacientes, únicamente dos de estos sueros discrepantes provienen de posibles infecciones primarias y los restantes 9 eran resultado de IgM persistente o IgM no específica. En relación con las infecciones

Rubeola Virus IgM / IgG

Es posible la reactividad cruzada con anticuerpos para el VEB y el parvovirus B19. Una infección por el virus de Epstein-Barr o el parvovirus B19 puede provocar una respuesta inmunitaria polyclonal que producirá resultados falsamente positivos en las pruebas de IgM para rubéola.

3.2 Intervalos de referencia de individuos sanos

Las pruebas de sueros de donantes de sangre elegidos al azar, recogidos en la región del sur de Alemania, con las pruebas SERION ELISA classic Rubella Virus, dieron como resultado la distribución siguiente.

SERION ELISA classic	número	negativo	dudoso	positivo
Rubella Virus IgG	105	5 (4,8 %)	1 (1,0 %)	99 (94,3 %)
Rubella Virus IgM	105	103 (98,1 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)

3 CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

3.1 Sensibilidad y especificidad

La prueba SERION ELISA classic del virus de la rubéola IgG se evaluó en un estudio externo mediante el análisis de 417 muestras de suero procedentes de pacientes en los que se sospechaba la existencia de una infección por el virus de la rubéola, en comparación con diversos ensayos comercialmente disponibles de otros fabricantes. La prueba SERION ELISA classic del virus de la rubéola IgM se evaluó mediante el análisis de 138 muestras de suero incluidas muestras procedentes de pacientes en los que sospechaba la existencia de una infección, así como con un panel de sueros de donantes de sangre y mujeres embarazadas. Se utilizaron como referencia dos pruebas ELISA disponibles en el mercado. Los sueros clasificados como dudosos no se incluyeron en el cálculo de la sensibilidad y la especificidad.

	Sensibilidad	Especificidad
SERION ELISA classic del virus de la rubéola IgG	99,7 %	> 99 %
SERION ELISA classic del virus de la rubéola IgM	> 99 %	96,8%

3.2 Reproducibilidad

SERION ELISA classic Rubella Virus IgG:



Muestra	Valor de la media (DO)	Intraensayo CV (%)	Valor de la media (DO)	Interensayo CV (%)
Suero 1	0,403	1,8	0,417	3,6
Suero 2	0,949	3,3	1,057	2,9
Suero 3	1,184	2,0	1,261	2,5

SERION ELISA classic Rubella Virus IgM:

Muestra	Valor de la media (DO)	Intraensayo CV (%)	Valor de la media (DO)	Interensayo CV (%)
Suero 1	0,292	2,4	0,317	4,9
Suero 2	0,982	2,9	1,034	3,4
Suero 3	2,036	2,4	2,083	2,9

3.3 Reactividades cruzadas

SERION ELISA classic del virus de la rubéola IgG

Para determinar la detección de anticuerpos de reacción cruzada dirigidos contra diferentes parámetros, se analizaron los sueros con el SERION ELISA classic del virus de la rubéola IgG y un ELISA del virus de la rubéola IgG disponible en el mercado. Se han examinado sueros positivos (10 sueros cada uno) para el citomegalovirus IgG, el virus de Epstein-Barr IgG, el virus del herpes común IgG y el virus de la varicela-zóster IgG, así como sueros positivos para el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antinucleares (ANA). Dentro de esta evaluación interna se han observado posibles reacciones cruzadas con diez muestras de suero para el factor reumatoide (FR) y ocho muestras de suero de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos que han sido confirmadas por el ensayo de referencia. La mayor cantidad de muestras positivas se debe a la alta tasa de vacunación. En general no se pueden descartar otras reactividades cruzadas.

SERION ELISA classic del virus de la rubéola IgM

Para determinar la detección de anticuerpos de reacción cruzada dirigidos contra diferentes parámetros, se analizaron los sueros con el SERION ELISA classic del virus de la rubéola IgM y un ELISA del virus de la rubéola IgM disponible en el mercado. Sueros positivos (10 sueros cada uno) para el citomegalovirus IgM, el virus de Epstein-Barr IgM,

Herpes Simplex Virus

3 CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

3.1 Sensibilidad y especificidad

SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1/2 IgA/IgG/IgM

La prueba SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1/2 IgG se validó en un amplio estudio externo del laboratorio de referencia alemán para el virus del herpes simple y el virus de la varicela-zóster situado en la Universidad de Jena, donde se realizó un análisis de 241 muestras de suero, en comparación con inmunoensayos de fabricantes europeos. La prueba SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1/2 IgM se evaluó mediante el análisis de 176 muestras de suero en comparación con los resultados de las pruebas de fabricantes europeos. El SERION ELISA classic virus del herpes común 1/2 IgA se evaluó con 104 sueros de donantes de sangre sanos en comparación con una prueba de otro fabricante. Los sueros clasificados como dudosos no se incluyeron en el cálculo de la sensibilidad y la especificidad.

	Sensibilidad	Especificidad
SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1/2 IgA	90,9 %	95,8 %
SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1/2 IgG	95,5 %	99,0 %
SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1/2 IgM	95,7 %	94,3 %

SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1 e 2 IgG

Las pruebas SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1 e 2 IgG se validaron en un amplio estudio externo del laboratorio de referencia alemán para el virus del herpes simple y el virus de la varicela-zóster situado en la Universidad de Jena, donde se realizó un análisis de 241 muestras de suero. Se utilizaron como pruebas de referencia inmunoensayos de importantes fabricantes europeos. Los sueros clasificados como dudosos no se incluyeron en el cálculo de la sensibilidad y la especificidad.

	Sensibilidad	Especificidad
SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1 IgG	97,8 %	95,7 %
SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 2 IgG	97,6 %	> 99 %

SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1 e 2 IgM

153 sueros (para algunos de los cuales se disponía de resultados de pruebas anteriores) se evaluaron en comparación con una prueba de referencia. En la prueba de referencia, 63 sueros dieron una reacción positiva y 50, una negativa. En comparación, los SERION ELISA classic HSV 1 IgM y HSV 2 IgM dieron los siguientes valores de sensibilidad y

especificidad. Los sueros dudosos no se incluyeron en el cálculo de la sensibilidad y la especificidad.

	Sensibilidad	Especificidad
SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1 IgM	98,0 %	99,0 %
SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 2 IgM		

3.2 Reproducibilidad

SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1 IgG:

Muestra	Valor de la media (DO)	Intraensayo CV (%)	Valor de la media (DO)	Interensayo CV (%)
Sero 1	0,278	3,4	0,290	4,4
Sero 2	0,561	3,9	0,626	6,2
Sero 3	1,228	2,6	1,391	4,9

SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1 IgM:

Muestra	Valor de la media (DO)	Intraensayo CV (%)	Valor de la media (DO)	Interensayo CV (%)
Sero 1	0,448	3,9	0,467	9,2
Sero 2	0,940	3,0	0,918	10,5
Sero 3	1,458	2,1	1,487	11,5

SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 2 IgG:

Muestra	Valor de la media (DO)	Intraensayo CV (%)	Valor de la media (DO)	Interensayo CV (%)
Sero 1	0,472	2,7	0,489	4,7
Sero 2	1,131	2,7	1,082	5,6
Sero 3	1,885	2,8	1,876	3,7

Cytomegalovirus IgG / IgM

9 CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

9.1 Sensibilidad y especificidad

Para calcular las características de rendimiento de las pruebas **SERION ELISA classic Cytomegalovirus IgG e IgM**, se examinaron 91 muestras de suero de donantes de sangre sanos y 91 muestras de suero de pacientes con sospecha de infección en comparación con los sistemas de pruebas **Cytomegalovirus IgG e IgM ELISA** de otro fabricante. Los análisis se han realizado de acuerdo con las Instrucciones de uso correspondientes. Los resultados dudosos no se incluyeron en el cálculo de la sensibilidad y especificidad.

	Sensibilidad	Especificidad
SERION ELISA classic Cytomegalovirus IgG	> 99 %	> 99 %
SERION ELISA classic Cytomegalovirus IgM	97,1 %	99,0 %

9.2 Reproducibilidad

SERION ELISA classic Cytomegalovirus IgG:

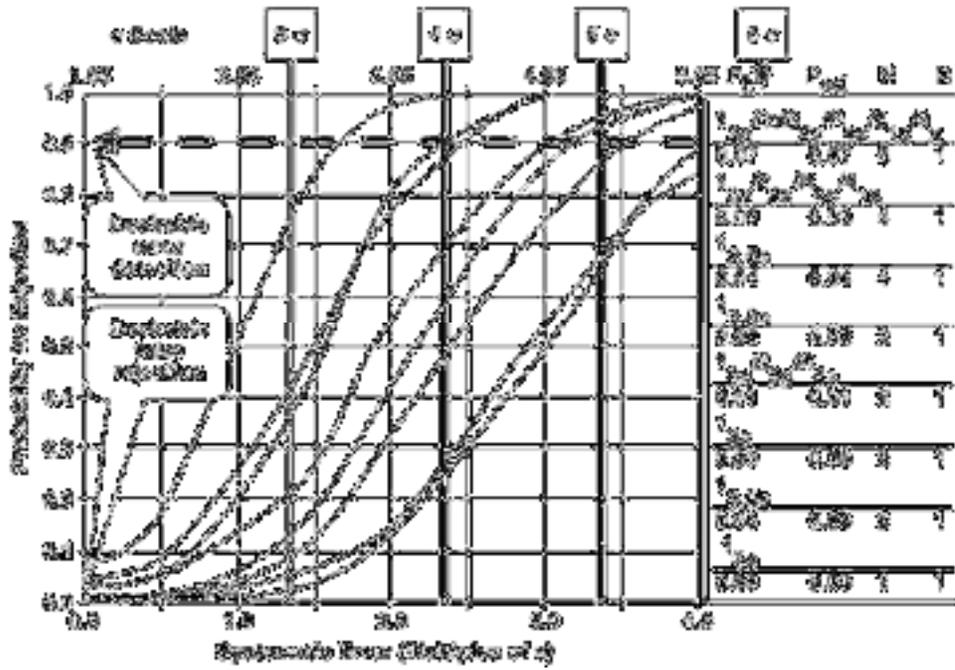
Muestra	Valor de la media (DO)	Intraensayo CV (%)	Valor de la media (DO)	Interensayo CV (%)
Suero 1	0,440	3,1	0,436	4,5
Suero 2	1,187	2,3	1,272	2,4
Suero 3	1,606	2,4	1,708	2,0

SERION ELISA classic Cytomegalovirus IgM:

Muestra	Valor de la media (DO)	Intraensayo CV (%)	Valor de la media (DO)	Interensayo CV (%)
Suero 1	0,718	3,1	0,624	3,1
Suero 2	1,136	1,8	1,270	2,4
Suero 3	1,709	1,9	1,793	2,3

Anexo 3 –

Cartas de control sigma



Anexo 4 –

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NUMERO:

Fecha de análisis: _____

Ensayo (#): _____

IgG () IgM ()

Resultado

Absorbancia : _____

Cutt-off : _____

Imprecisión:

Resultado : _____

Métrica sigma: _____

<3 () 4 - 5 () >6 ()

Observaciones
