

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@hdsd.es

nica en el laboratorio, teniendo en cuenta los tiempos de respuesta (*turnaround time*), influidos por el tiempo que lleva realizar las diferentes técnicas de microbiología molecular.

Por otra parte, el control externo de la calidad permite detectar errores aleatorios o sistemáticos mediante la introducción de muestras o productos para caracterizar o medir, procedentes de otros centros o programas, y que se usan para ejercicios de intercomparación entre los laboratorios. También nos permite intuir que determinados reactivos o equipos diagnósticos no son adecuados para el fin para el que se han comercializado. Por último, los programas de control externo pueden utilizarse para la formación continuada del personal.

La competencia técnica de los laboratorios de microbiología molecular no puede alcanzarse sin adoptar medidas de control de calidad interno y externo, que abarquen todas las fases del proceso analítico, entre otros factores⁴. Ambos controles tienen un perfil de utilidad complementario y, en su conjunto, resultan indispensables en microbiología. Sin embargo, estas 2 actividades operacionales no son las únicas recomendadas para aumentar la probabilidad de que cada resultado informado sea válido y permita tomar decisiones fiables para el diagnóstico y el seguimiento del proceso clínico de los pacientes. Para ello, además, se recomienda implantar un programa de aseguramiento de la calidad (QA, del inglés *quality assurance*), que es el término usado para definir los distintos procedimientos que deben controlar todos los aspectos de trabajo del laboratorio. Un procedimiento de QA debe usarse para identificar problemas técnicos y de proceso, comprobar la adecuación de las técnicas que se realizan, calcular la frecuencia de los errores y, en definitiva, para incrementar la confianza y la fiabilidad en los métodos usados y en los informes emitidos².

La inclusión de material de control en los ensayos de microbiología molecular y la aplicación de los procedimientos de calidad es una parte fundamental de un esquema adecuado de QA, cuyo uso tiene como objeto aumentar la probabilidad de que cada resultado informado sea válido y, así, que la toma de decisiones sobre el tratamiento del paciente se realice con confianza. El QA

comprende la inclusión de muestras duplicadas, muestras ciegas (enviadas al laboratorio cambiando sus datos de identificación para que la persona que las realiza no pueda reconocerlas como duplicadas), muestras en blanco (imitaciones al plasma u otras muestras preparadas en el laboratorio), así como el control interno de la calidad, el control externo de la calidad, el seguimiento de los equipos y las auditorías internas, que permiten un análisis detallado de los pasos de que se componen los procedimientos diagnósticos del laboratorio².

Las distintas actividades de un laboratorio pueden dividirse para estructurar su control y seguimiento en 3 fases: la preanalítica, la analítica y la postanalítica. En la presente revisión, nos centraremos en los procesos que competen a la fase analítica. Para la acreditación de los laboratorios según la norma UNE-EN-ISO 15189, en la fase analítica se pide a los centros que dispongan de procedimientos claros y operativos, que la formación del personal esté documentada, que haya una validación previa de las técnicas de que se dispone, que se haga uso de controles de calidad internos y que los centros participen en ejercicios de intercomparación.

Aseguramiento de la calidad en el laboratorio de microbiología molecular

Las premisas siguientes contribuyen en gran medida a asegurar la calidad en el laboratorio de microbiología molecular⁵.

a) Adecuación y prácticas del laboratorio

— Recogida de la muestra: el procedimiento para su recogida tiene que estar estandarizado y cada muestra debe estar identificada con un código único.

— Características del laboratorio: cuando se trate de amplificación de ácidos nucleicos, como los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), los diferentes pasos deben realizarse en una estancia separada (fig. 1). En cualquier circunstancia, el diseño de los laboratorios deberá permitir su fácil limpieza, se evitará la interconexión de flujos de aire entre los laboratorios, la

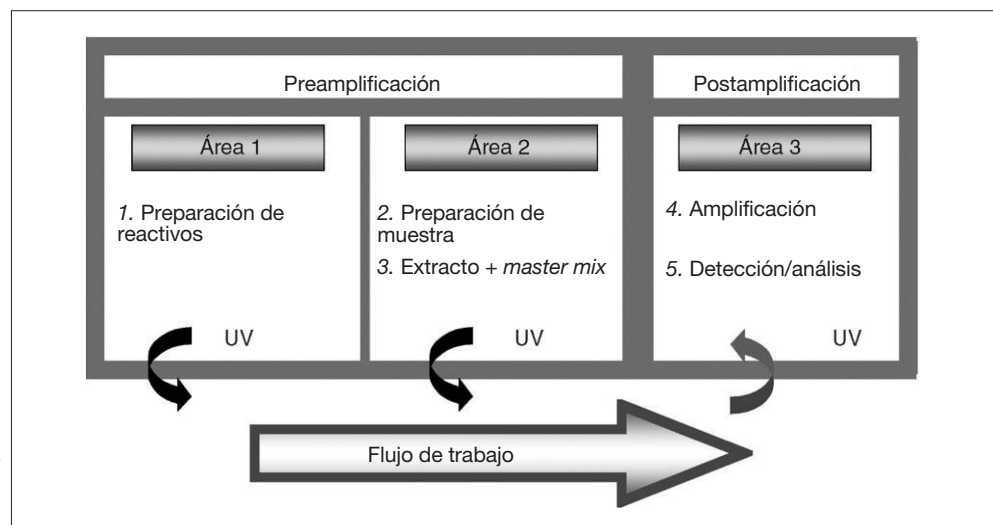


Figura 1. Áreas de trabajo del laboratorio de microbiología molecular y dirección del flujo de trabajo. UV: ultravioleta.

circulación de materiales y personal deberá ser unidireccional, habrá espacio suficiente para una cabina de flujo laminar y, por último, restringir el acceso sólo al personal autorizado. Sin embargo, las nuevas técnicas de PCR en tiempo real hacen innecesarias algunas de estas estrictas condiciones.

— El material, el instrumental y los reactivos han de ser específicos para cada área.

— Existencia de procedimientos de trabajo normalizados (PNT): descripción de todos los pasos de cada uno de los procedimientos, con registros documentados de todas las partes del proceso. Sólo debe haber el documento de trabajo que esté en vigor, registros demostrativos del seguimiento de los procedimientos, registro de los equipos utilizados, que además deben estar calibrados y, en definitiva, todos los registros que permitan conocer la trazabilidad del proceso.

— Personal autorizado: requiere un entrenamiento adecuado en las técnicas de PCR, que esté motivado e involucrado en el proceso de la técnica, y que siga las indicaciones consignadas en los PNT.

b) Consideraciones prácticas

— Limpiar y desinfectar el laboratorio y las superficies de trabajo de forma regular.

— Usar productos de plástico desechable.

— Usar puntas de pipeta con filtro, pipetas automáticas o pipetas desechables.

— Usar sólo reactivos de uso exclusivo en PCR.

— Durante el proceso, incluir siempre un control negativo. Es recomendable intercalar varios si los lotes son grandes (p. ej., cada 7 muestras).

— Incluir siempre un control positivo. Se recomienda que los controles estén presentes en todas las fases del proceso, siempre que sea posible (extracción, amplificación, etc.).

— Lavar y descontaminar siempre los elementos no desechables tras su uso (p. ej., las gradillas).

— En las técnicas fundamentadas en la amplificación de la diana, usar métodos que permitan la destrucción de los productos de amplificación o “amplicones”.

— Asegurarse de que el equipo está calibrado y con el volumen suficiente de reactivos.

— Realizar regularmente ensayos QA.

— Recoger datos y generar informes (estadísticas de calidad).

Control de calidad interno

El control interno de la calidad implica la inclusión de material de control, muy bien caracterizado mediante ensayos previos, en las pruebas realizadas en el laboratorio de microbiología molecular⁶. Las muestras de control pueden consistir en muestras de suero o plasma estandarizado internacionales, nacionales o locales, que muestren rangos significativos, o bien muestras procedentes de cultivos. Además, debe existir un volumen suficiente de cada control para que pueda incluirse en cada uno de los ensayos. El material de control usado en los ensayos puede calibrarse por referencia a estándares, internacionales o nacionales. Los resultados con el material de control deberían mostrar una distribución normal, de modo

que se pudiera calcular un intervalo aceptable de valores, siendo rechazados del ensayo los que estuvieran fuera de éste.

Los métodos moleculares presentan una serie de limitaciones. Uno de los mayores problemas es la generación de resultados falsos positivos debido a contaminaciones cruzadas con otras muestras. Los resultados falsos negativos se generan cuando hay un número bajo de copias de ácido desoxirribonucleico (ADN) (o cADN), cuando falla la extracción de los ácidos nucleicos, cuando no hay suficiente celularidad en la muestra o hay inhibidores en la muestra⁵. Por último, las técnicas moleculares permiten detectar material genético durante el período ventana serológico, lo que, aun siendo una ventaja en según qué circunstancias, puede plantear dificultades en la interpretación clínica de los resultados.

Los errores asociados a la técnica pueden ser aleatorios o sistemáticos. Los aleatorios son inevitables, pero pueden minimizarse mediante una adecuada preparación y cumplimiento de los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), mientras que los sistemáticos pueden asociarse con la fiabilidad de un ensayo o indicar un deterioro de uno o más de sus componentes.

Ningún sistema de control interno de la calidad puede mejorar cualquier técnica de microbiología molecular cuya realización práctica y manejo diario no se haya sometido a una evaluación exhaustiva antes de su introducción sistemática en el laboratorio. Para ello, es necesario calcular los parámetros técnicos del ensayo con muestras bien caracterizadas, positivas y negativas. Cuando sea posible, se comparará con una técnica anterior y los resultados de la evaluación deberán expresarse en términos de sensibilidad y especificidad y, mejor aún, mediante el cálculo de los valores predictivos positivo y negativo, y la eficiencia del ensayo.

Las técnicas de microbiología molecular pueden ser de 2 tipos: a) de fabricación propia (*in-house*), o b) comerciales. Las primeras suelen generar más problemas que las segundas, ya que estas últimas proporcionan reactivos y controles estables y, además, tienen un protocolo optimizado descrito y aprobado con marcado CE. Recientemente, entre las recomendaciones de la Entidad Nacional de Acreditación para la acreditación de los laboratorios, se citan unas guías publicadas para la validación y la verificación en la introducción de las nuevas técnicas, comerciales o de fabricación propia, en el laboratorio de microbiología molecular⁷, que se muestran en la tabla 1.

El intervalo de valores esperado para un control interno cuantitativo se calcula a partir de la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación. En los procedimientos de control de calidad, la media se refiere al valor diana (*target value*), y la desviación estándar (DE) cuantifica el grado de dispersión de los datos puntuales con respecto a la media. Los procedimientos de control establecen los límites aceptables para el material de control cuando se utiliza de forma habitual y el coeficiente de variación es una medida de variabilidad y se calcula dividiendo la DE por la media, expresando el cociente como un porcentaje. Puede referirse a un ensayo, al equipo usado para obtener los resultados e incluso al operador. Antes de incluir una muestra como material de control de calidad, la media y la desviación estándar debería ser calculada en, al menos, 20 ensayos distintos.

TABLA 1. Resumen de los requerimientos mínimos para la validación y la verificación de las pruebas de detección viral mediante técnicas moleculares⁶

	Muestra necesaria	EC cualitativo	EC cuantitativo	EIH cualitativo	EIH cuantitativo
Sensibilidad^a	Positivo	NR	NR	10	10
	Indeterminado/ positivo débil	NR	NR	10	10
Especificidad^b	Negativo	NR	NR	20	20
	Posible reacción cruzada	NR	NR	Si es posible 1 muestra por cada posible reacción cruzada	Si es posible 1 muestra por cada posible reacción cruzada
Precisión^c intraensayo	Positivo	1 (cada 3x)	4 (cada 3x)	1 (cada 3x)	6 ^e (cada 3x)
	Indeterminado/ positivo débil	1 (cada 3x)	3 (cada 3x)	1 (cada 3x)	3 (cada 3x)
Precisión^c interensayo	Negativo	1 (cada 3x)	3 (cada 3x)	1 (cada 3x)	3 (cada 3x)
	Positivo	1 (1x en 2 días ^f)	2 ^e (1x en 2 días ^f)	1 (1x en 2 días ^f)	2 ^e (1x en 2 días ^b)
	Indeterminado/ positivo débil	1 (1x en 2 días ^f)	1 (1x en 2 días ^f)	1 (1x en 2 días ^f)	1 (1x en 2 días ^f)
Linealidad^d	Negativo	1 (1x en 2 días ^f)	1 (1x en 2 días ^f)	1 (1x en 2 días ^f)	1 (1x en 2 días ^f)
	Positivo	nt	1 (2x) (10-diluciones seriadas-mínimo 3 pasos de dilución)	2 (cada 2x en 2 días) (10-diluciones seriadas -mínimo 4 pasos de dilución)	2 (cada 2x en 2 días) (10-diluciones seriadas -mínimo 4 pasos de dilución)
Efecto de matrices	Positivo (n = 3)	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g
	Negativo (n = 3)	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g
	Indeterminado/ positivo débil (n = 3)	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g
Comparación de métodos	Positivo (n = 7)	Realizar cuando es requerido ^h	Realizar cuando es requerido ^h	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g
	Negativo (n = 7)	Realizar cuando es requerido ^h	Realizar cuando es requerido ^h	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g
	Indeterminado/ positivo débil (n = 6)	Realizar cuando es requerido ^h	Realizar cuando es requerido ^h	Realizar cuando es requerido ^g	Realizar cuando es requerido ^g
Total análisis requeridos		n ≥ 15	n ≥ 39	n ≥ 87	n ≥ 116

EC: ensayo comercial; EIH: ensayo *in house*; NR: no requerido, x: veces.

^aSensibilidad: se define como el número de verdaderos positivos comparado con el número total de resultados positivos.

^bEspecificidad: se define como el número de verdaderos negativos comparado con el número total de resultados negativos.

^cPrecisión: se define como el nivel de correspondencia de los resultados individuales dentro de una serie (precisión intraensayo) y de una serie frente a otra (precisión interensayo). Se cuantifica como desviación estándar y coeficiente de variación.

^dLinealidad: se define como la determinación de un rango lineal de cuantificación. El coeficiente de regresión resultante es ideal cuando el factor tiene un valor de 1.

^eMuestra/material de control en 2 intervalos diferentes de concentración.

^fAdicionalmente, la misma muestra usada para confirmar la precisión intraensayo es probada en 2 días diferentes.

^gDependiendo de la ejecución del ensayo, se requieren ensayos adicionales. El jefe del laboratorio debe indicar la extensión del test.

^hSi el método de comparación es apropiado, puede reducir la extensión del procedimiento de validación. El jefe del laboratorio tiene que indicar la decisión y debe documentarse.

Una vez conocidos estos datos, se deben definir los límites aceptables para el control interno, que servirán para aceptar o rechazar los ensayos. Para ello, se asume que los resultados siguen una distribución normal (campana de Gauss) y que, por tanto, la probabilidad de que el valor obtenido esté dentro de los límites aceptables varía según se admita la media ± 1 , 2 o 3 veces la DE. Es decir, si damos como límites aceptables los valores comprendidos en el intervalo resultante de calcular la media ± 1 DE, la probabilidad de que el valor sea aceptable es del 68%, aumentando al 95,5% cuando se considera el intervalo de la media ± 2 DE y a un 99,7% cuando se con-

sidera ± 3 DE. La segunda opción es la más usada en la práctica diaria, ya que permite una posibilidad elevada de detección de errores y una frecuencia baja de falsos rechazos. Esta estrategia de control interno puede aplicarse, en el campo de la microbiología molecular, a las pruebas cuantitativas que se lleven a cabo con cierta regularidad en el laboratorio, como la carga viral de virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) o del virus de la hepatitis C (VHC). Los resultados se pueden seguir mediante las gráficas de Levey Jennings, que ponen de manifiesto tendencias y errores sistemáticos, así como sus posibles orígenes.

El término *validación* es ampliamente usado en el lenguaje propio de los laboratorios, y puede generar confusión porque tiene, al menos, 3 acepciones o significados², que también se aplican al campo de la microbiología molecular. Se usa para denominar a las actividades de:

a) Evaluación y demostración de la obtención de resultados satisfactorios para el uso previsto de un ensayo, antes de utilizarse para el análisis habitual de muestras.

b) Aceptación de los resultados en un ensayo, si los valores de los controles internos están dentro de los límites preestablecidos.

c) Aceptación de los resultados de las muestras ensayadas individualizadas, paciente a paciente.

Para poder diferenciar estas 3 actividades, se ha generalizado el uso de 3 términos: a) validación técnica para la primera; b) validación de resultados (o validación técnica de los resultados) para la segunda, y c) aceptación clínica (validación clínica) para la tercera.

La norma ISO 15189:2003⁸ en el punto 5.5.2 recomienda que los laboratorios utilicen sólo procedimientos validados, es decir, que se hayan evaluado y que se haya demostrado que los resultados obtenidos con estos procedimientos sean satisfactorios para el uso previsto antes de utilizarlos en la rutina analítica. Es necesario que se hayan comprobado las características estipuladas por el fabricante (en las pruebas comercializadas) o por la bibliografía (*in house*), tanto para el producto, como para el proceso, y que el resultado y su interpretación sean correctos (en las condiciones de trabajo del laboratorio donde vaya a utilizarse) y, por lo tanto, pueda implantarse de forma adecuada⁹.

En el proceso de validación de una técnica deben usarse controles con valores cercanos al punto de corte, con significado biológico o clínico, así como muestras con resultado conocido por otros métodos. Es imprescindible que se analicen los resultados de la validación y que se conserven los registros documentales de ésta, al menos durante 2 años o mientras la técnica esté en uso.

Programas de control de calidad externos

Los programas de control de calidad externos, al disponer de la información proporcionada por muchos laboratorios, permiten obtener beneficios adicionales, que se deducen del análisis conjunto de los resultados 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 concluyentes¹⁰.

En España hay programas de control de calidad externo a los que pueden suscribirse los centros que disponen de microbiología molecular. Este tipo de programas son muy aconsejables, ya que permiten evaluar las diferentes técnicas moleculares y, junto con la introducción de los controles internos, permiten asegurar la calidad de los resultados emitidos.

Como se sabe, una de las principales funciones del laboratorio de microbiología molecular, por su valor pronóstico y como guía en el tratamiento, es la determinación de la carga viral de los VIH-1 y del VHC. Esto hace fundamental que los laboratorios clínicos dispongan de

herramientas para garantizar la fiabilidad de sus resultados cuantitativos. Por otra parte, en el mercado hay diferentes sistemas comerciales para determinar la carga viral de ambos virus, cada cual con unas características propias, pero cuya eficacia diagnóstica es difícil de evaluar con la sola experiencia de cada laboratorio. La participación en este tipo de programas permite a los profesionales mantener un grado alto de vigilancia de la calidad de sus resultados y, en caso necesario, introducir las medidas correctoras oportunas¹¹.

Desde 1999, el Programa de Control de Calidad Externo de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica cuenta con un apartado de Microbiología Molecular y, desde el año 2006, con uno de Control de Carga Viral para el VIH-1 y el VHC, todos ellos con carácter anual y con buena aceptación entre los centros participantes. Así, desde 1999, se han remitido diferentes muestras (broncoaspirados, líquidos cefalorraquídeos [LCR], plasma, cultivos virales) y se ha solicitado a los laboratorios detecciones distintas (genoma de micobacterias, de citomegalovirus humano [CMV], de VHC, de VIH, de virus del herpes simple, de virus de la hepatitis B [VHB] y genotipado de VHC). Desde su inicio en 1999 hasta ahora ha ido aumentando el número de centros españoles inscritos, pasando de 40 a 87 en estos 10 años. En general, se solicita a los centros que realicen métodos cualitativos de detección, ya que las muestras enviadas muchas veces están liofilizadas. En el control de carga viral, iniciado en 2006, las muestras de plasma se envían congeladas, por lo que, en este caso, se solicita a los centros detecciones cuantitativas.

El análisis posterior de los datos aportados y enviados por los participantes permite realizar estudios de intercomparación entre centros, y la comparación entre controles de calidad remitidos en años diferentes. Así, se emiten certificados de respuesta y se realiza un análisis conjunto de los datos, en el que se analizan aspectos como el porcentaje de participación, el de concordancia con el resultado aportado por el laboratorio de referencia, el de aciertos respecto al método usado, los equipos comerciales más utilizados, la necesidad de un laboratorio externo, entre otros. Estos resultados se publican en un número extraordinario de la revista ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, así como en la página web de la Sociedad.

Además de todo lo comentado, el control de la carga viral del VIH-1 y el VHC permite observar la variabilidad interensayo e intraensayo, esta última al introducir en la serie de estándares remitidos a los centros inscritos 2 iguales.

Hay otros programas de control externo en microbiología molecular, como el National External Quality Assessment Service (NQAS) y el Quality Control for Molecular Diagnostics (QCMD). El NQAS procede del Reino Unido, pero está extendido a muchos países. Surge de un amplio programa de control de calidad externo en microbiología y el apartado de técnicas moleculares se inició en 1998. Consta de un área de diagnóstico de carga viral del VIH y de VHB, detección cualitativa de VHC, detección de virus en LCR, detección de *Chlamydia trachomatis*, detección de *Mycobacterium tuberculosis* y detección de CMV. El QCMD es el programa más extenso que hay de microbiología molecular y nació de una acción concertada europea que se ha ido extendiendo por distintos países. Emite informes generales de libre acceso y está auspiciado por diferentes sociedades

médicas (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases y European Society of Clinical Virology); consta de un área de diagnóstico molecular de infecciones del sistema nervioso central (virus del herpes simple 1 y 2, virus varicela zóster, *Toxoplasma gondii*, virus de JC/BK, otra de infecciones de transmisión sexual (*C. trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*), otra de patógenos respiratorios y entéricos (*M. tuberculosis*, *Legionella*, adenovirus, gripe A y B, virus parainfluenza, virus respiratorio sincitial, metapneumovirus y enterovirus), otra de detección de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y otra de virus de transmisión parenteral: VIH (ARN-Q, ADN, resistencias –el anterior programa ENVA–), VHB, VHC (ARN, genotipos), CMV, virus de Epstein-Barr y *Erythrovirus* B19.

En resumen, los programas de control externo de la calidad en microbiología molecular son una herramienta valiosa para los centros que disponen de esta área de conocimiento y permiten, junto con las otras estrategias de control interno ya comentadas en apartados anteriores, asegurar que los resultados sean fiables y clínicamente útiles. Cualquiera de estos programas pone de manifiesto que la obtención de un resultado erróneo, incluso en determinaciones de la mayor trascendencia, es un riesgo que puede presentarse en cualquier laboratorio, por muy capacitado que esté¹².

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Guía para la acreditación de laboratorios que realizan análisis microbiológicos. G-ENAC-04. Rev 3. Noviembre 2002.
2. Gimeno C. El control de calidad y la validación en serología. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;4(Supl 2):29-33.
3. Gray JJ. Internal quality control in serodiagnosis. En: Snell JJS, Brown DFJ, Roberts C, editors. *Quality assurance. Principles and practice in the microbiology laboratory.* London: Public Health Laboratory Service; 1999. p. 185-205.
4. 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.
5. Kitchin P, Bootman J. Quality Assurance of DNA amplification techniques. En: Snell JJS, Brown DFJ, Roberts C, editors. *Quality assurance. Principles and practice in the microbiology laboratory.* London: Public Health Laboratory Service; 1999. p. 291-300.
6. Gutiérrez J, Fernández F, Soto MJ, Maroto MC. Control de calidad interno del inmunodiagnóstico microbiano para conseguir la calidad total. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2001;19:488-94.
7. Rabenau HF, Kessler HH, Kortenbusch M, Steinhorst A, Berger A. Guidelines for the methodical validation and verification of virus diagnostic laboratory test. (07)HC/D02.
8. UNE-EN ISO 15189. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia. (ISO 15189:2003). Octubre 2003. AENOR.
9. Elder BL. Verification and validation of procedures in the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Newslett.* 1997;19:153-60.
10. Snell JJS. External quality assessment. En: Snell JJS, Brown DFJ, Roberts C, editors. *Quality assurance. Principles and practice in the microbiology laboratory.* London: Public Health Laboratory Service; 1999. p. 77-89.
11. Orta Mira N, Guna Serrano R, Latorre Martínez JC, Pérez JL, Gimeno Cardona 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.
12. Programa de Control de Calidad SEIMC. [Acceso 1 de abril de 2008.] Disponible en: www.seimc.org/control/index.asp