

Fundación Bioquímica Argentina

Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica

Estandarización analítica en el Laboratorio Clínico

Introducción

La Fundación Bioquímica Argentina, entidad sin fines de lucro, tiene como principio mejorar la calidad de servicio que la comunidad bioquímica del país brinda a la sociedad. Para ello tiene un amplio abanico de programas que apuntan a este objetivo en los distintos campos de acción del Bioquímico los cuales pueden ser visitados en su página www.fba.org.ar

De particular importancia para el propósito de este informe, son las actividades que se han llevado a cabo en el área de la Bioquímica analítica, área cuyo principal actor es el Bioquímico Clínico como parte integrante del equipo de Salud. Estas acciones se han programado para ofrecer a los Laboratorios Clínicos las herramientas necesarias para que puedan establecer en cada uno de ellos, los programas de garantía de la calidad analítica.

Uno de los instrumentos imprescindibles es la Evaluación Externa de la Calidad, la cual incluye la comparación interlaboratorial, la evaluación de métodos y de distintas estructuras analíticas utilizadas y proveer una medida de la competencia para la realización de las distintas prácticas bioquímicas utilizadas en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades. Cuando la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires crea en 1992 la Fundación Bioquímica (luego Fundación Bioquímica Argentina) le transfiere el Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) que estaba en funcionamiento desde 1987. Este programa, que este año cumple 25 años de funcionamiento ininterrumpido cuenta hoy con 3400 laboratorios clínicos de todo el país, públicos y privados, abarcando todo el espectro de complejidad actual. Cubre con 24 subprogramas, un alto porcentaje de las áreas de la bioquímica clínica y está en permanente expansión creando subprogramas nuevos.

La función principal de este PEEC ha sido la demostración de la necesidad de trabajar en la estandarización analítica para armonizar a los laboratorios que conforman la red de atención bioquímica en el país. El objetivo principal es lograr que los distintos laboratorios que integran la red prestacional bioquímica, entreguen información equivalente del mismo paciente independientemente del laboratorio y el método utilizado.

Problema mundial

Este problema tiene carácter internacional como lo demuestran los programas de estandarización de las mediciones bioquímicas en todo el mundo. En Europa se pronuncia una Directiva de la Unión Europea para el diagnóstico in vitro en la que se establece, a partir de diciembre de 2003, el requerimiento esencial que los valores de los calibradores y/o materiales de control que la industria de productos de diagnóstico in vitro produce deben tener valores asignados trazables a "estándares de mayor jerarquía" cuando estos estén disponibles y que existan métodos de referencia y/o materiales de referencia certificados reconocidos a nivel nacional o internacional.

Como consecuencia y posteriormente, se creó el "Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine" (JCTLM) que tiene tres promotores principales, el Bureau Internacional de Pesas y Medidas (BIPM), la Cooperación Internacional para la Acreditación de Laboratorios (ILAC), y la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC). El JCTLM tiene esencialmente dos Grupos de Trabajo: a) Grupo de Trabajo 1 que conforma la base de datos de materiales y métodos de referencia para el Laboratorio Clínico y b) conforma la base de datos de Laboratorios de Referencia para el Laboratorio Clínico.

Costos debidos a la falta de estandarización

Otro aspecto fundamental relacionado con la falta de estandarización analítica de los laboratorios tiene que ver con el costo que produce la repetición de pruebas de laboratorio con el consiguiente derroche de reservas de la Seguridad Social. No se disponen datos de esta naturaleza en nuestro país, pero se pueden citar algunos datos que el Dr. Willie May (National Standards and Technology, USA) pronunció en Chile en el 2002 en la reunión del Sistema Interamericano de Metrología, las cuales fueron resumidas de la siguiente forma por la Dra. Celia Puglisi del Instituto Nacional de Tecnología Industrial, INTI:

“Entre los motivos por los cuales es importante mejorar la calidad de las mediciones clínicas puede mencionarse:

- Los datos son utilizados por los médicos para tomar decisiones
- Existen requerimientos regulatorios
- Los costos debidos a repetición innecesaria de mediciones por falta de confianza en los resultados son muy elevados.
- La comercialización de reactivos utilizados por los laboratorios clínicos ha generado un mercado muy importante (aprox. U\$S 20 billones por año)

CIFRAS QUE DEFINEN LA MAGNITUD DEL PROBLEMA:

- EE.UU. gasta aproximadamente U\$S 1,1 trillones en el cuidado de la salud. La suma asociada con las mediciones es de aproximadamente 10-15% (U\$S 140 billones)
- En Alemania se estimó que los costos de mediciones repetidas alcanza a U\$S 1,5 billones por año. German Health report 1998 (www.gbe-bund.de)”

Estrategia para promover la estandarización analítica a nivel internacional

A nivel internacional se ha establecido una estrategia que tiene, como principal vector para transferir la calibración trazable a los Laboratorios Clínicos, a la industria de productos de diagnóstico *in vitro*. En efecto, las normas ISO relacionadas con la trazabilidad (ISO 17511) coloca a la industria como el medio para transferir la más alta jerarquía metrológica al usuario a través de una cadena de trazabilidad que permitiría obtener resultados sobre las muestras de los pacientes con la calidad necesaria y equivalente en todos los laboratorios.

El JCTLM provee a la industria de productos de diagnóstico *in vitro* la disponibilidad de materiales y métodos de referencia aceptados así como los servicios de laboratorios de referencia que cumplan con los requisitos para su función, establecidos en la norma ISO 15195:2003, Laboratory medicine – Requirements for reference measurement laboratories.

ESTRATEGIA PARCIAL

Esta estrategia así planteada, no contempla –pese a ser una norma internacional– las realidades de amplias regiones del mundo. Por ejemplo en Argentina solo el 10% de los laboratorios clínicos son usuarios de sistemas analíticos provistos por la industria de Diagnóstico *In Vitro* que cumplen con los requisitos de dicha norma ISO 17511. La amplia mayoría de los laboratorios clínicos utilizan sistemas analíticos compuestos por instrumentos, reactivos y calibradores que no tienen ese nivel de “calibración” en fábrica y por lo tanto los valores de errores sistemáticos producidos por un sistema que no trasmite la calibración trazable genera una mayor dispersión de resultados obtenidos sobre una misma muestra.

ESTRATEGIA ADAPTADA A NUESTRA REALIDAD

La industria local o regional –que es la que mayormente utilizan los laboratorios– todavía no ofrece una solución al problema y la que si lo ofrece –empresas multinacionales como Roche, Siemens, etc.– no contemplan la estructura de laboratorios que tenemos en nuestro país, la cual no tiene la escala para la adquisición de sistemas analíticos de alta producción y alto costo.

Por otra parte la estructura de nuestros laboratorios es muy probable que no cambie en el mediano plazo y la industria local o regional tampoco dará rápidamente solución al problema. La muy variada composición de los sistemas analíticos que los laboratorios clínicos tienen implementados hace imposible proveer calibradores con valores ajustados a cada una de las combinaciones que hay en los laboratorios clínicos.

Por otro lado, esta red de servicio del Laboratorio Clínico a nivel nacional (públicos y privados) es la que brinda servicio a la Seguridad Social y por lo tanto es una necesidad imperiosa que se lleve a cabo en el país y la región un proceso de estandarización analítica.

En este particular se destaca como necesario e imprescindible el acceso por parte de los Laboratorios Clínicos a sistemas de referencia y materiales de referencia conmutables para validar parámetros críticos como son el grado de error sistemático y aleatorio para cumplir, conjuntamente con otros aspectos, los requisitos de la Calidad Analítica.

Las grandes falencias del desarrollo metrológico en el país en esta parte de las Ciencias Bioquímicas ha dificultado enormemente la concreción de programas de estandarización. Con un profundo conocimiento de esta situación –no solo en nuestro medio sino en toda Latinoamérica– la FBA decidió apoyar el establecimiento de un laboratorio especial tendiente a comenzar a dar servicios de referencia y estandarización a los laboratorios. Es por ello que en 1995 creó el Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica (LARESBC) dotando al mismo con la mejor plataforma y los recursos posibles en ese entonces, el cual hasta la actualidad, ha realizado acciones pioneras en este campo fundamental de la Bioquímica Clínica.

El concepto principal de la estrategia propuesta por la Fundación Bioquímica Argentina es que las instituciones bioquímicas tienen la misma responsabilidad que el profesional que presta servicios y que con sus recursos promueve la estandarización a través de generar y proveer a un costo aceptable, las herramientas necesarias para que cada laboratorio pueda validar sus procedimientos analíticos.

El mecanismo propuesto y puesto en marcha consistió en la adquisición de Materiales de Referencia Certificados (NIST, IRMM, DGKL, etc.) y luego –a través de distintos sistemas de referencia primarios y/o secundarios– se ha dado traslado de dichos materiales a los laboratorios. Es así, por ejemplo, desde 1995 se estableció un Sub Programa de Control Instrumental del PEEC que permitió realizar evaluaciones del parque instrumental de los Laboratorios Clínicos y la creación de los materiales secundarios necesarios para que el profesional pudiera evaluar parámetros críticos espectrofotométricos (el 80% de las determinaciones en el Laboratorio Clínico pasan por este principio) en su propio laboratorio asegurando así la base instrumental.

Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica, LARESBIC

En 1995 la FBA decide fundar el primer laboratorio metrológico en el campo de la salud con una definición clara para resolver el problema que se ha venido observando a partir de los datos de comparación interlaboratorial realizadas por el PEEC. El mismo se establece en el edificio del Centro Bioquímico Distrito I de la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires, en la ciudad de La Plata.

Fue provisto de una base instrumental del más alto nivel metrológico posible en función de los recursos que la FBA dispuso en su momento. Desde ese entonces ha desarrollado un amplio abanico de servicios tanto al Laboratorio Clínico como a la Industria de Diagnóstico In Vitro, el cual continúa creciendo al paso de sus posibilidades.

A continuación una reseña de lo realizado hasta la actualidad.

- 1995 en adelante producción de materiales de referencia primarios y/o secundarios certificados para control espectrofotométrico a partir de materiales de referencia primarios SRM de NIST.
- Material volumétrico calibrado para la reconstitución de calibradores y/o controles.
- Se ponen a punto los Métodos de Referencia para la determinación de Colesterol total y Colesterol HDL según el Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas del CDC, Atlanta Georgia, USA. En el año 2000 es aceptado como miembro pleno internacional de la Cholesterol Reference Measurement Laboratory Network, liderada por dicho centro en USA. Este LARESBIC fue (y aún sigue siendo) el único laboratorio del hemisferio sur participante de esta red internacional.
- A partir de 2001 se ponen a punto métodos de referencia primarios para la determinación de concentración de actividad catalítica para Aspartato y Alanino amino transaminasas, y Gammaglutamil transpeptidasa. Este trabajo se realiza en cooperación con el Dr. Gerhard Schumann del Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Chemie, Alemania.
- La incorporación de nuevos métodos de referencia es un proceso continuo y actualmente se dispone de los siguientes métodos: Glucosa, Creatinina, Proteínas totales, Aspartato amino transaminasa, Alanina amino transaminasa, Gamma Glutamyl transpeptidasa, Colesterol total, Colesterol HDL. En vías de establecer, Bilirrubina y Triglicéridos.
- LARESBIC ha dado servicio de Certificación de Calibración oficial del CDC a Laboratorios Clínicos que cumplieron con los protocolos correspondientes.
- LARESBIC ha dado servicio a la industria local para estudios de conmutabilidad de los calibradores que proveen a los laboratorios.

- LARESBIC ha estandarizado grupos de laboratorios que actuaron como efectores de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) del Ministerio de Salud de la Nación.
- Desde 2009 participa en el Programa de Estandarización de la determinación de creatinina para el Programa de Salud Renal del Uruguay asignando valores de referencia para creatinina a paneles de sueros conmutables con valores de referencia de creatinina para la estandarización de laboratorios uruguayos.
- En 2009-2010 participa de un proyecto internacional para la asignación de valor a un material de referencia para Aspartato amino transaminasa conducido por el Institute for Reference Materials and Measurements, IRMM, cual es el laboratorio metrológico de la Comunidad Europea. Se adjunta el trabajo publicado en Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.
- Desde 2011 participa de un convenio de la Fundación Bioquímica Argentina con el Ministerio de Salud de la Provincia del Chaco y la Fundación Renal de Nordeste Argentino para estandarizar la determinación de la creatinina en la provincia del Chaco.
- En 2010 logró un convenio con la Universidad de Ghent, Bélgica (Dra. Linda Thienpont) para la ejecución de un proyecto piloto para la estandarización de la determinación de Albúmina y Calcio en laboratorios argentinos. Se adjunta el trabajo publicado en Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.
- Desde 2006 participa del Programa de Evaluación Externa para Laboratorios de Referencia organizado por el Referenzinstitut für Bioanalytik Ringversuche Referenzlaboratorien de la DGKL (Sociedad Alemana de Laboratorios Clínicos).

La Fundación Bioquímica Argentina ha tomado una decisión política muy importante en mantener este servicio porque estima que es la única vía de avanzar en la optimización del servicio bioquímico a la comunidad. El proyecto se encuentra en este momento en plena ejecución y con la idea de avanzar en el equipamiento que nos permita incorporar nuevas tecnologías para proveer nuevos materiales de referencia.

Es posible que la estructura de los Laboratorios Clínicos cambie en el futuro y la estrategia internacional se vuelva apta para ser aplicada en nuestro medio pero esto requerirá un profundo cambio no solo en los aspectos estructurales de los laboratorios sino también culturales que llevaron a este modelo de Laboratorios Clínicos en el país.

DR. DANIEL MAZZIOTTA
Prof. Titular Química Clínica
Facultad de Ciencias Exactas
Universidad Nacional de La Plata

Director del Programa de Evaluación Externa
de la Calidad y del
Laboratorio de Referencia y Estandarización
en Bioquímica Clínica.
Fundación Bioquímica Argentina