

# Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios. XXI. La calidad en enzimología clínica.

M. en C. Esther del Carmen Uththoff-Brito,<sup>1</sup> Dr. en C. Sergio I. Alva-Estrada<sup>2</sup>

## Abstract

Health care organizations assume that they do everything right. However, many investigations show that it is not so. In Mexico we also have evidence that in Clinical Chemistry analytical quality problems exist.

In 1990, PECEL, an external quality control program, was started at the National Biological Sciences School. Results of 7 years showed serious problems in enzymes evaluation.

This work has contributed to improve the analytical quality of enzymes in Mexican clinical laboratories.

A diagnosis of 170 clinical laboratories showed that 41% have good quality, 48% and 11% present imprecision and accuracy problems respectively. The 11 laboratories with the biggest problems were visited. We found several causes of error, being the most important those related with personnel. We proposed preventive and corrective actions, and after being used for 6 months we could appreciate important improvement in the analytical quality of enzymes.

**Keywords:** Health care organizations. Clinical chemistry. External Quality Control. Clinical enzymology.

## Resumen

Las organizaciones dedicadas al cuidado de la salud consideran que en ellas lo relacionado con calidad está implícito. Las encuestas señalan que no es así y los laboratorios clínicos no son la excepción, el Programa de Evaluación de la Calidad Entre Laboratorios (PECEL) a lo largo de 7 años, ha puesto de manifiesto que hay deficiencias en la calidad.

En este trabajo se estudió la calidad de las determinaciones enzimáticas. El diagnóstico reveló que de

170 laboratorios el 41% no tiene problemas de calidad, mientras que 48% y 11% presentan imprecisión e inexactitud respectivamente. En los 11 que presentaban mayores deficiencias, se encontraron diversas fuentes de error, muchas relacionadas con el personal. Se propusieron medidas preventivas y correctivas, se difundieron las experiencias, se evaluó su efecto a lo largo de 6 meses y se observó una mejoría considerable en la mayoría de las enzimas y laboratorios.

**Palabras clave:** Organizaciones al cuidado de la salud. Química clínica. Control de calidad externo. Enzimología clínica.

## Introducción

La mayoría de las organizaciones dedicadas al cuidado de la salud tienen la idea de que el concepto de hacer bien las cosas y todo lo relacionado con calidad está implícito y claramente entendido. Idea lejana de la realidad, como se ha demostrado en encuestas aplicadas en países como Canadá y Estados Unidos de Norteamérica.<sup>(1)</sup>

En México se han hecho intentos importantes para que en el Sector Salud, se deje de considerar a la calidad como un valor implícito y que realmente se arraigue en ellas una cultura de calidad.

La creación de la Comisión de Arbitraje Médico en México es un claro ejemplo de que la presión social existente es grande y de que no pueden dejarse a un lado datos como los obtenidos en la Encuesta Nacional de Satisfacción de la Población con los servicios de Salud, en donde el público señaló que los principales problemas son: mala calidad (44%), pocos recursos (30%) y poco acceso (11%). Lo que demanda la población de manera principal no son más, sino mejores servicios.<sup>(2)</sup>

En los laboratorios de análisis clínicos se inició la aplicación de los conceptos de Calidad desde hace varias décadas, sobre todo en países desarrollados y se han establecido programas de control de calidad externo (CCE) que funcionan de manera permanente, existiendo en algunos casos más de uno.

A pesar de los esfuerzos realizados, en México el control de calidad interno aún no se realiza en la mayoría de los laboratorios de análisis clínicos en forma sistemática y sólo

<sup>1</sup> Profesora del Departamento de Investigación y Asistencia Técnica, ENCB-IPN.

<sup>2</sup> Profesor del Departamento de Bioquímica, ENCB-IPN; becario de COFAA y del Programa de Estimulo al Desempeño Docente.

Correspondencia: Dr. en C. Sergio I. Alva Estrada. Departamento de Bioquímica. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala. Colonia Santo Tomás. 11340 México. D.F.

700 de 10,000 que se calcula que hay en el país, participan en programas externos de evaluación.<sup>(3)</sup>

El Programa de Evaluación de la Calidad entre Laboratorios (PECEL), a lo largo de 7 años ha puesto de manifiesto que la calidad de las mediciones enzimáticas ha mejorado aunque muy lentamente porque aún hay deficiencias.

La enzimología clínica ha venido evolucionando rápidamente, hace 30 años representaba de 3 a 5% de la carga de trabajo de los laboratorios,<sup>(4)</sup> mientras que ahora ocupa de 20 a 25%. El rápido florecimiento fue debido a que toda una generación de bioquímicos se dedicó a aislar, identificar y caracterizar a las enzimas tisulares, desarrollando simultáneamente métodos y aparatos para efectuar las mediciones con alta calidad y bajo costo. En el suero se han identificado más de 50 enzimas celulares relacionadas con alguna enfermedad<sup>(5)</sup> pero son 15 las enzimas que se utilizan de manera casi rutinaria.

El desarrollo de los métodos optimizados fue uno de los pasos más importantes de la enzimología clínica,<sup>(6)</sup> sin embargo, para su utilización se necesitan fotómetros que puedan medir a 340 nm, con lecturas digitales que tengan un ancho de banda pequeño, temperatura regulada en la celda de reacción, de preferencia con sistema Peltier y con celdas cuadradas o rectangulares, características que reúnen los equipos modernos, manuales o automatizados, pero con los que no todos los laboratorios cuentan.

Para contribuir a mejorar la calidad analítica de las mediciones enzimáticas, en este trabajo se estudiaron los factores que la afectan en diferentes laboratorios, proponiéndose soluciones, para elevar simultáneamente la calidad de los servicios de salud.

## Material y Método

El trabajo fue realizado en el transcurso de 12 evaluaciones mensuales del PECEL, en el cual participaron en promedio 374 laboratorios distribuidos en todos los estados de la República Mexicana. De ellos, un 40% pertenecían a instituciones gubernamentales y el 60% restante eran privados.

A todos los participantes se les envió mensualmente, un suero problema de origen comercial, del mismo lote, no valorado y liofilizado. Se les dieron instrucciones de la manera de hidratarlo, se les pidió que lo analizaran de la manera habitual, que determinaran las enzimas ALT, AST, ALP, AML, LDH y CK, que informaran a los organizadores del programa el método utilizado y los resultados obtenidos.

También se les solicitó que informaran el instrumento, la marca y número de catálogo de los reactivos empleados para las mediciones enzimáticas y los cambios que hicieron durante el período comprendido en este estudio.

Se investigó si la identificación de los métodos empleados era correcta. Los casos de error se corrigieron, haciéndolo del conocimiento de los interesados.

Se llevó a cabo la revisión en cuanto a método, reactivos y temperatura de incubación empleados, capturando la información, con un programa de cómputo desarrollado por el PECEL.

Se evaluó la calidad analítica de cada enzima, de acuerdo al método analítico empleado, estableciendo como se ha descrito previamente,<sup>(7)</sup> la puntuación del índice de varianza (PIV), que es un índice de la exactitud alcanzada.

Se reunieron los valores del PIV para cada laboratorio y enzima y se hizo un diagnóstico de su situación de acuerdo a los criterios descritos a continuación.

Se consideró que un laboratorio tenía exactitud si por varios meses los valores del PIV eran inferiores a 100 puntos, y que no la tenía si las cifras eran mayores y con el mismo signo. Si las cifras fluctuaban mucho, se consideró que no tenían precisión.

De los 178 laboratorios que informaron enzimas, se seleccionaron 11 que presentaban problemas mayores en su calidad, cuyos valores absolutos de PIV eran mayores de 300, se realizaron sesiones de trabajo en cada uno de ellos, se buscaron e identificaron errores, se propusieron las medidas correctivas y preventivas pertinentes y se hizo un seguimiento los 6 meses posteriores, para evaluar su efecto.

## Resultados

Al investigar la identificación de los métodos, se encontró que el 28% de los laboratorios lo había hecho incorrectamente, en consecuencia obtenían evaluaciones irreales de su calidad. En la mayoría de los casos, al corregir el error se obtuvieron valores de PIV aceptables.

En la tabla 1 se presenta el número de laboratorios que informaron cada una de las enzimas y el porcentaje de los mismos que no presentaron problemas en su calidad y los que mostraron problemas en su precisión o exactitud. En promedio fueron 178 laboratorios que informaron enzimas, siendo la AST y ALT las que más frecuentemente se analizaron.

No se encontró una correlación significativa entre el uso de sistemas manuales o automatizados y la calidad analítica, ya que se encontraron casos con buena y mala calidad en ambos tipos de sistemas.

En todos los laboratorios visitados se encontraron fuentes de error que afectan de manera importante su calidad analítica, las cuales se agruparon como se enlistan a continuación:

### Fuentes de error relacionadas con los Instrumentos

- Programas de análisis en los instrumentos que no coinciden con el adecuado para el equipo o aplicación, como se le llama comúnmente.
- Errores en el diseño de las aplicaciones.
- Traducción incorrecta del *software* de un instrumento.
- Falta de control de la temperatura de dos equipos.
- Arrastre de reactivos en un instrumento.
- Funcionamiento incorrecto de un equipo.
- *Mal funcionamiento de pipetas auto y semiautomáticas.*

### Fuentes de error relacionadas con el Personal

- Uso de aplicaciones de un método diferente al que utilizan.
- Uso de equipos que no controlan temperatura o la controlan de manera ineficiente.
- Desconocimiento de los fundamentos del funcionamiento del equipo.
- Concentraciones de los calibradores no actualizadas, con respecto al lote en uso o mal capturadas.
- Reuso de celdas de lectura que son desechables.
- Utilización de reactivos en condiciones inadecuadas.
- Falta de verificación periódica de pipetas auto y semiautomáticas.
- Uso de volúmenes inferiores al mínimo requerido en las celdas de lectura.
- Problemas en la hidratación de calibradores y controles.
- Manejo y conservación inadecuada de los reactivos, calibradores y controles.
- Mala calidad del agua.
- Material mal lavado.
- Informe de un analito por otro (BUN/Urea, CK-MB/CK-T).
- No utilización del recurso para el control de calidad del equipo.
- Falta de revisión periódica de las gráficas de control de calidad.
- Límites muy amplios en las gráficas de control de calidad.
- Maquillaje de los resultados de control de calidad.
- Falta de archivos de control de calidad.
- Métodos identificados de manera incorrecta para el informe de resultados al PECEL.
- Transcripción incorrecta de resultados que se envían al PECEL.

En las gráficas 1 a 4 se presenta el comportamiento del PIV, previo y posterior a la aplicación de las acciones correctivas propuestas, para cada una de las enzimas, en 2 de los laboratorios visitados. Se seleccionaron las gráficas más representativas del efecto buscado.

### Discusión

De la tabla 1 cabe señalar que la frecuencia con que se analizan las diferentes enzimas se relaciona con el tipo de laboratorios y no con la importancia clínica o la calidad con que se miden. Por ejemplo, la CK se determina

generalmente en los laboratorios hospitalarios, mientras que la ALT y la AST se emplean en casi todos,

Es evidente que si un laboratorio identifica mal su método dará como resultado una evaluación externa errónea como sucedió en el 28% de los laboratorios estudiados. Sin embargo, más allá del simple resultado de una evaluación es posible suponer que si no hay claridad en el método, pudieran estar utilizando los valores de referencia equivocados con las consecuencias obvias y graves.

Se encontraron laboratorios con calidad buena o mala tanto si utilizaban sistemas manuales como automatizados, sin embargo, en promedio el PIV fue menor en los equipos automatizados, especialmente en los sistemas Beckman, Hitachi y Vitros más que en otros, los cuales requieren de una vigilancia más estrecha por ser instrumentos pequeños y con menos recursos técnicos y de autovigilancia, por ejemplo el no contar con un sistema de refrigeración de reactivos o de control de calidad.

De la tabla 1 resulta de especial interés el hecho de que solo el 41% de los laboratorios estudiados tiene calidad aceptable en la medición de enzimas, mientras que en el otro 59% la calidad es mala, predominando los problemas de precisión. Cifras alarmantes por la importancia de estas pruebas en el diagnóstico clínico, que evidencian el gran retraso que se tiene, ya que a pesar de que el CCI se inició hace 30 años,<sup>(6)</sup> son muchos los laboratorios que aún no lo realizan ni participan en programas externos de calidad.<sup>(9,10)</sup>

El hecho de que en todos los laboratorios visitados se identificaran fuentes de variación que afectan la calidad, pone de manifiesto la necesidad de que el control de calidad interno se fortalezca, se inicie y se realice de manera permanente y eficiente, además de que se incluyan en el mismo las auditorías de calidad, como sucede en otros países.<sup>(11)</sup>

Entre las fuentes de variación encontradas, cabe destacar que las relacionadas con el personal fueron las de mayor frecuencia, sobresaliendo algunos aspectos que a continuación se señalan:

- En los fotómetros que regulan la temperatura de la celda de lectura por medio del flujo de agua, debe confirmarse que en la celda se tenga la temperatura deseada, ya que el agua puede enfriarse en el camino o no fluir. En los equipos de química seca, es igualmente importante que la temperatura de las laminillas sea la correcta.<sup>(12)</sup> En ambos casos debe considerarse que la actividad enzimática cambia en proporción aproximada de 10% por cada grado centígrado.
- Las instrucciones que un proveedor proporciona para la utilización de sus reactivos en un instrumento deben ser probadas exhaustivamente y el operador del equipo seguirlas al pie de la letra. Para el diseño o adaptación de reactivos a un instrumento, debe tomarse en cuenta que: en los métodos optimizados se ha establecido la

relación muestra/reactivo más adecuada y no debe alterarse y que el factor generalmente se señala para celdas de 1 cm de paso de luz, debiendo corregirlo si se utilizan celdas de otra medida.

- Los defectos en la traducción de un idioma pueden conducir a errores importantes, por ejemplo el término "lag time" fue traducido como "tiempo de incubación". Conviene recordar que en los métodos directos no hay tiempo de espera (lag time) mientras que en los indirectos o acoplados, puede durar varios minutos. El tiempo de incubación incluye al de espera y de lectura.
- El desconocimiento de los fundamentos del funcionamiento de los instrumentos dificulta la detección y corrección de fallas. Los instrumentos automatizados y manuales trabajan bajo los mismos fundamentos de la fotometría.
- Cuando se reducen los volúmenes de reactivos debe tomarse en cuenta que: a) se debe mantener la proporción muestra/reactivo de los instructivos, b) en sistemas manuales la variabilidad aumenta al ser menor el volumen medido y c) que no debe utilizarse un volumen inferior al que puede leer un fotómetro o se presentará el "efecto menisco", que puede causar graves errores.
- Para la hidratación de calibradores y controles es necesario utilizar pipetas volumétricas y de ser posible con calibración certificada (grado A).
- Un problema común fue que las micropipetas no se usan correctamente y/o no se verifica su funcionamiento. Esto nos llevó a desarrollar un método fotométrico para la verificación del uso y funcionamiento de las mismas, como se describió previamente.<sup>(13)</sup>
- De la mayor importancia resultó el hecho de que un alto porcentaje del personal desconoce los fundamentos básicos del control de calidad.
- Errores tan simples como la incorrecta transcripción de las concentraciones de los componentes del multicalibrador o su falta de actualización al cambiar lote, afectarán las mediciones tanto de controles como de pacientes.<sup>(14)</sup>
- El hecho de que en lugar de buscar la causa de variación y corregirla, se alteren datos del CCI, afectará el diagnóstico clínico. Con relación a esto, los equipos más actualizados se han diseñado para impedir la alteración de resultados de los controles.
- Una observación general y de gran importancia, es la conveniencia de que el responsable y/o dueño del laboratorio se involucre en el CCI. Por ejemplo, deberá prohibir a su personal y en lo personal la reutilización de materiales desechables que tanto contribuyen a la imprecisión.

Muchos de los errores encontrados ponen de manifiesto deficiencias en los profesionales, relacionadas en parte con la carencia de recursos en las instituciones educativas, por no contar con instrumentos modernos y también a deficiencias en los planes de estudio, que no incluyen los temas de automatización y control de calidad.

Del seguimiento de los resultados de los 11 laboratorios visitados podemos señalar de manera general que: a) en 7 de ellos hubo una clara mejoría en todas o la mayoría de las enzimas, b) en un laboratorio no fue tan notable, c) en otro la mejoría sólo fue temporal y d) un laboratorio dejó de informar enzimas después de realizada la visita. Por ser los más representativos se revisan a continuación los casos más relevantes.

Del comportamiento observado después de realizar los cambios propuestos destaca el del laboratorio "A" (gráficas 1 y 2) en el cual se logró una mejoría considerable y permanente en calidad analítica de las seis enzimas estudiadas. Cabe señalar que en este laboratorio el problema principal era la utilización de factores incorrectos para el cálculo de la actividad enzimática.

Como se puede apreciar en las gráficas 3 y 4, la evaluación externa en el caso del laboratorio "D" señalaba problemas severos, situación que no coincidía con las gráficas del CCI, las cuales indicaban que no había problema. La visita reflejó que esto último era inadecuado y después de aplicar las acciones correctivas pertinentes, se observó un progreso notable en las seis mediciones enzimáticas.

En los laboratorios en que la mejoría no se observó, que fue pequeña o sólo temporal, pudo ser debido a: que las acciones correctivas propuestas no se aplicaron permanentemente, que carecen de un sistema de CCI o de un equipo adecuado y no tienen apoyo institucional para adquirirlo.

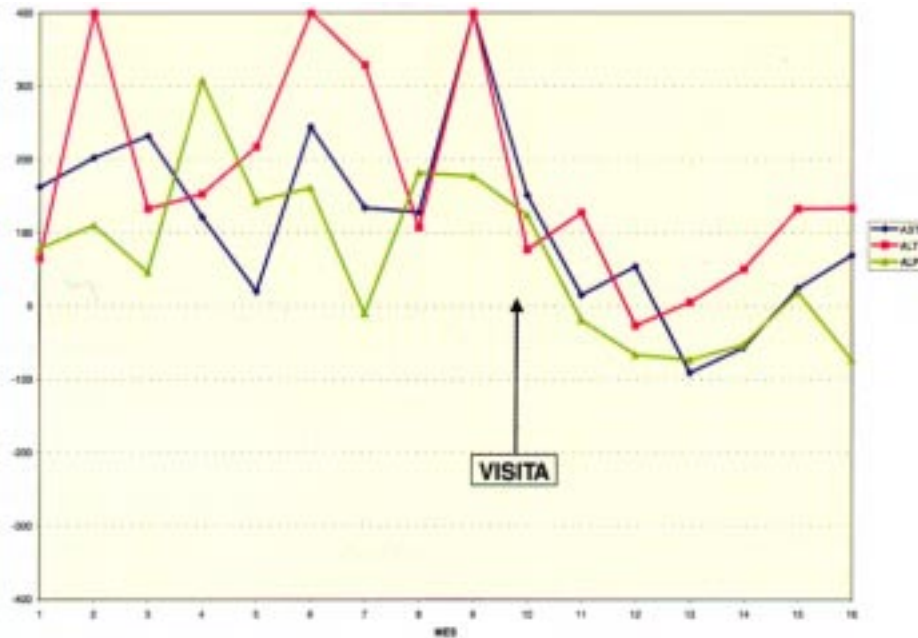
Finalmente, es importante mencionar que las experiencias y resultados de este trabajo se han difundido ampliamente, de manera que es posible que la mejoría de la calidad analítica observada no se limite a los laboratorios estudiados, ni a las mediciones enzimáticas, ya que también son aplicables a otros componentes de interés clínico.

## Conclusiones

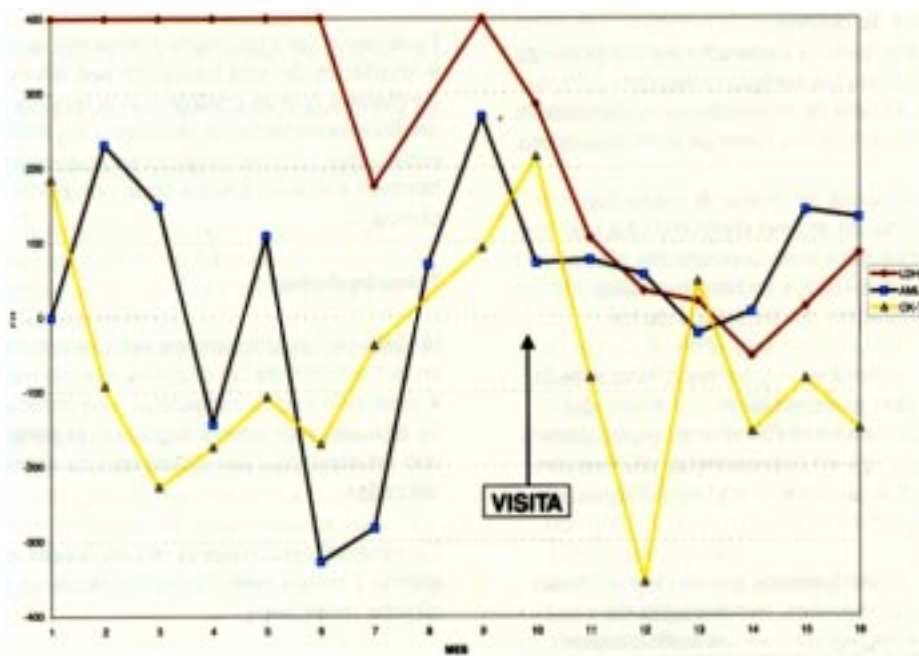
Un 59% de los laboratorios estudiados tiene mala calidad en la medición de las enzimas, siendo más frecuente la imprecisión que la inexactitud. Los problemas en la calidad se relacionan en primer lugar con el personal, en segundo con los equipos y por último con los reactivos y métodos utilizados.

Es necesario promover la utilización del control de calidad interno y de los métodos optimizados en los laboratorios clínicos mexicanos.

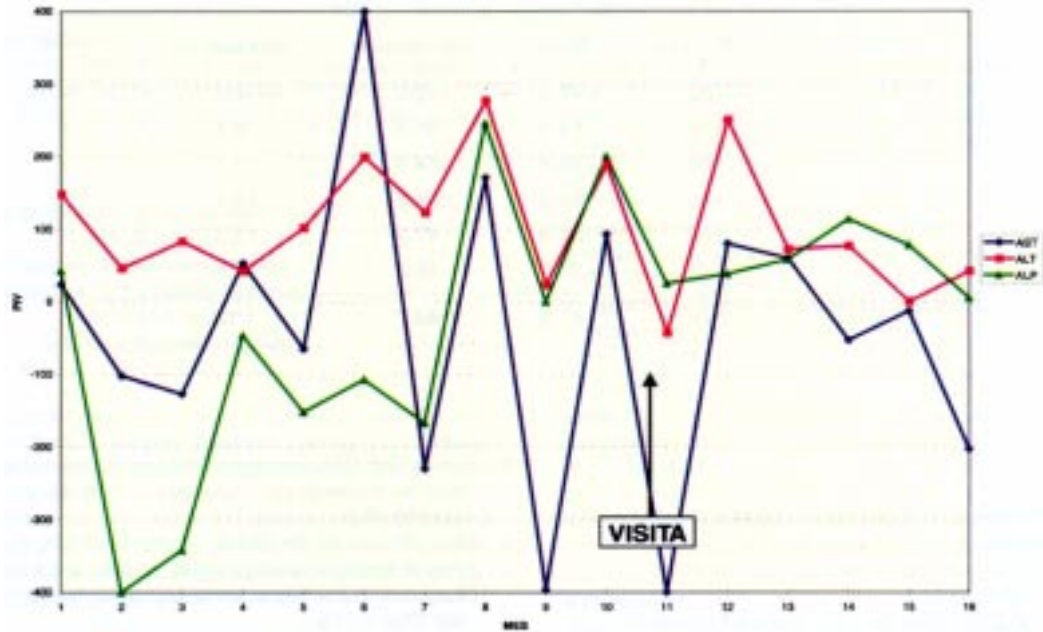
Las acciones propuestas para mejorar la calidad de las mediciones enzimáticas también son aplicables a la medición de otros componentes de interés clínico.



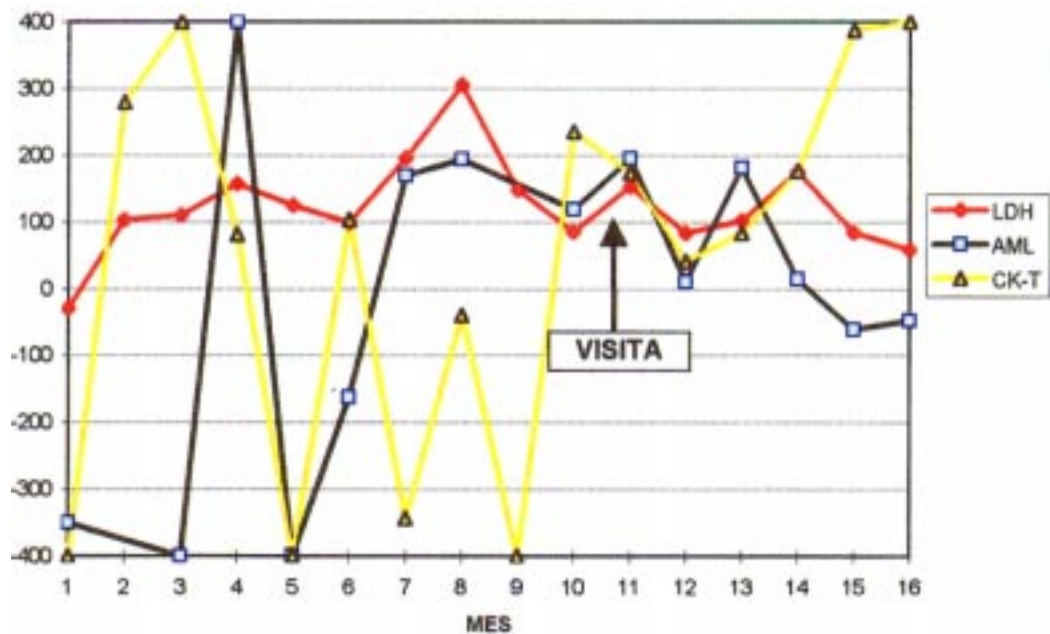
Gráfica 1. Evolución de la calidad de las determinaciones enzimáticas del laboratorio "A". El valor ideal del PIV es "0" y 100 es el límite aceptable.



Gráfica 2. Evolución de la calidad de las determinaciones enzimáticas del laboratorio "A". El valor ideal del PIV es "0" y 100 es el límite aceptable.



**Gráfica 3.** Evolución de la calidad de las determinaciones enzimáticas del laboratorio "D". El valor ideal del PIV es "0" y 100 es el límite aceptable.



**Gráfica 4.** Evolución de la calidad de las determinaciones enzimáticas del laboratorio "D". El valor ideal del PIV es "0" y 100 es el límite aceptable.

**Tabla 1. Resultados del diagnóstico de la calidad de cada enzima, de 3 ciclos de evaluación. Los datos corresponden al porcentaje calculado del total de datos analizados**

Enzima	No. De datos	Bien	Imprecisión	Inexactitud
AST	240	46.4	49.2	4.3
ALT	234	44.5	45.8	9.7
ALP	182	23.5	64.6	12
LDH	165	53.0	35.5	11.5
AML	122	38.9	47.2	13.9
CK	125	37.3	45.2	17.5
PROMEDIO	178	41.0	48.0	11.0

### Referencias

1. Chaufournier RL, St. Andre C. Total quality management in a academic health center. *Qual Prog* 1993;63-6.
2. Ruelas E. Calidad total en el Sector Salud, conceptos e historia. *Contacto*. 1996;30-3.
3. Curiel P, Fuentes LM, Cabañas EM, Lara M, Alva-Estrada SI, Valles de Bourges V, Gonzalez MA, Romero A. Programa de evaluación entre laboratorios. VII, Resumen de resultados de dos años. *Lab-acta* 1993;5:37-42.
4. Kachmar JF: Enzimas. "En", Química clínica moderna, 1a edición, Tietz NW, Nueva editorial interamericana, México, 1972;372-490.
5. Zimmerman HJ, Henry JB: Enzimología clínica. "En" Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio, tomo 1, 8a edición, Henry JB, Salvat Editores S.A., México, 1991; 313-50.
6. Bowers GN, McComb RB. A unifying reference system for clinical enzymology: aspartate aminotransferase and the International Clinical Enzyme Scale. *Clin Chem* 1984, 30(7):1128-36.
7. Brambila CE, Reynoso VV, Fuentes ML, Alva-Estrada SI. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios. VIII. Estudio de la participación en el PECEL y la calidad analítica. *Lab-acta* 1993;4:153-6.
8. Gurriá RM. Observaciones sobre control de calidad llevado a cabo en la clínica No. 7 del IMSS. *Bioquímica* 1<sup>a</sup>. época 1969. 1(5):189-208.
9. Alva-Estrada SI, Benito MC, Cabañas CEM, Pizano F. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios I. Diagnóstico del funcionamiento de fotómetros. *Lab-acta*, 1991(3)2:17-19.
10. Alva-Estrada SI, Cabañas CEM, Curiel P, Valles de Bourges V. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios clínicos.V. El estado del arte y la calidad analítica. *Lab-acta*. 1992;4:115-20.
11. Handorf CR. Assuring quality in laboratory testing at the point of care. *Clin Chem Acta* 1997;260:207-16.
12. Benito MC, Alva-Estrada SI, Guerrero R, Gómez ML, Salcedo R, Cabañas EM. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios clínicos III. Estudio del efecto de la calibración sobre la calidad analítica. *Lab-acta* 1991;3:19-24.
13. Alva-Estrada SI, Uhthoff BEC, Fuentes ML, Cabañas CEM. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios. XX. Verificación del uso y funcionamiento de micropipetas. *Lab-acta* 1998;10:115-8.
14. Theodorsen L. Dry reagent technology. Kodak Ektachem 700XR in clinical enzymology. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1993;215:101-11.