

# Mejoras en el proceso evaluativo de la calidad del diagnóstico en los laboratorios con tecnología SUMA

✉ Alfredo Rego-Díaz<sup>1</sup>, Héctor Pérez-Molina<sup>2</sup>, Liliana López-Brauet<sup>2</sup>, Niurka Carlos-Pías<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Matemática y Programación Aplicada,

<sup>2</sup> Departamento de Control de la Calidad,

Centro de Inmunoensayo, CIE

Calle 134 y Ave. 25, Cubanacán, Playa, La Habana, Cuba

E-mail: inprogram2@cie.sld.cu

## RESUMEN

El Centro de Inmunoensayo es una institución cubana que desde hace varios años se dedica al desarrollo de la tecnología SUMA (Sistema Ultra Micro Analítico), que se emplea en programas de pesquisa prenatal y neonatal, vigilancia epidemiológica, certificación de sangre, órganos y placenta. Con el objetivo de garantizar la calidad del diagnóstico con esta tecnología, el Centro de Inmunoensayo ha desarrollado y perfeccionado su sistema de evaluación de la calidad. Este artículo describe el sistema que permitió solucionar las limitaciones de los esquemas convencionales para el control de la calidad en los laboratorios de inmunoensayos. Para ello se incorporaron dos estadígrafos: índice de fiabilidad (RI) e índice de coeficientes de variación (CVI), con el objetivo de combinar el análisis de dos tipos de control de la calidad (el control interno y el control externo), y lograr un análisis integral. La variante descrita se ha añadido al sistema automatizado que evalúa la calidad de los laboratorios con tecnología SUMA (Sistema para el Aseguramiento de la Calidad, SAC 2.0), y mejora la eficacia y eficiencia del proceso evaluativo.

**Palabras clave:** control de calidad, inmunoensayo, tecnología SUMA

*Biotecnología Aplicada 2012;29:230-233*

## ABSTRACT

### Improvements to the evaluation process for diagnostic quality in laboratories using the SUMA technology.

The Immunoassay Center (CIE) is a Cuban institution dedicated to develop the SUMA (Ultra Micro Analytical System), a diagnostic system currently applied in programs of prenatal and neonatal screening, epidemiological surveillance, and certification of donated blood, organs and placentas. In order to guarantee the quality of diagnosis with this technology, CIE has implemented a system of quality assessment for SUMA laboratories that is continuously improved and refined. The present work describes the currently implemented quality assessment system and how it solves the limitations of conventional quality control schemes in immunoassay laboratories. This objective was met by incorporating the reliability index (RI) and index of coefficients of variation (CVI), in an effort to provide a more rounded analysis that combines the examination of different types of quality controls (internal and external). These analyses were incorporated into the automated quality evaluation software currently employed by SUMA technology laboratories (Quality Assurance System; SAC 2.0), yielding measurable improvements to the quality evaluation process.

**Keywords:** Quality control, immunoassay, SUMA technology

## Introducción

El Centro de Inmunoensayo (CIE) es un complejo de investigación-producción orientado al desarrollo y la producción de reactivos e instrumentos para el diagnóstico médico [1]. Su línea de producción principal es el Sistema Ultra Micro Analítico (SUMA) [2], que consiste en una tecnología compuesta por equipos y reactivos para análisis inmunoenzimáticos con bajos costos de producción. Es adecuada para programas de salud humana que requieran el procesamiento de muchas muestras.

Actualmente hay más de 750 laboratorios con esta tecnología en varios países. En Cuba se ubica aproximadamente la tercera parte de ellos.

Por la significativa repercusión social y económica de los diagnósticos, el CIE confiere importancia prioritaria al control de la calidad de los resultados de los laboratorios, motivo por el cual durante más de una década se han desarrollado sistemas de control de la calidad, instalados en las redes de laboratorios.

Estos sistemas se han concebido de acuerdo con los esquemas referidos en la bibliografía especializada [3-5] y se han mejorado a partir de la experiencia como clientes en programas de control de la calidad,

patrocinados por entidades de elevado prestigio internacional [6, 7]. Sin embargo, en ocasiones algunos laboratorios que han sido evaluados satisfactoriamente presentan deficiencias.

La implementación de un sistema de gestión de la calidad efectivo requiere habilidades y conocimiento técnico, que al ser implementados en el laboratorio clínico generan gastos financieros adicionales. Solo que estos deben despreciarse si se tiene en cuenta que el diagnóstico erróneo de una enfermedad puede ocasionar elevados costos económicos y sociales.

A diario, los laboratorios de diagnóstico cometen errores de medición (diferencias entre el valor obtenido y el valor aceptado como real) que se clasifican como errores aleatorios (porque varían de forma impredecible en magnitud y signo), errores sistemáticos (constantes a pesar de que las mediciones se hacen en las mismas condiciones) y errores groseros o evitables [4, 5, 8, 9]. Cuando los laboratorios tienen implementado un esquema de control de la calidad capaz de detectarlos, oportunamente pueden tomar medidas correctivas.

En la mayoría de estos laboratorios se utilizan esquemas convencionales de control de la calidad, ba-

1. Centro de Inmunoensayo. Tecnología SUMA, aplicaciones y uso. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007.

2. Tecnosuma Internacional S.A. [Internet]. La Habana: Tecnosuma Internacional S.A.; c2012 [cited 2012 Mar 20]. Available from: <http://www.tecnosuma.com>

3. Whitehead TP. Advances in quality control. *Adv Clin Chem.* 1977;19:175-205.

4. Oficina Nacional de Normalización. NC ISO 15189. Laboratorios clínicos - Requisitos particulares para la calidad y la competencia [ISO 15189:2007, IDT]. La Habana: Oficina Nacional de Normalización; 2008.

5. Oficina Nacional de Normalización. NC ISO 9000. Sistemas de gestión de la calidad\_Fundamentos y vocabulario [ISO 9000:2005, (Traducción certificada), IDT]. La Habana: Oficina Nacional de Normalización; 2005.

sados en el análisis del control interno y del control externo de la calidad, que deben cumplir las normas ISO 15189 [4]. Sin embargo, la experiencia de uso durante más de una década y el análisis de este tipo de esquema permiten afirmar que presentan limitaciones como: imposibilidad de comparar la imprecisión del laboratorio con la del resto de los laboratorios que han procesado el mismo control, insuficiente frecuencia de muestreo y limitaciones en los gráficos de control.

La imposibilidad de comparar imprecisiones entre laboratorios ocurre en un esquema convencional de control de la calidad cuando el análisis de los resultados de los controles internos del laboratorio se realiza en el propio laboratorio y esa información no queda disponible. Esto impide que se pueda comparar la imprecisión del laboratorio con respecto a la imprecisión del grupo de laboratorios que han procesado el mismo control interno.

Cuando los laboratorios poseen instrumentos de diferentes suministradores esta limitación es difícil de resolver debido a la diversidad de formatos en que se almacena la información. Una solución para este problema es la utilización de los sistemas de gestión de la información de laboratorio (LIMS)[10], que poseen un mecanismo unificado de almacenamiento de la información.

Con el objetivo de relacionar la imprecisión del laboratorio con la del grupo de laboratorios que participan en un esquema de control y comercializar sistemas para el control de la calidad, algunas empresas han incrementado el número de controles de referencia y desarrollado herramientas informáticas que facilitan y unifican el formato de almacenamiento de la información, para finalmente enviar los resultados de los controles hacia un punto de recepción y procesamiento [11].

Por otra parte, cuando es insuficiente la frecuencia de muestreo, para lograr estimar la exactitud utilizando diferentes lotes de control interno de calidad, es necesario que en el diseño del Programa de Control Externo de la Calidad, el número de controles externos que envía el evaluador a cada laboratorio sea igual o mayor a la cantidad de lotes de controles internos que el laboratorio procesa en el mes. Ello se debe a que la inexactitud e imprecisión de los resultados varía por lotes de reactivos. En caso de incumplirse con esta condición, sería imposible detectar errores sistemáticos en cada lote.

Los programas de control externo de la calidad [6, 7] utilizan una cantidad constante de controles externos por ensayo durante un mes y no siempre es predecible la cantidad de lotes de reactivos que el laboratorio utilizará durante este período.

Por último, referido a las limitaciones de los gráficos de control, los estimadores necesarios se calculan y representan gráficamente (media, desviación estándar y límites inferior y superior) en base a un número de datos representativo de la población. Pero al hacer corridas analíticas en los laboratorios, la cantidad de resultados de los controles internos almacenados por ensayo en cada lote se va incrementando desde cero hasta  $n$  valores, y puede ocurrir que la cantidad de controles internos en algunos laboratorios sea pequeña (por ejemplo, menos de 20 mediciones). La media de esta muestra puede ser diferente de la media de la población (obtenida cuando se procesa una cantidad

de controles representativa de la población), lo que quiere decir que no existe garantía de normalidad en los datos.

La tecnología SUMA avanza hacia un proceso de descentralización de sus laboratorios con la creación de Centros de Pesquisa Activa Integral (CEPAI) ubicados en cada municipio cubano, que disminuirán la cantidad de muestras procesada por laboratorio, y la situación descrita se repetirá con elevada frecuencia.

En una publicación anterior se expusieron las ventajas del análisis combinado de ambos controles [12], así como las mejoras al sistema evaluativo con la aplicación de las reglas de Westgard [13, 14]. Una vez caracterizadas las limitaciones de los esquemas convencionales de control de la calidad, se propone aplicar un algoritmo que las solucione.

## Materiales y métodos

### Materiales

#### Controles internos

Se utilizaron los controles internos que habitualmente se incorporan en cada estuche de reactivos de ensayos cuantitativos (la variante descrita en este trabajo no se aplica en los ensayos cualitativos).

Por cada placa de lectura se incluye un control [1] que posee un número de identificación único de 8 dígitos (XXYYKKZZ), cuyo significado es XX: mes de fabricación, YY: año de fabricación, KK: mes de vencimiento, ZZ: año de vencimiento.

#### Instrumentos

Para las lecturas se empleó un fluorímetro lector de placas de ultramicro ELISA modelo PR, y un lavador de placas modelo MW (ambos de Tecnosuma S.A., Cuba)[1].

#### Soportes informáticos

Se utilizó un servidor de bases de datos instalado en la Subdirección de Aseguramiento y Control de la Calidad del CIE, que almacena los resultados de los controles de la calidad de los laboratorios con tecnología SUMA.

#### Software

Los estadígrafos seleccionados se incorporaron al Sistema para el Aseguramiento de la Calidad (SAC, versión 2.0).

### Métodos

#### Obtención de las concentraciones del analito de interés

Con un sistema de control electrónico, un sistema óptico, sistemas de posicionamiento de alta precisión, un sistema de adquisición de datos y el software SRS v1.9 *StripsReaders Software* (Tecnosuma S.A., Cuba) [1], el fluorímetro obtuvo un valor cuantitativo proporcional a la señal fluorescente emitida por cada muestra situada en cada uno de los 96 pocillos circulares de la placa de reacción [1]. Cada placa de reacción se utilizó para un ensayo y está dividida en filas (A...H) y columnas (1...12). Cada columna se pudo extraer del marco o soporte de la placa de reacción de forma tal que no es obligatorio utilizar todas las co-

6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Atlanta: CDC; c2012 [cited 2011 Sep 1]. Available from: <http://www.cdc.gov/nsqap/public/default.aspx>

7. Fundación Bioquímica Argentina (FBA) [Internet]. Buenos Aires: FBA; c2003 [cited 2011 Jun 1]. Available from: <http://www.fba.org.ar/default.asp?>

8. Glossary of QC terms - Westgard QC [Internet]. Madison: Westgard QC; c2009 [updated 2012 Mar 20; cited 2012 Mar 20]. Available from: <http://www.westgard.com/glossary.htm>

9. Oficina Nacional de Normalización. NC ISO 5725-1. Exactitud (veracidad y precisión) de métodos de medición y resultados - Parte 1: Principios generales y definiciones (ISO 5725-1:1994, IDT). La Habana: Oficina Nacional de Normalización; 2005.

10. Laboratory Informatics Institute. LIMSbook and Buyers Guide. 2nd Edition. Atlanta: Laboratory Informatics Institute, Inc.; 2012.

11. QCNet [Internet]. Irvine: Bio-Rad Laboratories, Inc.; c2012 [updated 2012 Mar 20; cited 2012 Mar 20]. Available from: <http://www.qcnet.com>

12. Rego A, Pérez H, López L, Carlos N. Integral evaluation of quality in diagnostic laboratory networks. *Biotechnol Apl.* 2009; 26(2):151-5.

13. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem.* 1981; 27(3):493-501.

14. Westgard JO, Barry PL. Improving Quality Control by use of Multirule Control Procedures. In: Westgard JO, Barry PL. *Cost-Effective Quality Control: Managing the quality and productivity of analytical processes.* Washington, DC: AACC Press; 1986. p. 92-117.

lumnas. Las primeras 12 posiciones se utilizaron para obtener la curva de calibración del ensayo (6 valores por duplicado), la posición G1 se utilizó para el control interno de la calidad y el resto para las muestras de los pacientes. De dos a tres veces al mes, el control externo de la calidad se situó en una de las posiciones pertenecientes a las muestras.

El software que controla el lector de placas [1] obtuvo la fluorescencia de los pocillos de la placa de reacción y calculó las concentraciones del analito mediante una curva de calibración de seis puntos de concentración conocida, cuya fluorescencia se obtuvo durante la lectura de la placa. La concentración de cada punto de la curva de calibración se introdujo al software por cada lote de reactivos.

Para representar la curva de calibración, en un gráfico de fluorescencia contra concentración, se situaron los seis puntos (la fluorescencia de cada punto se obtuvo calculando la media de sus duplicados). Posteriormente, el software utilizó la función que mejor ajustó los puntos del gráfico (spline cúbica, tramos de rectas o una función exponencial).

A partir de la ecuación de la curva de mejor ajuste, utilizando la fluorescencia de las muestras ( $F_i$ ) que ofreció el equipo, el software calculó la concentración ( $C_i$ ) del analito.

En el análisis de los controles internos se utilizaron los estimadores: media, desviación estándar, coeficiente de variación e índice de fiabilidad. Estos se calcularon por cada lote de control interno, que contenía un conjunto de estuche de reactivos [1]:

$$CG = \frac{\sum_{i=1}^n C_i}{n}$$

$$SDG = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (C_i - CG)^2}{n - 1}}$$

$$CVG = \frac{SDG}{CG} \cdot 100$$

donde:

$CG$ : media de las concentraciones del grupo de laboratorios (calculada con los controles procesados por todos los laboratorios).

$C_i$ : concentración de cada control interno (obtenida al procesar una placa de lectura).

$n$ : cantidad de controles reportados por todos los laboratorios.

$SDG$ : desviación estándar del grupo de laboratorios.

$CVG$ : coeficiente de variación del grupo de laboratorios.

Para la medición de inexactitud se seleccionó el índice de fiabilidad ( $RI$ ) [15], estimador que representa en cuántas desviaciones estándares se diferencia el valor obtenido por cada control con respecto a la media:

$$RI = \frac{C_i - CG}{SDG}$$

donde:

$RI$ : índice de fiabilidad del control interno  $C_i$ .

Para la medición de la imprecisión se seleccionó el índice de coeficientes de variación ( $CVI$ ) [16, 17],

estimador que permite relacionar la imprecisión del laboratorio con la imprecisión del resto de los laboratorios que han procesado el mismo control:

$$CVI = \frac{CVL}{CVG}$$

donde:

$CVL$ : coeficiente de variación del laboratorio.

### Evaluación de la inexactitud durante un período

Para cada control interno procesado en el laboratorio se obtuvo un valor de  $RI$  según la expresión anterior, y se forma el subconjunto de datos:

$$Lab_{[i]} \cdot Ens_{[j]} \cdot RI[L] = \{Lab_{[i]} \cdot Ens_{[j]} \cdot RI[1] \dots Lab_{[i]} \cdot Ens_{[j]} \cdot RI[n]\}$$

donde:

$Lab_{[i]}$ : identificación del laboratorio  $i$ .

$Ens_{[j]}$ : identificación del ensayo  $j$  (en el presente estudio, alfa-fetoproteína).

$RI[L]$ : índice de fiabilidad para el control medido en el ensayo.

$Lab_{[i]} \cdot Ens_{[j]} \cdot RI[L]$ : subconjunto de resultados formado por los valores de  $RI$  obtenidos por cada control interno de calidad procesado por el laboratorio.

Los resultados del cálculo del  $RI$  se pueden representar en un gráfico, cuyo eje vertical representa el  $RI$ , y en el eje horizontal se representa el número secuencial de la medición (Figura 1).

## Resultados y discusión

La introducción del indicador de fiabilidad ( $RI$ ) y del índice de coeficientes de variación ( $CVI$ ) en el análisis de los controles internos soluciona las limitaciones planteadas.

### Solución a la necesidad de cuantificar la imprecisión relativa

Los sistemas de control de la calidad desarrollados por el CIE [1] permitían analizar el comportamiento de los controles internos de la calidad mediante las reglas de Westgard [13, 15] que se pueden analizar de forma individual por cada laboratorio. La posibilidad de utilizar la información de todos los controles internos procesados por todos los laboratorios permitió calcular el  $CVI$  en el proceso evaluativo.

### Solución a la insuficiente frecuencia de muestreo

Como cada placa de reacción procesada por un laboratorio incluye un control interno y este queda almacenado en una base de datos central ubicada en el CIE [1], se pudo calcular el  $RI$  y representar la inexactitud del 100% de las mediciones de todos los laboratorios de la red.

### Solución a la limitación de los gráficos de control

La limitación de los gráficos de control con respecto a la cantidad mínima de mediciones necesarias para que reflejen un resultado confiable se eliminó mediante gráficos de  $RI$ .

La versión actual del Sistema de Aseguramiento de la Calidad utilizado en la red de laboratorios con tecnología SUMA (SAC 2.0) incorpora los estadígrafos mencionados con el objetivo de mejorar la eficacia del

15. Gozzo ML, Barbaresi G, Giocoli G, Zappacosta B, Zuppi C. Long-term retrospective control procedures for monitoring analytical performance of laboratory instruments. Clin Chem. 1984;30(1):145-9.

16. Randox Laboratories Ltd. [Internet]. Antrim: Randox Laboratories Ltd.; c2012 [updated 2012 Mar 20; cited 2012 Mar 20]. Available from: <http://www.randox.com/qc%20software.php>

17. NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods [Internet]. New York: The National Institute of Standards and Technology (NIST); 2012. Available from: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/apr/section4/apr47.htm>

proceso evaluativo de la calidad. Ello resuelve las limitaciones de los esquemas convencionales de control de la calidad.

La figura 1 muestra tres gráficos de control generados por un laboratorio que durante un mes utilizó tres lotes de reactivos (0906002, 0908004 y 0910005). En total se procesaron 11 placas (11 controles internos). Ninguna de las mediciones excedió las tres desviaciones estándares (para el mes de febrero de 2010) calculadas a partir de los resultados del laboratorio.

Sin embargo, en el gráfico de RI por corrida analítica (Figura 2) se aprecia que en las mediciones 9 y 10, el control interno ofreció valores de concentración mayores que tres unidades, que exceden las tres desviaciones estándares calculadas a partir de los datos de todos los laboratorios que procesaron ese control.

La diferencia entre los resultados utilizando los gráficos de control y el gráfico de RI se debe a que los primeros representan la variabilidad de los resultados relativa a la desviación estándar calculada con sus propios datos, mientras que el segundo gráfico muestra la variabilidad de los resultados a partir de los datos calculados, teniendo en consideración todos los laboratorios que en la red han procesado el mismo control.

Cuando la variabilidad de los resultados obtenida por el laboratorio resulta mayor que la obtenida por el conjunto de laboratorios que ha procesado el mismo control, o cuando la media obtenida por el laboratorio se desplaza significativamente con respecto a la media calculada utilizando los datos de todos los laboratorios, puede ocurrir que algunos resultados entre las tres desviaciones estándares del laboratorio (y por tanto dentro de los límites de aceptabilidad del ensayo) excedan las tres desviaciones estándares permisibles en el gráfico de RI, lo cual confirma la utilidad de la herramienta propuesta (Figura 2).

También se ha afirmado que utilizando un programa de control externo de la calidad combinado con los gráficos de control y las reglas de Westgard [13, 14] no siempre se garantiza la efectividad del proceso evaluativo [11].

## Conclusiones

En el año 2011 se introdujeron mejoras al sistema que evalúa la calidad de los laboratorios SUMA (SAC 2.0) de manera automática, y se registró un incremento promedio de más del 1% de laboratorios deficientes por mes (el proceso evaluativo se realiza mensualmente), lo que demuestra la eficacia en la detección de desviaciones no perceptibles utilizando un esquema convencional de control de la calidad.

Los controles internos incluidos en los estuches de reactivos han permitido que la alternativa propuesta se haya insertado sin gastos adicionales de reactivos; posibilidad aprovechada por el CIE en su dualidad de productor y controlador.

La herramienta evaluativa incorporada mejorará la calidad de los resultados de los laboratorios SUMA en Cuba, y repercutirá favorablemente en los programas de pesquisa prenatal, neonatal, vigilancia epidemiológica y certificación de sangre así como en los programas de salud de los países en los que se comercializa esta tecnología (México, Venezuela, Argentina y Brasil).

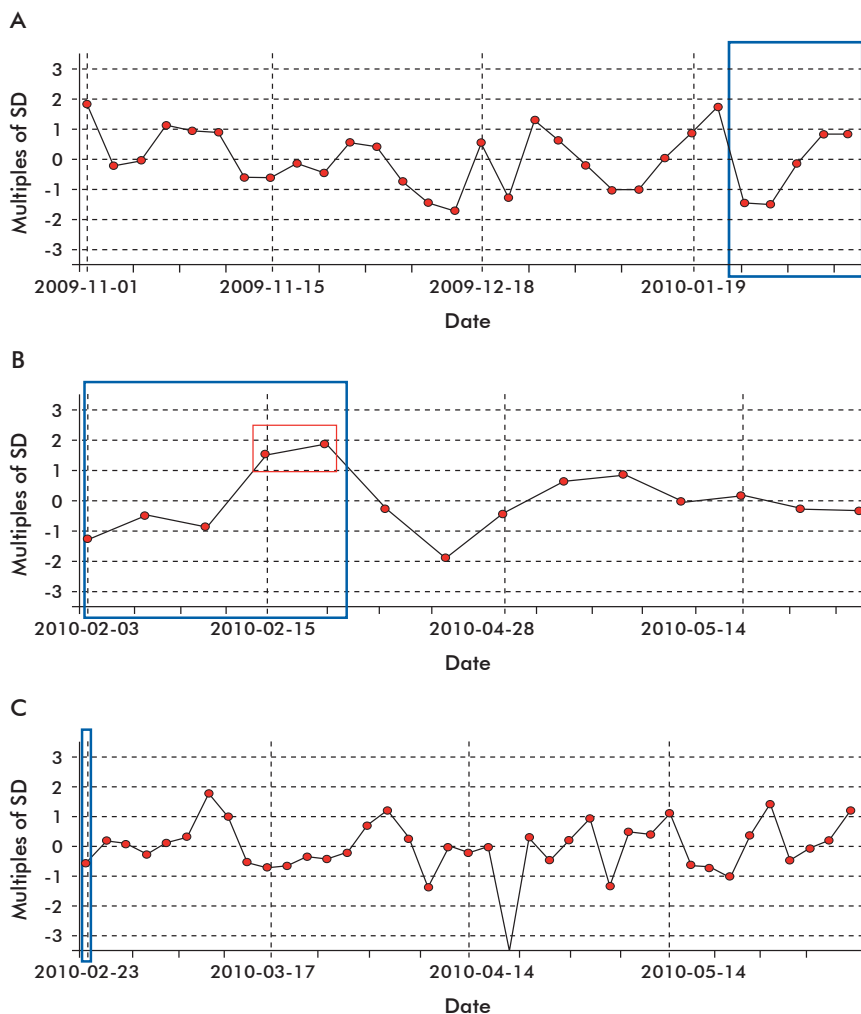


Figure 1. Control charts from a single laboratory of the SUMA laboratories network, which has worked with three different reagent batches of alpha-fetoprotein in human sera. The results of the month under analysis (February 2010) are bounded by a blue rectangle. A) Batch 0906002. Number of measurements under analysis: 5; mean: 64.8; standard deviation (SD): 4.85; variation coefficient (CV): 7.49; upper bound: 79.37; lower bound: 50.24; total number of measurements: 30. B) Batch 0908004. Number of measurements under analysis: 5; mean: 69.28; SD: 4.54; variation coefficient: 6.55; upper bound: 82.91; lower bound: 55.65; total number of measurements: 14. C) Batch 0910005. Number of measurements under analysis: 1; mean: 72.99; SD: 3.67; CV: 5.03; upper bound: 84.02; lower bound: 61.96; total number of measurements: 39 (the data point exceeding three standard deviations does not belong to the month being discussed).

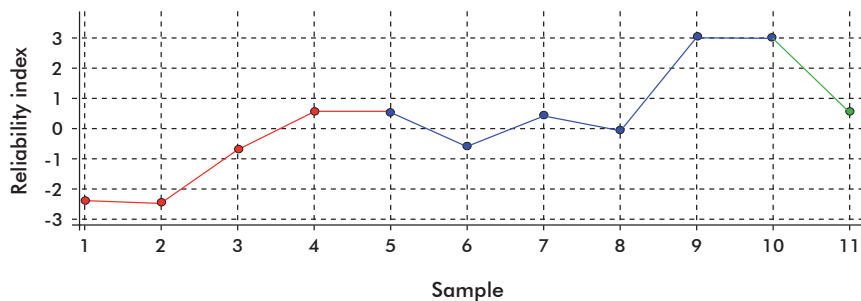


Figure 2. Reliability index of each internal control processed in a single laboratory of the SUMA network (red: batch 0906002; blue: 0908004; green: 0910005). Data points 9 and 10 correspond to control measurements, outside the permissible range (deviations undetected by using the previous conventional quality control schemes).