

VARIABILIDAD INTERLABORATORIO EN QUIMICA CLINICA EN UN GRUPO DE LABORATORIOS CLINICOS COSTARRICENSES

Marianela Vargas U. *, Dennis León A **, Jessie Orlich M. *** Karl Schosinsky N. *

* Departamento de Análisis Clínicos y CIHATA, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

**Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

***Dirección Regional Central, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

RESUMEN

En el período comprendido entre febrero de 1988 y setiembre de 1989, se realizaron 12 encuestas de evaluación externa de calidad en Química Clínica, a intervalos de uno o dos meses. El estudio incluyó a 30 laboratorios costarricenses pertenecientes en su mayoría a la Región Central de la Caja Costarricense del Seguro Social. Como material para control se utilizó suero liofilizado. Los datos fueron procesados mediante el programa estadístico SAS (Statistical Analysis System). El valor considerado verdadero para cada parámetro fue el promedio recalculado después de eliminar valores fuera del intervalo promedio ± 3 desviaciones estándar. Basándose en 10 encuestas, los coeficientes de variación promedio interlaboratorio fueron: glucosa 12,4; ácido úrico 15,4; nitrógeno ureico 15,7; creatinina 15,5; proteínas totales 8,7; albúmina 12,9; colesterol 18,0; triglicéridos 36,3; calcio 16,8; fosfato 23,5; bilirrubina total 48,8; sodio 6,7; potasio 10,4; cloruro 9,6; deshidrogenasa láctica 33,5; amilasa 35,7; fosfatasa alcalina 34,5; aspartato amino-transferasa 53,5 y alanina amina transferasa 59,3. Estos resultados indican que la variabilidad interlaboratorio es demasiado alta, y es urgente establecer un programa nacional que promueva la estandarización de los resultados de laboratorio (Rev Cost. Cien Méd 1989 10;4).

INTRODUCCION

La variabilidad en los resultados de análisis de laboratorio es un factor que obstaculiza la interpretación clínica adecuada de las

pruebas. Básicamente hay dos componentes de variabilidad: uno intralaboratorio y otro interlaboratorio (11). La variabilidad intralaboratorio se conoce y se controla mediante métodos de control de calidad interno (11). La variabilidad interlaboratorio se conoce por medio de encuestas efectuadas a laboratorios en un área geográfica determinada, y la mejor forma de controlar es mediante programas de evaluación externa de calidad (2).

Es importante controlar la variabilidad interlaboratorio, debido a que los médicos generalmente efectúan sus diagnósticos según valores de decisión médica (8), los cuales se basan en la experiencia clínica y no necesariamente coinciden con los intervalos de referencia. Estos valores son límites de acción, y en general el médico los utiliza independientemente del método analítico usado o del centro hospitalario.

En Costa Rica no existe reporte alguno sobre variabilidad interlaboratorio, y se desconoce la magnitud de esta fuente de error en los análisis de laboratorio.

En este país, la evaluación externa de calidad no ha sido desarrollada aún como un programado ayuda, que se efectúe al lado de los análisis de rutina y que permita mejorar el desempeño analítico de los laboratorios. Algunos han llevado a cabo el control de calidad interno en forma aislada, sin contar con los beneficios de la evaluación externa.

Con el objeto de conocer y controlar la variabilidad interlaboratorio en análisis de rutina en Química Clínica, la Dirección Regional Central de la Caja Costarricense

del Seguro Social y el Departamento de Análisis Clínicos de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica, a través del Centro de Investigación de Hemoglobinas Anormales y Transtornos Afines (CIHATA), iniciaron un programa de evaluación externa de calidad en un grupo de 30 laboratorios costarricenses, pertenecientes en su mayoría a dicha Dirección Regional Central. Los coeficientes de variación interlaboratorio de los participantes fueron obtenidos con base en diez encuestas realizadas en un período de 18 meses.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron los laboratorios de la Región Central de la Caja Costarricense del Seguro Social que incluyen 15 clínicas y 10 hospitales localizados tanto en áreas rurales como urbanas. Además, aceptaron participar el Hospital Nacional de Niños, el Hospital México, las Clínicas Marcial Fallas, Moreno Cañas, Carlos Durán, el Laboratorio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios y el Departamento de Análisis Clínicos de la Universidad de Costa Rica.

Como material para control se empleó suero liofilizado comercial (Biotrol-Laboratoires Biotrol, París y Monitrol-American Dade Division of American Hospital Supply Corporation, Miami) y sueros liofilizados no comerciales de origen equino tratados con aditivos para lograr la concentración de sustancias deseadas (4).

Las encuestas se realizaron sobre 19 parámetros séricos: glucosa, ácido úrico, nitrógeno ureico, creatinina, proteínas totales, albúmina, colesterol total, triglicéridos, calcio, fósforo, bilirrubina total, sodio, potasio, cloruros, deshidrogenasa láctica (DHL), amilasa, fosfatasa alcalina, aspartato amino-transferasa (AsT) y alanina aminotransferasa (ALT). Cada laboratorio analizó el número de parámetros para los cuales tuvo reactivos a disposición.

Se efectuaron 12 encuestas en el período comprendido entre febrero de 1988 y septiembre de 1989, enviando sueros liofilizados y un formulario a intervalos de uno a

dos meses a cada uno de los laboratorios participantes. Los sueros fueron reconstituidos, analizados y los resultados reportados vía telefónica al Departamento de Análisis Clínicos en un período de dos semanas. Además una copia del formulario fue enviada por correo con el fin de adquirir información sobre los métodos empleados y corregir cualquier error generado en la vía telefónica. Los resultados son confidenciales.

De las 12 encuestas realizadas fueron eliminadas las número 3 y 5 debido a que varios laboratorios reportaron deterioro del material para control. Por lo tanto, se tomó en cuenta los resultados de 10 encuestas. En el caso de las enzimas amilasa y DHL el número total de encuestas fue de 9 y 7 respectivamente. La amilasa fue omitida en la primera encuesta. Con respecto a la DHL hubo tres encuestas donde no se reportó un mínimo de tres resultados por el mismo método, por lo que no fueron considerados.

Para efectos de cálculos estadísticos fueron eliminados todos aquellos valores no comprendidos en el intervalo promedio (X) \pm 3 desviaciones estándar (DE) y los resultados obtenidos por métodos considerablemente diferentes a los usados por la mayoría de los participantes. En cada encuesta se calculó X , DE y coeficiente de variación (CV) para cada parámetro. Se consideró el promedio recalculado como valor designado. Además, se calculó el índice de desviación estándar (IDE) (11) para cada laboratorio en cada uno de los parámetros evaluados. El análisis se realizó mediante el programa estadístico SAS (6). Cuando no se obtuvo participación de por lo menos tres laboratorios en un parámetro, no se efectuaron los cálculos estadísticos.

RESULTADOS

Los CV obtenidos en cada encuesta y los CV promedio se muestran en el Cuadro 1. A lo largo de 18 meses no se observó disminución franca en la variabilidad de la mayoría de los parámetros, a excepción de

la glucosa, donde a partir de la octava encuesta se producen CV más bajos.

El número promedio de participantes por encuesta fue de 25, el mínimo 16 y el máximo 30. Por lo tanto, el promedio de participación por encuesta fue del 83 por ciento. Sin embargo, en todos los centros no se analizó el total de los parámetros considerados. En glucosa, urato, úrea, creatinina y colesterol se observó la participación más alta (24 participantes promedio por encuesta), mientras en deshidrogenasa láctica y electrólitos se observó la participación más baja por ser estos últimos los análisis que se realizaron con menor frecuencia (Cuadro 2).

Los intervalos de concentración de los diferentes parámetros, de los sueros empleados en las encuestas, se resumen en el Cuadro 2. Asimismo, se anota la concentración promedio en las 10 encuestas, para cada parámetro. Para esas concentraciones promedio tienen vigencia los CV promedio obtenidos.

DISCUSIÓN

La mayoría de las naciones industrializadas llevan a cabo programas de evaluación de calidad, como parte integral de la valoración del desempeño analítico de los laboratorios clínicos. En Estados Unidos, la primera encuesta interlaboratorio se llevó a cabo en Pennsylvania en 1940, revelándose muchas deficiencias en el funcionamiento de los laboratorios (1). Posteriormente, el desempeño analítico de los laboratorios en este país mejoró paralelamente al surgimiento de programas de evaluación a nivel nacional, organizados por el Colegio Americano de Patólogos (3) y otros organizados a nivel regional en diversos estados (5). En Inglaterra (12) y Alemania (7), se han establecido prestigiosos programas que también han producido una mejora sustancial en el desempeño analítico de los laboratorios clínicos. En la primera experiencia costarricense, obtenida con el presente trabajo, el alto grado de participación, (83 por ciento en

promedio), demostró un gran interés por parte de los participantes. A pesar de ello, no fue posible lograr una disminución importante en los CV.

En forma semejante, otros investigadores han reportado que en períodos cortos los programas de evaluación externa de calidad no siempre logran disminuir la variabilidad (9).

La variabilidad interlaboratorio observada en el presente estudio es amplia al compararla con los CV aceptados en el Programa Inglés (Cuadro 3). En la Figura 1 se observa que la mayoría de los parámetros presenta CV que duplican o triplican lo aceptado en dicho programa. Los análisis de glucosa, creatinina y albúmina presentaron las menores diferencias con CV que superan 1,6 y 1,7 veces respectivamente los del programa inglés, mientras los análisis de calcio, sodio y cloruros los superaron 4,2; 4,2 y 4,4 veces respectivamente, mostrando así las mayores diferencias. En el programa inglés no se han definido coeficientes de variación aceptables para enzimas y triglicéridos, y por lo tanto, no se efectuaron comparaciones en dichos análisis.

De los parámetros evaluados, las enzimas y la bilirrubina presentaron los mayores CV (Fig. 1), entre ellos las enzimas Alt y AsT mostraron los CV más altos de 59,3 y 53,5 por ciento, respectivamente. Ello refleja la necesidad de evaluación y estandarización de los métodos en uso para cuantificación de actividad enzimática.

En una primera y única encuesta realizada por el Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica a laboratorios privados, evaluando 5 parámetros (Cuadro 3), se observa que los CV obtenidos son muy semejantes e inclusive superiores en promedio, a los obtenidos en la primera encuesta por los laboratorios de la Caja Costarricense de Seguro Social. Se comparan resultados de la primera encuesta, porque en general es cuando los laboratorios se preocupan más por controlar sus resultados, en encuestas sucesivas los análisis de control de calidad son incorporados paulatinamente a la rutina.

Por otro lado, la variabilidad intralaboratorio, que puede ser controlada individualmente por cada laboratorio presenta en promedio límites aceptables (10). Ello indica que existe motivación e interés por parte de los laboratorios participantes por controlar la variabilidad de los análisis efectuados.

En conclusión, los resultados observados permiten suponer que la variabilidad interlaboratorio en el país es alta, tanto a nivel público como privado y es urgente la instauración de un programa nacional que promueva la estandarización de los resultados de laboratorio.

La forma más efectiva de controlar la variabilidad interlaboratorio es mediante este tipo de programas, ya que tienen por objeto el alcanzar concordancia entre los resultados de distintos laboratorios, lo cual permite uniformidad en los criterios diagnósticos. La estandarización se logra fundamentalmente a lo largo del tiempo, conforme los laboratorios cuyos resultados difieren significativamente del valor designado, procuran mejores metodologías.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica y a la Dirección Regional Central de la Caja Costarricense de Seguro Social por el apoyo económico brindado para realizar la presente investigación. Así mismo a la Sra. Berta Valverde y al Sr. Carlos Pineda por su colaboración en el ordenamiento de datos.

ABSTRACT

During a period between February 1988 and September 1989, 12 proficiency testing surveys in Clinical Chemistry were carried out with intervals of one to two months, in a group of 30 laboratories in Costa Rica belonging most of them to the

Central Region, Caja Costarricense del Seguro Social The control material used was lyophilized serum. The designated value was the recalculated mean after elimination of values out of the range mean \pm 3 standard deviations. The average interlaboratory CV for the group, based on 10 surveys, for each analyte were: glucose 12,4; uric acid 15,4; urea nitrogen 15,7; creatinine 15,5; total protein 8,7; albumin 12,9; cholesterol 18,0; triglycerides 36,3; calcium 16,8; phosphate 23,5; total bilirubin 48,8; sodium 6, 7; potassium 10,4; chloride 9,6; lactic dehydrogenase 33,5; amylase 35, 7; alkaline phosphatase 34,5; aspartate transaminase 53,5 and alanine transaminase 59,3. These results indicate a very wide interlaboratory variability, and thus the establishment of a nation-wide standardization program is urgently needed.

BIBLIOGRAFIA

1. Belk, WP y Sunderman, FW. A survey of the accuracy of chemical analysis in clinical laboratories. *Am J of Clin Pathol.* 1974; 17:853-861.
2. Büttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG y Browger RC Provisional Recommendation on Quality Control in Clinical Chemistry. Part 5. External Quality Control. *Clin Chem Acta*, 1977; 83: 191 F-202 F.
3. Eilers, RJ. Total quality control for the medical laboratories: The role of the College American Pathologists Survey Program. *Am J of Clin Path.* 1970:54: 435-436.
4. Kenny A y Eaton H. Practical guidelines for the preparation of quality control sera for use in Clinical Chemistry. *Organización Mundial de la Salud Lab/81.4.* 1981:1-31.
5. Lawson, NS y Haven GT. The role of regional quality control programs in practice of the laboratorie medicine in the Unites States. *Am J of Clin Path.* 1976; 66: 268-375.

6. SAS. *Users's Guide Statisticals Analysis System Institute Inc., Cary, NC 1979.*
7. Stam, D. Experience with quality control in Clinical Chemistry. *Lebensm Unters Forsch.* 1982; 182: 372-384.
8. Statland BE. *Clinical Decision Levels of LAb Tests.* Nw Jersey. Medical Economics Books. 1982
9. Vargas M, Castillo ML y Alva S. Resultados de la Evaluación externa de la Calidad en las Determinaciones de Glucosa y Colesterol. *Bioquimia* 1989; 14(4): 27-34.
10. Vargas M, Orlich J, León D y Schosinsky K Precisión intralaboratorio en Química Clínica en un grupo de laboratorios costarricenses. *Rev. Cost Cienc Méd; En Prensa.*
11. Westgard JO y Klee GG. Quality Assurance. En: Tietz NW, ed. *Textbook of Clinical Chemistry.* WB Saunders Co., Philadelphia, 1986: 424-457.
12. Whitehead TP y Woodford FP. External Quality Assesmente of Clinical Laboratorie the United Kingdom. *J Clin Path.* 1981; 34:947-957.

CUADRO No. 2. DATOS SOBRE 10 ENCUESTAS INTERLABORATORIO EN QUIMICA CLINICA EFECTUADAS A UN GRUPO DE LABORATORIOS COSTARRICENSES

Parámetro	Concentración promedio de los lotes de suero	Intervalo de concentración de los lotes de suero	No. Promedio de laboratorios participantes	Intervalo del No. de laboratorios participantes
Glucosa	88,5 ¹	59-155 ¹	24	16-29
Urato	4,45 ¹	3,1-5,2 ¹	24	16-28
Nitrógeno Ureico	16,9 ¹	14-27 ¹	24	15-30
Creatinina	1,31 ¹	1-2,4 ¹	24	16,28
Proteínas	6,74 ²	6,4-7,1 ²	17	12-22
Albúmina	3,74 ²	2,8-4,2 ²	17	12-21
Colesterol	161,7 ¹	66-248 ¹	23	16-28
Triglicéridos	86,7 ¹	19-167 ¹	14	9-21
Fósforo	3,54 ¹	3-4,9 ¹	10	5-14
Calcio	9,95 ¹	9,2-11,0 ¹	11	5-15
Bilirrubina total	1,63 ¹	0,6-4,8 ¹	18	12-22
Sodio	122,3 ³	116-136 ³	6	4-8
Potasio	5,7 ³	3,7-7,3 ³	6	4-9
Cloruros	99,8 ³	87-110 ³	7	4-10
DHL	437 ⁵	163-936 ⁵	4	3-6
Amilasa	92,2 ⁴	59-124 ⁴	14	3-19
Fosfatasa alcalina	38,5 ⁵	26-68 ⁵	15	11-21
TGO	26,8 ⁵	10-39 ⁵	16	13-22
TGP	16,7 ⁵	6-31 ⁵	16	13-20

1 = mg/dL
4 = U/dL

2 = g/dL
5 = U/L¹

3 = mmol/L

**CUADRO No. 3. COMPARACION DE COEFICIENTES DE VARIACION (CV)
INTERLABORATORIO OBSERVADOS EN VARIOS GRUPOS**

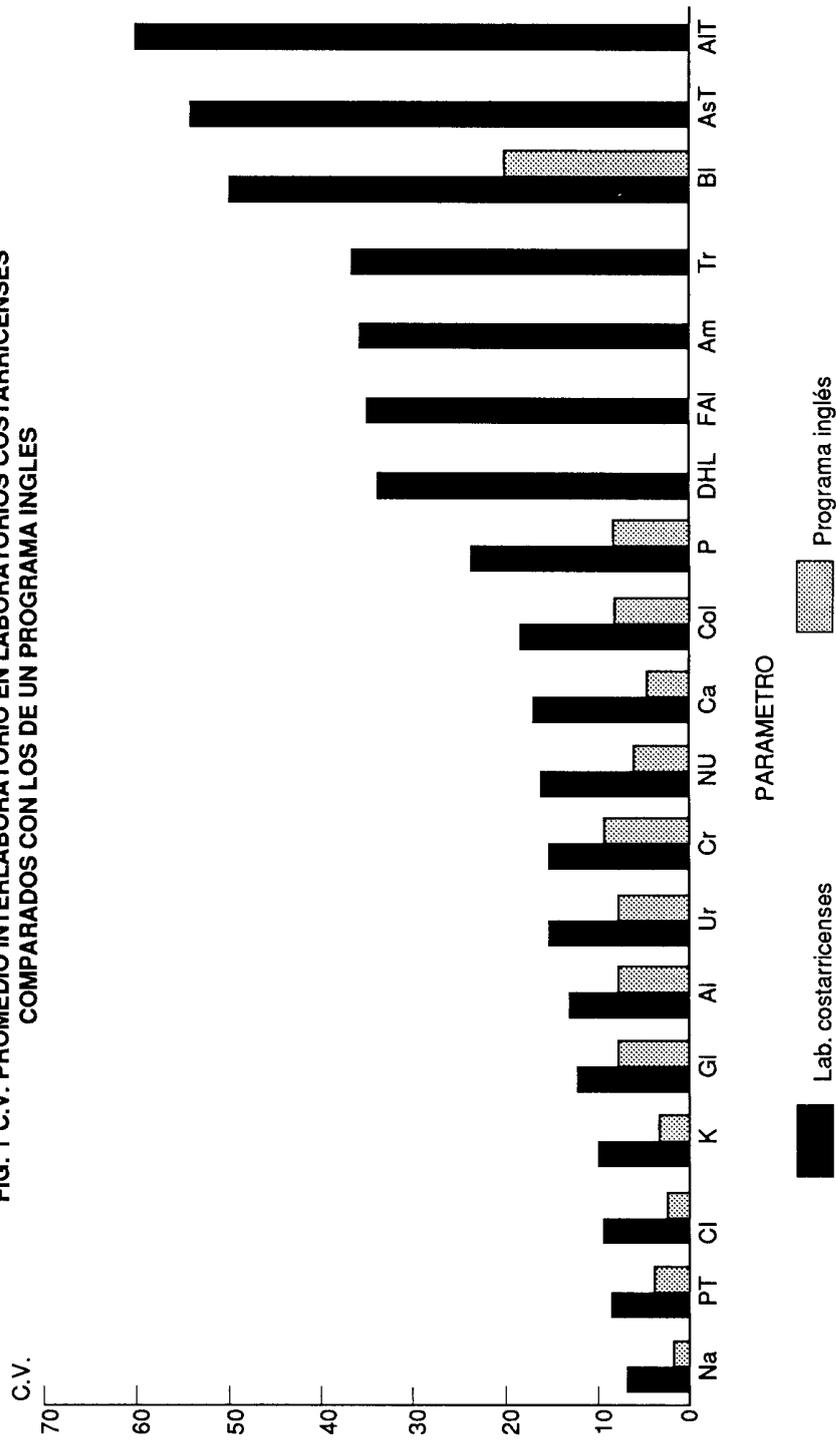
Parámetro	CV Promedio Lab. CCSS Costa Rica	CV 1ª Encuesta Lab. CCSS Costa Rica	CV 1ª Encuesta Lab. Privados Costa Rica**	CV Programa Inglés***
Glucosa	12,4	9,7	8,5	7,7
Urato	15,4	13,9	–	7,7
Nitrógeno Ureico	15,7	18,6	16,8	5,7
Creatinina	15,5	18,6	23,2	8,9
Proteínas	8,7	6,2	7,6	3,9
Albúmina	12,9	13,0	–	7,5
Colesterol	18,0	14,1	18,9	7,6
Triglicéridos	36,3	50,1	–	–
Fósforo	23,5	13,3	–	7,8
Calcio	16,8	9,1	–	4,0
Bilirrubina Total	48,8	87,8	–	19,2
Sodio	6,7	5,4	–	1,6
Potasio	10,4	4,7	–	2,9
Cloruros	9,6	8,7	–	2,2
DHL	33,5	9,3	–	–
Amilasa	35,7	–	–	–
Fosfatasa Alcalina	34,5	39,7	–	–
TGO	53,5	50,5	–	–
TGP	59,3	36,6	–	–

LAB = Laboratorios clínicos.

** Colegio de Microbiólogos de Costa Rica.

*** Wolfson Research Labs., Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham B15 2 TH, Reino Unido.

FIG. 1 C.V. PROMEDIO INTERLABORATORIO EN LABORATORIOS COSTARRICENSES COMPARADOS CON LOS DE UN PROGRAMA INGLES



* Na: sodio, PT: proteínas totales, Cl: cloruros, K: potasio, GI: glucosa, AI: albúmina, Ur: urato, Cr: creatinina, NU: nitrógeno ureico, Ca: calcio, Col: colesterol, P: fosfato inorgánico, DHL: deshidrogenasa láctica, FAI: fosfatasa alcalina, Am: amilasa, Tr: triglicéridos, BI: bilirrubina, AsT: aspartato aminotransferasa, AIT: alanina aminotransferasa.