



UNIVERSIDAD DE PANAMA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PUBLICA

EL PAPEL DE LOS LABORATORIOS EN LA VIGILANCIA
EPIDEMIOLOGICA

Por:

Leda. ROSAURA GONZALEZ DE BORACE

Tesis de graduación para optar
por el título de Maestría en
Salud Pública, con especia-
lización en Epidemiología.

Profesora Asesora:

Dra. Rosalía Quintero

1987

T.M

NOV 29 1990

APROBACION

La Tesis titulada "El Papel de los Laboratorios en la Vigilancia Epidemiológica", presentada por la Lic. Rosaura González de Borace, para obtención del grado de Maestría en Salud Pública, fue aprobada el día 10 de octubre de 1990, por el jurado integrado por los profesores:

Director de Tesis

Dra. Rosalía Quintero

Miembro del Jurado

Dr. Everardo González Gálvez

Miembro del Jurado

Lic. Angela de Aguilar

Representante de la Vice Rectoría de investigación y Post-grado

Arq. Leonidas Cajar



59

7-11-90

INDICE

	<u>Pág.</u>
DEDICATORIA	vi
INTRODUCCION	1
Justificación	6
Hipótesis	8
Objetivos	10
METODOLOGIA GENERAL	13
I CERTEZA Y CONTROL DE CALIDAD EN LOS LABORATORIOS CLINICOS	17
Estructura de Certeza de Calidad	19
Procedimientos de Certeza y Control de Calidad	22
A. Control de la Etapa Pre-analítica	22
B. El Control durante el Análisis	73
C. Factores Externos que Afectan la Certeza y Control de Calidad de los Laboratorios en Panamá	101
II LA PRUEBA DE TAMIZAJE EN EL DIAGNOSTICO, PRONOSTICO Y CONTROL DE LAS ENFERMEDADES	112
Criterios de Aplicación de una Prueba de Tamizaje	115
El Programa de Tamizaje Optimo	118
Evaluación de un Programa de Tamizaje a través de Métodos Epidemiológicos Alternos	139
III SELECCION DE LA PRUEBA DIAGNOSTICA APROPIADA	144
Precisión	146

Características que deben evaluarse en la selección de un método	146
Selección de una Prueba de Laboratorio	157
Aspectos Estadísticos y Cálculos en la Evaluación de Métodos de Laboratorio	183
Los Valores de Referencia en el Laboratorio	184
IV EL LABORATORIO Y LA PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES	199
Riesgos de Infecciones Nosocomiales en el Laboratorio	205
Laboratorio de Microbiología en la Vigilancia, Investigación y Control de las Infecciones Nosocomiales	211
V BIOSEGURIDAD EN EL LABORATORIO	230
Medidas Generales de Control para Laboratorios que Analizan Materiales Biológicos	
Profilaxis y Vigilancia Médico de Sanitaria de Rutina	241
Formación Profesional	244
Manipulación y envío de las Muestras	246
Medidas Preventivas Básicas en el Trabajo Rutinario	246
Precauciones durante las Autopsias	
Enfermedades y Accidentes de Laboratorio	254
Servicio de Limpieza en el Laboratorio	258

Riesgos de Sustancias Químicas del Laboratorio	261
VI EL DIAGNOSTICO Y VIGILANCIA DE LAS ENFERMEDADES LLEVADOS A LA PRACTICA EN LOS LABORATORIOS	
Metodología	268
Resultados	285
Discusión	296
Conclusiones	321
Recomendaciones	325
VII RESULTADOS GENERALES	325
VIII DISCUSION GENERAL	343
IX CONCLUSIONES	346
X RECOMENDACIONES GENERALES	349
Conclusiones	346
BIBLIOGRAFIA	352
ANEXOS	

DEDICATORIA

A mi esposo, mis hijos y mi madre.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Rosalía Quintero, por su tenacidad
en la asesoría de este trabajo.

RECONOCIMIENTO

A Faride y Erick, amigos en todo momento.

Al Dr. Everardo González Gálvez, profesor
de la Escuela de Salud Pública.

INTRODUCCIÓN

El laboratorio ha constituido una herramienta de incalculable valor para el clínico, el epidemiólogo y el salubrista, en las actividades de prevención, diagnóstico precoz y control de las enfermedades. De igual manera, ha sido indispensable la confirmación a través del laboratorio, para la caracterización de una nueva entidad. Lo anterior es necesario en el cumplimiento de los postulados de Koch, en un proceso infeccioso o durante el aislamiento o cuantificación de un metabolito asociado a la presencia de dicha entidad, en los procesos o enfermedades no transmisibles.

La Medicina ha evolucionado desde sus albores como ciencia, practicada por el médico sobre su paciente, hasta su ejercicio por un complejo y creciente equipo de salud, a consecuencia del creciente desarrollo del saber médico. De esta forma surge la necesidad de la diversificación que origina las distintas profesiones de salud y sus áreas de acción, entre las que se destaca el ejercicio profesional en los laboratorios clínicos y de Salud Pública.

Por otro lado, la Epidemiología como ciencia se desarrolla como un instrumento que permite la caracterización, descripción, cuantificación y distribución de la salud y la enfermedad, así como sus principales determinan-

tes. Las principales actividades de la Epidemiología incluyen la Vigilancia Epidemiológica, actividad indispensable en la predicción y prevención de brotes y epidemias. Del mismo modo, se hace necesario el desarrollo e implementación de nuevas actividades en el marco de la Epidemiología Moderna; este es el caso de los laboratorios médicos, de salud pública y de investigación.

En Panamá la Epidemiología, como actividad de salud se ha desarrollado de forma progresiva durante las últimas décadas, siendo parte vital de las estructuras organizacionales y operacionales del Ministerio de Salud y de la Caja de Seguro Social.

Como hemos establecido previamente, los laboratorios constituyen un elemento medular en la caracterización de los procesos mórbidos, por lo que juegan un papel importante en las actividades que definen la Epidemiología de la salud y de la enfermedad. Sin embargo, la integración de los servicios de laboratorio a la vigilancia epidemiológica, aunque necesaria, ha constituido un hecho más mecánico que conciente. Por esta razón, hemos definido como objetivo de nuestro trabajo, el diseño que defina la participación activa, integral y conciente de los laboratorios, identificados con las necesidades definidas a nivel

del consultorio médico. Estos laboratorios deberán estar en capacidad de efectuar análisis cuya calidad y confiabilidad los conviertan en auténticas herramientas diagnósticas, en el caso de los laboratorios clínicos y veterinarios y como un certificado de seguridad para el consumidor, en los laboratorios de control alimentario o medicamentoso. De igual manera, nos proponemos definir el nivel de responsabilidad de los laboratorios, en la selección de las pruebas diagnósticas, considerando su costo eficiencia bajo criterios médicos, epidemiológicos y de laboratorio.

Partiremos de una amplia descripción teórica con evocaciones de la práctica diaria, en busca de un análisis de los elementos de nuestro enfoque de la responsabilidad de los laboratorios en la Vigilancia Epidemiológica y Control de las Enfermedades. En este caso debemos mencionar el control y la certeza de la calidad de los exámenes, el cálculo de los Valores de Referencia, la selección de la mejor prueba diagnóstica, la vigilancia y caracterización de los procesos nosocomiales y los fundamentos del diseño e interpretación estadística y epidemiológica de las pruebas e investigaciones de laboratorio.

Mediante este trabajo, vertteremos nuestra propuesta acerca de los elementos básicos de la participación de los

laboratorios en la vigilancia epidemiológica y ofreceremos algunos modelos que que ejemplifiquen su aplicación práctica.

JUSTIFICACIÓN

Consideramos la necesidad de desarrollar nuestra propuesta sobre el papel de los laboratorios en la vigilancia epidemiológica, dada la naturaleza de tema inexplorado, cuya necesidad de desarrollo se hace patente, para la adecuada valoración por parte del profesional de laboratorio, del valor de su ejercicio y la integración del mismo al diagnóstico de la salud individual y colectiva.

Pretendemos producir un enfoque de los laboratorios como elementos generadores de salud y no sólo como un área de análisis e investigación bioquímica.

A lo largo del desarrollo del tema, propondremos una sencilla metodología de investigación de laboratorio, integrada a la rutina de trabajo diario y un diseño de política de salud del laboratorio como ente vital en la vigilancia epidemiológica.

HIPOTÉSIS

Hipótesis Nula:

No hay factibilidad de la creación de un sistema de vigilancia epidemiológica de los laboratorios.

Hipótesis Alternativa:

La incorporación integral y eficiente de los laboratorios a las actividades de vigilancia epidemiológica es un hecho factible.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Proponer un Sistema de Vigilancia Epidemiológica para los Laboratorios, como parte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Objetivos Específicos:

- 1- Elaborar una propuesta para la Vigilancia Epidemiológica de enfermedades transmisibles o no, en los laboratorios.
- 2- Desarrollar los elementos básicos de un Programa de Certeza y Control de Calidad para los laboratorios.
- 3- Proponer una metodología para la selección de la prueba diagnóstica adecuada.
- 4- Desarrollar un plan para la vigilancia epidemiológica de enfermedades nosocomiales en los laboratorios clínicos.
- 5- Desarrollar los elementos básicos de un programa de

Bioseguridad en los laboratorios clínicos.

- 6- Ejemplificar, mediante el desarrollo de modelos de investigación en servicio, las actividades de vigilancia epidemiológica en los laboratorios.

METODOLOGÍA GENERAL

Por su naturaleza dividiremos este trabajo en capítulos, algunos de los cuales constituirán el desarrollo conceptual de los componentes básicos de la Vigilancia Epidemiológica en los laboratorios, mientras otros incluirán algunos aspectos de la puesta en práctica dentro del laboratorio de nuestros planteamientos teóricos, con el objeto de dar respuestas a los principales cuestionamientos que originaron este estudio. Por lo tanto cada capítulo incluirá aspectos metodológicos, resultados, discusiones y conclusiones, si el caso así lo justifica.

El capítulo I, el cual trata sobre *Certeza y Control de Calidad en los Laboratorios Clínicos*, resume los elementos básicos para el programa respectivo que garanticen la credibilidad en los resultados obtenidos mediante los análisis.

El capítulo II, *Las Pruebas de Tamizaje en el Diagnóstico y Pronóstico y Control de las Enfermedades*, ofrece los fundamentos teóricos para la aplicación de programas de tamizaje, de acuerdo con el perfil de la enfermedad, en función de la prueba disponible y el costo-eficacia del programa.

El capítulo III, *Selección de la Prueba Diagnóstica Apropriada*, define los fundamentos teóricos para la selección de la prueba diagnóstica apropiada y ofrece los criterios de evaluación de nuevos métodos.

El capítulo IV, *El Laboratorio y la Prevención de las Infecciones Nosocomiales*, ofrece una exposición de las actividades de los laboratorios en la vigilancia epidemiológica, previo reconocimiento al problema.

El capítulo V, *Bioseguridad para el Laboratorio*, se iniciará con una encuesta que explora el conocimiento local sobre el problema, para concluir con una propuesta sobre los aspectos fundamentales de la prevención de accidentes y enfermedades dentro de los laboratorios.

El capítulo VI, *El Diagnóstico y Vigilancia de las Enfermedades en los Laboratorios, llevado a la práctica*, incluye el desarrollo de programas de computadora adaptados a estos diseños y ejemplifica algunos aspectos de la vigilancia epidemiológica en los laboratorios.

El capítulo VII constituye la implementación de algunos aspectos de la *Vigilancia Epidemiológica en los*

Laboratorios que incluyen el desarrollo de programas de computadora adaptados a estos diseños.

Igualmente, se ofrecen modelos de investigación epidemiológica de fácil aplicación en el laboratorio, sin elevar el costo eficacia de los análisis.

Capítulo I

**CERTEZA Y CONTROL DE CALIDAD EN LOS
LABORATORIOS CLÍNICOS**

Un adecuado programa de vigilancia epidemiológica de los laboratorios sólo tendrán validez si la confiabilidad o certeza de calidad de los análisis ha sido previamente establecida.

Aunque los criterios que vertieremos se aplican a los laboratorios de investigación, veterinaria y salud pública, están inspirados en experiencias surgidas en los laboratorios clínicos.

La calidad del trabajo de laboratorio afecta el diagnóstico clínico y el subsiguiente tratamiento del paciente y de ello debe estar conciente todo el personal de laboratorio. Tanto el profesional de laboratorio y sus asistentes como los jefes de sección y directores de laboratorio deben conocer el alcance de las pruebas ofrecidas, su interpretación y validez diagnóstica, para así lograr una oferta de servicios óptima.

Orientaremos gran parte de este tema, considerando los enfoques que sobre el mismo nos presenta Tietz y colaboradores¹, por ofrecer a nuestro juicio criterios sobre el

¹ Tietz y Colaboradores: Fundamentals of Clinical Chemistry. 3ª Edición. W.B. Saunders Company. pág. 1010, Philadelphia, 1987.

abordaje del problema.

ESTRUCTURA DE UN PROGRAMA DE CERTEZA DE CALIDAD.

El logro de las metas de calidad en los servicios de laboratorio depende de la puesta en marcha de un adecuado programa de certeza de calidad, entendiéndose como tal las prácticas recomendadas para asegurar que se alcancen dichas metas. El programa está constituido por una amplia gama de planes, políticas y procedimientos que proporcionan la estructura administrativa para el cumplimiento progresivo de las metas de calidad del laboratorio. Por otro lado el concepto de control de calidad representa las técnicas y procedimientos que caracterizan la ejecución correcta de los análisis y está constituido por técnicas cuantitativas que monitorizan y miden las posibles fuentes de error, previniendo y alertando al personal sobre los riesgos de desmejoramiento en la calidad (67).

El programa de certeza de calidad debe incluir todo y a todos en el laboratorio, desde la compra y mantenimiento de equipos y la selección de la prueba diagnóstica, a la identificación correcta del paciente.

CARACTERISTICAS DEL PROGRAMA DE CERTEZA DE CALIDAD.

Las características de un programa de certeza de calidad involucran el compromiso a nivel central, la disponibilidad de recursos, la competencia técnica y los procedimientos de certeza de calidad.

1- COMPROMISO A NIVEL CENTRAL:

A mayor nivel jerárquico de las estructuras de salud, mayor deberá ser el compromiso con las metas de calidad del laboratorio como parte integral de las estructuras de salud.

2- DISPONIBILIDAD DE RECURSOS:

El espacio físico, los equipos, materiales y reactivos, el soporte técnico y administrativo y el presupuesto, son fundamentales para el desarrollo y mantenimiento de los servicios de certeza y control de calidad.

3- COMPETENCIA TECNICA:

Un personal de alta calidad, nivel educativo y experiencia, conjunto con un programa de capacitación en servicio son fundamentales para un programa de certeza y control de calidad adecuados.

4- **PROCEDIMIENTOS DE CERTEZA Y CONTROL DE CALIDAD:**

Otra de las características necesarias en un programa de certeza y control de calidad la constituye los procedimientos que deben ser seguidos en dicho programa los cuales deben abarcar las etapas pre-analítica, analítica y el monitoreo estadístico de la calidad de los exámenes incluyendo el uso de gráficos de control.

5- **MECANISMOS DE SOLUCION DE PROBLEMAS Y GENERACION DE CAMBIOS:**

En este aspecto una buena solución es la delegación de la responsabilidad de cada método y de cada instrumento paralelo, a la existencia de un programa de mantenimiento preventivo del equipo. Para la generalidad de los problemas la solución puede encontrarse a través de un ineludible programa de entrenamiento en servicio, aunque a menudo sea menester la intervención del profesional responsable del programa de control de calidad, para que inicie el entrenamiento correctivo.

Se recomienda la organización de un equipo técnico que de solución a los problemas que afecten la calidad de los servicios ofrecidos. Dicho equipo

puede ser constituidos por el director del laboratorio y los jefes de secciones, procurando comprometer a todo el personal en la búsqueda de soluciones.

PROCEDIMIENTOS DE CERTEZA Y CONTROL DE CALIDAD.

Los procedimientos de certeza y control de calidad incluyen en la etapa pre-analítica, la etapa analítica del monitoreo de la calidad con el uso de gráficos (67).

A- CONTROL DE LA ETAPA PREANALITICA:

Las variables preanalíticas requieren para su control del concurso de muchos miembros del equipo multidisciplinario de salud, de los servicios hospitalarios y los departamentos en las entidades de atención de consulta externa. Este es el caso del médico, la enfermera los auxiliares de enfermería, los mensajeros y recepcionistas, el nutricionista, el flebotomista y el propio asistente de laboratorio. Cada uno de estos eslabones de la cadena de producción de exámenes de laboratorio debe reconocer la importancia de mantener un riguroso cumplimiento de las normas y requisitos inherentes a cada tipo de examen, para el logro

de la meta de calidad de los mismos.

Los párrafos siguientes estarán dedicados a la discusión de las principales variables preanalíticas

1- Costo eficiencia de la prueba de Laboratorio.

El laboratorio debe participar en la identificación de las situaciones en que la prueba pueda tener aplicabilidad diagnóstica o bien pueda ser mejorada. El costo de los servicios de laboratorio deberá ser regulado mediante una exhaustiva evaluación clínica que conduzca a un diagnóstico preliminar. De esta manera la utilización costo eficiente de los recursos puede ser analizada, con la consiguiente disminución del costo de los cuidados médicos.

2- Identificación del Paciente.

Para tales efectos resulta óptimo la utilización de las tarjetas de identificación en relieve, para la impresión del nombre y número de identificación del paciente, en el formulario y etiqueta de la muestra. Como este sistema no es costeable siempre, deberá tenerse especial cuidado en evitar al máximo la alta frecuencia de errores inherentes a la identificación

manual de muestras y formularios. Deberá recordarse, que el procesamiento y posterior análisis de la muestra, pierde su valor ante fallas de identificación de muestras o formularios. Por lo tanto el interés inicial del laboratorio debe ser la correcta identificación del paciente y sus correspondientes muestras y formularios.

3- Oportunidad de los Resultados.

Toda solicitud de exámen deberá tener inscrita la fecha y hora de la solicitud, toma de la correspondiente muestra, recepción en el laboratorio y reporte de los resultados. Lo anterior será aún mas crítico para los exámenes urgentes, ya que las demoras y pérdidas de solicitudes, muestras y resultados pueden ocasionar serios trastornos y dilaciones en el diagnóstico y tratamiento.

4- Preparación Previa del Paciente.

Las diferentes pruebas de laboratorio pueden ser afectadas por factores que deben ser controlados o al menos reconocidos para la correcta interpretación de los resultados de laboratorio. Tal es el caso de la edad, el sexo, las características genéticas y la reciente ingesta de alimentos, alcohol o medicamentos;

el fumar, el ejercicio, las tensiones, el sueño, al igual que la posición corporal durante la recolección del espécimen, las variaciones cardíacas, la fiebre, los estados de postración y los traumas. De la misma manera pueden afectar las pruebas de laboratorio, la estación del año y el ciclo menstrual.

Por todo lo expuesto, la previa preparación del paciente es indispensable para obtener resultados de laboratorio válidos y el laboratorio deberá definir las instrucciones y procedimientos de preparación del paciente y de recolección de muestras, en forma sencilla y fácil de seguir. Estas instrucciones deberán formar parte del manual de procedimientos del laboratorio, hospital y centro asistencial de consulta externa. Igualmente deberá prepararse instrucciones escritas para el paciente, las cuales se le entregarán al momento que se le imparten verbalmente (36,69).

El tema siguiente nos permitirá adentrarnos en las variables fisiológicas que interfieren los resultados de las pruebas de laboratorio, las cuales susceptibles de control o no, deben conocerse para la correcta interpretación de los análisis.

FACTORES FISIOLÓGICOS QUE AFECTAN LA COMPOSICIÓN DE LA MUESTRA DE LABORATORIO.

La estandarización de la recolección de la muestra suele dificultarse en los establecimientos hospitalarios, aunque debe tenerse presente que esta práctica reduce considerablemente la variabilidad de los resultados de las pruebas ocurridas dentro del día o de un día para otro y diferenciar el efecto de las variables controlables o no en la composición de los fluidos corporales y por tanto de la muestra.

VARIABLES BIOLÓGICAS SUSCEPTIBLES DE CONTROL.

Posición corporal.

Dentro de las principales variables biológicas de la constitución muestral que son controlables podemos mencionar la posición del cuerpo, el ejercicio, la hospitalización y la inmovilización, el entrenamiento físico y el ritmo cardíaco.

El volúmen sanguíneo del adulto en posición erecta oscila entre 600 y 700ml menos que en la posición acostado, mientras que la concentración de proteínas plasmáticas, incluyendo enzimas, hormonas y compuestos unidos a proteínas (calcio, bilirrubina), se incrementa. Así el calcio se incrementa en un 3%, mientras que la aminotransferasa aspártica y la IgM en 5%, la amilasa y los triglicéridos en 6%, la aminotransferasa alanínica, la fosfatasa alcalina, el colesterol, la IgA y la IgG en 7%, la albúmina el 9% y la tiroxina el 11%, en promedio (70).

La inmovilización.

La prolongación de la inmovilización en cama aumenta la retención de líquidos y puede ocasionar la disminución de proteínas y albúmina y de sustancias unidas a las proteínas (como el calcio). Sin embargo el calcio, ionizado aumenta y el calcio total mantiene su concentración (compensación). Igualmente las enzimas de los músculos esqueléticos disminuye ligeramente y el nitrógeno y calcio urinario. Se requieren 3 semanas, después del reposo en cama para normalizar la concentración de calcio.

El ejercicio.

De acuerdo a la intensidad y la duración, el ejercicio físico, afecta la composición de los fluidos corporales. Sólo el efecto de ejercicio moderado se produce un aumento de la glucosa y el consiguiente estímulo de la secreción de insulina y posiblemente de la concentración de lactato debido al aumento de la actividad metabólica de los músculos esqueléticos. Sin embargo es reducido el pH y el pCO_2 arterial. Del mismo modo por reducir el ATP celular y el aumento de la permeabilidad celular, el ejercicio aumenta ligeramente la actividad enzimática de origen muscular (esquelético). Tal es el caso de la aminotransferasa aspártica, la dehidrogenasa láctica, la creatinoquinasa y la aldolasa; en una caminata de cinco minutos puede ocasionar un incremento de las mencionadas actividades enzimáticas (70).

Fisiculturismo.

Los fisiculturistas y deportistas tienen mayores niveles enzimáticos que quienes no lo son, aunque la respuesta enzimática al ejercicio sea menor. Los atletas tienen mayores niveles de urea, uratos, creatinina y tiroxina. Del mismo modo la concentración de lípidos

séricos se encuentra reducida en individuos que alcanzan condiciones de físicas buenas, pudiendo reducir hasta en un 25% el colesterol total, debido principalmente a la disminución de la LDL-colesterol, los triglicéridos séricos decrecen en más de 20mg/dL. La HDL-colesterol y los ácidos grasos libres aumentan.

El ritmo circadiano.

Otra de las fuentes de variabilidad fisiológica de las muestras son cíclicas durante el día debido a cambios en la postura la actividad, ingesta de nutrientes, la tensión, la luz o la oscuridad y el sueño la alerta. Estas variaciones circadianas pueden ser muy importantes; tal es el caso del hierro sérico que puede variar hasta en un 50% de las 8 de la mañana a las 2 de la tarde igual que el cortisol de entre las 6 y 8 de la mañana a las 4 de la tarde. Como se ejemplifica en nuestra traducción del cuadro de Young y Bermes, la variación analítica total puede corresponder en gran porción a factores adicionales a la variación analítica (70).

Así, mientras la actividad máxima de renina, ocurre durante el sueño empezando la mañana, la filtración renal

se reduce y la excreción de 17-cetosteroides y 17-hidroxi-cetosteroides es baja en la noche y crece al máximo a la media tarde; de un 20 a 40% de aumento en la testosterona plasmática y prolactina sérica ocurre durante la noche. La TSH sérica alcanza sus máximas concentraciones entre las 2 y 4 de la madrugada y las mínimas entre las 6 de la tarde y 10 de la noche, con una tasa de cambio del 50%. Las variaciones en la concentración de tiroxina sérica podrían guardar relación con las oscilaciones de la proteína transportadora por cambios en la postura del cuerpo (70). La hormona del crecimiento aumenta un poco su secreción luego de empezar a dormir, mientras que la insulina plasmática es mayor en la mañana que en la tarde y su respuesta a la glucosa es también mayor en la mañana que a media noche. Por lo expuesto, la prueba de tolerancia a la glucosa administrada en la tarde genera mayores concentraciones de glucosa que en la mañana.

CONSUMO DE NUTRIENTES

La Ingesta como Causa de Variabilidad en la Composición de la Muestra.

La glucosa, el hierro, los lípidos totales y la fosfatasa alcalina son los componentes que experimentan los mayores incrementos por la reciente ingesta de alimentos. La fosfatasa alcalina aumenta más cuando se ingieren alimentos grasos siendo afectada también por el grupo sanguíneo del sujeto, la naturaleza del sustrato usado para la reacción enzimática. La lipemia suele ser otro interferente de la detección, aunque el uso de blanco de suero puede disminuir su efecto, al igual que la ultracentrifugación.

El efecto prolongado de la ingesta de alimentos proteicos y carbohidratos sobre la composición y análisis de la muestra es también una variable que debe ser controlada. De esta manera el consumo de alimentos proteicos en la tarde anterior producirá un aumento de la concentración sérica del nitrógeno de urea, el fósforo y los uratos hasta 12 horas después; no obstante, las variaciones sean menores a la variación típica intraindividual. El almuerzo o cena de grandes cantidades de proteínas puede aumentar el colesterol sérico y la hormona del crecimiento en el suero hasta 1 hora después de la comida. Los carbohidratos afectan en menor grado que las proteínas la constitución del suero, si bien estimulan la secreción de insulina,

mientras que estas últimas estimulan la secreción del glucagón y de la propia insulina.

El consumo de café u otras bebidas cafeinadas (té y colas) afectan grandemente la composición de la sangre. La cafeína como estimulante de la medula adrenal aumenta la excreción de catecolaminas y sus metabolitos, aumenta ligeramente la concentración de glucosa en perjuicio de la tolerancia a la glucosa, el cortisol plasmático es incrementado, los ácidos grasos libres (2 tazas producen un 30% de aumento), jugo gástrico, ácido clorhídrico, secreción de la pepsina y de los eritrocitos y células tubulares en la orina.

MEDICAMENTOS

La Administración de Medicamentos y su Efecto sobre los Resultados de los Análisis.

Los medicamentos suelen tener efecto sobre las pruebas de laboratorio.

Muchos medicamentos inyectados intramuscularmente aumentan la liberación de las enzimas séricas como la

creatinoquinasa, aldolasa y la isoenzima de la deshidrogenasa láctica esquelética, con efecto durante varios días. Este efecto se presenta con la penicilina. Los opiatos como la morfina y la meperideina aumentan la liberación de las enzimas hepáticas y pancreáticas en el suero. La aminotransferasa aspártica puede aumentar a niveles que evocan el infarto al miocardio.

Los anticonceptivos orales afectan muchos de los componentes medidos en los laboratorios clínicos, a causa de la progesterona y los estrógenos, dependiendo la alteración de la proporción de ambos componentes.

Los diuréticos pueden causar reducción moderada del potasio, hiponatremia e hipercalcemia por hemoconcentración. El diazide puede ocasionar hiperglicemia y reducción de la tolerancia a la glucosa, sobre todo en sujetos diabéticos. Del mismo modo puede causar azotemia prerenal e hiperuricemia.

Los medicamentos anticonvulsivos afectan las pruebas de laboratorio, como en el caso de las pruebas funcionales hepáticas, las de funcionamiento adrenal y de metabolismo óseo, pudiendo afectar el metabolismo eritrocítico.

Efecto de Algunas condiciones Clínicas Sobre los Resultados de Laboratorio.

Las condiciones clínicas del paciente que lo hacen buscar la atención de salud puede a su vez ser la causa real de la desviación de los resultados de laboratorio a partir de sus valores esperados en el sujeto sano y asintomático.

Estados febriles.

La fiebre ocasiona variaciones hormonales, hiperglucemia, secreción de insulina, que afecta la tolerancia a la glucosa, aunque no reduzca forzosamente glucemia, ya que incrementa la hormona del crecimiento y el glucagón. La fiebre ocasiona la reducción de la tiroxina sérica (como en las enfermedades serias), mientras aumenta el cortisol y puede eliminar su variación diurna; aumenta el 17-hidroxicorticosteroide y el 17-cetosteroides (70).

La fiebre acompañada de la reducción del consumo de alimentos ocasiona glicogenólisis y balance negativo del nitrógeno. Este proceso aumenta el volumen sanguíneo, la creatinina sérica y el ácido úrico. Al elevar la aldoste-

rona, produce retención de sodio y cloro. De igual modo la secreción de hormona antidiurética que produce la fiebre produce la retención renal de agua.

Finalmente, la fiebre aumenta el metabolismo de los lípidos, produciendo la disminución del colesterol, los ácidos grasos no esterificados y otros lípidos; en breves días los ácidos grasos libres aumentarán. La fiebre está relacionada a la alcalosis respiratoria por hiperventilación. De este modo el aumento de pH reduce la concentración plasmática de los fosfatos, su excreción y la de otros electrolitos.

Estados de choque y traumas (70).

La respuesta clásica a la tensión es el aumento en la secreción de cortisol, aldosterona, renina y catecolaminas tanto como la hormona del crecimiento, el glucagón y la insulina. También se elevan los lípidos plasmáticos y la glucosa.

Una vez ocurrido el trauma hay pérdida de fluidos hacia los tejidos extravasculares y la disminución del volumen plasmático, pudiendo ser reducida la filtración

glomerular, la a su vez podrá ocasionar la los productos del metabolismo proteico como la urea.

Los pacientes quemados experimentan un descenso en los niveles de proteínas séricas totales de hasta un 0.8 g/dL por pérdida de los espacios extravasculares y el catabolismo proteico. Aunque la alfa-1, alfa-2 y gamma-globulina, aumentan, no llegan a compensar la disminución en la concentración de albúmina. Los procedimientos quirúrgicos producen una duplicación del fibrinógeno, de 2 a 8 días después.

La destrucción tisular aumenta la excreción de los principales componentes de la musculatura esquelética. El trauma muscular ocurrido por lesión puede aumentar drásticamente la actividad de las enzimas séricas procedentes de la musculatura esquelética. El estímulo catabólico aumenta el consumo de oxígeno y la producción de metabolitos ácidos, como el lactato sanguíneo puede elevarse 2 o 3 veces. La anoxia celular y el daño renal, la disfunción respiratoria, se llega a desarrollar acidosis metabólicas.

OTROS ASPECTOS BIOLÓGICOS QUE AFECTAN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO.

Pese a que los valores de referencia de las pruebas de laboratorio suelen ser amplios, la variabilidad observada en un mismo sujeto es bastante menor que la variabilidad de grupo o población. El grado en que los valores cambian de un momento a otro, aunque las muestras hayan sido obtenidas bajo condiciones estándares, parecen diferir entre individuos.

Esto parece estar determinado genéticamente. Por ésto, no es recomendable el empleo de los márgenes o límites de referencia poblacionales para asociar pequeños cambios en los datos de laboratorio con desviaciones en las condiciones de salud de un sujeto.

El sexo, la edad y las características étnicas tienen influencia sobre los valores de las pruebas de laboratorio. La mayor influencia de la edad radica en el grado de madurez sexual y la cantidad de masa muscular esquelética del individuo. En términos generales los individuos en cuatro categorías: los recién nacidos, de niños mayores a la pubertad, el adulto sexualmente maduro y los adultos

mayores. (70)

EDAD, SEXO Y ASPECTOS ETNICOS

La edad.

La madurez del niño al nacer afecta la composición de su sangre.

La mayoría de la hemoglobina del infante maduro es hemoglobina A adulta, mientras que en el inmaduro habrá mucha hemoglobina fetal, F. Al nacer la saturación de oxígeno de la sangre arterial es muy baja. El neonato desarrolla acidosis metabólica a expensas de la acumulación de ácidos orgánicos (ácido láctico). A 24 horas de nacidos el equilibrio ácido básico se ha establecido.

El recién nacido, aún sano, experimenta elevaciones de la bilirrubina, seguidamente al nacimiento con valores máximos del tercero al quinto día de vida, aunque con valores no mayores de los 5mg/dL. La diferenciación de esta conducta fisiológica de la bilirrubina sólo se logra dando seguimiento a su curso, para diferenciar de otras condiciones patológicas.

Igualmente el recién nacido presenta una glucosa sérica baja debido a sus pobres reservas de glicógeno y su inmadurez adrenal. El calcio plasmático al nacer es alto y decrece hasta 1.4 mg/dL el primer día de vida. El nitrógeno de urea disminuye luego del nacimiento para empezar a subir cuando se fomenta el catabolismo. Igualmente la concentración de amino ácidos plasmáticos baja debido a la síntesis proteica, aunque los aminoácidos urinarios pueden elevarse un poco debido a inmadurez tubular (70).

El neonato sano, como la embarazada presenta una concentración de tiroxina considerablemente mayor a la del adulto no gestante. El hipertiroidismo fisiológico del recién nacido decrece a través del primer año de vida.

A los diez años el hombre ya ha alcanzado los niveles de proteínas plasmáticas del adulto. Se experimenta entonces la disminución de las proteínas del suero, durante la niñez alcanzándose los valores del adulto en la pubertad o antes; la actividad de la aminotransferasa alanínica puede seguir creciendo, al menos en el sexo masculino, hasta la edad media del adulto. En cuanto a la fosfatasa alcalina, podemos destacar que la gran actividad de la infancia, disminuye durante la niñez para elevarse nueva-

mente con el crecimiento. Lo anterior guarda una más estrecha relación con el desarrollo esquelético y la madurez sexual que con la edad. La actividad de esta enzima decrece nuevamente con la pubertad, sobretodo en el sexo femenino (70).

Las concentraciones séricas de la creatinina aumentan en forma constantes de la infancia a la pubertad y conjuntamente con el desarrollo muscular esquelético, observándose una ligera diferencia entre sexos hasta la pubertad. El ácido úrico, alto en el momento del nacimiento, disminuye hasta el período comprendido entre los 7 y los 10 años, momento en que inicia un ascenso el cual dura hasta los 16 años y en especial en los jovencitos (70).

La mayoría de los constituyentes orgánicos se estabilizan entre la adolescencia y climaterio en el sexo femenino y entre la adolescencia y la edad adulta media en el masculino. A mediana edad las proteínas séricas totales y la albúmina presentan una ligera disminución al igual que puede ocurrir con el calcio para ambos sexos. El fósforo sérico disminuye en los hombres pasados los 20 años, en las mujeres hasta la menopausia, cuando se eleva considerablemente. La fosfatasa sérica empieza a subir en la mujer menopáusica pudiendo ser mas alta que en el hombre, al

llegar a la madurez.

Las concentraciones séricas del ácido úrico alcanzan sus niveles más altos en el hombre durante la etapa de los 20 años y en la mujer de mediana edad. La urea se aumenta en ambos sexos a la mediana edad. El colesterol y los triglicéridos aumentan también en ambos de 2 mg/dL aproximadamente por año al valor máximo alcanzado entre 50 y 60 años. La glucemia también aumenta con la edad a una razón de 8 mg/dL por década (70).

El adulto maduro por su parte experimenta cambios en la concentración de los componentes sanguíneos, los cuales son propios de los cambios degenerativos de la edad, en particular la mujer posmenopáusica. Así la depuración de creatinina podrá reducirse en un 50% al llegar a los noventa, asociada a la reducción de la masa corporal. La capacidad tubular para la glucosa se reduce al igual que el nitrógeno de urea y las la excreción de las proteínas urinarias se eleva con la edad.

El envejecimiento, inevitablemente afecta las concentraciones hormonales, aunque lo más importante sea la respuesta endocrina a los estímulos. Así la hormona T3 disminuye por encima del 40% en mayores de 40 años. La

paratohormona, el cortisol disminuyen con la edad. Los 17-cetosteroides se reducen en el viejo a aproximadamente la mitad de los niveles del adulto joven. La secreción y metabolismo de la aldosterona disminuyen produciendo aproximadamente un 50% de la concentración plasmática; se produce disminución de la respuesta de la aldosterona a la restricción del sodio. El envejecimiento transcurre con reducciones en la respuesta insulínica a la glucosa, pese a no estar reducida la concentración de la insulina basal. En el viejo la tasa de secreción de testosterona y su concentración se reducen después de los 50 años. La anciana las gonadotropinas pituitáricas aumenta en sangre y orina.

Sexo.

Antes de llegar a la adolescencia son pocas las diferencias que pueden observarse en las pruebas de laboratorios en ambos sexos. Pasada la pubertad, la actividad sérica de la fosfatasa alcalina, las transaminasas, la creatinoquinasa y la aldolasa se elevan en el varón. Esta mayor actividad enzimática en el hombre se deben a su mayor masa muscular.

Por razones fisiológicas el hierro sérico se mantiene menor en la mujer fértil y la ferritina plasmática puede ser la tercera parte que la del varón. El colesterol es mayor en el hombre que en la mujer y las alfa lipoproteínas son menores. Las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos, creatinina, urea y ácido úrico, son mayores en los hombres que en las mujeres.

Aspectos Etnicos (70).

Los aspectos étnicos, concepto más amplio que el de raza, pueden explicar, dentro del contexto socioeconómico y ambiental las diferencias fisiológicas y bioquímicas que las pruebas de laboratorio nos revelan. Esto se debe a la concentración de algunos grupos étnicos bajo condiciones de riesgos mayores que otros. Así por ejemplo, se ha reportado menores valores de la enzima creatinoquinasa en los grupos blancos en relación con los otros grupos, especialmente negros (4), debido probablemente a su menor masa muscular. Similarmente los niños blancos tienen menores niveles de fosfatasa alcalina.

El metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos está sujeto a cambios, a expensas de las diferen-

cias étnicas (T285=3).

De este modo los indios americanos, negros, polinesios y esquimales presentan menor tolerancia a la glucosa que los blancos de comparables grupos etarios y sexo. Pasados los cuarenta años los hombres y mujeres blancas presentan mayores niveles de colesterol y triglicérido que en los grupos negros, debido más a las diferencias dietéticas que a aspectos raciales.

Diferencias estacionales.

Aunque en menor grado que la posición del cuerpo y el mal uso del torniquete, los cambios estacionales generan cambios en la constitución de los fluidos corporales.

Ciclo menstrual.

El ciclo menstrual produce cambios en la concentración hormonal y en especial de las hormonas sexuales femeninas, al igual que en otros componentes que dependen de sus variaciones, como el colesterol, las proteínas totales y la albúmina y el fibrinógeno.

Igualmente durante el ciclo menstrual se producen cambios en las concentraciones plasmáticas del hierro, magnesio sodio, cloruro, fosfato y ligeramente la actividad enzimática.

Obesidad (70).

La concentración sérica del colesterol, los triglicéridos, y las lipoproteínas de muy baja densidad tiene correlación positiva con la obesidad. La concentración de uratos séricos se correlacionan igualmente con el peso corporal sobre todo pasados los 80 kg. Del mismo modo la actividad de deshidrogenasa y la concentración de glucosa aumenta para ambos sexos y en relación con el aumento de peso. En la mujer el calcio sérico aumenta con el peso, mientras los fosfatos disminuyen.

En relación a la actividad adrenal, vemos que la producción de cortisol, los 17-hidroxycorticosteroides y los 17-cetosteroides aumentan. La insulina aumenta en los obesos aunque la tolerancia a la glucosa es afectada. La T-3 sérica correlaciona bien con el peso del cuerpo. El hombre obeso experimenta reducción de la testosterona.

5- Recolección de la muestra.

La metodología empleada para la toma de la muestra debe ser normada y estandarizada, de forma que no constituyan una fuente adicional de variabilidad para los resultados de los análisis. Debe identificarse en la etiqueta de la muestra y el formulario, la persona que toma o recibe dicha muestra. De esta manera ante algún problema podrá realizarse las consultas respectivas y prevenirse la recurrencia del mismo problema.

Recomendamos contar con personal especialmente entrenado para la recepción, su identificación y toma de las muestras.

Recolección de Muestras de Sangre.

La sangre para análisis puede ser extraída para su análisis, de venas, arterias y capilares. La sangre venosa es el espécimen más usado y la venipuntura, el método empleado para su obtención. La punción arterial es útil para el análisis de gases sanguíneos. La extracción de la muestra es realizada mediante tubos al vacío con agujas adaptadas a un portatubos. También suelen usarse jeringui-

llas con agujas, líneas intravenosas con su respectiva llave o con agujas tipo mariposa.

Punción Venosa.

El procedimiento de venipunción puede resumirse en las fases siguientes:

- a- Identificación del paciente y verificación del cumplimiento de los requisitos de la prueba (ayuno o prohibición de algún alimento o medicamento).
- b- Estandarización de la postura del paciente. El paciente debe estar cómodamente sentado o en posición supina 20 minutos antes de la extracción de la sangre. Este procedimiento evita cambios en la concentración de la sangre, a consecuencia de de cambios en la posición corporal.
- c- Puncione una vena grande y superficial, como la media cubital, en la fosa antecubital.

Advertencia:

Si el paciente tiene algún brazo con cánulas o

fistulas arteriovenosas, será muestrado sólo bajo consulta del médico tratante, únicamente. Las transfusiones intravenosas en los brazos deberán ser suspendidas durante 3 minutos antes de la extracción, previa anotación de la eventualidad en el expediente y la solicitud de examen. Las muestras de sangre tomadas del brazo opuesto o debajo del punto de infusión suelen ser satisfactorias para la mayoría de los análisis, excepto en la determinación de componentes contenidos en la solución como la glucosa y los electrolitos (45).

ch- Limpie el área de la punción con isopropanol (o etanol) al 70%. deje secar y aplique un torniquete a 5 pulgadas (12 centímetros) sobre el sitio de punción, para evitar el retorno de sangre venosa. Un buen torniquete puede prepararse con un tramo de caucho suave de 1 pulgada de ancho y 15 de largo, o bien con una banda de velcro disponible en el comercio local. Puede usarse también una manga para toma de presión.

Un buen sistema de toma de muestras de sangre es el sistema de tubos al vacío para muestra única o múltiple. Los tubos pueden contener un gel inerte para la separación de sueros (gravedad de 1.04),

preservativos o anticoagulantes, adecuadamente identificados. Los lotes de tubos con separadores y al vacío deberán ser consumidos de acuerdo a su fecha de expiración.

- d- Seleccione los tubos y agujas (y jeringuillas), considerando el número y tipos de análisis. Las agujas deben ser estériles, descartables, afiladas y comúnmente de 19 a 22 (1.06 a 0.71 mm) de diámetro externo.
- e- Es importante determinar el momento de la toma del espécimen, en el caso de constituyentes sanguíneos que presentan variaciones diurnas (corticosteroides y hierro) y aquellos usados para el monitoreo de drogas (digoxina, tiempo de protrombina), ya que el momento de la ingesta de éstos fármacos afecta su concentración en sangre. Una cadena de custodia y manejo del espécimen deberá establecerse, cuando se trate de muestras medicolegales y para alcoholemias.
- f- Luego de la recolección de la sangre, deberá soltarse el torniquete antes de sacar la aguja colocando una gasa estéril en el punto de punción, manteniendo el brazo levantado. La gasa puede ser fijada con un pedazo de cinta adhesiva para su remoción luego de 15

minutos.

Oclusión Venosa.

La colocación del torniquete durante un minuto, produce la obstrucción del flujo sanguíneo a través de las grandes venas e incrementa la presión a lo largo de las paredes capilares, permitiendo el paso de compuestos con peso molecular menor de 5000. El mismo efecto es producido por cambios de la posición acostado a parado (hemoconcentración). Los ligeros cambios producidos en un minuto se vuelven marcados en 3 minutos de aplicación del torniquete, y suelen sobrepasar la variabilidad analítica esperada para el método (ver cuadro 1-1) (70).

La tensión afecta la muestra de sangre en personas de cualquier edad, como es el caso del incremento que ocasiona en la hormona del crecimiento y el cortisol plasmático. En niños sometidos a gran tensión en la recolección de sangre, el estímulo adrenal aumenta la concentración plasmática de la glucosa o la actividad enzimática de la musculatura esquelética. La excesiva fuerza de succión aplicada a la jeringuilla al extraer o servir la muestra puede producir hemólisis, la cual suele ser menor con

Cuadro Nº 1-1
Cambios en la Composición del Suero
cuando la Oclusión Venenosa se prolonga de 1 a 3 minutos
(70)

Aumento	%	Disminución	%
Proteínas totales	4.9	Potasio	6.2
Hierro	6.7		
Lípidos totales	4.7		
Colesterol	5.1		
Aminotransferasa de aspartato	9.3		
Bilirrubina	8.4		

agujas de menor calibre, las cuales producen menor turbulencia.

La Punción Capilar.

Es empleada la punción capilar cuando se requieren sólo pequeñas cantidades de sangre, aunque consume más tiempo y presenta mayores riesgos de contaminación que la fosa antecubital, ya que la yema de los dedos presenta mayores problemas en su esterilización. La aplicación de paños tibios durante 3 minutos, mejorará la irrigación sanguínea del área de punción. La punción con lanceta deberá ser profunda, aunque menor a 2.5 mm, para evitar el hueso. Cada punción se realizará en puntos diferentes para prevenir el riesgo de infección. El dedo o miembro usado será sujetado de forma que la gravedad contribuya a la recolección de la sangre del dedo. Se evitará masajear los dedos, ya que aunque estimula el flujo de sangre, produce el paso de estroma celulares y líquido tisular a la sangre y éstos contienen diferente composición a la del plasma. La primera gota de sangre debe ser eliminada, transfiriendo las siguientes a un tubo apropiado en posición ligeramente inclinado hacia la piel.

La sangre puede colectarse en tubos capilares tipo Natelson (280 uL, 1.5 -1.6 mm de diámetro), Caraway (350 uL, 2.5 -2.7), con heparina de amonio o bien ámbar para, componentes fotosensibles como la bilirrubina.

En menores de un año, las superficies laterales o medio plantares son adecuadas para la punción capilar. En niños mayores puede usarse el dedo gordo del pie. En pacientes ambulatorios deberá evitarse las punciones en la superficie de los pies (70).

La sangre de infantes para pruebas de tamizaje neonatal, pueden recolectarse gota a gota sobre papel de filtro.

La sangre capilar se asemeja más a la arterial que la venosa. La concentración de potasio intersticial es 0.3 mmol/L, menos que el venoso debido a la contaminación por la contaminación por restos tisulares. Igualmente ésta puede ser la causa de la disminución de la concentración de proteínas totales capilares, ya que en efecto, éstas deben ser tres veces mayores en el plasma que en el líquido intersticial.

Punción Arterial.

Este procedimiento requiere de gran pericia por lo que estará reservada a médicos, tecnólogos médicos o enfermeras especialmente entrenados.

Los sitios de elección para este muestreo son, en su orden, la arteria radial (en la muñeca), la braquial (en el codo) y la arteria femoral (en la ingle). En el recién nacido un cateter en la arteria umbilical, es óptimo para la extracción de sangre arterial.

De no ser posible la obtención de muestra arterial, podrá emplearse sangre capilar, previo tratamiento del área de punción con un paño tibio. Así se obtienen muestras adecuadas para determinaciones de pH y pCO_2 , aunque no siempre para pO_2 .

La punción capilar está contraindicada en pacientes con pobre circulación sanguíneo, producción cardíaca reducida, hipotensión o vasoconstricción. La sangre debe ser extraída bajo un flujo libre y procurando una mezcla homogénea y rápido sellado de los tubos.

Anticoagulantes y Preservativos.

Cuando se requiera trabajar con sangre total o plasma, la sangre deberá mezclarse con proporciones preestablecidas de anticoagulante.

La sangre total aunque poco empleada para análisis, es necesaria en general en análisis cuyos resultados sean críticos, en emergencias médicas, como determinaciones de lactato, gases arteriales y porque el plasma recuperado es siempre mayor que el volumen de suero, aunque se confronte el problema de la formación de fibrina o coágulo durante el almacenamiento del plasma, con el consiguiente riesgo de obstrucción de los equipos automatizados.

La heparina es el anticoagulante mas usado por causar la menor interferencia. Actúa, probablemente, previniendo la formación de fibrinógeno a partir de fibrina. La heparina de amonio afecta el volumen eritrocitario, a diferencia de las otras heparinas. La heparina de litio o amonio, es recomendada para el análisis de sodio y potasio; la primera es empleada como patrón para el fotómetro de flama.

El ácido etilendiamino tetra acético disódico o dipo-

tásico (EDTA), concentraciones de 1 a 2 mg/mL de sangre, preserva las células sanguíneas, aunque el segundo sea menos soluble. Estas sales se unen al calcio, requerido en el proceso de coagulación.

El fluoruro de sodio es un preservativo que inhibe los sistemas enzimáticos de la glicólisis y tiene acción anticoagulante débil. Es usado conjuntamente con anticoagulantes como el oxalato de potasio, como el mejor preservativo para la glucosa, a 25 grados centígrados por 24 horas o a 4 grados centígrados por 48 horas. Sin el preservativo, la glucosa decrece 10 mg/dL por hora a 25 grados centígrados, siendo aún mayor este efecto, en los recién nacidos y leucémicos por el alto metabolismo leucocitario y eritrocitario se experimenta en cada caso.

El iodo acetato de sodio a concentraciones de 2 mg/mL de sangre, tiene acción antiglicolítica, como el fluoruro de sodio. Puede ser usado para la determinación de glucosa y nitrógeno de urea, ya que no afecta la ureasa. Inhibe la creatinoquinasa, pero afecta significativamente otras pruebas bioquímicas.

Efecto de la Hemólisis.

La lisis eritrocitaria puede ocasionar el aumento de la concentración de los metabolitos de mayor concentración intraeritrocitaria que en el plasma y la disminución en el caso contrario. La actividad de aldolasa, la fosfatasa ácida total, la deshidrogenasa isocitratada, el potasio y el magnesio, son afectados por la hemólisis. La hidrólisis de los ésteres aumenta la concentración de los fosfatos inorgánicos en el suero. La actividad de aminotransferasa aspártica aumenta 2% por cada 10 mg/dL de hemoglobina en sangre, mientras que en la medición colorimétrica del colesterol (extracción) 10 mg de hemoglobina (Hb) por dL aumenta en 5 mg/dL. Diez mg de Hg/dL aumentan la deshidrogenasa láctica en 10% y el potasio sérico en 0.6% (aproximadamente) y la electroforesis de proteínas podrá presentar la banda adicional de la hemoglobina.

Pese a lo expuesto, no es recomendable efectuar correcciones de los valores mencionados en relación a la Hb libre en plasma ya que hay muchos factores capaces de alterar las concentraciones de metabolitos en sangre.

Recolección de la Orina.

Las exigencias en la recolección de la orina dependerán del constituyente que deba ser identificado. Los análisis cuantitativos de orina requieren muestras recogidas a intervalos de 1, 4 o 24 horas. Las muestras únicas o al azar son adecuadas para pocos análisis químicos.

Para la detección de cantidades anormales de componentes (como las proteínas), cuantificar compuestos inusuales como la beta gonadotropina coriónica, el examen microscópico de orina y en general cuando se requieran especímenes más concentrados, deberá solicitarse la primera orina de la mañana, en ayunas y recogida limpiamente. Una muestra cronometrada y limpia puede ser obtenida durante ciertos períodos de la micción. Las muestras de doble vaciado, donde la orina excretada durante un período seguido del completo vaciado de la vejiga, son usadas para mediciones de la excreción de la glucosa, en pruebas de tolerancia. Esta recolección de orina puede cronometrarse a partir de la ingesta de glucosa.

Las muestras por cateterismo son empleadas para exámenes microbiológicos en pacientes en estado crítico o con obstrucción urinaria, aunque no deban ser tomadas sólo

para pruebas químicas. Las muestras por punción suprapúbica, constituyen una buena alternativa, ya que es improbable que se ocasione infección mediante este procedimiento.

Los períodos de recolección para orinas medidas en función del tiempo deben emplear tiempos lo suficientemente largos, para minimizar el efecto de las variaciones biológicas de breve duración.

Resulta necesario que el paciente se apegue a las instrucciones, sobretodo, en muestras con tiempos específicos de recolección. Para tales efectos, el paciente deberá haber recibido las instrucciones escritas correspondientes a las dietas o ingesta de medicamentos, que puedan interferir con los resultados de los análisis. Las instrucciones relativas a la recolección de la muestra deberá aparecer sobre la etiqueta del recipiente, tanto como las advertencias sobre el manejo de la muestra.

Muestras para dos o mas exámenes, en las que se requieran diferentes preservativos para la orina, no deberá ser recolectadas al mismo tiempo. Tampoco deben removerse alícuotas para análisis, tales como exámenes microscópicos, mientras se recoge muestras de orina de 24 horas, ni aún cuando sea medido el volumen removido y se hagan las

correcciones, ya que la tasa de excreción de la mayoría de los compuestos varía a través del día y el efecto de tales remociones sobre la concentración de los componentes, no puede ser corregido.

Preservación de las Muestras de Orina.

Los preservativos son sustancias comunmente usadas para inhibir o reducir la actividad bacteriana, la descomposición química o bien para solutilizar constituyentes capaces de precipitar en la muestra. Igualmente los preservativos disminuyen la oxidación atmosférica de los compuestos inestables. Algunas muestras no deben someterse a ningún preservativo ya que pueden interferir los análisis (70).

La refrigeración es un método satisfactorio de preservación de la orina durante su recolección. La acidificación a pH inferior a 3 es muy usada para preservar orinas de 24 horas para pruebas de calcio, esteroide y acido vanilmandélico, pero produce la precipitación de uratos por lo que no es un método apropiado para determinar ácido úrico. El ácido sulfanílico y ácido bórico han sido usados aunque también precipitan uratos. El timol y el cloroformo

fueron usados para la preservación de muestras rutinarias para exámenes cualitativos y microscópicos, aunque reconoce ahora que estas muestras deben ser analizadas inmediatamente y que la adición de preservativos resulta ser no sólo inefectiva sino una fuente de interferencia con los análisis que deben efectuarse a la muestra. El tolueno es el único solvente orgánico aún usado como preservativo; en cantidad suficiente, actúa como una barrera entre el aire y la superficie del espécimen, aunque no previene el crecimiento de microorganismos anaeróbicos y por su naturaleza inflamable es peligroso. El bicarbonato de sodio es usado para preservar porfirinas y urobilinógeno.

Una vez completado el tiempo de recolección de la orina, la muestra debe enviarse sin demora al laboratorio, donde se medirá el volumen mediante un cilindro graduado o un recipiente prepesado o uniforme, pesando orina y el recipiente. La masa en gramos puede reportarse como si fuera el volumen en mililitros. Infrecuentemente es necesario medir la gravedad específica del espécimen pesado, ya que el error en el análisis excede usualmente el error producido por la falla en corregir el volumen de orina por su masa.

Antes de separar las alícuota de orina para análisis

(en un pequeño recipiente) debe ser bien mezclada para su homogenización. No se podrá usar recipiente plástico si el preservativo de la muestra es el tolueno u otro compuesto orgánico. Para el análisis de trazas de metal, se emplearán recipientes libres de metal.

Recolección de Heces.

Pequeñas cantidades de heces son frecuentemente analizadas para detectar la presencia de sangre oculta, como guía mas efectiva para la presencia de úlcera sangrante o enfermedad maligna del tracto gastrointestinal. Estas pruebas de sangre oculta deben efectuarse sobre alícuota de heces excretadas y no del guante del médico luego de el examen rectal, ya que la sangre podría provenir del trauma del examen y asi producir un resultado, positivo o bien la muestra podría no ser representativa originando una prueba negativa (falsa).

Recolección de Liquido Cefalorraquídeo.

El líquido cefalorraquídeo es examinado ante la sospecha de accidente cerebrovascular, meningitis, enferme-

dad demielinizante o meníngea incluyendo enfermedad maligna. El fluido espinal es obtenido por punción lumbar y ocasionalmente durante cirugía cervical, de cisterna o ventrículo del cerebro.

Más de 20ml de líquido cefalorraquídeo puede ser removido sin riesgo en un adulto, pero usualmente se necesita menos. Agentes autoglicolíticos no son empleados con esta muestra, ya que por el procesamiento rápido del líquido cefalorraquídeo genera un pequeño metabolismo de la glucosa, aún en presencia de muchas bacterias. Se recomienda una determinación simultánea de la glucemia para una mejor interpretación de la glucosa en L.C.R. (70).

Recolección de Fluido Sinovial (Artrocentesis).

El examen del fluido sinovial ayuda a la caracterización del tipo de artritis, ya sea inflamatoria o no inflamatoria. En condiciones normales el volumen contenido articular es muy pequeño aunque aumenta grandemente bajo condiciones inflamatorias. La técnica de extracción del fluido sinovial es la artrocentesis y debe ser realizada por un médico. Debe recogerse este fluido en tubo estéril sin aditivos, en caso de determinaciones de glucosa y

proteínas. Cuando se requiera un conteo de eritrocitos, leucocitos y diferencial se emplearán tubos con EDTA. Deben prepararse extensiones para tinción por Gram, otras tinciones o inspección visual.

Recolección de Líquido Amniótico. ,

La toma de la muestra, la Amniocentesis es efectuada por el médico para el diagnóstico prenatal de desórdenes congénitos, madurez fetal, Rh isoimmunización, de infección intrauterina.

De requerirse la determinación de la razón Lecitina/Esfingomielina (L/E), el recipiente es inmediatamente puesto en hielo.

Si se trata del análisis espectrofotométrico de la bilirrubina, deberá recolectarse la muestra en tubo ámbar o en tubo de vidrio transparente cubierto en papel de aluminio evitando así la degradación de la bilirrubina.

Recolección de Fluidos Pleural, Pericardial y Ascítico.

En condiciones normales la cavidad pleural, pericardial y peritoneal contienen pequeñas cantidades de fluido seroso que lubrica las superficies opuestas de las membranas parietal y visceral.

Al ocurrir acumulación de fluido como respuesta inflamatoria o infecciosa, éste deberá ser removido para determinar si se trata de una efusión o un exudado. Esto puede lograrse mediante un análisis del contenido proteico o enzimático.

La recolección de estos fluidos, la paracentesis debe ser realizada por el médico. La paracentesis de la cavidad pleural se denomina toracentesis, de la cavidad pericardial, pericardiocentesis. Esta última ha sido sustituida por la Ecografía.

Recolección de Saliva.

No está clínicamente justificado el uso de la saliva para la medición de componentes corporales, excepto las sustancias de los grupos sanguíneos en la determinación

del estado de secretor o genotipo Le.

Las estimaciones de las concentraciones libre y farmacológicamente activa de una droga en suero a través de las correspondientes mediciones en saliva no son convenientes, dada la diferencia de pH en la saliva respecto al suero y las razones droga/unida droga/libre lo son también.

Preparación de Tejidos Sólidos.

Los tejidos sólidos sometido a análisis bioquímicos son los mamaros para determinación del contenido de receptores estrogénicos y progesterogénicos en procesos malignos. Se remueve de 0.5 a 1 gramo de tejido, mediante cirugía. Este debe separarse de grasa y tejido no tumoral para su congelación en nitrógeno líquido o mezcla de hielo seco y alcohol durante 20 minutos próximos a la recolección del tejido. Una porción del tejido debe ser examinada para asegurar que se trata de tejido maligno.

Este procedimiento se aplica a la preparación del tejido para exámenes toxicológicos. Para análisis de trazas todo lo empleado en la recolección y manejo de la muestra deberá ser plástico o libre de trazas de elementos

contaminantes.

6. Manejo del Especimen para Examen.

La validez de la prueba diagnóstica está estrechamente ligada a una muestra representativa, adecuadamente recogida, preservada e identificada. Los recipientes deben estar rotulados e incluir instrucciones sobre la temperatura de preservación de la muestra, aún si se tratare de un tubo capilar (Doblar la etiqueta alrededor remedando una bandera). Debe incluirse la identificación del paciente, dirección, fecha y hora de la recolección. Puede usarse una codificación de colores en las tapas de los tubos con materiales infecciosos.

Conservación del especimen en Tránsito.

La muestra, como todo material biológico debe ser manejada adecuadamente cuando es enviada al laboratorio y desde la separación del suero u otro material, hasta su análisis.

En algunos casos la muestra se mantendrá aproximada-

mente a 4 grados centígrados desde su recolección (o extracción) hasta su análisis o separación del suero o plasma del paquete celular. Tal es el caso de muestras para la determinación de amoníaco, gases sanguíneos y pH sanguíneo. Estas muestras son transportadas en baños de hielo en agua, al igual que las muestras para fosfatasa ácida, lactato, piruvato y ciertas pruebas hormonales como la gastrina, renina y paratohormona.

Las muestras para la determinación de componentes termolábiles, suero y plasma, deben ser separadas de las células mediante centrifugas refrigeradas.

La bilirrubina y el caroteno deberán ser protegidos de la luz del día y de la luz fluorescente para evitar su degradación el cuadro 3 es un listado de algunos requerimientos especiales para el manejo de muestras.

Si los tubos de sangre han sido bien llenados podrán ser transportados en el tubo al vacío, sin riesgo de hemólisis significativa.

Separación y almacenamiento de la muestra.

En los procedimientos de separación y división en

alícuotas, las fuentes de variabilidad que deben ser controladas son las centrifugas, los envases y recipientes muestrales y el personal responsable por dichas tareas.

El plasma o suero debe ser separado de la células lo más pronto posible y antes de las 2 horas. De ser posible mantener las muestras a temperatura ambiente (y no a 4°C) para disminuir la hemólisis. Si el análisis no ha de ser realizado de inmediato la muestra podrá mantenerse tapada a 4°C para evitar la evaporación. Para algunos exámenes la muestra se almacenará a -20 grados. Ni 4°C ni -20°C son temperaturas óptimas para todas las pruebas; algunas isoenzimas de la deshidrogenasa son más estables a temperatura ambiente que a 4°C.

1. Centrifugación.

Los programas de mantenimiento y calibración de las centrifugas son críticos para la separación adecuada de muestras biológicas. Es crítico el monitoreo de las velocidades, tiempos y temperaturas.

Las muestras deben ser centrifugadas tapadas para prevenir la evaporación y formación de aerosoles de

partículas potencialmente contaminantes.

Muestras para el análisis de sustancias volátiles, como el etanol, deben también centrifugarse cerradas. Las muestras centrifugadas con sus tapas mantienen las condiciones anaeróbicas tan importantes en la cuantificación del bióxido de carbono, la fosfatasa ácida y el calcio ionizado. La remoción del tapón antes de centrifugar permite la salida de los gases sanguíneos y aumentan el pH.

2. Recipientes.

La limpieza química y microbiológica de los tubos de ensayo, perlas de vidrio, pipetas, tubos para alícuotas, debe ser controlada ya que son fuentes potenciales de contaminación de las muestras. Algunos plásticos en los recipientes pueden interferir los análisis de drogas o adsorber algunos componentes, obstaculizando la detección de trazas, particularmente en los análisis de metales.

Todo cambio en la marca o naturaleza de los suplidos deberá ser evaluado previo a su uso.

Transporte de las Muestras a los Laboratorios de Referencia.

El laboratorio referente debera conservar muestra suficiente y en condiciones óptimas, que permita realizar la prueba en caso de algun problema con el envío al laboratorio de referencia. El tubo para envío debe evitar el escape de la muestra por sobre calentamiento, sobre enfriado o por ser asoleado (70). El transporte de las muestras al aire libre, que puede producir una reducción de 0.5 lb en la presión atmosférica y la vibración constituyen otras de las fuentes de variabilidad contra la que debe ser protegida la muestra. Igualmente esta debe protegerse de los cambios de temperatura que son los causales de las mayores alteraciones en la misma (26).

Los recipientes empleados para el transporte de las muestras deben evitar la ruptura de los mismos. Muestras de sangre recogidas en papel de filtro deben ser introducidas en bolsa plástica para su envío por mensajería o correo, en sobre convencional.

El material refrigerante más apropiado para el transporte de especímenes congelados es el hielo seco, el cual alcanza temperaturas de hasta -70°C . Debe emplearse

para estos casos envases de estereofóam. La eficiencia del hielo seco dependerá del aislamiento usado, del tamaño de la muestra y del tiempo de transporte. Así un paquete de 12 pulgadas cúbicas (3x4x1) puede mantener una nevera de estereofóam de 125 pulgadas cúbicas durante dos días.

Finalmente toda muestra biológica debe y tiene que ser manejada como portadora de agentes infecciosos.

Personal.

El entrenamiento y supervisión del personal de procesamiento de muestra debe controlar el adecuado seguimiento de las técnicas y procedimientos señalados en el protocolo del laboratorio para tal fin. De ahí que sea esencial el seguimiento de un manual de laboratorio escrito.

El entrenamiento en servicio, el equipo e instrumental deben garantizar un mínimo de exposición del personal a riesgos dentro del laboratorio al igual que de procedimientos que aseguren estos aspectos del programa de certeza y control de calidad.

Registros del Laboratorio.

Una vez llegadas las muestras al laboratorio, las solicitudes con los datos del paciente (identificación, nombre, edad, sexo y exámenes solicitados) deberán ser comparados con los marbetes colocados sobre los recipientes. Deberá mantenerse en la recepción del laboratorio un libro principal de registro. Cuando las alícuotas de las muestras son distribuidas, cada sección las incluirá en el libro de registro del área, junto con los datos relativos al control de calidad, cálculos y resultados de las pruebas. Estos libros deberán ser revisados por otra persona para prevenir la transcripción de errores. Los laboratorios con volúmenes de muestras y recursos suficientes podrán controlar esta información a través de sistemas computarizados, por comparación de los datos de una sección con otra o mediante codificaciones especiales.

B- EL CONTROL DURANTE EL ANALISIS.

Algunas variables analíticas afectan ampliamente las pruebas de laboratorio por lo que deben ser previstas prioritariamente. Entre estas podemos mencionar la calidad del agua, la uniformidad en el fluido eléctrico, la calibración

de las balanzas analíticas, frascos volumétricos y diluidores el control térmico de congeladores, refrigeradores, incubadoras, baños térmicos, y el control térmico ambiental.

Otras variables afectan en forma individual los métodos específicos de laboratorios, como es el caso de la contaminación radioactiva en las técnicas de radioinmunoanálisis o la capacidad de las cubetas sobre las técnicas espectrofotométricas.

A continuación señalaremos las principales variables analíticas.

Método de Análisis.

Todo método que se desarrolle en el laboratorio debe ser previamente evaluado para determinar los ajustes correspondientes al equipo el personal y a la rutina particular del laboratorio.

Estandarización y Calibración.

Materiales y metodología de la más alta calidad deben avalar los materiales y métodos de referencia y la calibración de métodos definitivos y de referencia, además de usarse la producción de materiales de referencia secundaria. Igualmente debe usarse métodos de referencia para validar los métodos rutinarios y para asignar valor al material de control. Los materiales de control se usan sólo para monitorear métodos rutinarios.

Los métodos de rutina son probados por un método de referencia, luego de ser calibrados con un material secundario de calibración y prueba cuyo valor fuera establecido mediante el análisis con un método de referencia.

Este método de referencia será previamente validado contra un método definitivo o bien calibrado mediante un material de referencia primario certificado cuyo valor fuera establecido por un método definitivo.

Finalmente debemos recordar que la credibilidad de los valores obtenidos durante el análisis dependen grandemente de la calidad de los estándares y del sistema de calibra-

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

técnica.

Sin embargo se hace necesaria la determinación local de los intervalos de referencia que correspondan a las condiciones de la población sobre la cual se ejecutan los análisis de laboratorio.

Control y Seguimiento de la Competencia del Personal.

La destreza técnica individual afecta mayormente los métodos manuales de laboratorio a medida que la automatización gana espacio en el laboratorio disminuirá esta intervención. El adecuado entrenamiento en servicio, del profesional de laboratorio, incidirá en la uniformidad que se logre de la metodología de un tecnólogo médico a otro.

De igual manera una organización de trabajo con una rutina suficientemente controlada para evitar la sobrecarga del servicio es crítico para mantener la adecuación de las técnicas. El personal deberá ser previamente entrenado sobre nuevos métodos analíticos y se les facilitará por escrito los objetivos de los mismos así como sus aspectos críticos y los conocimientos que deben manejarse.

Antes de dar por instalada la nueva técnica es menester efectuar corridas de pruebas que aseguren la factibilidad de la misma.

Finalmente, los programas de educación en servicio ayudan a mantener y mejorar la competencia técnica, si son realizados en forma continua.

Control de Inventario de los Reactivos y Materiales.

El funcionamiento del laboratorio en forma estable depende de la calidad y estabilidad de los materiales usados. Si los materiales son estables pero con grandes variaciones de lote a lote se recomienda la compra de cantidades lo suficientemente grandes, del mismo lote, lo cual garantice ahorro de pedidos y evaluaciones de nuevos lotes.

La calidad de los materiales debe ser monitoreada a su recibo. Los reactivos y materiales deberán ser rotulados con el nombre, número de lote, concentración, fechas de recibo, preparación, fecha en que se abre el vial, fecha de expiración y condiciones de almacenaje. Interrupciones del servicio serán evitadas mediante el examen de los materia-

les antes de iniciarlos en la rutina del laboratorio.

Control de los Cambios Metodológicos.

Todos los laboratorios deben contar con una bitácora que registre todos los cambios y problemas ocurridos, en la aplicación de un método. Esta deberá incluir la fecha y hora en que ocurrió el problema y la descripción del mismo, el nombre del análisis, los lotes de reactivos, materiales y estándares usados. Igualmente debe incluirse las soluciones dadas en cada caso. Esta bitácora será igualmente de utilidad en la identificación de las necesidades de entrenamiento en servicio y para el monitoreo de la vida media de los reactivos.

Igualmente deberá llevarse un registro del mantenimiento ofrecido a cada equipo tanto por el personal del laboratorio o de fuera de él. Esta otra bitácora servirá de referencia para los procedimientos y la programación del mantenimiento preventivo.

El Control de la Calidad Analítica y la Estabilidad de los Materiales de Control.

La metodología de control de calidad puede ser definida como la detección de alta sensibilidad, registro y análisis (monitoreo) mediante métodos analíticos sobre especímenes de concentraciones conocidas y la consecuente comparación de los valores obtenidos en el análisis con los valores conocidos y sus rangos de aceptación.

Los valores observados para un método que trabaje apropiadamente deben caer dentro de los límites del control a la vez que oscilará alrededor del valor medio. De no ocurrir así el profesional de laboratorio deberá establecer las causas y aplicar los correctivos.

El suero control de otro producto de control deberá reunir las propiedades siguientes estabilidad, disponible en alícuotas para su análisis periódico, suficiente para un largo período de tiempo, tener homogeneidad de vial a vial para que las variaciones en su medición se atribuyan sólo al método analítico, preferiblemente tener la misma matriz (proteína) que las muestras que serán controladas (suero o plasma), rangos normales y anormales para la concentración del componente en las diferentes categorías de control. de

forma que sean críticos en la interpretación y decisión médica de los resultados del análisis.

Aunque en nuestros países pobres lo recomendable es la preparación de sueros controles a partir de los sueros sobrantes de la rutina diaria de los laboratorios, pueden ser adquiridos comercialmente como liofilizado para su reconstitución y son disponibles en matrices que representan orina, líquido cefalorraquídeo, sangre, suero o plasma. Cualquiera que sea la opción escogida por el laboratorio, el suero control debe ser seguro, estable y económico.

Además de tener una matriz afín al producto que ha de ser controlado, debe ser preferentemente estable con un mínimo de control por un año y comprado o preparado para tal período. A estos productos deberá determinárseles los valores medios y desviaciones estándares en cada laboratorio, aunque éstos hayan sido suministrados con el producto comercialmente adquirido.

Los productos de control pueden adquirirse comercialmente con los valores calculados o no. Estos valores corresponden a los valores esperados del control para cada prueba y para los métodos más usados.

Gráfico de Control de Calidad.

El monitoreo a través de gráficos de control de calidad de los valores observados del material y su comparación con los preestablecidos advierte al director del laboratorio sobre la certeza de los valores que se obtienen en dicho laboratorio. Los gráficos de control se construyen día a día mediante puntos que representan en el eje de las Y, el valor obtenido y en el eje de las X el momento en que es hecha la observación.

Estos puntos son comparados en el gráfico por una línea para cada uno de los límites superiores e inferiores y otra en el centro para la media de los valores. La aparición de valores fuera de los límites o una marcada tendencia a disminuir o a aumentar durante días consecutivos puede sugerir un problema técnico que pueda afectar la aceptabilidad de los resultados.

Los valores medios y límites superiores o inferior son calculados a partir de los valores de no menos de 20 - 30 mediciones consecutivas en 4 semanas de una muestra (lote) conocida para el o los métodos que deban controlarse. A partir de estos valores se les calculará la media y desvia-

ciones estándares preliminares (20). Cuando hayan reunido la cantidad de puntos que incrementen la confiabilidad de los estimados se calcularán la media y desviaciones estándares acumulativas.

En los cálculos se partirá de la premisa de una distribución normal a ambos lados de la media. Los límites de los controles a ambos lados de la media serán de 2 ó 3 desviaciones estándares a 95 ó 99.7% de límites de confianza, quedando en ambos extremos de la distribución sólo un 5 y 0.03% de los valores observados. Cuando estos valores extremos son obtenidos podría tratarse de una desviación del valor de la media (pérdida de exactitud) hacia uno de los 2 extremos o bien un incremento en la desviación estándar (pérdida de precisión). Ver Fig. (pág. 244). Esta figura en primera instancia la distribución estable en la que pocas observaciones sobrepasan los valores límites del control; el error sistemático en el que la desviación hacia un lado de la media y fuera de los límites; por último el aumento del error al azar, que hace mayor la distribución aumentando, la probabilidad de valores por encima de ambos límites originales.

Los gráficos de control constituyen una fácil y rápida forma de evaluación de la calidad del trabajo efectuado.

donde la concentración corresponde a la ordenada y el tiempo de observación a la abscisa, suele iniciarse un gráfico control cada mes para cada parámetro que el laboratorio evalúa. Los puntos se marcan de 1 a 2 veces al día. La utilidad de los datos del gráfico de control es establecer si la corrida de muestras esta o no bajo control de acuerdo con el número de desviaciones estándares aceptadas por el laboratorio para un determinado método, considerando el número de falsas y verdaderas alarmas, como probabilidades de aceptación y rechazo de la corrida analítica. Los procedimientos de control debe ofrecer señales de rechazo cuando el error analítico se presente. Lo anterior equivaldría a una probabilidad de un falso rechazo (falsa alarma) nula y una probabilidad de detección del error de un 100%.

Al graficar las probabilidades de rechazo de las corridas de una prueba contra los tamaños de el error analítico correspondiente obtendremos el gráfico de función de poder. La detección del error dependeran la regla seleccionada para cada control, el número usado de observaciones del control y del tamaño del error ocurrido.

Las gráficas de control que emplean un sólo valor por punto se basa en las gráficas de "Levey - Jennings" y

siguen la siguiente secuencia:

1. Preparación de la muestra para el gráfico de control. Las muestras del material de control son corridas por el método sujeto del control durante no menos de 20 días distintos.

Se calcula la media y la desviación estándar. Se construye el gráfico sobre papel milimetrado, donde la ordenada correspondiente a los valores del control ($\bar{x} \pm 4DS$).

Son trazadas 3 líneas horizontales correspondientes a la media y los límites de $\bar{x} \pm 3DS$, si el número de observación del control es 2 ó más. Si fuera observación los límites serán $\bar{x} \pm 2DS$.

El eje de las x señalará el momento de la medición.

2. Introducción de los valores del control en cada corrida analítica. Los valores son graficados.

Si el valor del control cae dentro de los valores límites del control acepte la corrida y reporte los

valores de los pacientes. Si un valor del control excede los límites deberá detectarse la causa, corregirla, repetir la corrida.

Si el valor del control ha caído dentro de los límites, reporte la corrida. A medida que aumenta las desviaciones estándar aceptadas decrece la zona de rechazo para un mismo número de observaciones del control (37).

De acuerdo a Westgard y colaboradores ciertas reglas múltiples resultan útiles en la interpretación de los valores del control.

La probabilidad de un falso rechazo se mantendrá baja mediante las reglas cuyas probabilidades individuales de falso rechazo sean también bajas ($\alpha \leq 0.01$). Por otro lado la probabilidad de un error de detección mediante la selección de aquellas reglas sensibles a errores al azar y sistemáticos. En este sistema se necesita un gráfico de control cuyos límites sean $\bar{x} \pm 3DS$, $\bar{x} \pm 2DS$ y $\bar{x} \pm 1DS$.

He aquí las reglas:

1. Medición fuera de $\bar{x} \pm 2DS$ "alerta" hacia próximas mediciones del control mediante otras reglas.
2. Una medición fuera de $\bar{x} \pm 3DS$, correspondía una regla de rechazo altamente sensible a errores al azar.
3. Dos observaciones consecutivas fuera de $\bar{x} \pm 2DS$ o bien $\bar{x} - 2DS$ corresponde a una regla de rechazo sensible a error sistemático. (Regla aplicable dentro de una misma corrida solamente.
4. Una observación que exceda $\bar{x} \pm 2DS$ y otra que exceda $\bar{x} - 2DS$, equivale a una regla de rechazo sensible al error al azar.
5. Cuatro observaciones consecutivas del control que exceden exclusivamente $\bar{x} + 1DS$ o $\bar{x} - 1DS$ corresponde con una regla de rechazo sensible al error sistemático.
6. Diez observaciones consecutivas del control que caigan una a un lado del valor medio, corres-

ponden con una regla de rechazo sensible a errores sistemáticos.

La secuencia que deberá seguirse para el uso de la regla múltiple:

1. Son analizadas 20 pares de muestras consecutivas distintas en días consecutivos para determinarse las medias y la DS respectiva, para luego construir el gráfico de control en la forma usual pero con 4 líneas para la \bar{x} , $\bar{x} \pm 1DS$, $\bar{x} \pm 2DS$ y $\bar{x} \pm 3DS$.

2. Introduzca una muestra, de cada uno de los 2 materiales de control, en cada corrida analítica.

Registre y grafique cada valor en cada gráfico de control.

3. Si ambos valores caen dentro de los límites de 2DS, acepte la corrida y reporte las muestras de los pacientes.

De exceder uno de los controles excede las 2DS aplique la primera regla múltiple de alerta y posponga el reporte de los pacientes hasta

revisar las reglas 2,3,4,5,y 6. Si alguna de estas reglas muestra que la corrida está fuera de control, rechace la corrida, de no ser así aceptela y reporte los pacientes.

4. Si la corrida está fuera de control defina el tipo de error y establezca en que parte del análisis pudo originarse, para corregirlo.

Repita la corrida de controles y pacientes (66).

Gráfico de Control de la Suma Acumulada.

Este tipo de gráfico sigue la siguiente secuencia:

1. El material de control es analizado 20 días diferentes para el cálculo de la media y la DS. Se construye la matriz del gráfico de control donde el eje de la Y registra la suma acumulativa. Se traza una línea horizontal en el punto medio del eje de las Y que represente la suma acumulativa de cero.

Los rangos de los valores será 10DS hacia arriba y hacia abajo del cero. El eje de las X representa el

tiempo.

2. Se introducen los valores del control en cada corrida y calcula las diferencias entre los valores observados y la media esperada para cada muestra control. Obtenga el "cusum" anadiendo cada una de las diferencias a la suma acumulativa de las diferencias previas.

Graficar, ahora, las sumas acumulativas sobre el gráfico de control y se observa el gráfico obtenido.

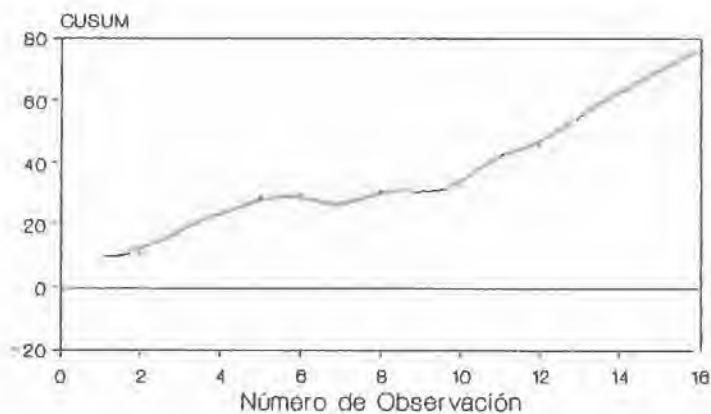
3. El análisis del ángulo de la línea formada al unir los puntos en la línea de suma acumulativa indicará la situación de la prueba controlada. Así una mayor inclinación sugiere un método fuera de control, ya que se aleja de la línea cero del gráfico de control de referencia. (Ver cuadro 1-2 y gráfico 1-1).

Los laboratorios computarizados pueden optar por una interpretación de la línea de suma acumulativa a través de un límite de decisión donde el valor de la suma acumulativa se compara con un límite numérico facilitando la interpretación.

Cuadro No 1-2
Ejemplo del Cálculo del Cusum
 (para materiales de control con $\bar{x}=100$, $DS=5.0$)

Números de observación Control	Valor del Control	Diferencia de \bar{x} , d_i	Suma Acumulativa de las diferencias CS_i
1	110	+10	+10
2	100	0	+10
3	108	+8	+18
4	105	+5	+23
5	105	+5	+28
6	101	+1	+29
7	96	-4	+25
8	105	+5	+30
9	101	+1	+31
10	101	+1	+32
11	111	+11	+43
12	102	+2	+45
13	110	+10	+55
14	107	+7	+62
15	107	+7	+69
16	107	+7	+76

Figura No 1-1
Carta Control de la Suma Acumulativa para los Datos del Cuadro X



La suma acumulativa de las diferencias de la media es graficada sobre el eje de las y vs tiempos (número de la observación del control) sobre el eje de las x.

Este procedimiento es muy sensible al error sistemático por incrementarse por la inclusión de las lecturas precedentes. Pero no detecta bien el error al azar. Por lo tanto este procedimiento se debería emplear combinado con las gráficas de Levey-Jennings en una sola figura o por separado (46).

Existen múltiples procedimientos estadísticos de utilidad en control de calidad, como los gráficos de control para la media y los rangos de Shewhart, que son útiles para el análisis de largos períodos de control (28).

Igualmente el método de la media y desviación estándar, móviles, adaptado a la microcomputación (15).

El Control de la Calidad de los Análisis de Laboratorio en Función de los Hallazgos en el Paciente.

La calidad de las pruebas de laboratorio también puede ser evaluada a través de procedimientos que cumplan los resultados individuales de laboratorio y aquellos basados en los resultados de muchos pacientes.

El control y seguimiento de los resultados de labora-

torio constituyen una forma directa de control de calidad aunque no puedan ser considerado un método con suficiente sensibilidad para la pesquisa de errores. Igual limitación presentan los estudios de correlación estadística con otras pruebas de laboratorio relacionadas y la comparación con previos análisis. La comparación de los resultados de laboratorio con los límites probabilísticos y fisiológicos es el método más fácil de evaluar de la calidad del análisis.

Sin embargo la correlación clínica de los resultados de laboratorio con otros datos del sujeto (datos de autopsia, efectividad terapéutica, y hallazgos quirúrgicos, constituye la forma más efectiva de juzgar la certeza de calidad del producto final del laboratorio.

Como Westgard y Klee señalan que el médico frecuentemente ordena exámenes, dado lo incierto del estado clínico exacto del paciente, lo cual causa frecuentes intentos fallidos de correlación del diagnóstico con el resultado del examen. Sin embargo es óptimo realizar dichos estudios retrospectivos cuando existan evidencias para hacerlo (47). Por otro lado, la moderna tendencia de generación de altos volúmenes de análisis de laboratorio hace imposible una buena correlación de los hallazgos de laboratorio con el

estado clínico del paciente.

Otra alternativa es el control de una prueba de laboratorio con otras, lo cual es factible cuando son realizadas simultáneamente, como la Hb con su hematocrito, la eosinofilia con la parasitosis (larvas migratorias) y el balance ácido-básico con la determinación de tiroxina-TSH.

Mediante la práctica de exámenes por duplicado, la diferencia pueda ser graficada o analizada en función de la validez estadística de los mismos (prueba-T). Si los duplicados corresponden al mismo método el gráfico controlara los errores al azar, aunque no garantizan la precisión del método. Si se tratase de duplicados obtenidos de dos métodos diferentes, el gráfico de rangos controlará los errores sistemáticos y al azar, aunque no pueda diferenciar uno del otro.

La modalidad de control mediante los resultados de un mismo paciente, es dada por la comparación con previos valores del mismo. Este método es de utilidad cuando el error ocurre en la identificación del paciente, lo cual puede ocurrir para más de un análisis. La variabilidad aceptable de acuerdo al tipo de prueba, dependerá del componente detectado y del intervalo entre ambas determina-

ciones.

La verificación de los valores fuera de los límites fisiológicos constituye otro control que puede efectuarse en el laboratorio. Así puede corregirse algunos errores de oficina como la trasposición del punto decimal o de algún dígito. Este tipo de verificación resulta poco efectiva para detectar errores de otra naturaleza, por lo que solo es un procedimiento adicional y no un sustituto del control de calidad.

Otro gran grupo de procedimiento de control de la calidad analítica, lo constituyen aquellos basados en los resultados de muchos pacientes, como son las estimaciones de valores "medios normales", los cuales son útiles en la detección del error sistemático aunque no lo son del error al azar (variabilidad). Estos métodos complementan los métodos convencionales de control y son útiles para la detección de problemas que escapan a los procedimientos usuales de control de calidad.

Cembrowski propone una guía para optimización de la ejecución de las medias donde los resultados truncados son comparados con los límites del control de calidad, previa eliminación de los valores que se encuentran fuera de los

límites de truncamiento, generalmente cercano a los intervalos de referencia. La eliminación de estos valores disminuye el efecto de sus poblaciones. (16)

Estos procedimientos detectan los errores sistemáticos, y su sensibilidad depende de la variación de los valores individuales de los pacientes en cuanto a su número y variabilidad. Se aplica también en laboratorios computarizados.

No debe olvidarse que la población atendida en las instituciones de salud se caracterizan por la gran variabilidad originada en las características biológicas, demográficas, fisiológicas, patológicas, preanalíticas y analíticas. Por esta razón los valores individuales de los pacientes no son usados como control de calidad aunque si sus valores medios.

Certeza y Control de Calidad entre Laboratorios.

Toda la discusión precedente fue enfocada hacia aspectos de la Certeza y Control de Calidad intralaboratorio, aunque el programa interno sólo detecta cambios en la ejecución de la prueba a partir del momento en que se

evaluó su buen funcionamiento, tomando sólo en cuenta los parámetros del laboratorio, a partir de ese momento. Sin embargo se requiere una evaluación de los métodos iniciales, que garanticen la eliminación de los errores sistemáticos, antes del establecimiento de los límites del control. La continua comparación de los métodos empleados asegurará que el error sistemático aparezca y se incremente gradualmente. Esto es posible mediante procedimientos de certeza y control de calidad externos, los cuales constituyen la mejor forma de control de los errores sistemáticos. Este programa complementa, no sustituye el programa de control interno.

En los programas de control de calidad externos los laboratorios participantes analizan el mismo lote de material de control, usualmente, como parte de las diarias actividades del programa de certeza de calidad del laboratorio, para tabular los resultados y remitirlos a la entidad que respalda el programa, para su análisis y realización de un informe, en pocas semanas, iniciando así el proceso de realimentación y la toma de medidas que corrijan las fallas encontradas.

Los resultados individuales son comparados con los valores medios de todos los laboratorios participantes,

bien con la media de los laboratorios de referencia, o bien con los resultados logrados mediante metodología analítica definitiva. Las diferencias deben ser analizadas para definir su significancia estadística, la naturaleza del dato (continuo, discontinuo o proporcional) mediante la prueba-T, la de Chi² o alguna prueba no paramétrica podrá efectuarse también, un seguimiento de el índice de la desviación estándar, donde la diferencia entre la media del laboratorio y la del grupo es dividida por la desviación estándar del grupo. Así todos los resultados de las pruebas de los laboratorios son transformados a la misma escala de valores, lo que permite una interpretación, sin el empleo de la media y de la desviación estándar. De esta forma, valores mayores que 2 indican falta de concordancia con los otros laboratorios del programa, porque tiene mas de 2 desviaciones estándar por encima de la media establecida.

Para evaluar el error sistemático, se analizarán dos materiales de control diferente, en cada laboratorio para su posterior análisis gráfico de Youden (25), donde la media observada en el laboratorio para uno de los dos controles se registrara en el eje de las Y, y el otro control en el eje de las X. En condiciones ideales el punto caerá en el centro del gráfico. Puntos fuera del

centro por sobre la línea de los 45 grados, sugieren un error analítico proporcional; de no ser así el error analítico sera constante para ambos controles o al menos en uno de ellos.

Origen del Error Analítico.

La metodología de control advierte al profesional de laboratorio sobre errores o problemas que ocasionen un alejamiento de las metas de calidad que el laboratorio se ha trazado. Aunque para la identificación de los orígenes de estos errores analíticos se requiera la revisión física detallada de los reactivos, los equipos, las muestras y los métodos, la relación entre la naturaleza y las fuentes del error; y la evaluación experimental de los métodos.

La revisión física se convierte en una poderosa técnica de identificación de las fuentes del error analítico, cuando se emplea a través de un detallado registro pre elaborado para cada método, que incluya los aspectos señalados en el párrafo anterior, y la revisión de las bitácoras y libros de registro. Así se obtiene información respecto a cambios funcionales de los instrumentos y los reactivos para separar ambos tipos de errores.

La naturaleza del error por si mismo, orienta acerca de su fuente: Los errores sistemáticos guardan relación con la calibración de los equipos, o errores de asignación, estándares inestables o contaminados, errores de calibración, funciones de calibración inestables o no lineales, inestabilidad en los blancos de reactivos y blancos de muestras inadecuados. Los errores al azar son probablemente debidos a la perdida de reproducibilidad en el pipeteo, en la disolución de tabletas reactivas, en la mezcla de reactivos y muestras; en la inestabilidad térmica de baños, fallas en los cronómetros, fotómetros y otros sensores.

Se puede obtener información respecto al tipo de error que esta afectando, cuando se conocen los errores a los que es sensible el procedimiento de control aplicado. Cada regla de control detecta en forma diferente los errores al azar y los sistemáticos. Los sistemas de control que emplean muestras de pacientes ayudan en la identificación de los errores de origen preanalítico. Los errores sistemáticos suelen captarse mediante procedimiento de control entre laboratorios.

En forma amplia mientras mas reglas y procedimientos de control sean aplicados, mayor sera la posibilidad de

localizar el tipo y fuente de error.

Cuando los métodos de inspección física y la relación tipo-fuente, del error no permiten identificar y cuantificar el mismo, la solución puede estar en experimentos de evaluación de métodos.

De esta forma los errores sistemáticos pueden ser evaluados a través de experimentos de comparación de métodos, linealidad, interferencia y recuperación. Los errores al azar pueden ser evaluados por experimentos de replicación, como cuando se realizan duplicados en una misma corrida. Así se analiza la variabilidad entre e intracorrida. De esta forma es factible separar errores producidos en diferentes momentos, facilitandose la identificación de su origen (6).

C. FACTORES EXTERNOS QUE AFECTAN LA CERTEZA Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS LABORATORIOS EN PANAMA

En este capítulo, hemos hecho una detallada descripción de lo que es un programa de certeza y control de calidad en relación al logro de las metas analíticas de un

laboratorio. Discutimos los aspectos o variables pre-analíticas y analíticas que interfieren con la calidad y resultados de los exámenes.

La información para sustentar este tema ha sido obtenida mediante comunicación personal, visitas a los laboratorios y reuniones anuales con los directores de laboratorios de la Caja de Seguro Social y Sistemas Integrados de Salud (1986-89).

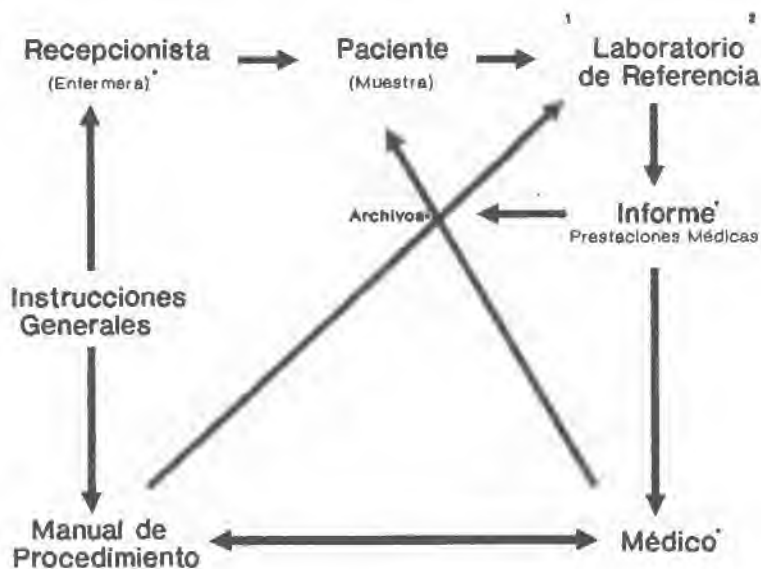
En este tema hacemos una clasificación de tipo administrativa para señalar los factores que afectan las metas de calidad en el laboratorio promedio en nuestro país, y los dividimos en factores internos y externos tomando y considerando si pueden o no ser controlados por la Administración del laboratorio.

Estos factores ya fueron considerados en las variables pre analíticas y analíticas (preparación previa del paciente, recolección de muestras, calidad y control de reactivos y equipos, capacidad técnica y académica del personal y los sistemas de recolección de la muestra).

En los laboratorios estatales panameños (Ministerio Caja de Seguro Social) se sigue, con ligeras variantes, un

Figura 1-2

Diagrama de Flujo que sigue en el Procesamiento de las Pruebas de Laboratorio en los Servicios de Salud de Panamá



(*) El asterisco señala los factores externos que intervienen en la certeza y calidad de los resultados de laboratorios.

1: Compra y abastecimiento de reactivos y equipos

2: Laboratorio(*) de referencia

diagrama de flujo de atención que conduce al paciente del consultorio al laboratorio, o la muestra de la sala al laboratorio para la realización de los exámenes. Las muestras procesadas o no pueden ser enviadas a un laboratorio de referencia. De vuelta los resultados son enviados al médico vía prestaciones médicas o archivos médicos, o a la sala directamente en los hospitales (ver Figura 1-2).

Los laboratorios como servicios de apoyo y parte integrante de los servicios médicos deben armonizar y complementar sus actividades con el resto de los servicios médicos de la instalación de salud. De esta relación de servicio derivan los factores externos que afectan los programas de certeza y control de calidad.

Factores Externos que afectan la Calidad del Servicio de los Laboratorios en Panamá:

1. Paciente vs muestra.
2. Demanda médica y uso racional del recurso.
3. Recepción (enfermería)
4. Archivos clínico y prestaciones médicas
5. Presupuesto compra y abastecimiento

6. Equipamiento
7. Mantenimiento
8. Mensajería y transporte
9. Horario de servicio
10. Control externo con apoyo internacional.

Paciente vs Muestra.

El paciente atendido en nuestro servicio es semejante a nuestra población, es heterogéneo, en cuanto al conocimiento de los servicios de salud, y necesita ser instruido por su médico (o enfermera) y por el servicio de laboratorio, en cuanto su preparación (dietas, abstenciones, higiene personal, etc.). Estas instrucciones deberán ser verbales y escritas.

Demanda Médica de Exámenes de Laboratorio.

La demanda de exámenes de laboratorio debe ser orientada para su eficacia y eficiencia, hacia los siguientes objetivos:

Debe ser:

- con una base diagnóstica
- racionalizada
- oportuna
- con base a prioridades
- con uso justo del término *urgente*
- informando periódicamente sobre los nuevos métodos

No debe ser:

- difusa
- confusa
- de complacencia
- con duplicidad

Enfermería - Recepción de Muestras

Las instrucciones impartidas y seguidas por el departamento de enfermería y recepción sobre la toma de muestras deben:

- a. Seguir el manual de procedimiento de laboratorio.
- b. Ser estrictamente cumplido.

- c. Manejadas con prontitud
- d. Deben originarse en la orden médica.

Nota: Este personal al igual que el de medicina deben ser periódicamente informado de todo cambio o novedad en cuanto a las pruebas de laboratorio.

Archivos Clínicos y Prestaciones Médicas.

Debe promover:

- a. Identificación correcta.
- b. Archivar rápidamente.
- c. Expediente único.
- d. Sistematizar archivos

Debe evitar:

- a. Confusión de Resultados.
- b. Demoras en el archivo.
- c. Duplicidad de expediente.

Presupuesto de Compra y Abasto.

El presupuesto debe ser objeto de:

- a. Programación racional, oportuna, flexible y centralizada.
- b. Sustentación técnica, administrativa y estadística.
- c. Consulta de las necesidades del servicio y el volumen de la demanda.
- d. Consideración de calidad y costos.
- e. Normatización por niveles de atención.

La compra debe ser:

- a. Centralizada.
- b. Estándar o especializada.
- c. Con criterio técnico.
- d. Consultada al usuario directo.
- e. Consultando calidad y costos.
- f. Con intervención de la Dirección Nacional de Laboratorios.
- g. Menos burocráticas y lentas.
- h. Anuales con entregas parciales (en caso necesario).
- i. Con garantía en servicio y partes (equipo).
- j. Considerando niveles de atención y tipo de equipos

El abastecedor debe ser:

- a. Oportuno.
- b. Periódico (distancias).

- c. Suficiente.
- d. Bajo las condiciones del fabricante (Ej: refrigeración).
- e. Con base a la fecha de expiración del producto.
- f. En el transporte adecuado.
- g. Considerando áreas prioritarias.
- h. Considerando demanda (consumo estadístico).
- i. Sustentada antes de la compra.
- AUNQUE -
- j. Flexible a eventualidades.

Mantenimiento.

Actualmente es:

1. Institucional.
2. Burocrático (lento).
3. Falta entrenamiento biomédico.
4. Adolece de depósitos de piezas.
5. Centralizado.

Debe ser:

1. Institucional / empresarial.
2. Rápido.

3. Previo entrenamiento.
4. Con buenos depósitos.
5. "Descentralizado central".

Mensajería y Transporte.

Debe ser:

- a. Entrenado
- b. Exclusivo (de preferencia)
- c. Con refrigeración.
- d. Seguro
- e. Suficiente.

El Equipamiento debe Consultar:

- a. Demanda.
- b. Recursos.
- c. Reactivos.
- d. Costo.
- e. Mantenimiento.
- f. Partes

El Horario de Servicio debe: responder a las necesidades de:

- a. La comunidad.
- b. El horario de servicio médico.
- c. Las exigencias de las pruebas.
- d. La productividad.

Control Externo con Apoyo Internacional.

- a. Laboratorios comerciales de referencia (Dade, Coulter, Johnson y Johnson).
- b. Confederación Latino Americana de Bioquímica Clínica.
- c. O.M.S.
- d. I.F.C.C.
- e. O.I.E.A.
- f. Debe regularse institucionalmente (Laboratorio de Salud, Laboratorio de Control de Calidad).

Las consideraciones administrativas y operacionales que se ofrecen suscintamente en este capítulo han sido una adaptación de la problemática general a nuestro medio de salud panameño y basado en la experiencia del trabajo diario.

Capítulo II

LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE EN EL DIAGNÓSTICO,

PRONÓSTICO Y CONTROL DE LAS ENFERMEDADES

La comprensión de los determinantes de la enfermedad tienen como meta última la prevención de la enfermedad dentro de los individuos para reducir el número o severidad de las manifestaciones clínicas, su tasa de ocurrencia o la reducción de la mortalidad. Una buena opción para alcanzar estos objetivos son las pruebas de tamizaje o rastreo para la detección temprana de la enfermedad.

Por considerarlo atinado basaremos la discusión de este capítulo, principalmente, en el análisis de los planteamientos de Hennekens (29), quien junto con otros autores que citaremos, nos ofrecen los conceptos que sirven de base para la selección y utilización de la prueba de tamizaje como instrumento en el control de las enfermedades.

Las pruebas de tamizaje por si solas no son diagnósticos, por lo que las muestras positivas estarán sujetas a evaluación mediante otra prueba o procedimiento, para que se determine si la enfermedad está presente.

Implícito en el concepto de prueba de tamizaje está el de que la detección temprana, antes del desarrollo de los síntomas, conduce a un pronóstico más favorable, ya que el tratamiento iniciado antes de que la enfermedad se inicie

clínicamente, será más efectivo que el tratamiento tardío. De esta forma las pruebas de tamizaje en el laboratorio han mejorado la salud pública a través del tiempo, en algunos casos la búsqueda de la enfermedad asintomática temprana es ahora considerada una rutina y un importante elemento de una buena atención médica. Sin embargo, el tratamiento temprano no siempre mejora el pronóstico, más aún, tiene el riesgo del costo asociado con el tamizaje o procedimientos diagnósticos que debe ser sopesado contra sus beneficios.

De lo expuesto se deduce que el valor de la prueba de tamizaje para el control de la enfermedad debe pre-establecerse. Así un nuevo procedimiento de tamizaje es una promesa, un prospecto de optimización del control de las enfermedades, hasta que los riesgos y beneficios hayan sido rigurosamente evaluados antes de la amplia implementación o aún recomendación de la prueba de tamizaje. La evaluación de un programa de tamizaje involucrará todos los principios y métodos epidemiológicos contemporáneos, inclusive las mediciones de la frecuencia de la enfermedad, la selección de varias estrategias de diseños, considerando sus ventajas, limitaciones y controversias en interpretación, particularmente de tipos sesgos o desviaciones.

Las pruebas de tamizaje están dirigidas principalmente a enfermedades con largos períodos de latencia. Discutiremos el concepto de prueba de tamizaje, incluyendo las enfermedades más adecuadamente sujetas a tamizaje, cómo los factores que deben ser considerados en la evaluación de la prueba de tamizaje (y del programa en sí), así como las enfermedades que más se ajustan a estos tipos de programas, la validez de la prueba por sí misma, la factibilidad del programa y si su implementación logra actualmente una reducción en la mortalidad producida por la enfermedad.

Criterios de Aplicación de una Prueba de Tamizaje.

La prueba de tamizaje debe ser aplicada sólo cuando su costo-eficiencia indiquen que su utilización, realmente produce prevención, mejor pronóstico y restablecimiento; previene complicaciones y evita la muerte; cuando la prevalencia del estado preclínico de la enfermedad es alta en la población, principalmente cuando la seriedad de la enfermedad ha sido costo-eficiente y éticamente establecida. Otra connotación ética para la aplicación del tamizaje es que las consecuencias de la falla en el diagnóstico y tratamiento temprano, sea lo suficientemente grave para obviar los riesgos e incomodidades del tamizaje. Son

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

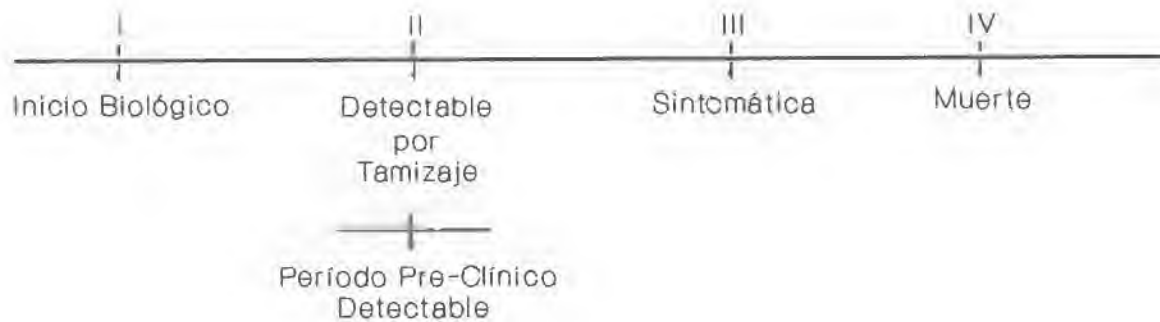
Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Figura 2-1

Fases de la Historia Natural de las Enfermedades Detectables mediante la Prueba de Tamizaje



piel no melanónica no es una alta prioridad comparable con la anemia falciforme, ya que la primera es totalmente curable en su fase sintomática.

Concluimos, que para que un tamizaje sea recomendable; se necesita una alta prevalencia entre la fase preclínica detectable de la enfermedad, en relación al costo del programa de tamizaje, en términos de números de casos detectados en toda la población tamizada. Dicha prevalencia puede aumentarse tamizando grupos de alto riesgo, como es el caso del tamizaje de individuos altamente promiscuos

para el SIDA, o mujeres con historia familiar en el caso de cáncer de mama.

El proceso tamizable por excelencia es la hipertensión, por ser una enfermedad seria, de gran mortalidad, intervenible, con disminución de los riesgos de morbimortalidad por una amplia gama de procesos vasculares combinados (30, 60, 61).

Las condiciones mencionadas no siempre se requieren en su totalidad, ya que en enfermedades raras, severas e intervenibles el tamizaje está plenamente justificado, como en el caso de la fenilcetonuria.

El Programa de Tamizaje Optimo.

Validez de la Prueba de Tamizaje.

Para la realización exitosa de un programa de tamizaje no basta con que la enfermedad bajo estudio reúna todas las características de una prueba tamizable, sino que debe estar disponible la prueba de laboratorio apropiada, la cual debería ser económica, fácil de realizar y debe

ocasionar la mínima incomodidad al paciente. Además, los resultados del tamizaje deberán ser válidos, confiables y reproducibles.

La validez de la prueba de tamizaje se mide por su habilidad de resultar positiva en los individuos con la enfermedad preclínica, y negativa en las que no la tengan.

La relación entre los resultados de la prueba y la presencia actual de la enfermedad determinada por los resultados de una prueba diagnóstica subsecuente apropiada, es la siguiente:

- * verdaderos positivos (a) = corresponden a número de sujetos enfermos que tienen la prueba positiva.
- * falsos positivos (b) = número de sujetos que no tienen la enfermedad, pero son positivos a la prueba de tamizaje.
- * falsos negativos (c) = número de sujetos que teniendo la enfermedad son negativos a la prueba.
- * verdaderos negativos (d) = número de sujetos que exentos de la enfermedad presen-

tan una prueba de tamizaje negativa. (ver Cuadro 2-1)

Tanto la sensibilidad como la especificidad miden la validez de la prueba de tamizaje. La sensibilidad es la probabilidad de una prueba positiva si la enfermedad está realmente presente (ver cálculo en Cuadro 2-1).

A medida que la sensibilidad aumenta, disminuirá el número de personas enfermas mal clasificadas como negativas a la prueba (falsas negativas). La especificidad es la probabilidad de una prueba negativa cuando la enfermedad está realmente ausente (ver cálculo en Cuadro 1).

Una prueba altamente específica difícilmente será positiva en ausencia de la enfermedad, resultando en una baja proporción de individuos sin la enfermedad incorrectamente clasificados como positivos a la prueba (falsas positivas).

La prueba de tamizaje ideal deberá ser altamente sensible y específica, lo cual no es usualmente factible por lo que deberá transarse entre sensibilidad y especificidad de una determinada prueba. Este acuerdo tiene que ver con el hecho de que para muchas pruebas hay algunas

Cuadro 2-1

Resultado de Cualquier Prueba de Tamizaje

	Enfermedad (Dx) ("verdaderas")		Total
	Positivo(+)	Negativo(-)	
Tamizaje (T)			
Positivo (+)	a	b	a+b
Negativo (-)	c	d	c+d
TOTAL	a+c	b+d	

$$\text{Sensibilidad} = \text{Probabilidad (T+ / Dx+)} = \frac{a}{a+c}$$

$$\text{Especificidad} = \text{Probabilidad (T- / Dx-)} = \frac{d}{b+d}$$

$$VP^+ = \text{Probabilidad (Dx+ / T+)} = \frac{a}{a+b}$$

$$VP^- = \text{Probabilidad (Dx- / T-)} = \frac{d}{c+d}$$

personas que pueden clasificarse como claramente normales, anormales y otras que caen en una zona entre ambas por lo que el valor que los limita será arbitrariamente fijado.

Toda prueba de tamizaje, por lo tanto, podrá incrementar la detección de los casos verdaderos (sensibilidad) a expensas de aumentar el número de individuos sin la enfermedad, erróneamente clasificados, como enfermos por el programa de tamizaje (pérdida de especificidad).

Los cambios en los rangos en que la prueba es aceptada como positiva o anormal afectarán la sensibilidad y especificidad de la prueba. Al bajar o hacer menos exigente el criterio de positividad más personas enfermas serán positivas a la prueba (aumento de sensibilidad), aunque también lo serán más personas sin la enfermedad (pérdida de especificidad). Si por el contrario restringimos los criterios, una mayor proporción de personas sin la enfermedad tendrán una prueba negativa (aumento de la especificidad), aunque se perderá de ser detectado un mayor número de casos (pérdida de sensibilidad).

La escogencia de los criterios de niveles aceptables de sensibilidad y especificidad exige sopesar las consecuencias de dejar casos sin detectar (falsos negativos), o

bien la clasificación equivocada de personas sanas como enfermos (falsos positivos). La sensibilidad deberá aumentarse con pérdida de especificidad, cuando las consecuencias de la pérdida de casos es grave (enfermedades severas con tratamientos definitivos, como la fenilcetonuria); cuando la enfermedad es transmisible (sífilis, gonorrea y SIDA), o cuando la evaluación diagnóstica subsecuente de las pruebas de tamizaje positivas involucran disminución de costos y riesgos (hipertensión). La especificidad deberá aumentarse en relación a la sensibilidad cuando el costo o los riesgos asociados con las técnicas y diagnósticos adicionales es sustancial, tal como el cáncer de mama, para el cual la evaluación diagnóstico definitivo de una prueba de tamizaje es una biopsia. En este caso, debe aclararse que los tamizajes negativos no son garantía de ausencia de la enfermedad, sino de una baja probabilidad de tenerla por lo se que deberá estar alerta sobre la aparición de cualquier síntoma de la enfermedad.

Una alternativa para evadir el problema es escoger entre sensibilidad y especificidad, es usar los resultados de varias pruebas de tamizaje juntas, ya sea simultáneas o seriadas. En las pruebas paralelas, las personas positivas a cualquiera de las pruebas se les considerará positivas, lo cual aumenta la sensibilidad en relación a cada prueba

individual. Cuando las pruebas de tamizaje son administradas en serie, sólo quienes resultaron positivos a la primera prueba son reevaluados con el tamizaje adicional, aumentando la especificidad en comparación a una sola prueba de tamizaje, ya que la positividad de pruebas en serie hace más probable detectar a los verdaderos enfermos. Así han sido usados exámenes en serie para el tamizaje masivo por sífilis (18,33).

La primera prueba que podrá ser usada es la de la Reagina Plasmínica Rápida (RPR) en tarjetas o la prueba en laminilla del Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas (VDRL).

Estos primeros tamizajes resultarán fáciles, económicos, sensibles aunque no muy específicos (alto número de falsos positivos). De ahí que deba pasarse a una segunda prueba que se aplica a los sujetos positivos a la previa prueba. Esta prueba podrá ser la Prueba de Absorción de Anticuerpos Treponémicos Fluorescentes (FTA-ABS), de alta especificidad y sensibilidad, o bien la microhemaglutinación del *Troponema Pallidum* (MHATP). Estas pruebas requieren laboratorios y personal adiestrado y son más costosas. Estas pruebas son útiles para eliminar los falsos positivos de las pruebas de RPR o VDRL, en forma

económica ya que se efectúan a los previamente positivos.

Los párrafos anteriores describen la forma de evaluar la validez del tamizaje, por lo que resta evaluar la credibilidad o consistencia de los resultados, cuando repetidos exámenes se realizan en el mismo individuo y en idénticas condiciones. Existen cuatro fuentes de variabilidad, que interfieren en la reproducibilidad de una prueba de tamizaje:

1. Relacionadas con la variabilidad biológica relativas al analito, condición medida (HB, colesterol, presión arterial), que varía sustancialmente de acuerdo a la edad, sexo, peso, alimentación y otra circunstancia.
2. Relacionada al método de medición, confiabilidad del instrumento.
3. Variabilidad *intra* observador, referentes a las diferencias en repetidas mediciones efectuadas por el mismo observador.
4. Variabilidad entre observadores debido a diferen-

cias en la aplicación o interpretación del tamizaje. Esta variabilidad puede ser reducida con bien definidos y cuantificables puntos finales (espectrofotometría), y se acrecenta cuando los criterios son vagos y subjetivos (interpretación de una radiografía de tórax). La concordancia entre los observadores se acrecenta cuando las categorías de los resultados de la prueba de tamizaje son pocos y claros (positivo o negativo) y disminuye cuando hay más categorías, y por lo tanto mayor complejidad en la interpretación (esquemática).

Evaluación de un Programa de Tamizaje (29).

Factibilidad y Eficacia.

A pesar de que se haya establecido que la enfermedad es apropiada para tamizaje, y la prueba válida haya sido lograda, debe determinarse si el tamizaje para la población en estudio deberá ser puesto en práctica.

Para evaluar un programa de tamizaje deberán considerarse los aspectos de factibilidad y efectividad del mismo.

No basta con que el programa de tamizaje sea efectivo en reducir la morbilidad y mortalidad si no puede ser conducido eficientemente, con un mínimo de incomodidad e inconvenientes y a un costo razonable. Igualmente, en la implementación de un programa de tamizaje no basta su costo-efectividad, se necesita que logre la disminución de la morbimortalidad.

Factibilidad de una Prueba de Tamizaje.

La factibilidad de una prueba de tamizaje es determinada por factores relacionados a la ejecución de un programa que mida la aceptabilidad del programa para el tamizaje, su costo efectividad y el consiguiente diagnóstico y tratamiento de los individuos positivos y de los casos. El tamizaje debe ser aceptable a la comunidad tamizada (rápida, fácil de aplicar con un mínimo de incomodidad). Así la tinción del Papanicolau para la detección del cáncer cervical, es rápida y aceptada por las mujeres, en comparación con la sigmoidoscopia para la detección del cáncer de colon que es un poco demorada, incómoda por lo que no goza de la aceptación del público y los médicos, como prueba de tamizaje.

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

un individuo libre de la enfermedad sea negativo al tamizaje.

$$VP^- = \frac{d}{c+d}$$

En caso de enfermedades raras (de baja prevalencia), se esperará un alto valor predictivo negativo porque la mayoría de los sujetos tamizados estarán libres de la enfermedad, por definición.

En síntesis, el valor predictivo de una prueba de tamizaje será determinado por los factores que determinan su validez (sensibilidad y especificidad) y por características de la población a la que se aplicará dicha prueba, en especial la prevalencia de la enfermedad preclínica. En las pruebas más sensibles, es menos probable que un sujeto negativo tenga la enfermedad, y por lo tanto un mayor valor predictivo negativo. En las pruebas más específicas, es menos probable que un sujeto positivo esté libre de la enfermedad y por tanto el principal determinante del valor predictivo positivo es la prevalencia de la enfermedad preclínica en la población tamizada. Deja de ser importante la especificidad de una prueba si la población tiene

un bajo riesgo de sufrir la enfermedad; los resultados positivos serán principalmente falsos positivos.

La relación entre sensibilidad, especificidad y prevalencia con el valor predictivo es ilustrado en los cuadros 2-2, 2-3 y 2-4.

Por ejemplo: cuando la enfermedad es rara (prevalencia de .01%), con una sensibilidad en la prueba de tamizaje de 90% y una especificidad de 95%, el valor predictivo será de 15.4%.

Si la especificidad del tamizaje es incrementada a 98%, el valor predictivo positivo aumentará a un 31.3%, pero el valor predictivo negativo se mantendrá igual. No es posible lograr el mismo aumento en el valor predictivo positivo aumentando la sensibilidad. Así, por ejemplo, con una especificidad de 95% si la sensibilidad fuera aumentada al 100%, el valor predictivo positivo resultante sería sólo de 16.8%. De esta manera para enfermedades poco frecuentes (cáncer, SIDA), un aumento en la especificidad de la prueba de tamizaje tendrá un mayor efecto sobre el valor predictivo que un incremento en la sensibilidad.

Ahora, veremos el efecto de la prevalencia sobre el

Cuadro 2-2

**Resultados Hipotéticos de un Programa de Tamizaje
con 90 por ciento de sensibilidad y 95 por ciento de
especificidad**

	Enfermedad		Total
	Presente	Ausente	
Prueba de Tamizaje			
Positiva	900	4,950	5,850
Negativa	100	94,050	94,150
TOTAL	1,000	99,000	100,000

$$\text{Sensibilidad} = \frac{a}{a+c} = \frac{900}{1000} = 90\%$$

$$\text{Especificidad} = \frac{d}{b+d} = \frac{94,050}{99,000} = 95\%$$

$$VP^+ = \frac{a}{a+b} = \frac{900}{5,850} = 15.4\%$$

$$VP^- = \frac{d}{c+d} = \frac{94,050}{94,150} = 99.9\%$$

* Versión Traducida de Hennekens y Buring. (29).

Cuadro 2-3

**Resultados Hipotéticos de un Programa de Tamizaje
con 90 por ciento de sensibilidad y 98 por ciento
especificidad**

	Enfermedad		TOTAL
	Presente	Ausente	
Prueba de Tamizaje			
Positiva	900	1,980	2,880
Negativa	100	97,020	97,120
TOTAL	1,000	99,000	100,000

$$\text{Sensibilidad} = \frac{a}{a+c} = \frac{900}{1,000} = 90\%$$

$$\text{Especificidad} = \frac{d}{b+d} = \frac{97,020}{99,000} = 98\%$$

$$VP^+ = \frac{a}{a+b} = \frac{900}{2,880} = 31.3\%$$

$$VP^- = \frac{d}{c+d} = \frac{97,020}{97,120} = 99.9\%$$

* Versión Traducida de Hennekens y Buring (29).

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

valor predictivo positivo a sensibilidad y especificidad constantes: cuando la prevalencia de la enfermedad preclínica es baja, el valor predictivo positivo será bajo, aún usando una prueba con alta sensibilidad y especificidad.

Concluimos, que el valor predictivo positivo de la prueba de tamizaje puede ser aumentado incrementando la especificidad de la prueba (cambiando el criterio de positividad), o al aumentar la prevalencia de la enfermedad preclínica en la población tamizada. Esto podría ser logrado dirigiendo el tamizaje a grupos de altos riesgo de desarrollar la enfermedad bajo estudio, considerando la ocupación, los antecedentes clínicos y aspectos demográficos. Si realizamos el tamizaje del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) en individuos de alta promiscuidad, o de células falciformes en la población afroantillana lograremos aumentar el valor predictivo positivo y el costo-efectividad en relación a los mismos programas dirigidos a la población en general.

Efectividad de una Prueba de Tamizaje.

La medición de la reducción en la morbimortalidad a expensas de un programa de tamizaje, representa un aspecto

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

ción de la información de forma que se garantice un igual tratamiento.

La evaluación del programa de tamizaje es afectado por tres tipos de sesgos o desviaciones: el sesgo por autoselección del paciente (voluntarios), desviaciones por la diferencia en tiempo transcurrido entre el diagnóstico por tamizaje y por la aparición de síntomas (tiempo de tamizaje a síntomas) y las desviaciones por diferencias en los períodos de incubación de un sujeto a otro (Delta Incubación), las cuales generan diferencias en pronóstico.

Los individuos que escogieron participar en un programa de tamizaje probablemente difieren de los no voluntarios en diferentes formas que afectan su sobrevivencia (27,68).

Los voluntarios tienden a tener mejor estado de salud, menores tasas de mortalidad y a seguir más las recomendaciones médicas. La dirección de la desviación o sesgo de selección puede ser difícil de predecir y cuantificar.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico mediante el tamizaje y el diagnóstico que se haría al momento de

aparición de los síntomas, se conoce como *Tiempo de Tamizaje a Síntomas*.

El tamizaje es aplicado a individuos asintomáticos, generará un diagnóstico adelantado en el tiempo. Este tiempo dependerá del momento en que el tamizaje es realizado, después de que la enfermedad preclínica se hace detectable. Si el tiempo de tamizaje a síntomas no es tomado en cuenta, se comparará la mortalidad entre tamizado y no tamizado, la sobrevivencia puede equívocamente aparecer aumentada entre los casos detectados por tamizaje, ya que el diagnóstico fue hecho precozmente en el curso de la enfermedad (41,53).

Para evaluar el efecto del tiempo de tamizaje a síntomas sobre la evaluación de la eficacia del programa de pruebas del tamizaje, deben ser tomadas en consideración las dos vías que describiremos a continuación:

La primera, no es la comparación del tiempo de sobrevida del diagnóstico a la muerte, sino la mortalidad específica por edad en los grupos tamizados o no.

La segunda, el *Tiempo de Tamizaje a Síntomas* para una

determinada enfermedad, el cual puede ser estimado y tomado en cuenta para el logro de una comparación de las experiencias de sobrevida de los casos detectados, tanto entre los individuos tamizados como los sintomáticos.

Los Sesgos.

Los sesgos por *delta-incubación*, refieren la sobrerrepresentación entre los casos detectados en el tamizaje de aquellos con las extensas fases preclínicas de la enfermedad y su favorable pronóstico.

Lo anterior se debe a que las enfermedades tienden a ser heterogéneas en su historia natural y la prevalencia de la enfermedad preclínica depende de su duración. Enfermedades con una fase preclínica larga son más fáciles de detectar por las pruebas de tamizaje que los casos de rápida evolución con breves fases preclínicas. Se asumirá, en los sesgos por *delta-incubación*, en que los casos con largas fases preclínicas deberían tener mejor pronóstico que los que tengan fases preclínicas más cortas, sin tomar en cuenta el efecto del programa de tamizaje en sí. En conclusión los sesgos por *delta-incubación* pueden

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

tasas de enfermedades relacionadas con la frecuencia del tamizaje en la población, o bien para comparaciones de la frecuencia del tamizaje con la tasa de la enfermedad para diferentes poblaciones.

De esta forma se define la relación entre el programa de tamizaje y el declinar de la morbilidad y la mortalidad. Colateralmente, debe tomarse en cuenta las limitaciones propias a los estudios de correlación:

1. Los estudios de correlación conciernen sólo a las poblaciones, por lo que no es posible definir si las disminuciones en la morbi-mortalidad ocurren sobre las mismas personas tamizadas.
2. En los estudios de correlación no se pueden controlar los factores de confusión (donde existe la posibilidad de que la asociación observada se deba total o parcialmente a diferencias entre los grupos de estudio, ajenas a la exposición estudiada que pueda afectar la aparición del fenómeno de interés).
3. La medición de la frecuencia del tamizaje es usualmente el valor medio de la población, por lo

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

La evaluación óptima de la eficacia de los programas de tamizaje son una consecuencia de los ensayos al azar, dado que la falta de comparabilidad de los casos provenientes del tamizado y los diagnósticos por síntomas. Si la muestra es lo suficientemente grande, el control de los factores de confusión es virtualmente asegurado por la distribución de casos y controles, al azar. Mediante la ubicación al azar en el programa de tamizaje (por parte del investigador), luego de que los individuos acepten participar en el estudio son evitados los problemas generados en la comparación de los grupos tamizados y no tamizados en los estudios observacionales en los pacientes voluntarios (sesgo de autoselección). El sesgo por el *Tiempo de Tamizaje a Síntomas* puede ser tomado en cuenta mediante ajuste del *Tiempo Medio de Tamizaje a Síntomas*, al comparar la sobrevida de los casos tamizados versus los casos detectados por síntomas, o bien comparando la tasa de mortalidad específica por edad para los grupos tamizados y no tamizados. Pueden igualmente examinarse el potencial de ocurrencia de sesgos por *delta-incubación* comparando las experiencias de mortalidad en los grupos luego de repetido tamizaje.

Pese a que los ensayos al azar pueden proveer la mejor

y más válida evidencia de la eficacia de un programa de tamizaje, tanto como en la evaluación de la hipótesis etiológica, debido a sus problemas en cuanto a costos, aspectos éticos y factibilidad, la mayoría de los efectos de los programas de tamizaje procederán de diseños de estudios no experimentales. Principalmente en aquellas situaciones donde los estudios experimentales (al azar) no son posibles, como son procedimientos probados como la Prueba de Papanicolau, los estudios observacionales son una buena alternativa para la obtención de la información necesaria y útil.

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Debe asegurarse de que el nuevo método conduzca a un mejoramiento de la calidad diagnóstica actual del laboratorio.

Precisión.

La introducción de un nuevo método de laboratorio, su sustitución o eliminación deberá ser decidido con base a las metas diagnósticas definidas para el centro asistencial, la utilidad médica del mismo, analito o espécimen que ha de ser medido o detectado, la sensibilidad y especificidad del método, la precisión y la exactitud requerida, el tipo de muestra, el horario de disponibilidad de la prueba, el tiempo de ejecución y de entrega de los resultados. En fin, debe confeccionarse un listado de todos los requisitos que deben cumplirse con relación a la prueba.

Características que deben Evaluarse en la Selección de un Método de Laboratorio.

Para la evaluación y selección de una prueba de

laboratorio ya sea con reactivos comerciales o preparados en el laboratorio, deberán tenerse en cuenta los aspectos siguientes: (47)

Factibilidad de la Prueba.

Además de las facilidades analíticas para la ejecución de una prueba, hay otro grupo de factores que permiten o no la ejecución de una prueba en un laboratorio, como son el equipo, manejo de la muestra, tamaño de la corrida, volumen de trabajo, destreza del personal, costo, estandarización y control de calidad, espacio físico y bioseguridad. Aunque estos aspectos suelen ser definidos en la literatura relacionada al método, el personal de laboratorio debe redefinirlos o confirmarlos.

Confiabilidad del Método.

Este aspecto demanda estudios experimentales que establezcan la confiabilidad médica de las pruebas ejecutadas mediante un determinado método, la cual dependerá igualmente de la precisión, exactitud, sensibilidad y especificidad, recuperación, inferencia, lectura de

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

La sensibilidad epidemiológica es definida como la probabilidad de una prueba positiva dentro de los pacientes diagnosticados como positivos (29).

Límite de Detección.

El límite de detección está relacionado con la precisión y la sensibilidad del método y es definido por la mínima concentración al cual el análisis se hace factible, ya que el resultado es diferenciable del blanco con una probabilidad de 95% (13).

Lecturas de Blanco.

Las lecturas de blancos son las obtenidas con reactivos sin muestras o muestras sin reactivo, los cuales óptimamente serán bajas para mayor precisión y exactitud, aunque altos valores de los blancos pueden ser satisfactorios sin ser estables, precisos y difieren de las muestras.

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

estimado de una cantidad y su valor real. Este error es calculado a través de la comparación experimental del método aplicado a muestras clínicas en comparación con el método de referencia de exactitud preestablecida. Este error es unidireccional y puede clasificarse en tres grupos, el error *sistemático constante*, que tiene siempre igual dirección y magnitud aunque la concentración del componente cambie; el error *sistemático proporcional* que es unidireccional y cuya magnitud es proporcional a la del componente medido (37, 47). El tercer error sistemático, es un error que varía de muestra a muestra debido a interferencias presentes en algunas muestras dependiendo de la población examinada que es la *desviación o sesgo al azar*.

Estos errores son evaluados a través de las gráficas de los métodos en estudio en función del método de referencia, donde se apreciará que los errores constantes desvían la línea en una dirección, mientras el error proporcional genera una línea con pendiente diferente al método de referencia (teóricamente sin error). Ver Fig. pág. 227.

El error total de exactitud toma en cuenta todos los

tipos de errores (al azar y sistemáticos) y está constituido por la suma de ambos. El error al azar está representado por la distribución del error (2DE) alrededor del valor medio (\bar{x}) y el error sistemático ($\bar{x}-\mu$) por la desviación del valor central del valor real (μ). Así el error total puede ser mayor cuando ambos componentes ocurren en la misma dirección ($2DE + |\bar{x}-\mu|$).

Metas de Calidad del Laboratorio en Relación a la Prueba Diagnóstica.

La utilización de las pruebas de laboratorio por el cuerpo médico son la base para definir dos límites de error analítico permisibles de acuerdo con la naturaleza de los servicios de salud, el tipo de población servida, la aplicabilidad de la prueba y su interpretación médica. De ello se deduce que la definición de las metas de calidad suelen diferir de un laboratorio a otro. La definición de dichas metas debe establecer la cantidad de error analítico permisible sin afectar la utilidad médica.

Para juzgar la aceptación del desempeño en cuanto

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

de esas concentraciones críticas (47).

Evaluación de la Calidad de un Nuevo Método.

La calidad del desempeño deberá evaluarse con base a las metas predeterminadas una vez se hayan definido mediante la comparación del error observado con el permisible:

- a. Si el error resulta menor el método es aceptable y puede ser iniciado a la rutina.
- b. Si el error resulta mayor al aceptable deberá ser reducido por modificación del procedimiento o bien rechazado.

Los errores observados deberán ser estimados mediante estadísticos como la desviación estándar en el caso de la precisión (error al azar), donde el límite es de 95% (2DE).

Selección de una Prueba de Laboratorio.

En los párrafos previos se ha evaluado el cumplimiento de las metas analíticas, determinando el margen de error, comparado con los obtenidos en la metodología preexistente o de método a método si se tratase de un estudio comparativo de nuevos métodos. Ahora se deberá realizar un meticuloso exámen de la literatura científica, la procedente de los laboratorios fabricantes, folletos y bitácoras del laboratorio, para asignarle peso específico a los diversos requerimientos derivados por cada método para una escogencia más cuantitativa.

La American Association for Clinical Chemistry ofrece una guía para la evaluación de métodos la cual es de aplicación general y para pruebas comerciales (1). De esta guía se derivan parte de las siguientes consideraciones para la selección de pruebas de laboratorio:

1. Fundamento de la prueba y revisión de las publicaciones asignadas.
2. Formulación de los reactivos y estándares.
3. Cantidad de reactivos proporcionados y el número

de pruebas que rinde.

4. Estabilidad de los reactivos (tiempo de vida útil) en depósito y luego de abiertos y reconstituídos.
5. Requisitos de almacenamiento antes y después de abierto el recipiente original (espacio, temperatura, luz y humedad).
6. Bioseguridad: riesgos potenciales y precauciones necesarias.
7. Requisitos de la muestra (colección, volúmenes, anticoagulantes, preservativos y almacenamiento).
8. Previas pruebas con muestras biológicas que ofrezcan información sobre la exactitud, precisión, márgenes de detección analíticos, márgenes de linealidad, especificidad.
9. Valores de referencia con población normal y enferma, acompañadas de la forma de obtención de dicha información. Es recomendable definir los valores de referencia a nivel de cada grupo

poblacional (centro asistencial).

10. Protocolo detallado de ejecución de la prueba.

11. Equipo y accesorios requeridos.

12. Disponibilidad de soporte técnico, suplido y servicio.

Evaluación de una Prueba de Laboratorio.

Una vez definidas las necesidades, metas de calidad tanto como la meticulosa selección de un método del análisis, se realizarán estudios de evaluación de las características de ejecución críticas. Se requiere un período preliminar de familiarización con el método, equipo y cálculo de la precisión dentro de la corrida y los márgenes de detección analítica. Luego se procederá a realizar estudios de recuperación, interferencia, precisión día a día (durante 4 semanas). La exactitud se medirá mediante experimentos de comparación con un método de referencia de

exactitud y precisión satisfactoria y predeterminada. El nuevo método será aceptado finalmente si el error analítico observado fuere menor al permisible. De esta forma se decide su implementación para rutina.

Peters y Westgard (47) proponen el siguiente esquema de estudio de evaluación de prueba diagnóstica el cual presentamos con nuestras modificaciones:

1. Seleccione varios tecnólogos al azar para la evaluación.
2. Obtenga y estudie la literatura e instrucciones para escoger el método.
3. Para ganar tiempo podrán utilizarse alícuotas congeladas de sueros de pacientes examinados por el método existente. Deben incluirse muestras interferentes por su alto contenido de bilirrubina, hemólisis o turbidez. Prepare lotes de suero de altas, medias y bajas concentraciones para análisis de precisión. Las muestras congeladas deben ser descongeladas y mezcladas antes de usarlas.

4. Obtenga reactivos, estuches de prueba, equipo y cualesquiera otro material o instrumentos necesarios.
5. Efectúe corridas iniciales con controles y muestras clínicas seleccionadas al azar, siguiendo cuidadosamente las instrucciones de la literatura o el fabricante. Repita varios días esta experiencia para familiarizarse con la técnica.
6. Determine la precisión entre corrida mediante 10 a 20 alícuotas del control o una muestra clínica. Alternativamente efectúe análisis por duplicado sobre muestras clínicas.
7. Seleccione controles con concentraciones correspondiente a los distintos niveles de decisión o grupos de muestras cercanas a dichos niveles. Calcule la media y la desviación estándar de cada grupo.

Una vez reunidos los resultados excluya los valores si se cumplen las condiciones siguientes:

- a. Valores producidos mediante errores documentados (cuando un instrumento automatizado señala error o con un reactivo en malas condiciones).
- b. Aquellos que pueden eliminarse arbitrariamente como errores tales como puntos decimales corridos.
- c. Valores fuera de las 3 desviaciones estándares (DE) de la medida. Luego de esta exclusión recalcular la media y la desviación estándar.

Observación:

Para juzgar la aceptabilidad del nuevo método compare la desviación estándar observada (DE obs) con la desviación estándar tolerable (DEt), o bien compare 2DE obs con el ETt (error total tolerable). Si $DE\text{ obs} < DEt$ o $2DE\text{ obs} < ETt$, dentro de la corrida, la precisión es aceptable y puede continuar con el próximo paso. De lo contrario localice las fuentes de imprecisión o cambie a otro método alternativo. Como frecuentes fuentes de imprecisión están la servida de muestras o

reactivos, mezclas, descalibración de instrumentos de lectura.

8. Determine los rangos analíticos (linearidad) mediante el análisis de series estándares, de diluciones de los diferentes controles o de un lote de muestras elevadas. Grafique valores observados versus concentraciones de las muestras o diluciones relativas. Estime los rangos de linearidad visualmente.

Observaciones:

El diluyente puede ser crítico (vg. usar matriz proteica constante o suero libre de la sustancia por determinar). Igualmente suele necesitarse mediciones de blancos de reactivos y blancos de muestra, versus agua. Observe los valores de los blancos en relación a las lecturas de los instrumentos a bajas concentraciones del componente.

9. Mida la recuperación en una muestra preparada por adición de una cantidad conocida del analito concentrado y un blanco al que se añade igual volumen de solvente. Se calcula la diferencia para determinar la cantidad recuperada del

analito. El porcentaje de recuperación se obtiene dividiendo la cantidad recuperada por la cantidad del analito añadida originalmente y multiplicando el resultado por cien. Este procedimiento se repite para varias muestras y luego se calcula la recuperación y el porcentaje de recuperación medio. El error sistemático proporcional se calculará mediante la diferencia de dicha recuperación media y el 100% de recuperación ideal. La magnitud del error en unidades de concentración se obtendrá multiplicando el error sistemático proporcional por una concentración de nivel de decisión. La aceptabilidad de la prueba se calculará comparando el error sistemático con el sesgo aceptable (S_a) o con el error total aceptable (E_{ta}). Ver cuadro 3-1.

10. Mida las interferencias de sustancias comunes como bilirrubina, hemoglobina, lípido, anticoagulantes, medicamentos comunes y sustancias específicas conocidas por interferir la determinación del analito medido. Las concentraciones de la droga añadida debe estar dentro de los márgenes terapéuticos o márgenes tóxicos. Los

Cuadro 3-1

**Criterio para Juzgar la Aceptabilidad(_t)
de los Errores, como estimados a partir de
diversos Experimentos de Evaluación**

Tipo de Error	Experimento	Criterios
Al azar	Duplicación	$DE_{obs} < DS_t$ $2DS_{obs} < ET_t$
Proporcional	Recuperación	$ R-100 / 100 X_c < B_t$
Constante	Interferencia	$ Sesgo < B_t$
Sistemático	Comparación	$ (a+bX_c)-X_c < B_t$
TOTAL	Duplicación y Comparación	$2D_{obs} + (a+bX_c)-X_c < ET_t$

(,) Tomado del Tietz: (Fundamental of Clinical Chimestry. 3a ed.. 1987)

DE_{obs} : DE determinado en el experimento de duplicación.

R: recuperación media (%) determinnada en el experimento de duplicación.

DE_t B_t y ET_t : son la DE, el sesgo total y el error total permisible.

X_c : es el nivel de detección desicivo a la cual la interpretación médica es crítica.

Los sesgos de la diferencia media son determinados en el experimento de interferencia.

a y b son la intersección en y y la pendiente, respectivamente determinada por análisis de egresión de la comparación de los datos de los métodos.

efectos de los anticoagulantes son mejor medidos sobre muestras pareadas de sangre. Este experimento es similar al de recuperación excepto que se añade el supuesto interferente en lugar del analito. Los resultados se miden en diferencias de concentración entre la muestra con interferente adicionado y la que no lo recibió. La interferencia puede medirse mediante la diferencia entre los valores determinados por comparación de resultados con un método analítico por estar libre de interferencias, tomando la diferencia entre los valores determinados por los dos métodos como el estimado de la interferencia. Este sesgo o diferencia puede ser comparado con el sesgo permisible (S_a) o el error total permisible (ETt) para juzgar la aceptabilidad del método.

11. Determine otras características específicas, críticas para el método como la interacción de la muestra o causa de un lavado incompleto de pipetas y cubetas (equipos automatizados). El diseño experimental deberá depender del tipo de equipo aunque generalmente involucra la introducción de una muestra de alta concentración

seguida de 2 ó más alícuotas de una muestra de baja concentración. Las diferencias de dos duplicados de controles de baja concentración se identifica como un error por interacción. Este es un error sistemático, al menos por reproducirse ante las mismas concentraciones de materiales de control. La aceptabilidad de la ejecución de la prueba será evaluada por comparación del error observado con el sesgo permisible.

12. Determine la precisión día a día mediante el análisis de lotes de suero o materiales de control durante un período de un mes. Seleccione materiales a 2 ó 3 niveles de decisión, incluyendo uno cercano al límite superior del margen analítico. Calcule la media y la desviación estándar para cada grupo de datos. Para la aceptabilidad de los valores se compara la desviación estándar permisible (DA) o compare 2DE obs con el error total tolerable (ETt).
13. Compare los resultados del método de prueba con los del método de referencia. Las diferencias entre estos métodos pueden interpretarse como errores analíticos. Los factores críticos para

la ejecución del experimento y la interpretación de sus resultados son los siguientes:

a. **Método analítico de referencia.** Para asignar las causas de un error sistemático al método de prueba se asumirá que el método de comparación está libre de errores analíticos. Hay algunos métodos de alta calidad analítica que han sido establecidos para dar validez a nuevos métodos analíticos aunque no estén realmente disponibles a la rutina. Lo usual es que el método de comparación sea el usado rutinariamente en el laboratorio. En tales circunstancias, es posible que cualesquiera diferencia observada pueda haber sido causada por limitaciones del método de comparación. Cuando dichas diferencias son grandes, podrá necesitarse datos adicionales para los experimentos de interferencia y recuperación con el fin de establecer cuál es el método que genera los errores.

b. **Muestras Clínicas.**

Muestras de 40 a 200 pacientes deben ser

analizados, aunque el número sea menos crítico que los rangos de concentración, la variedad de enfermedades y problemas médicos que éstas representan. Las concentraciones de las mismas deberán estar distribuidas a través de todo el rango de interés analítico y de preferencia de 2 corridas analíticas diferentes. Las muestras deberán ser analizadas de ser posible por los dos métodos dentro de un período de 4 horas para evitar cambios por inestabilidad de la muestra. De ahí que los especímenes deban ser analizados en pequeños grupos durante varios días para obtener datos representativos del desempeño de ambos métodos.

c. Análisis de los Datos.

Los resultados deben ser representados gráficamente, con los resultados del análisis en el eje de las Y y el método de comparación en el eje de las X. Luego podrán aplicarse análisis de regresión o correlación, Prueba T, análisis no-paramétricos como la Prueba de Rangos con Signos

de Wilcoxon (20,32). Se requiere efectuar la prueba de regresión para determinar la pendiente, la intersección en Y y la desviación estándar de los puntos residuales o los puntos alrededor de la línea de regresión. La pendiente (b) proveerá un estimado del error analítico proporcional; cuando se acerca a 1.00, la intersección en Y (a) nos ofrece un estimado del error analítico constante. La desviación estándar (DE y/x) ofrece una estimación del error al azar entre los métodos. La ecuación de la regresión ($Y=a+bX$) es usada para estimar el error sistemático a una concentración del nivel de decisión como sigue: es calculado el valor de Y (Y_c) que corresponde al valor crítico de X (X_c) y el error sistemático es estimado como la diferencia entre X_c y Y_c ($ES = X_c - Y_c$). El ES puede ser comparado con la especificación del sesgo permisible (Bp) o el error total permisible (Etp) para juzgar la aceptabilidad.

14. Determine la estabilidad y uniformidad de los

reactivos y estándares comparando los resultados de diferentes lotes y usando lotes que hayan sido almacenados durante períodos de tiempo variables. La variación de los resultados deberá ser mucho menor que las especificaciones de error pre definidas.

15. Establezca o verifique cada margen de referencia o intervalo. Si un método correcto, exacto, es seleccionado para reemplazar otro, no debería haber cambio del intervalo de referencia previamente establecido. De otra forma será necesario analizar un grupo de muestras de poblaciones de referencia seleccionadas de acuerdo a metodología seleccionada (55).

16. Prepare un reporte que resuma los resultados del experimento y análisis de los datos. Revise e interprete cuidadosamente los datos y determine si el método es o no aceptable. Si no han sido establecidos previamente los métodos de medición del componente en su laboratorio, una reunión con el cuerpo médico puede ayudar a evaluar la utilidad clínica del nuevo análisis.

17. Documente el procedimiento que se seguirá en las operaciones de rutina del método analítico. Prepare el material para entrenamiento en servicio e instruya al personal en la ejecución de la prueba. Implemente los procedimientos de control de calidad, establezca los límites del control y las actividades correspondientes.

18. Prepare la documentación para el personal médico, con instrucciones sobre la recolección de la prueba, tiempo de obtención de los resultados, márgenes de referencias, costo de la prueba y breve descripción de su utilidad clínica.

19. Informe al cuerpo médico la disponibilidad de la prueba. Reciba retroalimentación del personal médico durante la fase introductoria de la nueva prueba. Siga cuidadosamente del desempeño del laboratorio con el nuevo método durante los primeros meses de uso.

*Aspectos Estadísticos y Cálculos en la Evaluación de
Métodos de Laboratorio.*

En este punto se discuten las propiedades de la distribución normal aplicadas a la distribución de errores de métodos analíticos, en lugar de una población de pacientes sanos.

Donde las ecuaciones de la media (\bar{x}), la desviación estándar (DS) y el coeficiente de variación (CV) son:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$
$$DE = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}}{n-1}}$$
$$CV = \frac{DE(100\%)}{\bar{x}}$$

donde X_i corresponde al valor de mediciones individuales y n es el número de mediciones.

Desviaciones Estándar de los Duplicados.

(DE_{dup}) diferencia de los duplicados puede servir para estimar la desviación estándar.

$$DE_{dup} = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2n}}$$

donde d es la diferencia entre los duplicados de muestras de pacientes y n es número de muestras analizadas de pacientes diferentes. Si los duplicados son analizados en una sola corrida la DE_{dup} estima la precisión intraensayo o error al azar, y si son analizados en diferentes corridas, la variabilidad entre ensayos estará incluida en el estimado.

Prueba -T para Muestras Pareadas.

Cuando se trata de la comparación de métodos, la diferencia media de los pares de valores obtenidos por la prueba y los métodos de referencia, es usada la prueba T para muestras pareadas. Esta es una prueba de la exactitud

o presencia de errores sistemáticos de un método. La hipótesis nula propone que hay diferencia sistemática o sesgos entre los dos métodos analíticos.

Así pueden calcularse 3 estadísticos más:

1. La diferencia media (sesgo),

$$\text{sesgo} = \bar{y} - \bar{x}$$

donde y es la media de los valores del método de prueba y x es la media de los valores del método de referencia.

2. La desviación estándar de la diferencia (DE_d)

$$DE_d = \sqrt{\frac{\sum [(y_i - x_i) - \text{bias}]^2}{n-1}}$$

donde y y x son los valores de las muestras de pacientes individuales medidos por los métodos de referencia y de prueba, respectivamente, el sesgo con el valor previo y n es el número de pacientes examinados. El valor- t se calcula con la fórmula

siguiente:

$$t = \frac{|\text{sesgo}| \sqrt{n}}{DE_d}$$

El valor $-t$ se compara con el valor crítico- t obtenido de la tabla correspondiente. Dicha tabla incluye las probabilidades (p) y los grados de libertad (df o v). Con una probabilidad de .05 (seleccionado por convención), indica un 5% de oportunidad de que el valor $-t$ calculado exceda el valor crítico $-t$ debido sólo al azar. Los grados de libertad equivalen a $n-1$.

Si el valor $-t$ calculado es mayor que el valor- t crítico, la diferencia (sesgo) es interpretada como estadísticamente significativan, o sea que se observó una verdadera diferencia entre ambos métodos evaluados. Si el valor- t calculado es menor al valor- t crítico, el sesgo es interpretado como no significativo estadísticamente, no se puede concluir que hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambos métodos.

La interpretación de la prueba-t es más difícil cuando se trata de determinar la precisión de un método o el error sistemático aceptable. Por ejemplo, el valor-t también puede ser incrementado directamente con el aumento del sesgo y con el aumento del número de muestras, y con la disminución DE_d . Así un sesgo muy pequeño puede ser estadísticamente significativo cuando el estudio comparativo entre ambos métodos aumenta su n , teniendo ambos una muy buena precisión (pequeña DE_d). En otras palabras, un gran sesgo no puede ser estadísticamente significativo cuando un pequeño número de muestras han sido comparados entre dos métodos imprecisos.

Para juzgar aceptabilidad, es mejor interpretar el sesgo como un estimado del error sistemático y comparar su tamaño con el sesgo permisible definido (S_a) o del error total permisible definido (ETA). Cuando el sesgo es menor que ambos (S_a o ETA), el error sistemático es mayor que el aceptable y lo realizado no es aceptable.

Prueba-F. Esta es usada para comparar la preci-

si3n de dos m3todos anal3ticos mediante la comparaci3n de las desviaciones est3ndares de los m3todos, aplicando la ecuaci3n siguiente:

$$F = \frac{(DE_1)^2}{(DE_2)^2},$$

donde DE_1 es la desviaci3n est3ndar mayor y DE_2 la menor. La hip3tesis nula examinada es, la de que no hay diferencia entre ambas desviaciones est3ndares.

El valor-F es comparado con el valor-F cr3tico. Cuando el valor calculado es mayor que el cr3tico, se ha observado una diferencia no significativa estad3sticamente. De ah3 que, la hip3tesis nula se sustenta: no hay evidencias para concluir que exista diferencia entre las dos desviaciones est3ndares.

Los valores-F cr3ticos pueden ser encontrados en tablas estad3sticas para tal fin, e indican s3lo un 5% de oportunidad ($p=.05$) de que

el valor-F crítico pueda ser excedido debido sólo al azar. Para buscar en la tabla el valor-F crítico, los grados de libertad (df) del numerador y denominador son necesarios, y son iguales a $n-1$.

Sin embargo, si la precisión del método es aceptable no es respondido por la prueba-F; para ello la desviación estándar observada (DE_{obs}) deberá ser comparada con la permisible (DE_a) o con el error total permisible. Si $DE_{obs} < DE_a$ o si $2DE_{obs} < ET_a$, la precisión es aceptable. Si $DE_{obs} > DE_a$ o $2DE_{obs} > ET_a$, la precisión observada no es aceptable.

Regresión Linear o Análisis del Cuadrado Mínimo.

Para describir el gráfico de los valores de la prueba versus valores de referencia del experimento de comparación de métodos, la mejor línea recta a través de los puntos puede ser determinada mediante regresión linear o análisis del cuadrado mínimo. La línea recta es dada por la ecuación de la forma:

$$y=a+bx$$

donde a es la intersección de Y y b es la pendiente de la línea de regresión que describe cómo estimar los valores del método de prueba (y) se relacionan con los valores del método de referencia (x).

La pendiente (b) es calculada mediante la ecuación siguiente:

$$b = \frac{n\sum xy - \sum x \sum y}{n\sum x^2 - (\sum x)^2}$$

La intercepción de y (a) es calculada así:

$$a = \bar{y} - b\bar{x},$$

donde y y x son los valores medios de las muestras en el método de prueba y el de referencia y b es la pendiente calculada de ecuaciones previas.

La desviación estándar de la línea de regresión ($DE_{y/x}$) puede ser calculada de la ecuación siguiente:

$$DE_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y_i - Y_i)^2}{n-2}}$$

donde y_i es el valor observado para una muestra por el método de prueba y Y es el valor calculado de la ecuación de regresión, dado el valor del método de referencia (x_i). El denominador representa el número de grados de libertad, los cuales son iguales a $n-2$ porque la pendiente y la intersección han sido calculadas imponiendo dos restricciones sobre el grupo de datos (dejando $n-2$ comparaciones independientes 2 grados de libertad).

Idealmente, la pendiente debe ser 1.00, la intersección en Y , 0.0, y $DS_{y/x}$, 0.0. Las desviaciones de estos valores ideales son ocasionados por diversas clases de errores analíticos. Los errores proporcionales causan cambios en la pendiente y los errores constantes causan cambios en la intersección y, y los errores al azar causan el incremento $DS_{y/x}$.

El error sistemático a cualquier concentración pueda ser determinado por sustitución de una concentración dada, X_c (vg al nivel de decisión médica), por x_i en la ecuación de regresión, calculando entonces la Y_c correspondiente. El error sistemático es estimado por la diferencia entre estos dos ($ES=Y_c-X_c$).

Para juzgar la aceptabilidad de la exactitud o error sistemático, lo óptimo es determinar la magnitud del error a los niveles de decisión médica. La diferencia entre Y_c y X_c provee un estimado de error sistemático a concentración crítica. Si el error observado es menor que el definido como permisible, la precisión del método será aceptable; pero si es mayor la precisión del método no es aceptable.

En la aplicación de la regresión lineal a los experimentos sobre métodos de comparación, es importante graficar para una inspección visual. Se examinará si la repuesta entre los dos métodos es lineal, qué tan amplios rangos han sido estudiados y que no haya valores discrepantes. Las estimaciones de la pendiente y la intersección no serán confiables si no hay linealidad o existe un estrecho rango de concentraciones. Cuando no hay linealidad, debe restringirse los datos comparación al rango lineal. Si el rango de los datos es estrecho (también indicado por un coeficiente de correlación (0.95), puede ser necesaria una técnica estadística alterna, tal como la regresión de Demming's (21). Si están presentes valores extremos, vuelva a medir aquellas muestras o bien determine si los valores extremos afectan la decisión de aceptabilidad, mediante el análisis de los datos con y sin los valores que están fuera; si la decisión cambia, la presencia de valores

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Tanto el médico, como el epidemiólogo y el profesional de salud en general enriquecen los conocimientos en la materia la recolección de datos empíricos, los cuales son interpretados mediante sus conocimientos científicos y sus experiencias para la toma de una decisión diagnóstica que conduzca a recomendaciones preventivas y terapéuticas.

La información obtenida en la entrevista médica, el exámen clínico e investigaciones adicionales deben ser interpretadas mediante su comparación con los datos de referencia o por exclusión cuando signos y síntomas no corresponden a los patrones seguidos por un grupo de enfermedades alternas. La interpretación de los datos del laboratorio son un ejemplo de decisión hecha por comparación con los datos de referencia. Lo anterior hace necesario el establecimiento de valores de referencia para la población sana atendida y para la población con padecimientos de enfermedades relevantes. Los individuos de referencia serán aquellos seleccionados para producir valores de referencia de acuerdo a su situación (vg. individuos sanos, población hospitalizada, con enfermedades tipificadas, población ambulatoria, valores previos de un mismo individuo). Los valores observados deberán, idealmente, ser relacionados con varios de esta colección los valores de referencia.

Deberá hacerse una distinción del concepto de valores de referencia, el cual se aproxima al de valores normales y fue usado con cierto grado de confusión en el pasado. En química clínica valores de referencia son los resultados de análisis cuantitativos de componentes, obtenidos a partir un individuo o grupo de individuos escogidos para aclarar criterios pre-establecidos.

No siempre los valores de referencia están asociados a condiciones de buena salud, por lo que deberá aclararse brevemente si el concepto de valores de referencia alude a valores asociados a la salud, pacientes diabéticos, diabéticos hospitalizados y diabético ambulatorio, por ejemplo. Debe restringirse también los valores de referencia basados en el sujeto (previos valores) de los basados en la población (grupo bien definido de individuos), la cual es la acepción más usada.

Igualmente debemos aclarar que el término normal obedece a varias y diferentes connotaciones y significados. La primera alude a valores que siguen la probabilidad de distribución gaussiana o normal. De otro modo, el concepto de valores normales puede emplearse como sinónimo de típico, usual, habitual, frecuente o común (vg Hb de 10-14 g/dl en adultos masculinos del área rural).

De igual forma, el término normal es un signo de salud frecuentemente empleado para indicar ausencia de ciertas enfermedades o del riesgo a contraerlas. Una mejor denominación es el de valores no patológicos o en estado de salud.

Finalmente y para evitar los problemas relacionados con el término valores normales, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) aconseja usar el de valores de referencia (31).

Antes de comparar los resultados de los pacientes del laboratorio con los valores de referencia deberá establecerse lo siguiente:

1. Definir claramente todos los grupos de individuos de referencia.
2. El paciente deberá semejarse a los individuos de referencia en todos los aspectos respetando aquellos bajo investigación (para todos los grupos de comparación).
3. Debe conocerse y controlarse las condiciones de recolección y procesamiento de la muestra.

Selección de Individuos de Referencias.

Deben establecerse los criterios de selección que excluyan o incluyan individuos dentro de un grupo de referencia considerando:

1. El estado fisiológico (preñez, sueño, stress, ejercicio excesivo).
2. Los factores de riesgo (obesidad, hipertensión, riesgos ocupacionales y ambientales, y riesgos genéticos).
3. Las enfermedades (diabetes, hepatitis).
4. La ingesta de medicamentos (farmacoterapia, anticonceptivos, abuso de drogas, alcohol y tabaco).

El grupo de referencia debe ser una muestra al azar de la población que llena los criterios de selección. Dado que ésto no siempre es factible por lo que las alternativas pueden ser el uso de la población total o un muestreo al azar de los sub-grupos de individuos. Los datos son sometidos a análisis recordando los posibles sesgos introducidos por el muestreo no aleatorio.

Criterios de División de los Valores de Referencia.

Los valores de referencia pueden ser divididos de acuerdo con:

1. Edad (décadas, periodos de vida, posnatal, infantil, niñez, pubertad, adulto, post-menopáusico).
2. Sexo.
3. Talla, peso o ambos (niños).
4. Factores genéticos: factores étnicos, grupos sanguíneos, antígenos de histocompatibilidad (HLA).
5. Factores fisiológicos: etapa de ciclo menstrual, etapa de preñez, condiciones físicas.
6. Factores socioeconómicos, ambientales y cronobiológicos.

Los criterios de partición deberán ser pocos para asegurar muestra suficiente para estimados confiables. Edad y sexo son los criterios más usados para sub-agrupar.

Recolección de la Muestra.

La preparación de los pacientes debe ser estandarizada preanalíticamente previo a la toma de las muestras, al muestreo en sí, al manejo de la muestra antes de su análisis para evitar empañar los signos biológicos de enfermedad, riesgos, y efectos del tratamiento.

La propia recolección de la muestra debe también ser estandarizada. Los medicamentos dispensables deben suspenderse al menos 2 días antes de la toma de la muestra, y el uso de medicamentos es por sí un criterio de participación de la muestra.

La variabilidad preanalítica cambia su magnitud de acuerdo al analito y no todos los factores de variabilidad afectan las mismas pruebas.

MÉTODOS DE ANÁLISIS Y CONTROL DE CALIDAD

Los componentes necesarios para un conjunto de valores de referencia deberán incluir las especificaciones de los métodos de análisis, control de calidad, confiabilidad, de forma que pueda ser reproductivo el estudio por otro investigador.

Análisis de los Valores de Referencia.

El tratamiento estadístico de los valores de referencia incluye los criterios de partición, el estudio de la distribución, la identificación y manejo de los valores desvian de los verdaderos valores de referencia, la determinación de los límites de referencia y los análisis estadísticos paramétricos y no-paramétricos.

La importancia de la partición es reducir la variación entre los individuos incluidos en el grupo de referencia, ya que cada sub-grupo puede tener medias y desviaciones estándares diferentes.

A partir de este punto asumiremos una distribución

homogénea (necesitada o no la partición).

Recomendamos la distribución de referencias en un histograma cuya inspección nos informará el tipo de distribución obtenida:

1. Valores con grandes desviaciones, que pueden sugerir valores erróneos.
2. Distribución Bimodal, Polimodal, (con dos o más picos) y homogénea. De haber más de un pico deberá reevaluarse la selección de individuos de referencia o separar sub-grupos por edad, sexo u otros criterios de partición.
3. La forma de la distribución puede indicar asimetría (sesgo), más o menos pico que la distribución Gaussiana (o bien ambas).
4. La inspección visual puede proveer los estimados iniciales de la localización de los límites de referencia útiles para revisar la validez del cómputo.

Identificación y Manejo de Valores Extremos. (Desviantes)

Valores errados pueden generar grandes desviaciones de los procedimientos pre-establecidos para el establecimiento de los valores de referencia. Estos pueden desviarse significativamente de los valores de referencia reales u ocultarse en la distribución de referencias.

La inspección visual del histograma es un método confiable para la identificación de posibles valores extremos errados. No debe perderse de vista que valores al extremo de la cola de una distribución desviada pueden ser fácilmente interpretados como errados. Así en una distribución con una larga cola derecha, el histograma del logaritmo de la distribución de los valores puede ayudar a la identificación de valores extremos errados.

Algunos valores extremos errados pueden ser identificados mediante pruebas estadísticas, aunque métodos sencillos no son suficientes para todas las situaciones que puedan ocurrir ya que pueden presentarse principalmente los problemas siguientes:

1. Muchas pruebas para valores extremos erróneos asumen que el tipo de distribución verdadera es

conocida previamente antes de usar la prueba. Algunos requieren una distribución Gaussiana, la cual no se presenta a menudo con datos biológicos. El siguiente test de rangos es relativamente insensible a desviaciones de la distribución Gaussiana. Identifique los valores extremos como erróneos si la diferencia entre los dos valores más altos (o dos más bajos) de la distribución excede al tercio del rango de todos los valores.

2. Varias pruebas para valores extremos erróneos asumen que sólo un valor erróneo está presente en el dato. Así la prueba para rangos usualmente falla ante la presencia de varios valores extremos erróneos.

Valores desviantes identificados como posibles errores no deben ser descartados automáticamente, sino que deben ser excluidos racionalmente (revisión de los registros analíticos y corrección de errores).

Determinación de Límites de Referencia.

En la práctica clínica se comparan los valores de los

pacientes observados con su correspondiente intervalo de referencia (rango de referencia). Los intervalos son limitados por un par de límites de referencia. Aclaremos que los límites de referencia difieren de los límites de decisión clínica, usados por el médico para juzgar el concerniente diagnóstico, pronóstico y terapia. Las bases de la estimación de los límites de decisión clínica pueden ser varias colecciones de valores de referencia. Estos cálculos se basan en el teorema de Bayes, que discutimos en otra parte de este estudio.

Los intervalos de referencia pueden ser de 3 clases: intervalo de tolerancia, intervalo de predicción e intervalo interpercentil. La IFCC ha recomendado el uso del tipo más común, el intervalo interpercentil, limitado por los percentiles inferior y superior de la distribución de referencia (31). Los valores dividen la distribución de referencia donde un porcentaje especificado de esos valores tienen magnitudes menores o iguales al valor limitante.

Convencionalmente los intervalos de referencia son definidos como el intervalo central de 95% limitado por los percentiles 2.5% y 97.5%; ésto es, que 2.5% de los valores son excluidos de cada extremo de la distribución de

referencia. En casos particulares puede ser más apropiado otro tamaño o una localización asimétrica de los intervalos de referencia.

La precisión del percentil de una muestra como estimado de un valor de la población depende del tamaño de la muestra. Podemos determinar un intervalo de confianza del percentil o límites dentro de los cuales se encuentra el verdadero percentil, con un nivel de confianza especificado. El tamaño teórico mínimo de la muestra o requerido para la estimación de los percentiles 2.5 y 97.5 es de 40, aunque son requeridos 120 valores de referencia para obtener un estimado confiable.

El intervalo interpercentil es determinado fácilmente mediante técnicas estadísticas paramétricas o no-paramétricas. Cuando usamos estimado de la media, la mediana, la moda, la desviación estándar y otros parámetros de distribución para el cálculo de intervalo de referencia, estamos usando métodos paramétricos, usualmente basados en la distribución Gaussiana o su transformación matemática que permite convertirla en Gaussiana.

Los métodos no paramétricos no asumen ningún tipo de distribución y no usan estimados de distribución de los

parámetros. Los percentiles se calculan por exclusión de los porcentajes requeridos de los valores requeridos en cada extremo (cola) de la distribución de la muestra de referencia (52).

Estos dos métodos pueden producir estimados similares de los percentiles. En muchos casos se prefiere un simple método no paramétrico.

Métodos No-Paramétricos.

Existe una amplia gama de métodos no paramétricos que se ajustan al tipo de muestra analizada, aunque los basados en el número de rangos suelen ser simples, confiables y permiten la estimación de los intervalos de confianza de los percentiles. Hay disponibilidad de una variedad de paquetes estadísticos para análisis paramétricos y no paramétricos. (en nuestros análisis empleamos los paquetes EPIINFO y SPSSPC.)

Métodos Paramétricos.

Los métodos estadísticos paramétricos son más riguro-

sos y complicados, por lo cual se trata de evaluación de información voluminosa, se requerirá del uso de equipos computarizados para el análisis. En estos métodos se asume una distribución normal de los valores de la población, lo cual no puede ser ignorado sin generar grandes desviaciones en las estimaciones de los límites de referencia. Cuando los datos no tienen una distribución Gaussiana deberán efectuarse las transformaciones matemáticas pertinentes.

La aplicación a los datos de laboratorio de metodología paramétrica deberá incluir los cálculos de medias, desviaciones estándares, medianas, percentiles, intervalos de confianza y análisis de inferencia estadística.

Los métodos no-paramétricos producen estimaciones muy similares de los percentiles o sea los límites de referencia, pero los intervalos de confianza calculados por métodos paramétricos son más estrechos que los no paramétricos.

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

A partir de la puesta en práctica del concepto de hospital como un servicio compasivo de caridad en el siglo IV, éstos centros se convirtieron en sitios de propagación de las enfermedades transmisibles prevalentes en la época, como el cólera, la viruela y la fiebre tifoidea, a través de actividades quirúrgicas (7) y contactos directos o indirectos.

En el siglo XIX Oliver Wendell Holmes y posteriormente Semmelweis informan acerca de la propagación de la fiebre puerperal de una parturienta a otra a través del médico. Posteriormente (1853) Lister introduce los fundamentos de la Antiséptica en la cirugía a los que suceden los de la asepsia.

Ya en la era hipocrática se conjeturaba acerca de los diversos tipos de enfermedades y las variaciones en la prevalencia y en 1576 se da a conocer el concepto de contagio (7).

Con los estudios de Webster, Tupley y Greenwood y Harold Amos en Inglaterra y los Estados Unidos respectivamente circunscriben los conceptos de susceptibilidad e inmunidad.

El mecanismo de transmisión de infecciones hospitalarias debe considerar que en los hospitales circulan un número variable de gérmenes patógenos provenientes de la comunidad y transportados por los pacientes y personal de los hospitales. Igualmente las personas hospitalizadas y enfermas, traumatizadas y manipuladas, son más vulnerables que los individuos sanos de la comunidad, al igual que se hacen más susceptibles a su flora endógena. No podemos omitir el papel que juega el uso intenso o extenso de los antibióticos en dichos pacientes, en la aparición de infecciones nosocomiales a expensas de cepas de resistencia creciente (7).

La vigilancia de las infecciones nosocomiales fue generada en los años sesenta (1960) dado el desarrollo de infecciones de totalidad creciente, debidas a estafilococos en los centros hospitalarios. Posteriormente son detectados brotes de infecciones por bacilos Gram negativos por bacterias multiresistentes en los hospitales, cuyo interés supera a las infecciones por estafilococos.

La complejidad, severidad y potencial de cambio dificulta el control de las infecciones nosocomiales. Del mismo modo el crecimiento, diversificación de los servicios hospitalarios, los nuevos y extensos procedimientos

quirúrgicos (transplantes, implantaciones de cuerpos extraños), implican el uso de inmunosupresión, usados también en el manejo de neoplasias.

Los individuos con aparatos ortopédicos implantados, quienes usan unidades de cuidados intensivos. Y aquellos con trastornos inmunes, o sobreviven a las infecciones o se hacen susceptibles a microorganismos, debido al empleo de agentes antimicrobianos en forma masiva.

En Panamá, como afirma Brandariz en la presentación de las Normas para la Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales "hace aproximadamente tres décadas nos percatamos del grave problemas que representaban las infecciones intrahospitalarias, no sólo porque cobran muchas vidas sino también por los gastos excesivos que implicaban; la epidemiología nos dió instrumentos para reconocer sus génesis, ..., ... y nos permitió ir definiendo el problema en su real magnitud. De ahí surgió la necesidad de la creación de programas de control y vigilancia de las Infecciones Nosocomiales que se inician en Panamá en el Hospital Santo Tomás, en la década de los 70".

Estas fueron las bases de la creación en nuestro país, de comisiones para la prevención y control de Infecciones

Nosocomiales en los hospitales.

Hoy día en Panamá los hospitales han organizado sus comisiones con miembros del área médica, epidemiológica, administrativos, enfermeras y profesionales de laboratorio.

Todo lo expuesto en consecuencia ha generado la integración de un número creciente de miembros del equipo multidisciplinario de salud en el diagnóstico precoz y control de las infecciones nosocomiales. Entre estos podemos mencionar médicos, enfermeras, microbiólogos, personal de laboratorio, salubristas y administrativos.

La epidemiología y la infectología hospitalaria, igualmente se fortalecen; son reforzados los comités para el control de infecciones intrahospitalarias. La participación activa de epidemiólogos a actividades de vigilancia permanente se implementa en los hospitales con la ayuda de modernos sistemas computarizados para recolección, reproducción y análisis de la información.

Si nos atenemos al criterio etiológico moderno de las infecciones nosocomiales su vigilancia y control sólo será factible a través de laboratorios cuya efectividad, eficiencia y oportunidad de sus resultados, garanticen una

verdadera actividad preventiva. De ahí que el laboratorio de microbiología hoy día sea un eslabón fundamental de todo comité de infecciones nosocomiales.

Por lo expuesto este capítulo tiene por objeto describir, en primera instancia, la magnitud de los riesgos de infecciones nosocomiales que corresponden al laboratorio, el laboratorio de microbiología en particular, el laboratorio clínico, en la vigilancia, investigación, y control de las infecciones nosocomiales.

De acuerdo a las Normas para la Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales en Panamá¹. Las funciones del tecnólogo médico, que tiene implícitas las del laboratorio, son las siguientes:

1. Diagnóstico microbiológico de
 - a. Agentes Patógenos de pacientes con infecciones nosocomiales.
 - b. Agentes Patógenos del personal con infecciones nosocomiales.

¹ Rodríguez-French y Colaboradores. Normas para la Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales. Ministerio de Salud, Caja de Seguro Social, Panamá. 1985.

2. Entregar al Comité los informes mensuales acerca de los patrones de susceptibilidad de patógenos aislados de procedimientos hospitalarios.
3. Realizar los cultivos necesarios para el control y prevención de las Infecciones Nosocomiales, a solicitud del Comité.
4. Mantener un Sistema de Control de Calidad del Laboratorio de microbiología.

Riesgos de Infecciones Nosocomiales en el Laboratorio.

El trabajo microbiológico, el procesamiento y análisis rutinario o especializado de especímenes clínicos, convierten a los laboratorios en una fuente potencial y efectiva de organismos patógenos.

Es importante aclarar que evidentemente hay riesgos mayores para el personal que labora dentro del laboratorio, aunque también alcanzan a los visitantes. Las áreas accesibles al laboratorio pueden también estar expuestas, por inadecuados diseños e incorrecta manipulación de las

muestras.

Magnitud del Problema.

La carencia de registros, controles y seguimientos adecuados impiden un eficiente y efectivo conocimiento de las infecciones adquiridas dentro del laboratorio.

De 1930 a 1950 Sulkin y Pike hacen una revisión de las infecciones adquiridas en el laboratorio (15,16), tanto a nivel individual como de pequeños brotes. Son reportados 3,900 casos con 4.1% de mortalidad.

Un grupo de microorganismos infecciosos constituyen los causales de infecciones de severidad, como son el *Mycobacterium tuberculosis*, la *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetti*, las especies *Brusella*, *Rickettsia*, *Coccidioides immitis* y la especie *Salmonella*, *Shiguella* y el virus de hepatitis B.

El denominador común en estos agentes es su capacidad infectante de individuos susceptibles aún a pequeños dosis. No debe olvidarse que los accidentes de laboratorio

pueden provocarse manipulando un sinnúmero de especies patogénicas.

Actualmente uno de los riesgos potenciales que más tensiones genera dentro de los laboratorios y otras áreas hospitalarias es el virus HTLV o virus de la inmunodeficiencia humana, aunque es procedente señalar que su mayor riesgo implica la inoculación o entrada a través de heridas descubiertas y contaminadas por sangre o sus derivados. Este último virus es más susceptible de inactivación que el de la Hepatitis B (7).

Fuentes de Infección.

Nos permitimos reproducir el cuadro donde Pike (Cuadro 4-1) (7), determina que un 20% de infecciones adquiridas en el laboratorio fueron precedidas de accidentes conocidos. La autoinoculación con agujas y la aspiración oral con pipeta, fueron las causas probables de más del 75% de los accidentes conocidos y 90% de las infecciones relacionadas al laboratorio. Las vías de adquisición de las infecciones son probablemente la inhalación y la ingestión de aerosoles y partículas producidas en los procedimientos ordinarios, siendo cerca del 17% asociados a la generación de aeroso-

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

les. El manejo de líquidos genera producción de aerosoles la cual disminuirá en la medida en que las técnicas sean optimizadas.

Presentamos Cuadro 4-2 extraído de los estudios de Reitman y Wedum que muestra la concentración relativa de bacterias generadas durante los procedimientos rutinarios del laboratorio de bacteriología, a expensas de los aerosoles de 2 a 5 micras de diámetro con capacidad para cruzar las barreras de defensa de las vías respiratorias superiores y alcanzar los alveolos, donde el inóculo infectante es menor (12,23,34).

Siempre que el diagnóstico clínico o el trabajo de laboratorio hagan presumir la presencia de un agente de alto potencial infeccioso deberá tomarse medidas de seguridad especiales para el caso, aunque el laboratorio manejará toda muestra como potencialmente patógena (17,19, 38).

Lo anteriormente expuesto define al laboratorio como un área problema y generadora de infecciones nosocomiales, y establece la necesidad de producir normas para la prevención, vigilancia y control de estos procesos; la necesidad de adiestramiento del personal en este aspecto y la

Cuadro 4-2

**Concentración Bacteriana Relativa
Generada en los Procedimientos Bacteriológicos Ordinarios**

<u>Procedimiento</u>	<u>Concentración (Nº de Colonias)</u>
- Cambio de la tapa hermética	Incontables del mezclador de cultivos
- Abertura de tubo de biofilizado bacteriano	86
- Decantado del centrifugado	17
- Introducción de asa caliente en frasco de cultivo	9
- Cambio del tapón de algodón seco del frasco de cultivo agitado	5
- Pipeteado de 1ml de inóculo de agar sobre el plato petri	3
- Pipeteado de 1ml de cultivo en 50ml de caldo	1

Adaptado de Wedum, A.G., Laboratory Safety in Research with Infectious Aerosols. Public Health Rep. 76: 619, 1964; y Restman, M., y Wadum, A.G., Microbiologic Safety, Public Health Rep. 71: 659, 1956.

construcción de laboratorios con la protección adecuada, lo cual detallamos en otro capítulo de este trabajo.

*El Laboratorio de Microbiología en la Vigilancia,
Investigación y Control de las Infecciones Nosocomiales.*

El laboratorio como servicio de apoyo no debe limitarse al procesamiento de numerosas muestras rutinarias y su subsiguiente producción de resultados de interés etiológico (51).

Como vemos, el laboratorio debe participar en las actividades de prevención, vigilancia epidemiológica y control de las infecciones nosocomiales. Tanto el laboratorio de microbiología, como las otras áreas del laboratorio clínico tienen un caudal de contribuciones que aportar a la vigilancia y control de las infecciones endémicas, al control de brotes, muestreo y de ambiente. Igualmente a través de su gestión administrativa y la identificación de cepas el laboratorio reforzará las actividades epidemiológicas de prevención de las infecciones nosocomiales.

Los datos para la vigilancia epidemiológica de las

infecciones nosocomiales se originan en las diversas áreas del servicio hospitalario:

- a. Los informes microbiológicos de laboratorio.
- b. Informes bioquímicos, serológicos parasitológicos.
- c. Vigilancia de las salas (fiebre, terapia antimicrobiana, pacientes aislados o bajo severos riesgos (inmunosuprimidos, cuidados intensivos)).
- ch. Registros de Admisión.
- d. Farmacia (distribución de Antibióticos).
- e. Registros de resultados radiográficos (neumonías).
- f. Clínica del empleado.
- g. Consulta externa.
- h. Seguimiento de egresos.
- i. Seleccionados (quirúrgicos o terapéuticos).
- j. Recién nacidos.
- k. Estadísticas de casuística ambulatoria y notificaciones de médicos y enfermeras.

Actividades de Vigilancia y Control.

Infecciones Endémicas.

Como hemos expresado en otros capítulos de esta obra, los registros (bitácoras) son un medio efectivo para la vigilancia de las infecciones (curvas endémicas). Cerca de 80% de las infecciones sucesivas (nosocomiales) pueden ser descubiertas en los cultivos, cuando se mantienen y analizan los registros (51), conjuntamente con los datos clínicos y de los demás servicios médicos para determinar tanto tasas de infección de acuerdo a los sitios de infección y especialidad médica.

Brotos.

Los registros de laboratorio también podrán ofrecernos información precoz sobre aumentos inesperados en el número de casos de infecciones por patógenos de alta infectividad y múltiple resistencia o infecciones inusuales. Estas actividades suelen revestir mayor importancia en hospitales carentes de programas y comités de infecciones. En estos casos es el laboratorio el único que puede determinar

tendencias.

Muestreo Rutinario del Medio Hospitalario.

No deberá realizarse muestreo y análisis microbiológicos rutinarios indiscriminados, más si deberá regularizarse el control de esterilización, calidad microbiológica de la fórmula para lactantes del hospital, control de la efectividad de la desinfección de equipos que tengan contacto con los tejidos, para evitar infecciones por contaminación a partir de estas fuentes.

Investigación de Brotes.

Al presentarse un brote epidémico nosocomial, el laboratorio deberá encuestar y muestrear para los cultivos microbiológicos correspondientes al personal del hospital y al medio hospitalario. Estos trabajos deberán efectuarse lo más rápidamente posible para su pronta caracterización y tipificación de cepas. Igualmente los datos recopilados podrán ser de utilidad para la identificación de vectores y reservorios y vías de transmisión del agente.

2. Gestión Administrativa del Laboratorio en la Vigilancia, Investigación y Control de las Infecciones Nosocomiales.

El Comité para el Control de Infecciones.

El laboratorio deberá estar representado en todo Comité para el Control de Infecciones dada su crucial participación en la caracterización de los procesos infecciosos, lo cual no es factible en ausencia del laboratorio. El miembro del laboratorio deberá tener orientación epidemiológica y clínica para un enlace funcional entre el área clínica y el laboratorio.

El laboratorio es responsable por mantener informado al Comité sobre las técnicas básicas de toma de muestras, aislamiento, caracterización y pruebas de sensibilidad a los antibióticos. Aunque el objetivo fundamental del laboratorio de microbiología es la identificación del agente causal de la infección, los estados de colonización, muestreo del personal y el medio sólo se efectuarán ante evidencias epidemiológicas claras.

Financiamiento.

El laboratorio debera incluir en su presupuesto fondos para la asignación de personal, materiales, reactivos e infraestructura para la investigación de brotes sin perjuicio de la atención de pacientes.

El servicio de laboratorio debera contar con un epidemiólogo de laboratorio para actividades de vigilancia, control y seguimiento.

Oportunidad de los Resultados de Laboratorio.

Un resultado de laboratorio deberá ser válido, confiable y oportuno para contribuir al diagnóstico y tratamiento y buen pronóstico del paciente. El tiempo es un factor en la obtención del informe de laboratorio y en especial del microbiológico. Para conciliar la precisión del resultado con su oportunidad una buena alternativa está en la observación paso a paso del desarrollo de la caracterización del microorganismo.

Los resultados, la clasificación y archivo de datos de

laboratorio aunque se realicen a mano deberán ser claros y legibles.

La tecnología contemporánea, ofrece la alternativa de sistemas computarizados de manejo de datos.

El laboratorio a través de su representante dentro del Comité de Infecciones o su epidemiólogo, (en laboratorios grandes) deberá preparar informes y notificar los casos positivos por patógenos transmisibles al Comité de Infecciones y a Epidemiología; en particular ante la posibilidad de infecciones nosocomiales, en cuyo caso deberá hacer la comunicación.

Esto se aplica a casos de meningitis, salmonelas o shigela (fecales) y baciloscopia positiva (tbc positivo) o Estafilococo aureo.

Registros de Laboratorio.

Como planteamos en el capítulo sobre control de calidad, los laboratorios tienen que contar con registros que permitan la rápida y fácil reconstrucción de la

información relativa al paciente, la fecha, tipo de muestra del examen, la procedencia y los resultados completos (organismos, bioquímica y sensibilidad, tipificación y otras). Debe llevarse registro de si se trata de un caso de hospital o ambulatorio.

Recomendamos conservar estos registros durante un tiempo no menos de una década para permitir investigaciones epidemiológicas retrospectivas e historico-prospectivas. Además de evaluaciones de control de calidad, consideramos útiles los registros separados por el tipo de muestra organizadas cronológicamente. Igualmente pueden llevarse registros de acuerdo al organismo aislado. Es recomendable además, contar con más de un sistema de registro, lo cual garantice que la información se conserve íntegra. Igualmente debe registrarse los tipos y marcas de reactivos, los procedimientos empleados y los criterios de identificación de los microorganismos.

3. Procedimiento de Identificación y Tipificación de Cepas.

Recolección y Transporte.

La adecuada recolección, conservación y transporte de la muestra microbiológica garantizará la exactitud de los resultados, el apoyo diagnóstico correspondiente, los recursos y la recuperación correctos, el uso eficiente de los recursos y la recuperación del paciente, la cual constituye nuestro objetivo fundamental.

Errores frecuentes en la manipulación de la muestra son:

- a. Frecuente ausencia de microorganismos en muestras de abscesos profundos no tratados.
- b. Observación de microorganismo en la tinción de Gram de muestras por anaeróbicos. Esto puede ser causado por medios de transporte, anaeróbico, demoras, refrigeración inadecuada o falla técnica de aislamiento.
- c. Frecuente hallazgo de dos o más organismos

diferentes de 1,000 a 10,000 bacterias por ML en orinas limpias o con un sedimento normal. Posibles causas: recolección inadecuada, demora en el transporte o en la siembra.

- d. Frecuentes cultivos ácido-resistentes negativos con previas tinciones positivas por ácido resistentes. Posibles Causas: mala recolección o manejo de la muestra, fallas de tinción o cultivo.

Para el control del mestreo debera seguirse las recomendaciones siguientes:

- a. Monitoreo y evaluacion regular de las técnicas de recolección de muestras para efectuar las correcciones pertinentes.
- b. Determinación de la frecuencia de contaminantes potenciales en muestras clínicas. Deberá aplicarse un programa de educación en servicio a las áreas (salas) con problemas, por parte del laboratorio.
- c. Frecuente hallazgo de contaminantes cutáneos

potenciales (difteroides, *Staphilococcus coagulasa-negativos* y otros). Reinstruir al personal sobre la toma aséptica de hemocultivo.

Tinción y Estudio Microscópico de Muestras Directas.

Todo cultivo debe estar precedido por una evaluación microscópica de la muestra clínica.

Murray y colaboradores (42), Bartlett y colaboradores (5) utilizaron el criterio de rechazo del cultivo de esputos con más de 10 y 25 células epiteliales escamosas respectivamente y menos 10 neutrófilos por campo al bajo poder (100x), por considerarlos contaminados de material orofaríngeo. Se debe solicitar nueva muestra en estos casos. Es recomendable hacer extensivos criterios de discriminación de los otros tipos de muestras, de forma que no se empleen costosos recursos en análisis que a la postre no serán confiables. Deberá anotarse en el informe cualquier observación sobre la limitada validez de una muestra de dudosa recolección. Así, se reducirán los diagnósticos y tratamientos equivocados y se mejorará la calidad de la vigilancia epidemiológica a través de los

análisis. En las tinciones de Gram de heridas y esputos, deberá anotarse la presencia o no de leucocitos, además de la morfología bacteriana, ya que podría haber contaminación de piel u orofaríngea o intestinal. De igual manera debe indicarse la presencia de epitelio escamoso en ausencia de glóbulos blancos (posible contaminación). El predominio de cocos o formas de lanza, en el esputo, la presencia de epitelio escamoso y la ausencia de leucocitos sugiere igualmente contaminación y no estafilococia o neumococcia; deberá repetirse la muestra.

Para estudios por anaeróbicos serán preferidas las muestras con leucocitos en la tinción de Gram, ausencia de epitelio escamoso y morfología asociada a microorganismos aneróbicos. De este modo se mejora la calidad y se abaratan los costos de una muestra positiva (3). Dado que la piel, la boca y los tractos genitales y gastrointestinales contienen abundantes organismos anaeróbicos (51), por lo que muestras superficiales de piel o mucosas, expectoraciones o muestras contaminadas con heces y orinas son inadecuadas para estudios por anaeróbicos. La solicitud de dichos estudios podrá considerarse como buenos indicadores de la necesidad de activar las actividades de educación en servicio.

Para reducir costos por estudios por levadura patógena deberá tenerse en cuenta lo siguiente:

- a. Aislamiento de cándida en presencia de pseudo-hifas.
- b. La mayoría de las levaduras aisladas de muestras respiratorias y otras procedencias no son infectantes.
- c. La identificación completa se hará sólo con justificación médica.
- d. Las investigaciones por hongos en el esputo deben ser precedidas por estudios microscópicos directamente de la muestra (placa húmeda o tinción de ácido de Shiff) para luego sembrar en Sabouraud (con o sin antibacteriano).

Pautas para la Identificación de Microorganismos Aislados.

- a. Los criterios para la identificación deberán estandarizarse.

- b. Uso de nomenclatura única.
- c. Empleo de metodología estándar que garantice reproducibilidad.
- ch. Deberá lograrse la identificación a nivel de género con 95% de exactitud; la especie se basará en el espectro bioquímico y no solo en la morfología colonial.
- d. Los aislamientos de muestras estériles en condiciones normales (sangre, líquido cefalorraquídeo) deben ser especificados claramente.
- e. Gérmenes aislados de una morfología colonial compatible con la flora indígena se reportarán de esa forma sin avanzar en su identificación.
- f. El valor clínico de los hallazgos microbiológicos mixtos deberán ser sustentados por las publicaciones científicas y la permanente comunicación con el clínico (2,3,4).
- g. Para la identificación de cepas poco frecuentes o de interés epidemiológico, y las tipificacio-

nes, deberá acudir a laboratorios de referencia que ayuden en la identificación.

Programa de Control de Calidad del Laboratorio de Microbiología.

Como señalamos en los primeros capítulos de esta obra, la buena práctica de laboratorio requiere de un adecuado programa de control de calidad que garantice a su vez un efectivo y eficiente programa de control de infecciones. Para estos efectos deberá contarse con un detallado manual de procedimiento que defina desde los requisitos de recolección de cada tipo de muestra y las causas del rechazo, procedimientos de trabajo, aspectos administrativos como el control de infecciones, la seguridad microbiológica (Bioseguridad); manejo de los equipos, uso de los reactivos, la educación y el entrenamiento y evaluación permanente del personal (identificación de muestras ciegas). Todo esto deberá garantizar la reproductibilidad y exactitud de las ejecuciones. Igualmente debe incluirse dentro del manual el uso de cepas estándares que permitan el adecuado control de reactivos y materiales tanto de preparación local, como comerciales.

Tipificación de Cepas.

La serotipificación es un procedimiento costoso que se emplea ante capas de interés epidemiológico. Existen diversos sistemas de tipificación de cepas como son la tipificación con bacteriocina, con bacteriofago, la serotipificación entre otras.

4. Sensibilidad a los Antibióticos.

El método estandarizado de difusión de Kirby-Bauer es recomendado para la investigación de rutina. El método de dilución en tubo para establecer las concentraciones inhibitorias mínimas de los antibióticos debe usarse para organismos que no han sido estandarizados para su examen, como bacterias anaeróbicas, hongos y levaduras.

Las pruebas de sensibilidad sólo deberán aplicarse a bacterias asociadas a la infección que debe controlarse. La sola solicitud no es razón suficiente para investigar flora indígena, cultivos mixtos. El examen directo es esencial en sangre aunque no lo sea en la orina y el LCR. El examen directo de sangre deberá ser confirmado con la

cepa aislada. Agentes patógenos de sensibilidad conocida no requieren investigación rutinaria como el *Streptococcus pyogenes* y el *S. pneumoniae*, al que sin embargo se le reportan cepas penicilinoresistentes.

En el caso de cepas de *Neisserias* (*gonorrhoeae* y *meningitidis*) y *Hemophilus influenzae*, requieren métodos de sensibilidad modificadas. Los casos afectados por cepas de *Neisseria* deben manejarse con altas dosis de penicilina; de no responder emplear otros antibióticos de reconocida eficacia mientras se obtienen los resultados de la sensibilidad. Al *H. influenzae* debe serle investigada su sensibilidad.

En términos generales será suficiente investigar un fármaco de cada tipo de antibióticos ya que sus respuestas son iguales para toda la clase.

La selección de fármacos para uso rutinario en pruebas de sensibilidad debe ser establecido entre el laboratorio clínico y el Comité para el Control de Infecciones.

Por interés epidemiológico podrán ser incluidos antibióticos sin importancia clínica, pero con valor para

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Tanto el muestreo como las encuestas microbiológicas deben ser mínimas si no se atraviesa un período epidémico. El muestreo ambiental deberá incluir los esterilizadores de vapor y de óxido de etileno (con preparado de esporas vivas), o áreas contaminadas con sangre y las fórmulas para lactantes se deben muestrear semanalmente. Los instrumentos desinfectados que tocan mucosas, deben también ser muestreados.

Capítulo V

BIOSEGURIDAD PARA EL LABORATORIO

La Bioseguridad del personal que trabaja en las instituciones de salud donde el riesgo de enfermar por contagio o contaminación es alta y la necesidad que existe en nuestro país de regulaciones y normatización en este sentido (10), son algunas de las expectativas que se nos plantean al revisar este tema.

En Panamá, el código sanitario contempla los aspectos relativos a la protección contra riesgos sanitarios que afectan al trabajador de salud, y las leyes que regulan la profesión de Laboratorista Clínico la clasifican a su vez como riesgosa. De esta manera se da sustento legal a la aplicación de normas de seguridad y medidas de protección en los laboratorios del país.

La bioseguridad como meta en salud compromete a todos niveles de responsabilidad institucional. Se entiende este concepto de los aspectos legales consignados en la legislación internacional para la prevención y control de las enfermedades transmisibles, a las regulaciones destinadas a prevenir los riesgos inherentes a las prácticas de la ingeniería genética.

La bioseguridad de los laboratorios debe incluir tanto

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Medidas Generales de Control para Laboratorios que Analizan Materiales Biológicos.

El siguiente tema está basado en los planteamientos de Bennett y colaboradores¹ y en el *Manual de Bioseguridad en el Laboratorio* publicado por la OMS².

Educación y Adiestramiento.

El conocimiento, el adiestramiento y la convicción de haber logrado una destreza técnica segura, son los factores más importantes en la prevención de las infecciones adquiridas en el laboratorio (7). Pues no es suficiente con informarse sobre la magnitud de los riesgos y sus formas de prevención, ya que las normas de bioseguridad en el laboratorio son verdades de fe que deben seguirse siempre para evitar aquel accidente o esta enfermedad que tantos temores genera.

Los métodos discutidos en este capítulo son de ayuda,

¹ BENNET, J. et al. Infecciones Hospitalarias. Ed Científico-Técnica. La Habana, 1985.

² OMS. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. Ginebra. pág. 129, 1983.

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

ción de salud. Esto es muy difícil de implementar si se mantiene interconsulta con el cuerpo médico y el resto del personal clínico. Aunque las áreas de trabajo dentro del laboratorio pueden diseñarse reduciendo al mínimo el riesgo de propagación de partículas infecciosas. Para ésto debería diseñarse de forma que se contribuya a evitar:

- a. La formación de aerosoles.
- b. El trabajo con volúmenes de microorganismos.
- c. El congestionamiento de personal y materiales.
- ch. La infestación por roedores o insectos.
- d. La entrada de personal no autorizado.

La partición de los espacios de trabajo previene el tráfico detrás del tecnólogo y la creación de innecesarias corrientes de aire y ayuda a contener aerosoles producidos por accidente.

Deberá destinarse espacios para operaciones particularmente peligrosas, como la manipulación del *Mycobacterium tuberculosis* y los hongos.

Estos deben autocontenerse y estar provistos de equipo de esterilización, área para el lavado de manos y cámaras de seguridad que prevengan la dispersión de los gérmenes en



ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

11. Local fuera del área de trabajo para accesorios de calle, objetos personales, alimentos y bebidas.
12. Ventilación mecánica segura o ventanas con mallas metálicas. No incluir tragaluces.
13. Area segura de almacenaje de solventes, materiales, reactivos, gases comprimidos y sustancias.
14. Medios de protección contra incendios y accidentes eléctricos, duchas y facilidades para derrames y lavados de ojo.
15. Area y equipo de primeros auxilios de rápido acceso.
16. Conducciones de agua para el laboratorio separadas de las de bebidas, las de uso público, las cuales deben ser protegidas contra el reflujo.
17. Abastecimiento de electricidad segura, o en cantidad suficiente y con dotación de luces de emergencia.
18. Suministro de gas embotellado o natural mediante instalaciones seguras.
19. Dar especial atención a la evacuación de desechos que evite la contaminación:
 - a. Autoclaves y esterilización para el tratamiento de los desechos.
 - b. De ser necesario, tratar las aguas residuales del laboratorio.
 - c. Incineradores con dispositivos de post combustión y eliminación de humos.

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Debe requerirse la inmunización contra la tifoidea si la enfermedad es endémica en la zona, aunque una cuidadosa atención a las técnicas de laboratorio simples evitaría el riesgo de contraer esta infección.

Los objetivos de la vigilancia médica y sanitaria del personal de laboratorio son los siguientes (43):

- disponer de un medio de prevenir las enfermedades profesionales mediante la exclusión de los individuos muy susceptibles y el reconocimiento periódico del personal contratado;
- disponer de un medio de detección precoz de las infecciones adquiridas en el laboratorio;
- evaluar la eficacia del material y de los procedimientos de protección.

El servicio oficial o la empresa que emplea al personal de laboratorio tiene la obligación de cerciorarse, por medio del director de éste, de que dicho personal está sometido a vigilancia médica y sanitaria.

Normas para la Vigilancia de los Trabajadores que Manipulan Microorganismos del Grupo de Riesgo I (43).

Estos microorganismos tienen pocas probabilidades de provocar enfermedades humanas o enfermedades animales de importancia veterinaria. No obstante, lo ideal es someter a todo el personal a un reconocimiento médico previo a la contratación en el que se tengan en cuenta los antecedentes médicos de cada individuo. Conviene que se notifiquen rápidamente las enfermedades o accidentes de laboratorio y que las reglas de seguridad en el laboratorio

Normas para la Vigilancia de los Trabajadores que Manipulan Microorganismos del Grupo de Riesgo II (43).

1. El reconocimiento médico previo al empleo o a la asignación de un puesto de trabajo es indispensable. Hay que tener en cuenta los antecedentes médicos. Es conveniente, y en algunos casos necesario, practicar un exámen físico y obtener una muestra de suero para utilizarla con fines de referencia.
2. El laboratorio debe mantener al día una lista de los médicos de cabecera de los empleados.
3. El director del laboratorio debe mantener un registro de enfermedades y ausencias laborales y, a su vez, los

miembros del personal y sus asesores médicos tienen la obligación de mantener informado al director acerca de cualquier ausencia por enfermedad.

4. A las mujeres en edad fértil habrá que informarlas, en términos inequívocos, de los riesgos que supone para el feto la exposición profesional a ciertos agentes microbiológicos, tales como el virus de la rubéola y los citomegalovirus. Las medidas concretas que se adopten para proteger al feto dependerán de los microorganismos causantes de la exposición.

Formación Profesional.

Los errores humanos y las prácticas incorrectas de laboratorio pueden contrarrestar la eficacia de las medidas y los aparatos que se utilicen para proteger al personal. Por esta razón, el elemento clave para prevenir accidentes de laboratorio e infecciones adquiridas es un personal preocupado por la seguridad y bien informado sobre la manera de reconocer y combatir los riesgos presentes en el laboratorio. En consecuencia, es esencial la formación continua en el servicio acerca de las medidas de seguridad.

El proceso empieza ya a nivel del personal directivo, que deberá cerciorarse de que los procedimientos y prácticas de seguridad en el laboratorio forman parte de la formación básica de los empleados. La información sobre las medidas de seguridad debe ser siempre parte integrante del aleccionamiento que reciban los nuevos empleados del laboratorio.

Los directores de laboratorios deben desempeñar el papel fundamental en la formación de sus subordinados inmediatos acerca de las prácticas correctas de laboratorio. El inspector encargado de la seguridad puede colaborar en esa formación y contribuir a la producción de material docente y de publicaciones.

La formación del personal debe comprender siempre la enseñanza de métodos seguros para hacer frente a los siguientes procedimientos peligrosos que afectan de ordinario a todo el personal de laboratorio:

- procedimientos que entrañan riesgos de inhalación (v.g., formación de aerosoles): siembra de placas de agar, pipeteo, centrifugación, esterilización a la llama de asas de platino, apertura de recipientes de cultivo;
- procedimientos que entrañan riesgos de ingestión: manipulación de muestras, frotis y cultivos;

- procedimientos que entrañan riesgos de inoculación cutánea: empleo de jeringas y agujas, manipulación incorrecta de animales con riesgo de arañazos y mordeduras;
- procedimientos que entrañan la eliminación de material infeccioso.

Manipulación, transporte y envío de muestras.

La manipulación, el transporte y el envío de muestras y agentes infecciosos mal embalados entrañan un riesgo de infección para todas las personas directamente relacionadas o en contacto con cualquier parte del proceso. La manipulación incorrecta dentro del laboratorio no sólo pone en peligro al personal inmediato sino también a los empleados administrativos o de secretaría y demás personal auxiliar. El transporte de material infeccioso entre laboratorios e instituciones extiende el ámbito del riesgo al público y al personal de las líneas aéreas y de la administración postal.

Medidas Precautorias Básicas en el Trabajo Rutinario.

A continuación listamos las medidas básicas y procedimientos imprescindibles para reducir riesgos de infección en el laboratorio (7,43):

1. Higiene en el laboratorio:
 - A. No debe permitirse comer, beber o fumar.
 - B. Las manos deben ser lavadas antes de dejar el laboratorio.
 - C. Hay que quitarse las chaquetas de laboratorio antes de abandonar el área se éste.
 - D. No debe guardarse comida en los refrigerados que contengan muestras o productos séricos.

2. Procedimientos de cultivo rutinarios:
 - A. El pipeteado por boca -esto incluye todas las soluciones -debe estar prohibido.
 - B. Mientras se pipetea debe evitarse la producción de burbujas.
 - C. Deben emplearse un asa de inoculación fría.
 - D. Deben usarse quemadores cilíndricos cuando se cultivan muestras de tuberculosis.
 - E. Las placas de Petri deben ser inoculadas sin golpear sus paredes.
 - F. Antes de flamear las asas en exceso de

material, deben ser prelimpiadas en un recipiente de alcohol y arena.

G. Cuando se sacan los tapones de goma de los vacutainers, las partes superiores deben ser cubiertas con un paño humedecido con alcohol.

3. Procedimientos peligrosos que deben ser efectuados en un gabinete de seguridad biológica:

A. Abertura de cultivos liofilizados (recientemente ha sido comunicado un procedimiento seguro y simple que reduce considerablemente el riesgo de dispersión) (8).

B. Homogenizar con un mortero o un mezclador a alta velocidad.

C. Decantar sobrenadantes.

4. Centrifugación: Manipular la centrífuga en una habitación bien ventilada que pueda ser cerrada en caso de accidentes.

El cuidadoso equilibrado es de importancia crítica. Se recomienda tubos fuertes de plástico cerrados a rosca.

5. Jeringas y agujas:

- A. Pueden usarse únicamente las jeringas cerradas con aguja.
- B. Debe colocarse una torunda con alcohol alrededor del tapón y de la aguja cuando se saca la aguja del vial con tapón de goma.
- C. El exceso de aire y las burbujas deben ser eliminados en una torunda de algodón.
- D. Los animales deben ser frotados con un antiséptico antes y después de la inoculación.
- E. Las agujas deben ser inmediatamente colocadas en un recipiente de metal o de vidrio de boca estrecha para su eliminación.

6. Descarte de los materiales contaminados:

- A. Todas las pipetas y portaobjetos contaminados deben ser colocados en un recipiente de desinfectante hasta que sean procesados en autoclave.
- B. Todas las muestras -incluso la orina y aquellas para inmunoserología- deben ser tratadas en autoclave antes de ser despachadas.
- C. Todos los materiales contaminados son tratados en autoclave (las bolsas de plástico resistentes al calor eliminan el revoltillo de los artículos de laboratorio de plástico

fundidos).

- D. Las heces deben ser recogidas en un recipiente distinto cubierto, e incineradas.

7. Derrames y accidentes:

- A. Debe tenerse a mano un frasco de loción desinfectante para llevar a cabo la descontaminación de urgencia en caso de derramamiento. Los fenólicos son muy útiles en los laboratorios clínicos que no cultivan virus, mientras que los hipocloritos son recomendados para descartar recipientes en los que se espera la contaminación por virus. (Han sido citadas algunas referencias recientes sobre desinfectantes) (9,64).
- B. Los accidentes que implican el potencial de generación de aerosoles, tales como la rotura en una centrífuga, deben recibir especial trato. La habitación debe ser evacuada y cerrada al menos una hora hasta que se haya producido ocho a diez cambios de aire y las gotitas de mayor tamaño se hayan sedimentado. La descontaminación debe ser efectuado por personal veterano, y deben protegerse con mascarilla y guantes.

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

potenciales altos de transmisión por inoculación y relaciones sexuales promiscuas. Para los trabajadores de laboratorios las precauciones que deberán tenerse para ambos serán las mismas.

Precauciones que deben tenerse en el Laboratorio contra los Virus del SIDA y la Hepatitis B.

1. El personal que trabaja con sangre o suero debe llevar batas especialmente coloreadas que no puede llevar fuera del área del laboratorio.
2. La contaminación de las manos con sangre debe ser evitada, como también debe serlo el pipeteado con la boca. Deben llevarse puestos guantes de plástico.
3. Los tapones de goma deben ser sacados mediante suave desenroscado para evitar la producción de aerosoles.
4. Todos los sueros deben ser transferidos mediante succión con pera de goma.
5. Todos los derrames deben ser inmediatamente limpiados con una solución al 1 por ciento de hipoclorito (solución 1:5 de Clorox).
6. Todas las muestras de sangre, coágulos y sueros desechados, y los objetos de cristal u otros equipo

empleado en las técnicas de laboratorio deben ser sometidas a autoclave. Siempre que sea posible se emplearán pipetas o tubos de vidrio o de plástico desechables. Estos pueden ser más bien incinerados que sometidos a autoclave.

7. Deben exigirse estrictas regulaciones para asegurar el lavado de las manos y el cambio de la ropa exterior antes de dejar el área del laboratorio. Comer, beber o fumar en el laboratorio debe estar totalmente prohibido.

8. Documentación de los accidentes:

A. Cualquier empleado que sufra un corte o una herida por punción con aguja o que trague sangre o cualquier producto hematológico debe comunicarlo de inmediato al supervisor.

B. Debe extraerse una muestra de sangre para análisis del antígeno del SIDA y de la hepatitis B para la profilaxis postexposición de los individuos que han sufrido una exposición accidental con aguja, o en las mucosas, a sangre que se sabe contiene HBsAg. Si este producto no resulta fácil de obtener, debe consultarse a las autoridades de salud pública para la actual recomendación acerca de la profilaxis inmunoglobulínica estándar.

Precauciones durante las Autopsias.

1. Apenas muere un paciente con esta enfermedad debe colocarse un rótulo visible que diga *precauciones con sangre y líquidos corporales*. Esta identificación debe permanecer con el cuerpo del paciente se haga o no autopsia.
2. Todo personal que participa en la autopsia deberá usar doble guantes, protector ocular, máscara, gorro, bata, un delantal a prueba de agua y un protector de zapatos.
3. Luego de la autopsia se debe descontaminar con hipoclorito de sodio lo siguiente:
 - a. La mesa de la autopsia.
 - b. Todo instrumento contaminado por una hora antes de lavar y esterilizar.
 - c. Cualquier otro artículo contaminado que no se pueda descartar o esterilizar.
4. Todo objeto tomado debe ser fijado en formalina al 10% antes de cortar para histología.

Enfermedades y Accidentes de Laboratorio.

El laboratorio es área de riesgo para la ocurrencia de accidentes y enfermedades laborales. En la Figura 5-1 describimos la interacción de los elementos de la tríada epidemiológica que potencian el accidentes y la enfermedad en los laboratorios y su historia natural (ver Figura 5-2).

Una vez definido el riesgo orientaremos este tema a los aspectos fundamentales de su prevención.

Deben llevarse registros médicos de enfermedades infecciosas -incluida la hepatitis- para todo el personal. Es un prudente precaución guardar anualmente una muestra de suero de cada trabajador del laboratorio. En caso de subsiguiente enfermedad, es posible detectar rápidamente un título creciente, que facilitará el diagnóstico y reconocimiento del foco de la infección

Es responsabilidad institucional proporcionar suficientes fondos y disponer de un personal supervisor competente con el fin de asegurar la adecuada actuación de los laboratorios de microbiología clínica. Los supervisores del laboratorio deben mantener un elevado índice de suspicacia de posibles infecciones relacionadas con su trabajo cuando los empleados enferman y, cuando esté indicado, asegurar que se toman los pasos apropiados para

Figura No 5-1

TRIADA EPIDEMIOLOGICA DE ENFERMEDAD
Y EL ACCIDENTE DE LABORATORIO



Agente (tipos)

Físicos
Falta de iluminación y ventilación
Ruidos
Temperaturas extremas
Espacio físico reducido
Disposición espacio vs movimiento
Moviliario sillas - mesas
Equipo e Instrumental

BIOLÓGICOS
Microorganismos
Parásitos
 endo
 ecto
Fatiga
SI

Químicos
Gases
Vapores
Aerosoles
 orgánicos
 inorgánicos
Humos

Huesped (tipos)

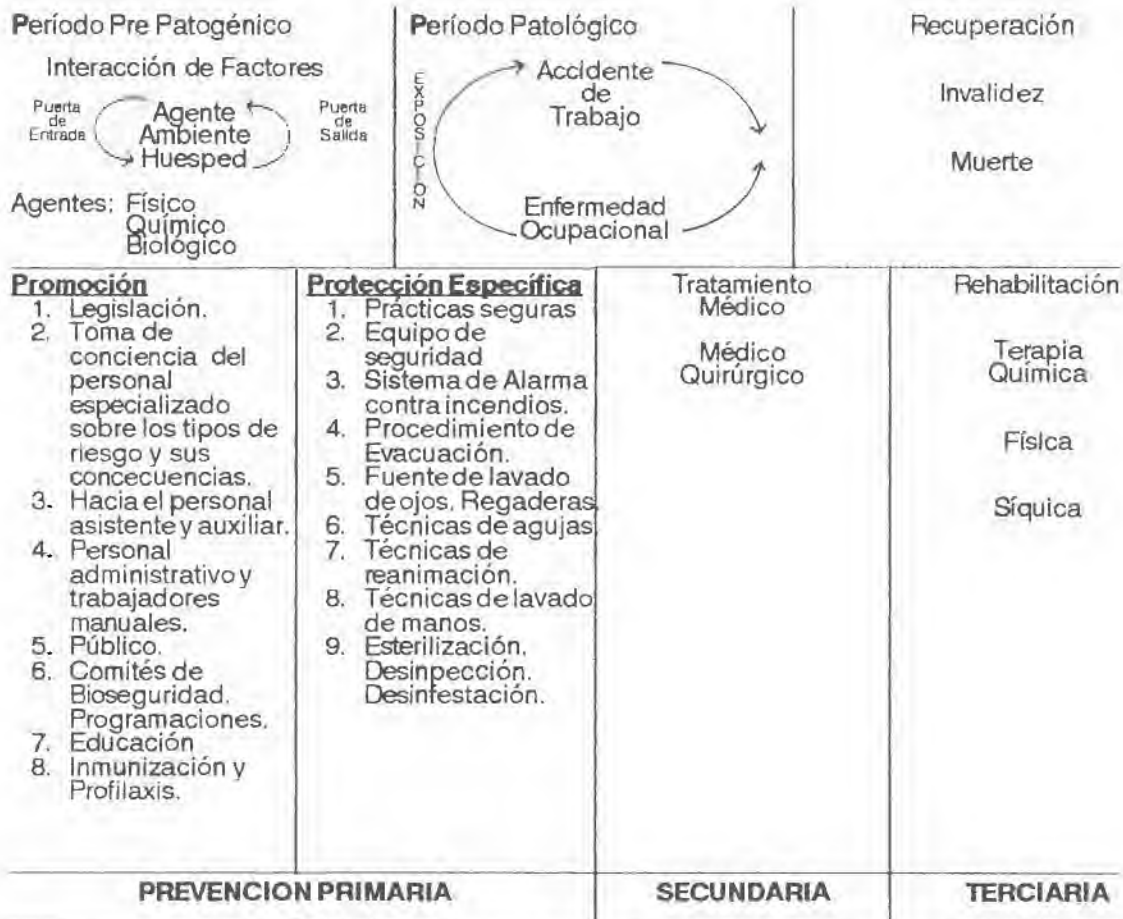
1. Personal profesional y técnico
2. Personal no técnico
 Mensajero
 Trabajadores manuales
 Aseadores
3. Enfermeras
 Médicos
 Auxiliares
4. Pacientes

Ambiente

Educación sanitaria y técnica
Construcción física
Edad
Experiencia
Sexo
Salud
Condiciones de Trabajo
Aireación
Temperatura
Instalaciones (seguras)
Comodidad
Iluminación
Acústica
Equipo e Instrumental

Figura Nº 5-2

Historia Natural del Accidente y Enfermedad de Laboratorio



NIVELES DE APLICACION DE LAS MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD PREVENCION

valorar esta posibilidad. Las infecciones que guardan relación con el trabajo no deben producir ninguna penalización financiera para el empleado.

Debe haber una norma de comunicación de todos los accidentes a la clínica de asistencia de los empleados, independientemente de lo pequeño que puedan haber sido aquéllos. Esto resulta beneficioso debido a que:

1. Permite la apropiada profilaxis,
2. Una revisión de las comunicaciones puede conducir al reconocimiento de los riesgos especiales y a la introducción de técnicas y de equipo más seguros, y
3. Las comunicaciones proporcionan los datos para una exacta valoración de los riesgos de diversos patógenos y de las tasas de morbilidad.

Servicio de Limpieza del Laboratorio.

Conviene que la limpieza del laboratorio esté a cargo de personal fijo, subordinado al director del laboratorio, en vez de personal contratado o dependiente de otras autoridades. De este modo se fomenta una buena relación de

trabajo y una colaboración segura entre el personal técnico y el de limpieza. Al mismo tiempo, se tiene la garantía de que el personal de limpieza no cambiará sin previo aviso.

Es preferible que el propio personal de laboratorio se encargue de la limpieza. Si eso no es posible, el equipo de limpieza sólo entrará en funciones previa autorización y bajo la supervisión del inspector de seguridad y del director del laboratorio.

Para evitar las infecciones de laboratorio, el personal de limpieza deberá aplicar las siguientes reglas:

1. Utilizar siempre la ropa de protección facilitada, siguiendo las instrucciones del director del laboratorio.
2. No llevar ropa de protección en el área de comida o en la sala de reposo del personal. Despojar de esa ropa siempre que se salga del laboratorio para ir a otra parte del edificio.
3. Lavarse las manos con frecuencia y siempre que se salga del laboratorio o se vaya a la sala de reposo del personal para beber, comer o fumar.

Recubrir las pequeñas heridas cutáneas con apósitos impermeables.

4. No comer, beber, fumar o maquillarse en ningún laboratorio. Utilizar a este efecto la sala de reposo del personal.
5. No limpiar ni quitar el polvo de las mesas de trabajo sin autorización del personal del laboratorio.
6. En caso de cualquier tipo de accidente o de rotura o vuelco de cualquier frasco, recipiente, tubo u otro material, avisar inmediatamente al inspector de seguridad, al jefe del equipo de limpieza o a algún miembro del personal del laboratorio.
7. No tratar de reparar las consecuencias de un accidente sin autorización de un miembro calificado del personal del laboratorio. No recoger los vidrios rotos con los dedos. Utilizar un recogedor y una escoba. Atenerse a las instrucciones de los miembros calificados del personal.

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

número de estas sustancias químicas incompatibles.

Acético (ácido) - con ácido crómico, ácido nítrico, compuestos hidroxilados, etilenglicol, ácido perclórico, peróxidos y permanganatos.

Acetileno - con cobre (tuberías), flúor, bromo, cloro, yodo, plata, mercurio y sus compuestos.

Acetona - con mezclas de ácidos sulfúrico y nítrico concentrados.

Amoníaco anhidro - con mercurio, halógenos, hipoclorito cálcico, ácido fluorhídrico.

Amónico (nitrato) - con ácidos, polvos metálicos, líquidos inflamables, cloratos, nitratos, azufre y productos orgánicos o combustibles finamente divididos.

Anilina - con ácido nítrico, agua oxigenada.

Bromo - con amoníaco, acetileno, butadieno, butano, hidrógeno, carburo sódico, trementina y metales finamente divididos.

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Hidrocarburos (en general) - con flúor, cloro, formina, ácido crómico, peróxido sódico.

Hidrógeno (peróxido de) - con cobre, cromo, hierro, casi todos los metales o sus sales respectivas, líquidos inflamables y otros materiales combustibles, anilina y nitrometano.

Hidrógeno (sulfuro de) - con ácido nítrico humeante y gases oxidantes.

Líquidos inflamables - con nitrato amónico, ácido crómico, agua oxigenada, ácido nítrico, peróxido sódico, halógenos.

Mercurio - con acetileno, ácido fulmínico, hidrógeno.

Metales alcalinos, como el calcio, el potasio y el sodio con agua, dióxido de carbono, tetracloruro de carbono y otros hidrocarburos clorados.

Nítrico (ácido) - con ácidos acético, crómico y cianhídrico, anilinas, carbón, sulfuro de hidrógeno, líquidos o gases, y sustancias que pueden nitrarse

fácilmente.

Oxálico (ácido) - con plata y mercurio.

Oxígeno - con aceites, grasa, hidrógeno, líquidos, sólidos y gases inflamables.

Perclórico (ácido) - anhídrico acético, bismuto y sus aleaciones, alcohol, papel, madera y otras materias orgánicas.

Plata - con acetileno, ácido oxálico, ácido tartárico, compuestos de amonio.

Potásico (permanganato) - con glicerina, etilenglicol, benzaldehído, ácido sulfúrico.

Sodio - con tetracloruro de carbono, dióxido de carbono.

Sodio (ácida de) - este producto, utilizado de ordinario como agente conservador en los laboratorios clínicos, forma compuestos explosivos inestables cuando entra en contacto con plomo, cobre y otros metales. Si se evacua por el vertedero, el sifón puede explotar en

caso de intervención de un fontanero.

Sodio (peróxido de) - con todas las sustancias oxidables, por ejemplo, metanol, ácido acético glacial, anhídrico acético, benzaldehído, disulfuro de carbono, glicerina, etilenglicol, acetato de etilo, furfural.

Sulfúrico (ácido) - con cloratos, percloratos, permanganatos y agua.

Yodo - con acetileno, amoníaco.

Capítulo VI

EL DIAGNÓSTICO Y VIGILANCIA DE LAS
ENFERMEDADES LLEVADOS A LA PRÁCTICA EN LOS
LABORATORIOS

Todo lo expuesto en los capítulos precedentes nos conduce a identificar al laboratorio como un generador potencial de actividades de Vigilancia Epidemiológica.

Hemos llegado a la definición de un laboratorio como un ente dinámico más allá de la simple ejecución de exámenes.

Este capítulo tiene por objeto el desarrollo de algunos modelos de investigación y vigilancia en los laboratorios de Panamá. Incluye ejemplos de vigilancia de enfermedades transmisibles (gonorrea y sífilis), en el área de las infecciones nosocomiales (estudios sobre sensibilidad y resistencia) y procesos crónicos o no infecciosos.

Mediante este estudio ejemplificamos también el uso de paquetes estadísticos de computadora diseñados para procesar información de salud y de contenido social.

Metodología.

A. Tipo de Investigación:

Nuestro estudio está constituido por una investigación bibliográfica con aportes personales (desarrollados en los capítulos precedentes) que se analizan y proponen los elementos constitutivos de la Vigilancia Epidemiológica en los laboratorios, seguidos de una propuesta que sintetiza dichos elementos en actividades que engranan en el funcionamiento ordinario de los laboratorios. Finalmente, pasamos al estudio de muestras en las que se analiza el diagnóstico de laboratorio de sífilis y gonorrea, la respuesta a 12 antibióticos diferentes de dos especies de *Staphilococcus* (*aureus*, *epidermidis*) y el establecimiento de los valores Hematológicos de Referencia.

B. Diseño de Investigación.

Esta ha sido una investigación documental, en su fase inicial seguida de estudios descriptivos de las muestras perviamente mencionadas. Por escogerse un momento (determinado en el tiempo) para cada estudio, éstos deben clasificarse como estudios de prevalencia.

C. Variables.

La parte descriptiva de este trabajo consta de 4 estudios con las siguientes variables:

1. Diagnóstico de sífilis por laboratorio, Policlínica Manuel M. Valdés:
 - a. Mes: en que se efectúa el análisis.
 - b. Resultado: negativo, reactivo, no reactivo.
 - c. Título: resultados con diluciones menores a 1/16 y mayores o iguales a 1/16.
 - ch. Edad: se separa la muestra de todos los exámenes efectuados en 2 grupos de edades (menores o iguales a 14 años) y (mayores de 14 años)

2. Diagnóstico de gonorrea por laboratorio, Policlínica Manuel M. Valdés:
 - a. Mes: en que se efectúa el análisis.
 - b. Resultado: positivo o negativo por la presencia de diplococos gram negativos intra y extracelulares.
 - c. Sexo.
 - d. Edad: menores de 15 años, iguales o mayores a 15 años.

3. Respuesta a los antibióticos del *S. aureus* y *S. epidermidis*.
 - a. Respuesta a los antibióticos: sensible, resistible
 - b. 12 antibióticos descritos más adelante.

4. Establecimientos de Valores Hematológicos de Referencia.
 - a. Edad: todos los grupos etarios ya que se trata de una policlínica de atención general y especializada.
 - b. Sexo.
 - c. Hemoglobina: en gramos por decilitros.
 - d. Hematrocito: en volúmen de células empacadas por ciento.
 - e. Glóbulos Blancos: en número de leucocito por mm cúbico de sangre.

D. Controles.

Los controles aplicables a este estudio presentan las estructuras siguientes:

- 1-2. Diagnóstico de sífilis y gonorrea por labora-

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Cuadro Nº 6-1

Respuesta a los Antibióticos
Distribución por tipo de muestra
Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Tipo de Muestra	Frecuencia	%	% Válido
pus en la piel	206	83.1	83.1
heces	4	1.6	1.6
orina	9	3.6	3.6
sangre	29	11.7	11.7
TOTAL	248	100.0	100.0

Pus en la piel	-----	206
heces	-- 4	
orina	-- 9	
sangre	----- 29	

Casos válidos = 248

Casos perdidos = 0

4. Establecimiento de Valores Hematológicos de Referencia.

En este caso, nuestra principal restricción es que la selección de los sujetos (muestras) de este estudio se circunscribe a los pacientes que acuden por hemograma al laboratorio de la Poli-clínica Manuel M. Valdés. La composición de la muestra se aprecia en el Cuadro 6-2 y Figura 6-1.

E. Instrumentos y Técnicas de Medición.

Fue necesario aplicar 4 instrumentos de medición (Formulario de Registros) debido a que nuestra muestra es mixta por responder a distintos estudios.

1. Diagnóstico de Sífilis por Laboratorio.

Para este estudio se emplean los registros diarios de la Sección de Serología que recogen la información bajo el la siguiente forma:

C.S.S.
PMMV (Lab.)
Pruebas Serológicas

Prueba	Nº de Seguro S.	Sexo	Edad	Médico	Resultado	Fecha
--------	-----------------	------	------	--------	-----------	-------

Cuadro Nº 6-2

Valores Hematológicos de Referencia
Policlínica Manuel M. Valdés, 1989

Muestra Poblacional

Edad Total

Media 30.214 DE 21.791 Varianza 474.840
Mínimo .100 Máximo 87.000
Casos válidos 295 Casos perdidos 5

Edad Masculino

Media 24.382 DE 22.805 Varianza 520.076
Mínimo .400 Máximo 87.000
Casos válidos 87 Casos perdidos 3

Edad Femenino

Media 32.310 DE 20.857 Varianza 435.027
Mínima .100 Máxima 85
Casos válidos 200 Casos perdidos 2

Edad Masculino > 15 años

Media 45.692 Varianza 312.061
Mínima 17.000 Máxima 87.000
Casos válidos 39 Casos perdidos 0

Edad Masculino ≤ 15

Media 7.067 DE 4.037 Varianza 16.293
Mínima .400 Máxima 14.000
Casos válidos 48 Casos perdidos 0

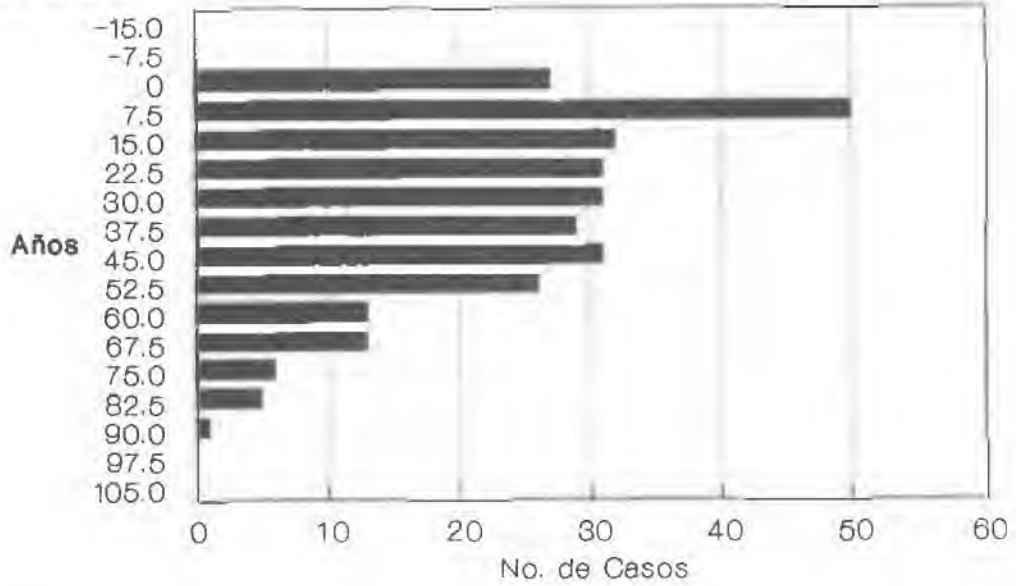
Edad Femenino ≤ 15

Media 6.130 DE 4.415 Varianza 19.491
Mínima .100 Máxima 15.000
Casos válidos 47 Casos perdidos 0

Figura Nº 6-1

**Distribución de Frecuencias por Grupos de Edades
Policlínica Manuel M. Valdés, 1989***

Punto Medio



* Muestra sobre la que se calculan los valores de referencia.

Medio 30.214	DE 21.791	Varianza 478.840
Mínima 0.1	Máxima 87.000	
Casos Válidos 295	Casos Perdidos 5	

2. Diagnóstico de Gonorrea por Laboratorio.

Para este caso empleamos los Registros Diarios de la Sección de Bacteriología que recogen la información en forma similar al caso del estudio de sífilis.

3. Respuesta a los Antibióticos de S. aureus y el S. epidermidis.

El instrumento de medición en este estudio son los registros por computadora de los que extraimos los datos siguientes:

Nº de identificación, fecha, tipo de muestras, organismo aislado y respuesta a cada uno de los 12 antibióticos.

4. Establecimiento de los Valores Hematológicos de Referencia.

El instrumento de medición de este estudio lo constituyen el libro de registro diario de la sección de hematología, con el formato siguiente (de nuestro diseño):

Caja de Seguro Social
Pol. Lic. Manuel M^a Valdés (Laboratorio)
Exámenes Bacteriológicos Directos

Nombre	No de Seguro S.	Sexo	Edad	Fecha	Teléfono	Médico	Muestra	Tinción	Resultado	Observaciones
--------	-----------------	------	------	-------	----------	--------	---------	---------	-----------	---------------

F. Población y Muestra.

Dada la naturaleza de nuestro estudio dividiremos la muestra en dos categorías de acuerdo con el lugar de procedencia.

Las muestras procedentes de los laboratorios de la Policlínica Manuel María Valdés las seleccionamos de los exámenes efectuados a los pacientes de todas las edades y de ambos sexos. La muestra procedente del Laboratorio de Microbiología del Laboratorio del Hospital Erasme se selecciona de todas las muestras positivas por crecimiento de *S. aureus* y/o *S. epidermidis* procedentes de los pacientes atendidos en dicho centro hospitalario.

La constitución de las muestras es la siguiente:

1. Diagnóstico de sífilis por el laboratorio en la Policlínica Manuel M. Valdés.

Para este estudio descriptivo tomamos el total de VDRL (pruebas de reagina rápida para el diagnóstico de sífilis) efectuados en un período de 7 meses (junio-diciembre). Los datos fueron colectados de los registros diarios de laboratorio. La población de estudio la constituyen todos los pacientes que se efectuaron la prueba de VDRL durante el período mencionado. Para tal efecto es de utilidad el formulario de recolección del dato diseñado para tal fin (ver Formulario). Los cálculos se realizan con una calculadora de bolsillo tipo científica.

**Muestra de Pacientes Seleccionados
para el Diagnóstico de Sífilis por el Laboratorio
(N=255)**

Edad	Femenino Nº %	Masculino Nº %	Total (%)
≤ 14 años	102 (68.46)	88 (83.02)	190 (74.51)
> 14 años	47 (31.54)	18 (16.98)	65 (25.49)
TOTAL (%)	149 (58.43)	106 (41.57)	255 (100)

2. Diagnóstico de gonorrea por el laboratorio, por grupo de edades, Policlínica Manuel María Valdés.

En este estudio se hace control y evolución mensual por el período junio-diciembre de 1988 de los casos positivos por 2 grupos etarios (mayores de 14 años y menores de 14 años). Los datos fueron colectados de los registros diarios diseñados para tal fin (ver Formulario). Este es un diseño descriptivo para el monitoreo de gonorrea.

3. Muestra seleccionada para la respuesta a los antibióticos del *S. aureus* y *S. epidermidis*.

Esta actividad de Vigilancia Epidemiológica se efectúa exclusivamente en los laboratorios con el objeto de tener informado al cuerpo médico de los cambios ocurridos en las respuestas de los gérmenes a la antibióticoterapia y la aparición de cepas resistentes.

En este caso nos propusimos estudiar la respuesta del *Staphilococcus aureus* y el *S. epidermidis*.

La población muestral fue definida como los aislamientos positivos por *S. aureus* y *S. epidermidis*. 125 sensibilidades efectuadas de cada uno de los organismos estudiados, presente en muestras de pacientes del Hospital Erasme de la Universidad Libre de Bruselas durante el año 1989. Los aislamientos procedieron de muestras biológicas diversas de acuerdo a la demanda. Prueba: fueron analizadas mediante el método estandarizado de Kirby-Bauer. La muestra fue recogida directamente del fichero de la computadora personal del laboratorio de microbiología. En cuanto los antibióticos fueron probados 12 tipos de antibióticos. Penicilina, eritromicina, doxacyclina, gentamicina, tobramicina, amikacina, cotrimexazole, ciprofloxacina, oxaciclina, clindamicina, minociclina y rifampicina.

Un 83.1% resultó provenir de muestras purulentas de piel, 1.6% de heces, 3.6% de orina y 11.7% de sangre para una muestra total de 248 cultivos válidos.

Análisis Estadístico: la muestra fue sometida a análisis estadísticos computarizados mediante

el paquete estadístico para computadores personales compatible con IBM, SPSS-PC.

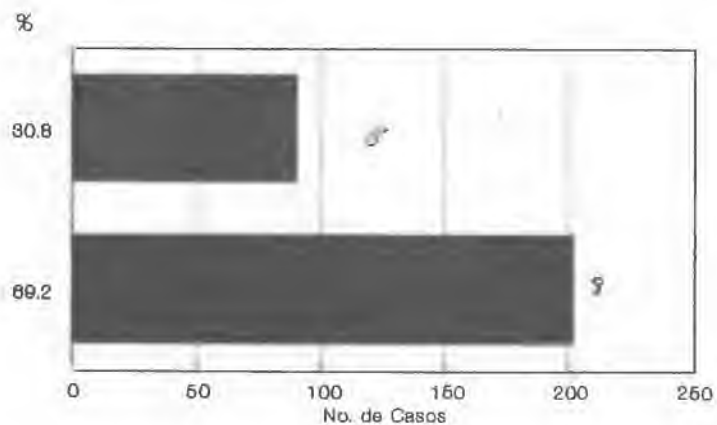
4. Establecimientos de Valores Hematológicos de Referencia en la Policlínica Manuel María Valdés (ver Figura 6-2).

Como expresamos en los capítulos precedentes, el establecimiento de valores de referencia constituye una meta de certeza y control de calidad que todo laboratorio debe alcanzar.

Figura Nº 6-2

Muestra de Pacientes Seleccionados para la
Estimación de Valores Hematológicos de Referencia
por Sexo

Policlínica Manuel M. Valdés, 1989



Sexo	Frecuencia	%	% válido
Masculino	90	30.0	30.8
Femenino	202	67.3	69.2
Casos Perdidos	8	27.0	-

Casos Válidos 292

Porque todos los grupos poblacionales tienen tanto semejanzas, como diferencias, sustentamos que cada área debe conocer los suyos para una mejor estilización de los resultados de los exámenes.

Muestra: seleccionamos unas muestras de 300 pacientes recibidos en la Policlínica Manuel María Valdés de la Caja de Seguro Social, constituida por la muestra total diaria de 3 días consecutivos.

Método: la metodología empleada para estos análisis fue una versión de los métodos automatizados estandarizados para el laboratorio, Colorometría de cianometahemoglobina para la HB, glóbulos blancos y Hto contados, medidos y calculados todo un equipo C-BC5 de la Coulter. El programa de control de calidad en hematología estaba indicando valores dentro de control al momento del muestreo.

Muestreo Estadístico: los datos obtenidos fueron procesados y analizados mediante programas que diseñamos en el paquete estadístico SPSS-PC.

Resultados:

1. Diagnóstico de Sífilis por el Laboratorio en la Policlínica Manuel María Valdés.

Los resultados de esta evaluación (Junio-Dic) puede ser observada en el Cuadro 6-3, la positividad promedio por mes a la prueba de reagina rápida es de 6.32% correspondiendo casi en su totalidad a mayores de 14 años (6.3%).

A los títulos mayores de 1/16 correspondieron solo el 1.11% de los exámenes realizados. Sólo un caso de menores de 14 años presentó títulos por VDRL superior a 1/16.

2. Diagnóstico de Gonorrea por el Laboratorio (Cuadro 6-4).

La frecuencia de observaciones de frotis por G.C. positivo en nuestra muestra es de 31.76%. De las solicitudes del sexo masculino 52.83% fueron positivo y del sexo femenino 18.70%.

En relación a los grupos de edades, tenemos que los menores de 14 años presentan un 33.85% de positividad en relación a los exámenes solicitados.

Cuadro No 6-3

Diagnóstico de Laboratorio por Sífilis* por Grupos
de Edades, Policlínica Manuel M. Valdés, Panamá
Junio a Diciembre de 1988.

Mes	Total VDRL	VDRL Reactivos		Edades (No y %)			
				>14 años		<14 años	
				Títulos	Títulos	Títulos	Títulos
NO	(%)	>1/16	<1/16	>1/16	<1/16		
Junio	1,073	73	(6.80)	-(0)	72(1.86)	-	1(.93)
Julio	1,315	55	(4.18)	1(0.76)	54(41.06)	-	-
Agosto	1,093	74	(6.77)	4(3.66)	70(64.04)	-	-
Septiembre	1,021	75	(7.35)	1(.98)	74(72.48)	-	-
Octubre	863	69	(8.00)	1(1.16)	68(78.80)	-	-
Noviembre	682	39	(5.72)	-	39(57.18)	-	-
Diciembre (Hasta 1-13-88)	241	13	(5.40)	-	13(53.94)	-	-
Totales	6,288	398	(x=6.32)	7(1.11)	390(62.02)	-	1(.16)

* Prueba de VDRL.

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Cuadro Nº 6-5

Respuesta a los Antibióticos de el *Staphilococcus aureus*
y *S. epidermidis*
Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Antibiótico	Respuesta (Nº,%)			
	Sensible	Resistente	Total(100%)	Indef.
Penicilina	33 (13.5)	212 (86.5)	245	3
Eritrocina	121 (49.0)	126 (51.0)	247	1
Doxacilina	233 (97.5)	6 (2.5)	239	9
Gentamicina	160 (68.7)	73 (31.3)	233	15
Tobramicina	162 (67.8)	77 (32.2)	239	9
Amikacina	229 (99.1)	2 (0.9)	231	17
Cotrimoxazola	217 (92.3)	18 (7.7)	235	13
Ciprofloxacina	208 (85.2)	36 (14.8)	244	4
Oxacilina	147 (59.8)	99 (40.2)	246	2
Clindamicina	164 (66.1)	84 (33.9)	248	-
Minocyclina	232 (97.9)	5 (2.1)	237	11
Rifampicina	255 (94.5)	13 (5.5)	238	10

Cuadro Nº 6-5

Respuesta a los Antibióticos de el *Staphilococcus aureus*
y *S. epidermidis*
Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Antibiótico	Respuesta (Nº,%)			
	Sensible	Resistente	Total(100%)	Indef.
Penicilina	33 (13.5)	212 (86.5)	245	3
Eritrocina	121 (49.0)	126 (51.0)	247	1
Doxacilina	233 (97.5)	6 (2.5)	239	9
Gentamicina	160 (68.7)	73 (31.3)	233	15
Tobramicina	162 (67.8)	77 (32.2)	239	9
Amikacina	229 (99.1)	2 (0.9)	231	17
Cotrimoxazola	217 (92.3)	18 (7.7)	235	13
Ciprofloxacina	208 (85.2)	36 (14.8)	244	4
Oxacilina	147 (59.8)	99 (40.2)	246	2
Clindamicina	164 (66.1)	84 (33.9)	248	-
Minocyclina	232 (97.9)	5 (2.1)	237	11
Rifampicina	255 (94.5)	13 (5.5)	238	10

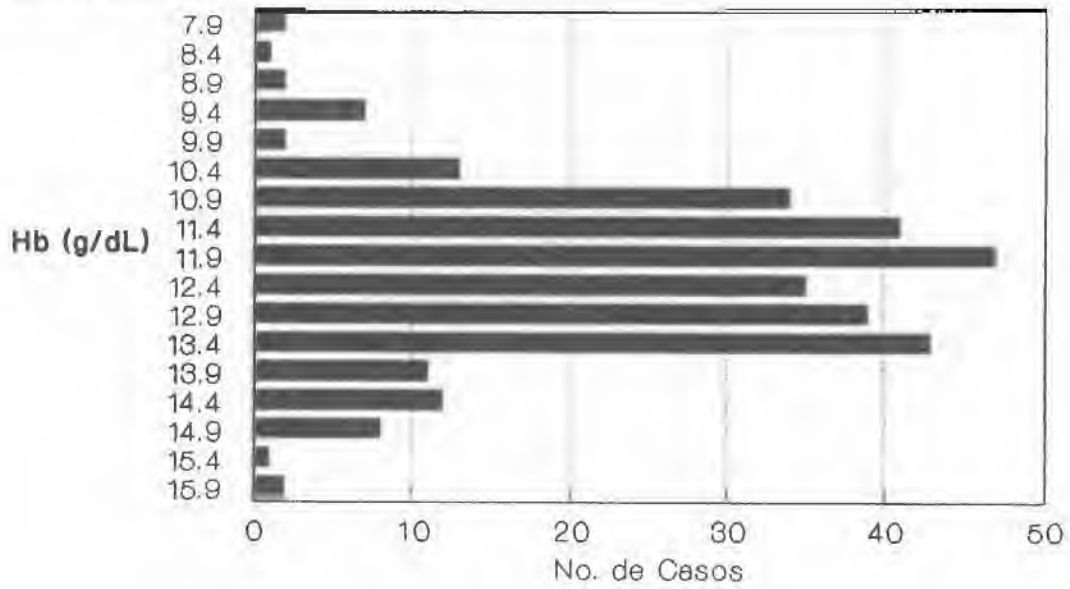
4. Establecimiento de los Valores Hematológicos de Referencia en la Policlínica Manuel M. Valdés.

El cuadro 6-6 resume los valores de referencia estimados para la población de pacientes asegurados que acuden a atenderse. Se describe, en las Figuras correspondientes los histogramas de la distribución por sexo y por edades, de la muestra. Igualmente se presentan los histogramas de la distribución de la Hb, por sexo y del Hto y los leucocitos (ver Figura 6-3 a 6-7).

Figura 6-3

**Frecuencia de Distribución de los Valores de Hemoglobina
Policlínica Manuel M. Valdés, 1989.**

Punto Medio



Media 12.109
Varianza 1.484
Mínimo 8.00
Casos Válidos: 202

DE 1.218
Máximo 15.100
Casos Perdidos: 0

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

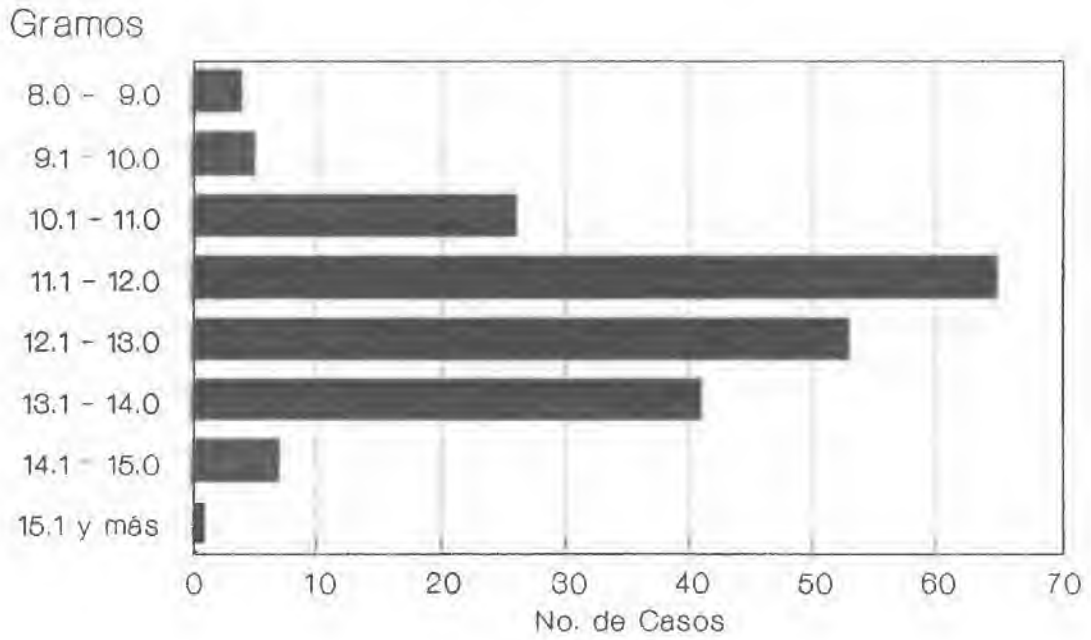
Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Figura 6-5

**Frecuencia de Distribución
de los Valores de Hemoglobina, Sexo Femenino
Policlínica Manuel M. Valdés, 1989.**

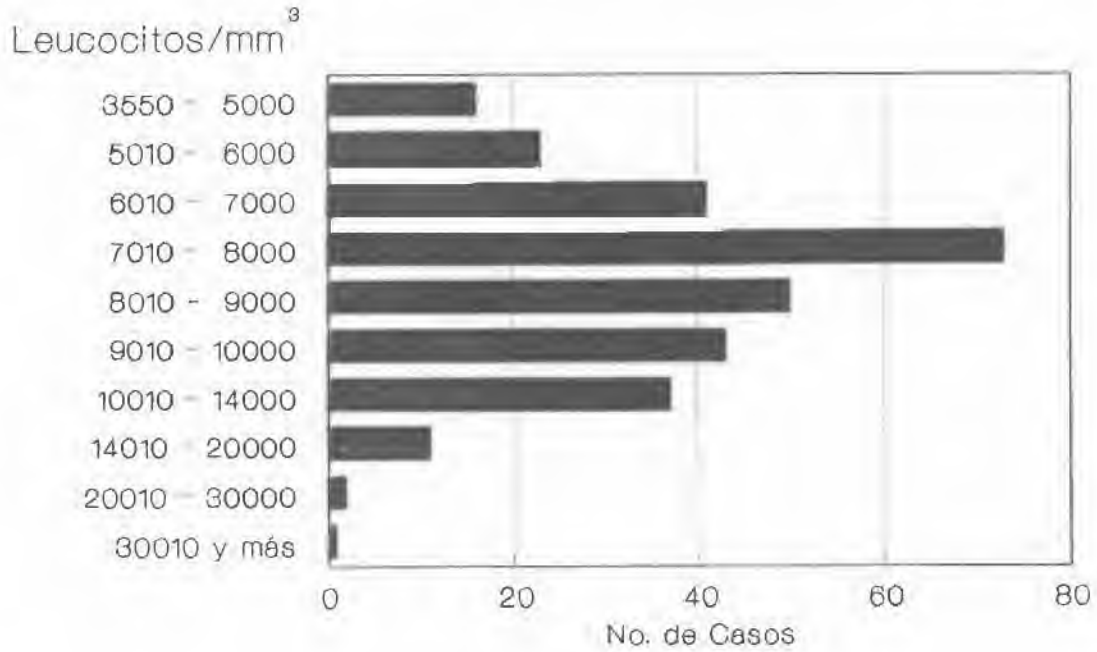


Media 12.213
Varianza 1.746
Mínima 8.000
Casos Válidos: 300

DS 1.321
Máximo 15.900
Casos Perdidos: 0

Figura 6-6

**Frecuencia de Distribución
de los Valores de Hematocrito.
Policlínica Manuel M. Valdés, 1989.**

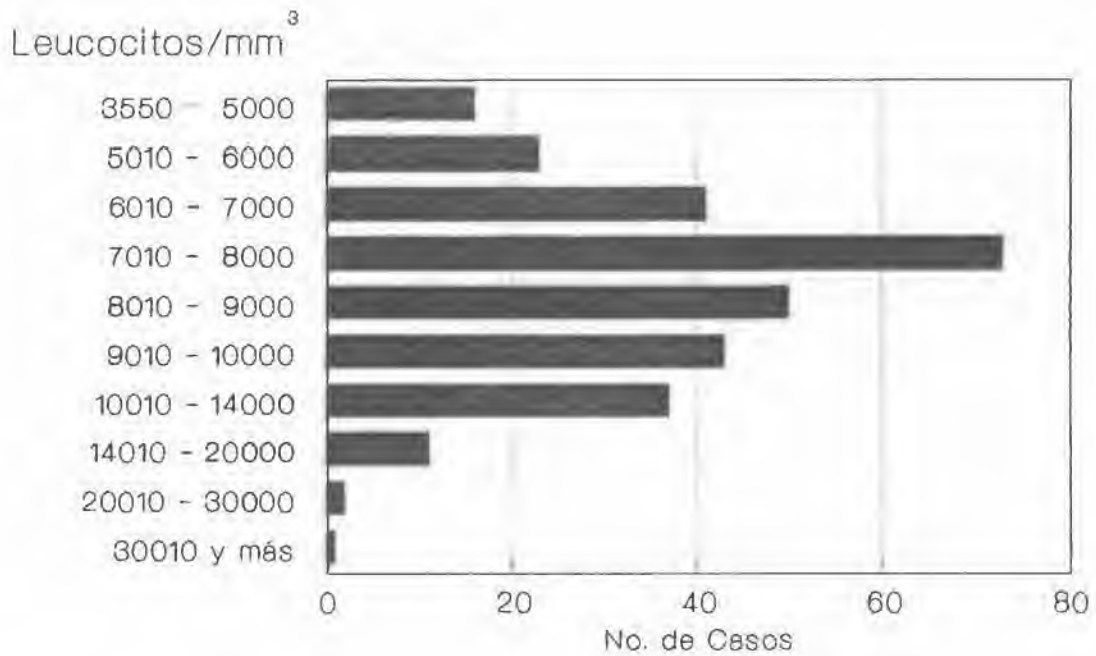


Media 37.414
Varianza 14.170
Mínimo 24.000
Casos Válidos: 273

DS 3.764
Máximo 49.000
Casos Perdidos: 27

Figura 6-7

**Frecuencia de Distribución de los Valores Leucocitarios
Policlínica Manuel M. Valdés, 1989.**



Media 8589.731
Varianza 14482487.1
Mínimo 3550.000
Casos Válidos: 297

DE 3805.586
Máximo 52500.000
Casos Perdidos: 3

Discusión:

Para su mejor comprensión dividiremos esta discusión en los cuatro estudios, sujetos de estas investigaciones:

1. Diagnóstico de Sífilis por el Laboratorio (ver Cuadro 6-3 en resultados).

Los criterios que siguen las normas para la prevención y control de enfermedades de transmisión sexual sugieren como títulos de VDRL para aceptar un diagnóstico serológico de sífilis, el de $1 \geq 16$. En nuestra muestras esta tasa es de 1.11% del total de las pruebas realizadas y de 0.0% en menores de 14 años, debido en parte al mayor riesgo del primer grupo etario sobre el segundo. Sin embargo si nos referimos a títulos menores de 1:16, estas tasas suben a 62.02% en mayores de 14 años y 0.16 en menores de 14 años. Estas últimas tasas comprometen el seguimiento de esos casos para detectar cambios de valor clínico (más de 2 títulos)

2. Diagnóstico de Gonorrea por el Laboratorio (ver Cuadro 6-4).

La prevalencia mayor de resultados de sí-

filis positivos por exámenes solicitados en los mayores de 14 años, probablemente refleja la mayor prevalencia del problema en este grupo etario en la comunidad.

La diferencia por sexo en los mayores de 14 años es probablemente más consecuencia de las limitaciones de la técnica de detección (tinción de Gram) que de la distribución por sexo de esta enfermedad. Vemos que el porcentaje va de 7.84% de positivos a la tinción en el sexo femenino a 57.96% en el masculino. Esta diferencia es estadísticamente significativa a $P < .001$ (Cuadro 6-10). La relación teórica esperada es de 1-1.

En los menores de 14 años el hallazgo de un 42.55% de positividad entre las placas solicitadas entre las niñas y jóvenes y 11.11% entre los varones. Esto nos alerta hacia un problema potencial de abuso sexual en menores.

Las pruebas estadísticas de χ^2 aplicadas son detalladas en cada uno de los cuadros correspondientes.

Cuadro No 6-4

Diagnóstico de Gonorrea por el Laboratorio, por Grupo de Edades.
 Policlínica Manuel M. Valdés
 Panamá, Junio - Diciembre de 1988.

Edad	< de 14 años			> de 14 años			Total		
	Femenino	Masculino	Total	Femenino	Masculino	Total	Femenino	Masculino	Total
	Positiva Total (%)	Positiva Total (%)	Positiva Total (%)	Positiva Total (%)	Positiva Total (%)	Positiva Total (%)	Positiva Total (%)	Positiva Total (%)	Positiva Total (%)
Mes									
Junio	3/3 (100)	0/0 (0)	3/3 (100)	2/16 (12.5)	11/16 (68.75)	13/32 (40.63)	5/19 (26.32)	14/16 (87.5)	16/35 (45.71)
Julio	4/5 (80)	0/3 (0)	4/8 (50)	3/17 (17.64)	5/20 (25)	8/37 (21.62)	7/22 (31.82)	5/23 (21.74)	12/45 (26.66)
Agosto	3/10 (30)	0/2 (0)	3/12 (25)	1/15 (6.66)	4/12 (33.33)	5/27 (18.52)	4/25 (16)	4/14 (28.57)	8/39 (20.51)
Septiembre	3/8 (37.5)	0/1 (0)	3/9 (33.33)	1/12 (8.33)	4/7 (57.14)	5/19 (26.32)	4/20 (20)	4/8 (50)	8/28 (28.57)
Octubre	4/10 (40)	2/3 (66.66)	6/13 (46.15)	0/20 (0)	5/8 (62.5)	5/28 (17.86)	4/30 (13.33)	7/11 (63.64)	11/41 (26.83)
Noviembre	3/10 (30)	0/6 (0)	3/16 (18.75)	0/18 (0)	15/17 (88.24)	15/35 (42.86)	3/28 (10.71)	5/23 (21.74)	18/51 (35.29)
Diciembre	0/1 (0)	0/3 (0)	0/4 (0)	1/4 (25)	7/8 (87.5)	8/12 (66.66)	1/5 (20)	7/11 (63.64)	8/16 (50)
TOTAL	20/47 (42.55)	2/18 (11.11)	22/65 (33.85)	8/102 (66.66)	51/88 (57.95)	59/190 (31.0)	28/149 (18.8)	56/106 (52.8)	81/255 (31.76)

Cuadro Nº 6-7

**Diagnóstico de Gonorrea por el Laboratorio
por Grupo de Edades
Policlínica Manuel M. Valdés, Panamá
Junio - Diciembre 1988.**

Edad	Positiva	Tinción de Gram (Nº %)	
		Negativa	Total
< 14	22 (33.85)	43 (66.15)	65 (25.49)
> 14	59 (31.08)	131 (68.95)	190 (74.51)
TOTAL	81 (31.77)	174 (68.24)	255 (100)

Chi² = 0.10 Significancia > 0.1

Cuadro Nº 6-8

**Diagnóstico de Gonorrea por el Laboratorio según sexo
Policlínica Manuel M. Valdés, Panamá
Junio - Dic. 1988.**

Sexo	Positiva	Tinción de Gram (Nº %)	
		Negativa	Total
Femenino	28 (18.79)	121 (81.21)	149 (51.43)
Masculino	56 (52.83)	50 (47.17)	106 (41.57)
TOTAL	84 (32.94)	171 (67.06)	255 (100)

Chi² = 32.48 Significancia < .001

Cuadro Nº 6-9

**Diagnóstico de Gonorrea por el Laboratorio
en Menores de 14 años según sexo
Policlínica Manuel M. Valdés, Panamá
Junio - Dic. 1988.**

Sexo-Edad	Tinción de Gram (Nº %)		Total
	Positiva	Negativa	
Fem. < de 14	20 (42.55)	27 (57.45)	47 (72.31)
Masc. < de 14	2 (11.11)	16 (88.89)	18 (27.69)
TOTAL < de 14	22 (33.85)	43 (66.15)	65 (100)

Chi² = 8.76 GL = 1 Significancia < 0.01

Cuadro 6-10

**Diagnóstico de Gonorrea por el Laboratorio
en Mayores de 14 años según sexo.
Policlínica Manuel M. Valdés, Panamá
Junio - Dic. 1988.**

Sexo-Edad	Tinción de Gram (Nº %)		Total
	Positiva	Negativa	
Fem. > de 14	8 (7.84)	94 (92.16)	102 (53.68)
Masc. > de 14	51 (57.96)	37 (42.05)	88 (46.32)
TOTAL > de 14	59 (31.05)	131 (68.95)	190 (100)

Chi² = 55.4 GL = 1 Significancia < .001

Cuadro Nº 6-11

Respuesta a los Antibióticos
 Tabulación Cruzada del tipo de Muestra por Tipo de
 Bacteria
 Hospital Erasme, Bruselas 1989

Muestra	Bacteria (Nº,%)		Total hilera
	S. aureus	S. epidermidis	
pus en la piel	106 (51.5)	100 (48.5)	206 (83.1)
heces	-	4 (100.0)	4 (1.6)
orina	3 (33.3)	6 (66.7)	9 (3.6)
sangre	15 (51.7)	14 (48.3)	29 (11.7)
TOTAL (columna)	124 (50.0)	124 (50.0)	248 (100.0)

Chi² = 5.20924 GL = 3
 Significancia = 0.1571

Estas pruebas nos indican que las diferencias entre los dos grupos de edades (<14 y >14 años) no son significativas estadísticamente ($p>0.1$) (Cuadro 6-7). Las diferencias por sexo tienen una prueba de χ^2 de 32.48 (con una $p<.001$), indicando diferencias estadísticamente significativas (Cuadro 6-8).

Las diferencias según sexo en < de 14 años, con un χ^2 de 8.76 ($P<.01$), son también estadísticamente significativa (Cuadro 6-9), mientras que en mayores de 14 años estas diferencias tienen una alta significancia estadística, con un χ^2 de 55.4 ($P<.001$) (Cuadro 6-10).

3. Respuesta a los antibióticos del *S. aureus* y *S. epidermidis*.

En el Cuadro 6-11 se estableció la diferencia en la prevalencia de *S. aureus* y *S. epidermidis* en la piel (83.1%), heces (1.6%), orina (3.6%) y en sangre (11.7%). La diferencia entre las proporciones de estos agentes presentes en la muestra, resultó no significa-

tiva estadísticamente ($\text{Chi}^2=5.21$, $P=0.16$)

Con los antibióticos las diferencias en respuesta variaron su significancia estadística de no significativas a estadísticamente significativas, denotando patrones distintos de susceptibilidad (cuadro 6-3 a 6-24). Así para ambas bacterias, la diferencia fue significativa para eritromicina, doxaciclina, gentamicina, tobramicina, cotrimoxazole, oxaciclina, clindamicina, minociclina; fue no significativa estadísticamente para la penicilina, amikacina, ciprofloxacina, rifampicina.

La prueba de Cochran Q. aplicada a la respuesta de los 12 antibióticos resultó altamente significativa, tratándose de datos nominales (ver Cuadro 6-25 y 6-26).

ción utilizado. (58)

Manual de Procedimiento.

Sería inútil pretender una metodología analítica reproducible de analista a analista y en los repetidos ensayos de una misma muestra por el mismo analista, si no se cuenta con protocolos escritos, paso a paso, de los procedimientos de análisis ya sean manuales o automatizados. Esta metodología debe ser revisada y puesta al día cuando se realicen cambios. Los protocolos deberán contener aspectos importantes los cuales son señalados en el formulario 1, el cual es una modificación de la propuesta por Westgard y Klee para un Manual de Procedimiento (67).

Determinación de los intervalos de Referencia Locales.

Los valores de referencia de la metodología (Comercial o Desarrollada en el Laboratorio) son establecidas durante el desarrollo del método y están presentes en la estructura

Cuadro Nº 6-14

Respuesta a la Eritromicina del *S. aureus* y
S. epidermidis
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Respuesta	Casos (No,%)		Total de hilera
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
Sensible	83 (68.6)	38 (31.4)	121 (49.0)
Resistente	41 (32.5)	85 (67.5)	126 (51.0)
Total de Col.	124 (50.2)	123 (49.8)	247 (100.0)

Chi cuadrado = 32.09710

GL = 1

Significancia = 0000 (corrección de Yates)

Observaciones perdidas = 1.

Cuadro Nº 6-15

Respuesta a la Doxaciolina del *S. aureus* y
S. epidermidis
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Respuesta	Casos (Nº,%)		Total de hilera
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
Sensible	119 (51.1)	114 (48.9)	233 (97.5)
Resistente	-	6 (100.0)	6 (2.5)
Total de Col.	119 (49.8)	120 (50.2)	239 (100.0)

Chi cuadrado = 6.10322

GL = 1

Significancia = .0135 (corrección de Yates)

Observaciones perdidas = 9.

Cuadro No 6-16

Respuesta a la Gentamicina del *S. aureus* y
S. epidermidis
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Respuesta	Casos (No,%)		Total de hilera
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
Sensible	94 (58.8)	66 (41.3)	160 (68.7)
Resistente	29 (39.7)	44 (60.3)	73 (31.3)
Total de Col.	123 (52.8)	110 (47.2)	233 (100.0)

Chi cuadrado = 7.27953

GL = 1

Significancia = .0070 (corrección de Yates)

Observaciones perdidas = 15.

Cuadro No 6-18 *

Respuesta a la Amikacina del *S. aureus* y
S. epidermidis
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Respuesta	Casos (No,%)		Total de hilera
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
Sensible	120 (52.4)	109 (47.6)	229 (99.1)
Resistente	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (.9)
Total de Col.	121 (52.4)	110 (47.6)	231 (100.0)

Chi cuadrado = .00459

GL = 1

Significancia = .9460 (corrección de Yates)

Observaciones perdidas = 17.

Cuadro No 6-19

Respuesta a la Cotrimoxazole del *S. aureus* y
S. epidermidis
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Respuesta	Casos (No,%)		Total de hilera
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
Sensible	121 (55.8)	96 (44.2)	217 (92.3)
Resistente	-	18 (100.0)	18 (7.7)
Total de Col.	121 (51.5)	114 (48.5)	235 (100.0)

Chi cuadrado = 20.69003

GL = 1

Significancia = .0000 (corrección de Yates)

Observaciones perdidas = 13.

Cuadro No 6-20

Respuesta a la Ciprofloxacina del *S. aureus* y
S. epidermidis
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Respuesta	Casos (No,%)		Total de hilera
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
Sensible	99 (47.6)	109 (52.4)	208 (85.2)
Resistente	23 (63.9)	13 (36.1)	36 (14.8)
Total de C.	122 (50.0)	122 (50.0)	244 (100.0)

Chi cuadrado = 3.25855

GL = 1

Significancia = .0711 (corrección de Yates)

Observaciones perdidas = 4.

Cuadro Nº 6-21

Respuesta a la Oxacilina del *S. aureus* y
S. epidermidis
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Respuesta	Casos (No,%)		Total de hilera
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
Sensible	95 (64.6)	52 (35.4)	147 (59.8)
Resistente	27 (27.3)	72 (72.7)	99 (40.2)
Total de Col.	122 (49.6)	124 (50.4)	246 (100.0)

CHI cuadrado = 33.01870

GL = 1

Significancia = .0000 (corrección de Yates)

Observaciones perdidas = 2.

Cuadro No 6-22

Respuesta a la Clindamycina del *S. aureus* y
S. epidermidis
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Respuesta	Casos (No,%)		Total de hilera
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
Sensible	98 (59.8)	66 (40.2)	164 (66.1)
Resistente	26 (31.0)	58 (69.0)	84 (33.9)
Total de Col.	124 (50.0)	124 (50.0)	248 (100.0)

Chi cuadrado = 18.43438

GL = 1

Significancia = .0000 (corrección de Yates)

Observaciones perdidas = 0.

Cuadro Nº 6-23

Respuesta a la Minocyclina del *S. aureus* y
S. epidermidis
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Respuesta	Casos (Nº,%)		Total de hilera
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
Sensible	112 (48.3)	120 (51.7)	232 (97.9)
Resistente	5 (100.0)	-	5 (2.1)
Total de Col.	117 (49.4)	120 (50.6)	237 (100.0)

Chi cuadrado = 5.23873

GL = 1

Significancia = .0221 (corrección de Yates)

Observaciones perdidas = 11.

Cuadro Nº 6-24

Respuesta a la Rifampicina del *S. aureus* y
S. epidermidis
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Respuesta	Casos (Nº,%)		Total de hilera
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
Sensible	110 (48.9)	115 (51.1)	225 (94.5)
Resistente	6 (46.2)	7 (53.8)	13 (5.5)
Total de Col.	116 (48.7)	122 (51.3)	238 (100.0)

Chi cuadrado = .03680

GL = 1

Significancia = .8479 (corrección de Yates)

Observaciones perdidas = 10.

Cuadro Nº 6-25

Respuesta a los antibióticos (agrupados) del
S. aureus y *S. epidermidis*
 Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Antibióticos	Nº de Casos		
	Sensibles	Resistentes	
Penicilina	210	33	
Oxacilina	99	144	
Total de Casos	Cochran Q.	G.L.	Significancia
243	111.0000	1	.0000
Erythromycina	126	121	
Clindamycina	84	163	
Total de Casos	Cochran Q.	G.L.	Significancia
247	38.3478	1	.0000
Doxacycline	5	224	
Minocyclina	2	227	
Total de Casos	Cochran Q.	G.L.	Significancia
229	1.2857	1	.2568
Gentamicina	53	158	
Tobramicina	55	156	
Amikacina	2	209	
Total de Casos	Cochran Q.	G.L.	Significancia
211	98.4364	2	.0000
Cotrimoxazole	18	203	
Ciprofloxacin	28	193	
Rifampicina	11	210	
Total de Casos	Cochran Q.	G.L.	Significancia
221	9.1250	2	.0104

Cuadro Nº 6-26

Evaluación de la Respuesta a los Antibióticos
del *S. aureus* y el *S. epidermidis* (ambos)
Hospital Erasme, Bruselas 1989.

Nº de Casos		Antibióticos
Sensible	Resistente	
150	32	penicilina
69	113	erythromycina
3	179	doxacyclina
33	149	gentamycina
35	147	tobramycina
2	180	amikacina
11	171	cotrimoxazole
17	165	ciprofloxacina
48	134	oxacilina
39	143	clindamycina
2	180	minocyclina
6	176	rifampicina
Total de Casos*		Cochran Q, G.L, Significancia
182		842.4733 11 .0000

* No son incluidos todos los casos.

4. Establecimiento de los Valores Hematológicos de Referencia (ver Cuadro 6-6 en el resultado).

El análisis de las pruebas estadísticas aplicadas a los resultados obtenidos nos indican lo siguiente:

a. Según sexo para la variable leucocitos.

La prueba-T nos indica que ambas muestras no parecen pertenecer a poblaciones diferentes ($T=0.53$, $P=.60$) porque las diferencias no son estadísticamente significativas.

b. Según sexo para la variable Hemoglobina (Hb).

En este caso las diferencias son estadísticamente significativas ($T=2.08$, $P=.04$).

c. Según sexo para la variable Hematrocito (Hto).

Las diferencias son estadísticamente significativas ($T=2.50$, $P=.014$)

Estos resultados eran los esperados ya que para Hb y Hto la literatura y la práctica diaria nos ilustra sobre

los valores superiores en el sexo masculino y no esperábamos diferencias para hombres y mujeres en función de la variable leucocitos.

Establecimiento de Valores Hematológicos de Referencia en la Policlínica Manuel M. Valdés

Detalle de las Pruebas T y de significancia:

(Prueba T para 2 muestras independientes)

a) Prueba-T: variable leucocitos / grupo de sexo
(Grupo 1 = masculino Grupo 2 = femenino)

Grupo	Nº Casos	Medios	Desviación Estándar	Errores Estándares
1 (♂)	89	8841.0112	5067.065	537.108
2 (♀)	201	8533.5821	3152.190	222.338

		Estimado de la Varianza de Grupo			Estimado de la Varianza Separada		
F	P(2colas)	T	GL	P(2colas)	T	GL	P(2colas)
2.58	.000	.63	288	.530	.53	119.20	.598

b) Prueba-T: variable Hb / grupos de sexo.

Grupo	Nº Casos	Medios	Desviación Estándar	Errores Estándares
1 (♂)	90	12.9800	1.486	.157
2 (♀)	202	12.1094	1.218	.086

		Estimado de la Varianza de Grupo			Estimado de la Varianza Separada		
F	P(2colas)	T	GL	P(2colas)	T	GL	P(2colas)
1.49	.026	2.24	290	.026	2.08	144.52	.040

c) Prueba T: Variable Hematrocito / grupos de sexo

Grupo	Nº Casos	Medios	Desviación Estándar	Errores Estándares
1 (♂)	82	38.3659	4.224	.466
2 (♀)	184	37.0380	3.446	.254

		Estimado de la Varianza de Grupo			Estimado de la Varianza Separada		
F	P(2colas)	T	GL	P(2colas)	T	GL	P(2colas)
1.50	.026	2.70	264	.007	2.50	131.07	.014

Conclusiones.

El análisis de estos estudios nos conducen a la conclusión global de que es factible la puesta en práctica de las actividades de vigilancia epidemiológicas propuestas y teorizadas a través de este trabajo.

Otra conclusión general que se deriva, es el hecho de que es posible realizar actividades de vigilancia de los procesos infecciosos y no infecciosos, a través del laboratorio sin elevar los costos de producción del servicio. O sea, que la vigilancia a través de los laboratorios resultará costo-eficiente.

Sífilis.

Particularizando podemos concluir que en nuestra muestra las tasas de positividad por sífilis en los adultos son superiores que en los menores de 14 años aunque son especialmente preocupantes las titulaciones ($>1:16$ ó $<1:16$) en estos últimos.

El tipo de prueba aplicada (VDRL) no es diagnóstica por sí sola, aunque permite un conocimiento aproximado de

la situación de sífilis en nuestra población.

Los datos obtenidos son extrapolables a la población de pacientes que acuden a recibir atención en ese centro asistencial.

Gonorrea.

Las diferencias en positividad por gonorrea, al Gram, parecieran indicar limitaciones en la prueba diagnóstica, pese a ser estadísticamente significativas.

En nuestra población, las diferencias por grupos etarios (en la positividad a la tinción de Gram) no es significativa, aunque lo sería si considerásemos los menores de 14 años de ambos sexos, siendo más sensible dicha prueba para el hombre.

La evaluación de la muestra en los exámenes positivos versus realizados, nos indican que la primera es un problema de mayor magnitud que la sífilis, en nuestra comunidad, aunque el potencial de daño que puede producir ésta última sea mayor (sífilis congénita).

Estas evaluaciones pueden resultar útiles, como indicadores del estado de salud sexual de nuestra comunidad, sobre todo si se comparan con los datos globales de la población.

En cuanto a los estudios de los patrones de resistencia, estos, son susceptibles de ser incluidos en los programas de los centros asistenciales. Concluimos además que el análisis de los mismos nos permitirían demostrar las diferencias a través del tiempo, de estas respuestas, las cuales serían de ayuda para la toma de decisión diagnóstica y terapéutica.

En las cepas probadas, las respuestas a los antibióticos son diferentes debido, probablemente, a los patrones de uso y a la respuesta particular a cada grupo bacteriano. Así el mejor antibiótico para *S. aureus* y *S. epidermidis* parece ser la amikacina y la penicilina es el de menor actividad.

Finalmente los valores de referencia tanto como los otros estudios realizados, sólo serán factibles si contamos con registros de laboratorio celosamente manejados, que nos permitan un dato confiable. La factibilidad de

esta última condición fue demostrada a través de estos estudios.

La muestra estudiada permitió estimar los valores de referencia para nuestra población objetivo (pacientes de la Policlínica Manuel M. Valdés), como lo demuestran nuestros resultados.

Recomendaciones

1. La puesta en práctica de la Vigilancia Epidemiológica a través de los laboratorios debe ser promovida en los mismos, considerando el nivel de complejidad y los patrones de morbi-mortalidad.
2. Iniciar un Programa de Educación de los Profesionales de Laboratorio para una mejor comprensión y manejo de esta temática.
3. Cada región puede y debe establecer valores de referencia locales.
4. El producto de la vigilancia epidemiológica en los laboratorios deberá darse a conocer al cuerpo médico, para que posea valor práctico real.
5. Los Datos de la Vigilancia a través de los laboratorios deberán ser sometidos a una evaluación en relación a los datos clínicos para conocer sus limitaciones, puesto que son sumativos y no excluyentes de los estudios generales basados en la población.

Capítulo VII

RESULTADOS GENERALES

Los resultados generales, producidos en este estudio, nos conducen a esta breve propuesta que resume las actividades potenciales del laboratorio en la vigilancia epidemiológica.

EL LABORATORIO EN LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA
DE LAS ENFERMEDADES EN PANAMA (PROPUESTA)

La medicina moderna utiliza los servicios de laboratorio como una herramienta de incalculable valor en la prevención, diagnóstico y pronóstico de las enfermedades.

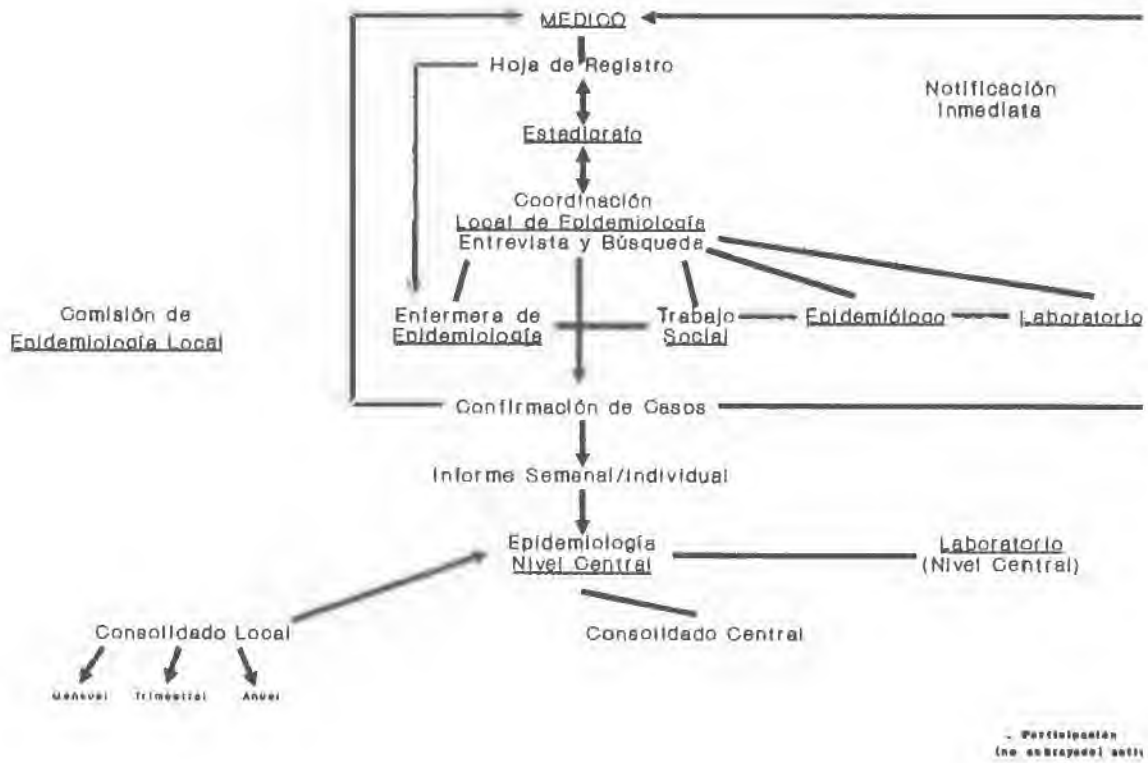
A la meta primaria de salud con la que termina este siglo, el logro de salud para todos, podemos aproximarnos mediante agresivos programas de promoción y prevención en salud, en los que todos los miembros del equipo trabajemos al unísono. En esta ocasión nos referimos a unos de los eslabones de la cadena de actividades, productora de salud, la vigilancia epidemiológica.

Los laboratorios no pueden sustraerse a esta responsabilidad, debemos por lo tanto indentificar nuestro papel luego de un proceso de análisis de los elementos que proponemos como constitutivos de la vigilancia epidemiológica dentro de estos establecimientos. Para identificar las interacciones del laboratorio con el resto del equipo de salud, en las actividades actuales del área de epidemiología, sugerimos analizar la Figura R-1.

Esta figura resume además, los niveles a los que el laboratorio puede funcionar en las actividades epidemiológicas.

Figura R-1

Diagrama de Flujo del Funcionamiento y Actividades del Area de Epidemiología



Las Funciones Básicas de los Servicios de Laboratorio en Panamá son las siguientes:

1. Administración
2. Docencia
3. Asesoría
4. Analíticas
5. Educación y Capacitación en Servicios
6. Vigilancia Epidemiológica.

Vigilancia Epidemiológica de los Laboratorios en Panamá.

Desde los laboratorios puede efectuarse una gama de actividades tendientes a la detección de enfermedades infecciosas o a la cuantificación bioquímica de componentes en dosis que potencian la enfermedad. Estos son detectados o cuantificados en las diversas áreas en las que se divide el laboratorio, generando las actividades que en el se pueden ejecutar (ver Figura R-3).

Actividades de Vigilancia Epidemiológica en los Laboratorios.

Estas actividades se resumen como sigue (Figuras R-2 y R-3):

1. Establecimiento de un programa de Certeza y Control de Calidad, identificando las limitaciones actuales para su realización (ver Capítulo 1).

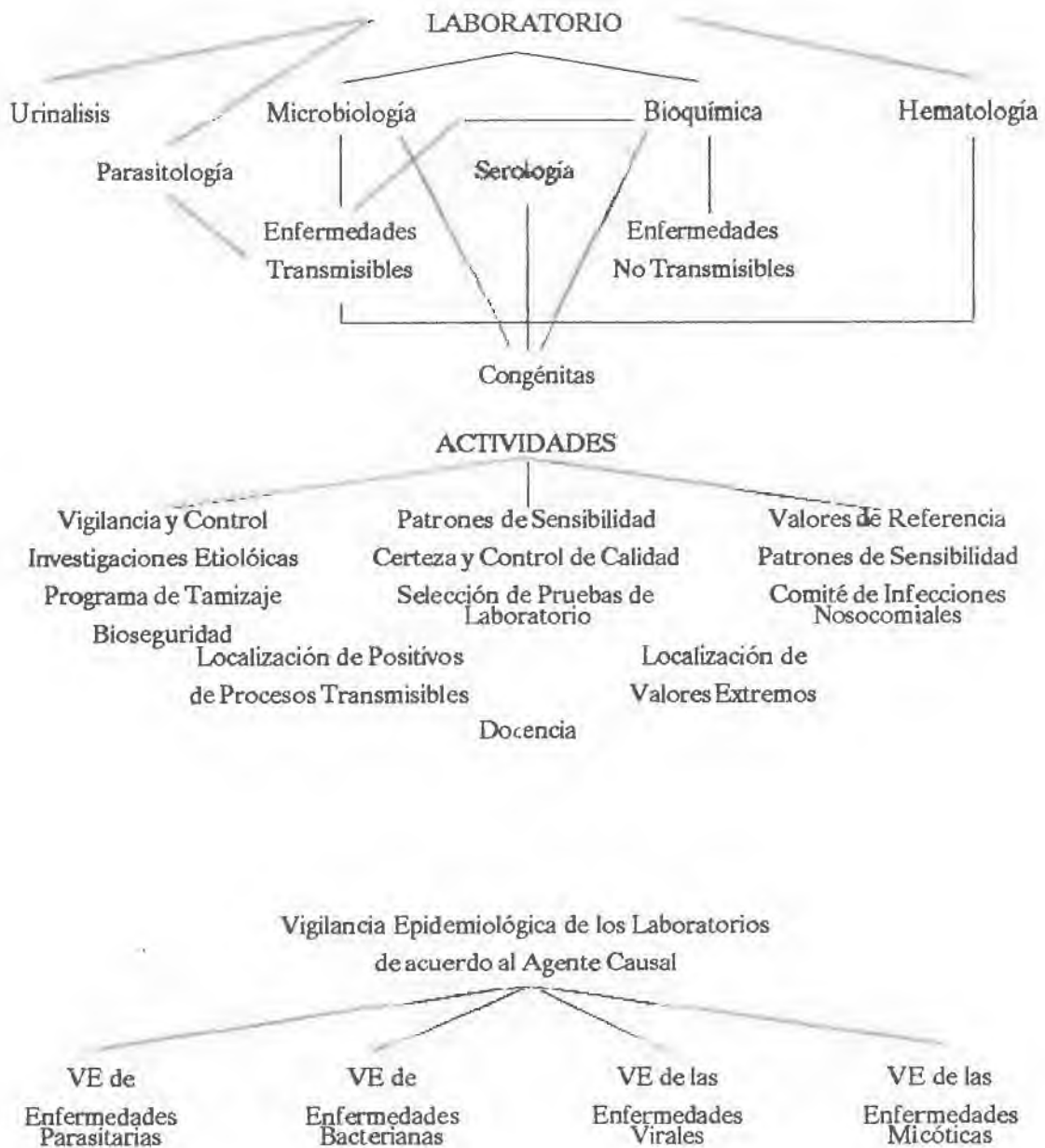
Figura Nº R-2



La base de todo programa o actividad del laboratorio carecería de validez si no está res-

Figura R-3

Vigilancia Epidemiológica a través del Laboratorio



paldado por un efectivo programa de certeza y control. Estas actividades son la prioridad técnica y administrativa de todo laboratorio pues optimizan su ejecución.

Este programa requerirá para ser efectuado, del compromiso de todos los niveles de mando y ejecución, el soporte técnico para su puesta en práctica, seguimiento estrecho y lo que es más importante aún, la educación continua del personal de laboratorio.

2. Docencia e Investigación.

El laboratorio debe organizar y participar en programas de docencia epidemiológica y ser parte de toda investigación que impliquen análisis de laboratorio. En materia de docencia e investigación, los laboratorios con buenos registros constituyen un valioso caudal de información que debe ser explotado.

3. Notificación de Casos Potenciales y Valores de Riesgo (valores críticos).

Esta actividad es de gran importancia para la prevención de los casos fatales o la propagación de infecciones. Esta política ha sido

practicada con efectividad en el laboratorio bajo nuestra dirección (Policlínica Manuel María Valdes -CSS, 1980-90) y debe convertirse en una práctica generalizada.

4. Reportes Acumulativos.

Si se efectuaran análisis seriados sobre muestras tomadas en diferentes momentos en el mismo paciente, sería útil para el médico, que estos resultados les sean presentados en una sola tabla. Estos reportes acumulativos (frecuentemente computarizados en áreas desarrolladas), sirven para ver el progreso del paciente y permiten que el personal de laboratorio efectúe revisiones adicionales sobre la validez de sus resultados. Errores al azar, como valores de albúmina mayores a los de proteínas o errores accidentales de trasposición de los resultados de nitrógeno de urea y creatinina, pueden ser notados por un profesional experimentado (consistencia interna). También pueden juzgarse si los patrones de los resultados son razonables, considerando la sospecha diagnóstica (consistencia biológica), niveles bajos para proteínas y colesterol en malnutrición o sodio y cloro en

deshidratación, por ejemplo.

5. Monitoreo por Número de Pruebas Positivas (Sero-lógicas y Microbiológicas) que sugieran la de-tección de enfermedades transmisibles (Curvas endémicas) o aumento de valores.
6. Establecimiento de valores de referencia.
7. Comparación con valores previos (pruebas de delta-evaluaciones).

Estas se usan para comparar los valores más recientes de un componente medido, con los previos obtenidos, para conocer los cambios agudos en la condición del paciente o si se trate de un error de laboratorio. Típicamente de 5% a 25% de los resultados que fallan en las deltas-evaluaciones se le atribuyen a errores de la-boratorio.

8. Evaluación de nuevas pruebas diagnósticas si-guiendo los criterios previamente enunciados.
9. Confirmación y apoyo diagnóstico de procesos in-fecciosos, crónicos, de corta duración a través

de pruebas diagnósticas.

10. Aplicación de Pruebas de Tamizaje, para enfermedades transmisibles como las de Transaminasas séricas y Antígeno Australiano para la Hepatitis B; para enfermedades crónicas como la diabetes.

11. Vigilancia de Procesos Congénitos.

En nuestro país reviste gran importancia la prevención y la investigación temprana de procesos congénitos como las hemoglobinopatías (Falciforme, Talasémica) el Síndrome de Down.

El laboratorio debe igualmente vigilar las enfermedades transmisibles congénitas como la rubeola y la toxoplasmosis. Debe también participar en actividades de orientación y consejos genéticos.

12. Serotipificación de cepas epidémicas.

13. Vigilancia de los Bancos de Sangre y laboratorios de microbiología (laboratorios especializados):

Pruebas de VDRL, ELISA por SIDA y antígeno australiano por hepatitis B.

14. Vigilancia de las enfermedades del PAI (Medición de la sero conversión o aislamiento del agente).
15. Aplicación de las normas básicas de bioseguridad en las instalaciones de laboratorio en Panamá. (ver Figura R-4).

Cabe señalar que estas actividades deben ser aplicadas a los laboratorios, tomando en cuenta su nivel de complejidad, los servicios médicos ofrecidos, y la morbimortalidad de la población.

De acuerdo con el agente vigilado, podemos clasificar la vigilancia de las enfermedades en:

1. Vigilancia de enfermedades parasitarias (*Entamoeba histolítica*, *Necator americanus*, uncinarias).
2. Vigilancia de enfermedades bacterianas (*Streptococcus*, B-Hemolítico, *Staphilococcus aureus*)
3. Vigilancia de enfermedades micóticas (*Criptococcus neoformance*, *Candida*, *albicans*).
4. Vigilancia de enfermedades virales (HTLV3, Poliovirus) (ver Figura R-3).

Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades a través del Laboratorio en Panamá.

En laboratorios en Panamá, pueden ser vigiladas enfermedades infecciosas crónicas y congénitas si se llevan los controles pertinentes (ver Figura R-5). Debe darse especial interés a enfermedades que por su vía de transmisión y severidad representen mayores riesgos en nuestro país como lo son el SIDA, Hepatitis B, Sífilis o procesos de mayor vulnerabilidad y control como la diabetes, la hipercolesterolemia y algunos cánceres.

En Panamá, la vigilancia desde los laboratorios sólo ha cubierto enfermedades como la tbc, las ETS, la tuberculosis y salmonelosis (en los laboratorios de salud pública), el SIDA, Hepatitis B y otras (en los Bancos de Sangre). Sin embargo, la vigilancia en los laboratorios de microbiología y laboratorios clínicos aún es terreno virgen.

La Vigilancia y Control Epidemiológico en los laboratorios alcanzará los niveles primarios, secundarios y terciarios a través de su actividad de información,

Figura No R-4

RECOMENDACIONES SOBRE BIOSEGURIDAD EN EL LABORATORIO
CLINICO PARA HOSPITALES Y CONSULTA EXTERNA EN PANAMA

¹
*Creación de un Comité Técnico Nacional de Bioseguridad
en el Laboratorio.*

²
*Elaboración de Manuales de Bioseguridad.
(manuales de procedimiento)*

³
Creación de Comites de Bioseguridad Locales.

*Apego a las Normas Básicas de Seguridad Personal
Dentro del Laboratorio*

⁴
*Materiales y equipos que contribuyen a un trabajo seguro.
(autoclaves-cámaras de extracción, plujas laminares, UV, etc.)*

⁵
*Lavado institucional de ropa de trabajo
Diseños funcionales. (broches)*

⁶
Disponer de extintores, regaderas, lavadores.

⁷
Salidas de Emergencia y adecuado ventilación, temperatura y luz.

⁸
*Disposición final de sustancias peligrosas.
(radioactivas, tóxicas, explosivas, contaminantes
y no biodegradables)*

Figura Nº R-5

La Vigilancia y Control Epidemiológico de los Laboratorios a través de la Historia Natural de la Enfermedad

Período Pre Patogénico	Período Patogénico	Recuperación
Interacción	Enfermedad Transmisible	
Puerta de Entrada	Cógena	Invalidez
Agente Ambiente Huesped	No Cógena	Muerte
Puerta de Salida	Enfermedad No Transmisible	
Promoción	Protección Específica	Tratamiento
<ol style="list-style-type: none"> 1. Programa de certeza de calidad. 2. Producción de valores de referencia. 3. Educación y docencia del personal y el público. 4. Evaluación de pruebas. 5. Bioseguridad. (Prevención de accidentes y enfermedades laborales.) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. P. de tamizaje. 2. Notificación de valores de riesgo potencial. 3. Monitoreo de pruebas positivas. 4. Procesos congénitos. 5. Investigación epidemiológica. 6. Referencia a laboratorios especializados. 7. Serotipificación. 8. VE de bancos de sangre y laboratorios de microbiología. 9. Comunicación de casos al nivel central de epidemiología 	<p style="text-align: center;">Control y Seguimiento de Títulos y Resultados Bioquímicos de Alarma</p> <p style="text-align: center;">Localización de Casos y Comunicación al Médico y a Epidemiología</p>
<p style="text-align: center;">Negativización de Pruebas</p> <p style="text-align: center;">Normalización de Valores.</p> <p style="text-align: center;">Autopsias</p>		
PREVENCIÓN PRIMARIA	SECUNDARIA	TERCIARIA

NIVELES DE APLICACION DE LA VIGILANCIA Y CONTROL EPIDEMIOLOGICA DE LOS LABORATORIOS

protección específica, tratamiento, negativización de pruebas y normalización de valores (Fig. R-5).

Para finalizar, exhortamos a las autoridades de salud y en particular de las áreas de laboratorio y epidemiología a tomar en consideración estos estudios en sus planes y proyectos inmediatos.

DISCUSIÓN GENERAL

La motivación fundamental de este tema ha estado en la necesidad de indentificar los componentes de la vigilancia epidemiológica por parte del laboratorio y ofrecer una base conceptual para el desarrollo de la misma, sin olvidar su implementación a través de actividades específicas.

Al desarrollar el tema de Certeza y Control de Calidad ofrecimos las bases para el logro de un trabajo de laboratorio donde el rendimiento numérico fuese tan importante, como la calidad permanente del producto (resultados de laboratorio) que se ofrece. Hemos establecido, igualmente que estas metas de calidad del laboratorio dependen para su logro de factores pre-analíticos, analíticos (factores internos) como de factores externos como lo son los procedimientos administrativos de compra y abastecimiento; los servicios de mensajería adecuados a las necesidades del trabajo, coordinado con los otros miembros del equipo multidisciplinario y en particular el médico y el personal de enfermería.

Para la selección de la prueba diagnóstica apropiada convergen los aspectos fundamentales de la calidad y cualidad analítica del examen, y consideran sus metas de ejecución tomando en cuenta la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de la prueba; los límites de

detección, la lectura de blancos, la interferencia, la recuperación y la precisión.

Las Pruebas de Tamizaje se plantean como una herramienta favorable para el control de las enfermedades serias, cuyo tratamiento presintomático reduce la morbilidad, la mortalidad y las secuelas.

La implementación de programas de Bioseguridad, y de prevención de infecciones nosocomiales constituyen los pilares en las Actividades de Vigilancia y Control, conjuntamente con la investigación y seguimiento en servicio, ejemplificadas en este estudio.

CONCLUSIONES

El laboratorio es la piedra angular de las investigaciones etiológicas, el control y seguimiento de las enfermedades transmisibles y no transmisibles.

La veracidad de las pruebas de laboratorio se sustenta en un programa permanente de Certeza y Control de Calidad; que de igual forma garantice el costo eficacia del servicio. Es responsabilidad de cada director de laboratorio, el cumplimiento de las normas de seruguridad, certeza de calidad, vigilancia epidemiológica y establecimiento de valores de referencia.

Es responsabilidad de todos los que trabajamos en salud y en especial de las autoridades, asegurar que los laboratorios estén provistos de equipos e instrumentos que le permitan el trabajo con el menor grado de riesgos posibles.

Las medidas más eficaces suelen estar al alcance de todos (uso de batas, lavado de manos y el no ingerir alimentos o bebidas en el laboratorio).

La vigilancia epidemiológica y las investigaciones en servicio hacen más eficientes y efectivo el laboratorio porque utilizan valiosa información (que de otro modo se

perdería), con la firme intención de prevenir y atenuar riesgos. Para su realización basta con llevar buenos registros y bitácoras en el laboratorio.

Los programas de certeza y control de calidad, tanto como las actividades de vigilancia epidemiológica deberán finalmente conducir a un mejor desempeño técnico.

La profesión de laboratorio alcanzará su mayoría de edad cuando logre su integración activa a todas las actividades de control y prevención, en las que hoy participa indirectamente.

RECOMENDACIONES GENERALES

De este trabajo se desprenden las siguientes recomendaciones generales, que describimos a continuación.

Las autoridades de salud deben promover, respaldar y asegurar, el fiel seguimiento del programa de certeza de calidad, interno y externo, como una inversión que se traduzca en un diagnóstico y pronóstico acertado ; y una recuperación temprana.

La creación de la creación de un Laboratorio Nacional de Referencia que de seguimiento a los programas de certeza y control de calidad internos, a nivel asesor, y de programas externos, a nivel ejecutor, es una prioridad.

La elaboración y actualización de normas y procedimientos deberá dejar de ser un proyecto para convertirse en una actividad regular de todos los laboratorios.

Deberá iniciarse la gestión, con la preparación de lotes de sueros, plasmas liofilizados y sangre de control, como una alternativa económica para mantener en control el laboratorio.

Las pruebas de tamizaje sólo deberán ser aplicadas cuando su costo-eficiencia indiquen que su uso produce

prevención, mejor pronóstico y restablecimiento; además de evitar las complicaciones y la muerte.

Los principios de la prueba de tamizaje deben considerarse, no sólo en las encuestas, sino en la práctica rutinaria de laboratorio (serología, pruebas metabólicas, diagnósticas; microbiológicas o bioquímicas).

Los criterios básicos para la evaluación de pruebas diagnósticas y selección de enfermedades candidatas a programas de tamizaje, deben ser considerados en la compra de reactivos y pruebas de laboratorio.

La adaptación y cumplimiento de las normas de bioseguridad y la prevención de riesgos de accidentes y enfermedades ocupacionales en el laboratorio, son recomendaciones que debemos llevar a la práctica.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. American Association for Clinical Chemistry Committee on Standards: AACC policy regarding reagent set and kit. Clin. Chem. 12:43. 1966.

2. BARTLETT, R.C.

A plea per clinical relevance in medical microbiology. Am. J. Clin. Pathol. 61:867, 1974.

3. BARTLETT, R.C.

Control of cost and medical relevance in clinical microbiology. Am J. Clin. Pathol. 64:518, 1975.

4. BARTLETT, R.C. et al

Control of Hospital associated infections. In: Lennette, E.H. et al. Manual of Clinical Microbiology. 2^a ed. Washington, D.C.: American Society for

Microbiology. 1974

5. BARTLETT, R.C.

Medical Microbiology Quality,
Cost and Clinical Relevance. New
York, Wiley Interscience, 1974.

6. BAUER, S & Kennedy, J.W.

Applied Statics in clinical
laboratory; II. Variability over
time. J. Clin. Lab. Autom. 2:35-
40, 1982.

7. BENETT, J. et al

Infecciones hospitalarias. Ed
Científico-técnica. La Habana,
1985.

8. Boletín Epidemial Semanal. Vigilancia epidemiológica.

Min. de Salud: Leishmaniasis.

Puesta al día 1:17 41-42.

España, 1986.

9. Boletín Epidemial Semanal. Vigilancia de poliomieltis.

España, 1986.

10. BORACE, R.

Encuesta sobre bioseguridad en los laboratorios clínicos. EN: Congreso Nacional de Lab. Clínicos, 1986.

11. BOYD, J.C. & Lacham, D.A.

The multivariate reference range: an alternative interpretation of multiple profiles. Clin. Chem. 28:259-65, 1982.

12. BROWN, J.H. et al

Influence of particles size upon retention of particulate matter in the human lung. Am. J. Public Health. 40:450, 1950.

13. Büttner, J. et al

(IFCC comitte on standard): Provisional recomendation on quality control in clinical chemistry. Part I. General principles and terminology.

Clin. Chem. 23:532-40, 1976.

14. CAMPOS, G.

Participación de los
Laboratorios en la Vigilancia
Epidemiológica. (Entrevista
personal), Mayo, 1987.

15. CEMBROWSKI, G.S. et al

Trend detection in control data:
Optimization and interpretation
of Trigg's technique for trend
analysis. Clin. chem., 21:1396-
1405, 1975.

16. CEMBROWSKI, G.S. et al

Assessment of "average of
normals" quality control
procedures and guidelines for
implementation. Am. J. Clin.
Pathol. 81:492-99, 1984.

17. Center for Disease Control. -Clasificación of

etiologic agents on the bases of
hazard. Atlanta, 1972.

18. Center for Disease Control. Current trends: Technical problems with the FTA -ABS test for siphilis. Virginia. M.M.W.R. 22:102-107, 1973.

19. Center for Disease Control. Laboratory safety at the untel for disease control. Washington. D.C. Public No (HSM) 72:8118, 1972.

20. COLTON, T.
Statistics in medicine, 1a ed., 372, Boston, 1974.

21. CORNBLEET, P.J. & GOCHMAN, N.
Incorrect least-squares regression coefficients in method-comparison analysis. Clin. Chem. 25:432-38, 1979.

22. CHO, D.
Participación de los laboratorios del min. de Salud en los V.E. (Entrevista personal). mayo, 1987.

23. DARLOW, H.M.

Safety in the microbiological laboratory. IN: Norris J.R. et al, Methods in Microbiology, Vol. 1. New York, 1969.

24. Dirección Nacional de los Lab. Clin. de la C.S.S.:

Síntesis de la gestión de 1987 y perspectivas para 1988, pág. 16. Panamá, 1988.

25. ELIAN-GERRITZEN, W.

Quality control in clinical chemistry -the two sample plot and improvement in laboratory performance. Am. J. Pathol. 67:91-96, 1977.

26. FALDING, P. et al

The stability of plasma and serum constituents during simulated transport. Scan J. Clin. Lab. Invest. 41:35-40, 1981.

27. GREENLICK, M.R. & colabs.

Characteristics of men most likely to respond to an invitation to be screened. Am. J. Public Health. 69:1011, 1979.

28. HAINLINE, A.

Quality assurance: Theoretical and practical aspects. Selected Methods IN: Clin. Chem. 9:17-31, 1982.

29. HENNEKENS CH.H. & BURING J.F.

Epidemiology in medicine. 1a ed, Boston, 1987.

30. Hypertension, Detection and Follow-up Program

Cooperative Groups. Five year finding of the Hipertension. Detection and Follow-up Program: I Reduction in mortality of person with high blood presure, including mild hipertension. J.A.M.A. 242:2562-71, 1979.

31. IFCC

Expert Panel of Theory of
Reference Values: The theory of
reference value.

- Part. 1, The concept of reference value.
- Part. 2, Selection of individuals for the
production.
- Part. 3, Preparation of individuals and
collection of specimens for the
production of reference values.
In preparation.
- Part. 4, Control of analytical variations
in the production, transfer and
application of reference values.
In preparation.
- Part. 5, Statistical treatment of
collected reference values. The
termination of reference limits.
- Part. 6, Presentation of observed values
related to reference values.
- J. Clin. Chem. Biochem. 25:1506-
08, 1979. 22:203-08, 1984.
21:749-60, 1983. 20:841-45,
1982.

32. Inst. D' hygiene et epidem, Societe Belge de Biologie

Clinique: Diagnostic et
surveillance des malaches
infectioses par les
laboratories. Reporte trim.
1/1989.

33. JAFFE, H.W.

The Laboratory diagnosis of
syphilis: New concepts. Ann.
Intern. Med. 83:846-50, 1975.

34. KENNY, M.T. & SABEL, F.L.

Particle of size distribution of
Serratia marcescens aerosols
created during common laboratory
procedures and simulated
laboratory accidents. Appl.
Microbiol. 16:1146, 1968.

35. KOURANY, M.

Obtención de manejo y muestras
para exámenes microbiológicos de
las enfermedades transmisibles.

OPS/OMS Public. Científica, 326.
Washington, D.C. 1976.

36. LANDERSON, J.H.

Noranalytical sources variation
in clinical chemistry results.
IN:Gradwohl's clinical
laboratory methods and dignosis.
A.C. Sonnenirth and L. Jarett,
8a ed., Mosby. St. Louis, 1980.

37. LEVEY, S. & JENNINGS, E.R.

The use of control charts in
clinical laboratory. Am. J. Elin
Pathol. 20:1059-66, 1950.

38. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. O.M.S.,
Ginebra, 1983.

39. Min. de Salud y C.S.S. Normas para la prevención y
control de las infecciones
nosocomiales. pág. 124, Panamá,
1985

40. MORRISON, A.S.

Case definition in case control studies of the efficacy of screening. Am. J. Epidem. 115:6-8, 1982.

41. MORRISON, A.S.

The effects of early treatment, lead time and length bias on the mortality experienced by cases detected by screening. Int. J. Epidem. 111:261-67, 1982.

42. MURRAY, P.R. & Washinton, T.A.

Microscopic and bacteriology analysis of expectorated sputum. Mayo Clin. Proc. 50:339, 1975.

43. OMS

Manual de bioseguridad en el laboratorio. Ginebra. pág. 129, 1983.

44. OMS

Técnica rápida de laboratorio
para el diagnóstico de
infecciones viricas. Inf. de un
grupo científico. Serie de
Inform. Técnicos. 661. Ginebra,
1981

45. ONG, Y.Y. & Colabs.

You can draw blood from the IV
arm below the intravenous needle
in you put a tourniquet in
between. Am. J. Clin. Pathol.
72:101-02, 1979.

46. PAGE, G.S.

Continuous inspection schemes.
Biometrika, 41:100-14, 1954.

47. PETERS, T. & WESTGARD, J.O.

Evaluation of methods.
IN:Fundamentals of Clin. Chem.
3a ed., N.W. Tiez. Philadelphia,
1987.

48. PIKE, R.M.

Laboratory associated
infections. Summary and analysis
of 3921 cases. Health Lab. Sci.
13:105, 1976.

49. REITMAN M. et al

Microbiological safety. Public
Health Rep. 71:659, 1956.

50. SANCHEZ, P.V.

Participación del lab. del
C.H.M.C.S.S. en la V.E.
(Entrevista personal) Panamá.
Marzo, 1987.

51. SEGURA, J.W. et al

Anaerobic bacteria in the
urinary tract. Mayo Clin. Proc.
47:30, 1972.

52. SIEGEL, S. & CASTELLANOS pr.

Non parametric Statistics for
Behavioral Sciences. 2a ed.
N.Y., 1988.

53. SHAPIRO, S. et al

Lead time in breast cancer
detection and implications for
periodicity of screening. Am J.
Epidem. 160:357-66, 1974.

54. SPSS/PC+ V2.0

Base Manual for IBM PC/XT/AT and
PS/2 SPSS. 2nd. 444 n. Michigan
Ave. Chicago, Illinois, 60611.

55. SOLBERG, H.E.

Establishment and use of
reference values with
Introduction to Statistical
Techniques. IN:Fund. of Clin.
Chem. N.W. Trenz, 3a ed.
Philadelphia, 1987.

56. SULKIN, S.E. & Colabs.

Laboratory infections and
accidents. IN: Harris, A.H. et
al: Diagnostics procedures and
reagents, 4a ed, Am. Publ.
Health Assoc, 1963.

57. TAYLOR, W.F. & Colabs.

Some results of screening for
early lung cancer. Cancer.
47:1114-20, 1981.

58. TIETZ, N.W.

A model for a comprehensive
measurement system in clinical
chemistry. Clin. Chem. 25:594,
1974.

59. VECCHIO, T.J.

Predictive value of a single
diagnostics in unselected
populations. N. Engl. J. Med.,
271:1171-731, 1966.

60. Veterans Administration Cooperative Study Group on
Antihypertensive agents. Effects
of treatment on morbidity in
hypertension; IN:Results in
patients with diastolic pressure
averaging 115 through 129 mmHg.
J.A.M.A. 202:1028-34, 1967.

61. Veterans Adm. Cooperative Study Group on
Antihypertensive agents.
Effects of treatment on morbidity
in hypertension: II, Results in
patients with diastolic blood
pressure averaging 90 through
114 mmHg. J.A.M.A. 213:1143-52,
1970.
62. Wedum, A.G.
Laboratory safety in research
with infectious aerosols. Public
Health Rep. 76:619, 1974.
63. WEINSLEIN, R.A. et al
Early detection of false
positive acid-fast smears.
Lancet. 2:174, 1975.
64. WELTI, C.V. et al
A previously unrecognized
laboratory hazard, hepatitis B
antigen positive control and
diagnostic sera. Am. J. Clin.
Pathol. 59:684, 1973.

65. WESTGARD, J.O. & HUNT, M.R.
Use and interpretation of common
statistical test in method
comparison studies. Clin. Chem.
19:49-57, 1973.
66. WESTGARD, J.O. et al
A multirule shewhard chart for
quality control in chemical
chem. Clin. Chem. 27:493-501,
1981.
67. WESTGARD, J. & KLEE, G.
Quality assurance,
IN:Fundamentals of Clinical
Chem. N.W. Tiez, 3^a ed.
Philadelphia, 1987.
68. WILHELMSSEN, L. & Colabs.
A comparision between
participant and non participants
in a primary preventive trial.
J. Chronic Dis. 29:331-39, 1976.

69. YOUNG, D.S.

Biological variability. IN:
Chemical diagnosis of disease.
S.S. Brown F.L. Mitchell and
D.S. Young, Eds, Amsterdam,
Elsevier, pág. 1-13, 1979.

70. YOUNG, D.S. & BERMES, G.W.

Specimen collection and
processing sources of biological
variation. IN:Fund. of Clin.
Chem. 3a ed., Tiez,
Philadelphia, 1987.

ANEXOS

Formulario 1

ESTRUCTURA DE UN PROTOCOLO
DE PROCEDIMIENTO DE
LABORATORIO

1. Nombre del Procedimiento.

Principal nombre del procedimiento y los nombres alternos así como sus abreviaturas (vg VDRL).

2. Utilidad Clínica.

Explicación suscita del valor clínico y predictivo de la prueba. Incluye los intervalos de referencia para enfermedades específicas y diagnóstico preventivo y límites de acción terapéutica.

3. Principio del Método.

Breve explicación de los principios en la que se basa el método.

4. Muestra.

Nombres de las muestras sobre las que la determinación puede ser realizada y volumen óptimo y mínimo. Señala las pautas de preparación del paciente, las condiciones necesarias para la aceptación o no de la muestra (vg hemólisis, lipidemia) e instrucciones de manejo del espécimen antes de su análisis.

5. Materiales Reactivos y Equipo.

Listado de reactivos y estándares necesarios.

Nombre y dirección necesarios. Nombre y dirección de las casa proveedoras con criterios técnicos favorables. Igualmente detalle de las instrucciones de preparación de los reactivos y pruebas previas al uso de los mismos, lista de equipos usados y precauciones requeridas.

6. Procedimiento.

Descripción detallada que incluye la calibración y los procedimientos de Control de Calidad, de forma que la prueba pueda ser seguida por alguien no familiarizado con la prueba. Los procedimientos para cálculos de los resultados deben ser incluidos.

7. Valores de Referencia.

Ofrece los valores de referencia en sujetos sanos, indicando variables que como la edad, sexo raza, afectan dichos valores de referencia. Detalla el tipo de población estudiada, número de sujetos y fecha del estudio.

8. Comentarios.

Variabes analíticas que afectan la prueba (vg pH o temperatura), efecto de medicamentos de uso frecuente, peligro y riesgos personales del procedi-

miento y cualesquiera otras precauciones
adicionales.

PROGRAMAS DE COMPUTADORAS
PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
EN EL LABORATORIO

```

TRANSLATE FROM 'BHC.DBI' /MAP.
MISSING VALUE EDAD LEUCOCIT SEXO HEMOGLOB HEMATOCR (0).
VARIABLE LABELS LEUCOCIT 'LEUCOCITOS' HEMOGLOB 'HEMOGLOBINA' HEMATOCR
'HEMATOCRITO (%)'.
VALUE LABELS SEXO 1 'Masculino' 2 'Femenino'.
FREQUENCIES SEXO EDAD LEUCOCIT HEMOGLOB HEMATOCR /HISTOGRAM.

COMPUTE HBRECOO HEMOGLOB.
RECODE HBRECOO (LO THRU 9 =1) (9.1 THRU 10 =2) (10.1 THRU 11 =3) (11.1 THRU
12 =4) (12.1 THRU 13 =5) (13.1 THRU 14 =6) (14.1 THRU 15 =7) (15.1 THRU 16=8).
VALUE LABELS HBRECOO 1 '8,0 - 9,0 GRAMOS' 2 '9,1 - 10,0 GRAMOS' 3
'10,1 - 11,0 GRAMOS' 4 '11,1 - 12,0 GRAMOS' 5 '12,1 - 13,0 GRAMOS' 6
'13,1 - 14,0 GRAMOS' 7 '14,1 - 15,0 GRAMOS' 8 '15,1 Y MAS GRAMOS'.
COMPUTE LEUCOREC LEUCOCIT.
RECODE LEUCOREC (LOWEST THRU 500 =1) (501 THRU 600 =2) (601 THRU 700 =3) (
701 THRU 800 =4) (801 THRU 900 =5) (901 THRU 1000 =6) (1001 THRU 1400
=7) (1401 THRU 2000 =8) (2001 THRU 3000 =9) (3001 THRU HIGHTER =10).
VARIABLE LABELS LEUCOREC 'LEUCOCITOS POR GRUPOS'.
VALUE LABELS LEUCOREC 1 '3,550 - 5,000'
2 '5,010 - 6,000' 3 '6,010 - 7,000' 4
'7,010 - 8,000' 5 '8,010 - 9,000' 6 '9,010 - 10,000' 7 '10,010 - 14,000' 8
'14,010 - 20,000' 9 '20,010 - 30,000' 10 '30,010 y mas'.
FREQUENCIES /VARIABLES LEUCOREC /HISTOGRAM.
FREQUENCIES /VARIABLES hemoglob/HISTOGRAM.
FREQUENCIES /VARIABLES SEXO/HISTOGRAM.
PROCESS IF (SEXO = 1).
VARIABLE LABELS HBRECOO 'HEMOGLOBINA POR GRUPOS, SEXO MASCULINO'.
FREQUENCIES /VARIABLES HBRECOO /HISTOGRAM.
PROCESS IF (SEXO = 2).
VARIABLE LABELS HBRECOO 'HEMOGLOBINA POR GRUPOS, SEXO FEMENINO'.
FREQUENCIES /VARIABLES HBRECOO /HISTOGRAM.
COMPUTE EDAOR EDAD.
MISSING VALUE EDAOR (0).
RECODE EDAOR (0.1 THRU 1.9=1) (2 THRU 6.9 =2) (7 THRU 15.9=3) (16 THRU 25.9=4)
(26 THRU 45.9=5) (46 THRU HI=6).
VARIABLE LABELS EDAOR 'EDAD RECODIFICADA'.
VALUE LABELS EDAOR 1 '0 a 1 ano' 2 '2 a 6 anos' 3 '7 a 15 anos' 4
'16 a 25 anos' 5 '26 a 45 anos' 6 '46 anos y mas'.
FREQUENCIES /VARIABLES EDAOR.
PROCESS IF (EDAOR = 1).
FREQUENCIES /VARIABLES HBRECOO /HISTOGRAM.
PROCESS IF (EDAOR = 2).
FREQUENCIES /VARIABLES HBRECOO /HISTOGRAM.
PROCESS IF (EDAOR = 3).
FREQUENCIES /VARIABLES HBRECOO /HISTOGRAM.
PROCESS IF (EDAOR = 4).
FREQUENCIES /VARIABLES HBRECOO /HISTOGRAM.
PROCESS IF (EDAOR = 5).
FREQUENCIES /VARIABLES HBRECOO /HISTOGRAM.
PROCESS IF (EDAOR = 6).
FREQUENCIES /VARIABLES HBRECOO /HISTOGRAM.
COMPUTE LEUCOCIT = LEUCOCIT * 10.
T-TEST /GROUPS SEXO (1,2) /VARIABLES LEUCOCIT HEMOGLOB HEMATOCR.
FREQUENCIES /VARIABLES EDAD LEUCOCIT HEMOGLOB HEMATOCR /STATISTICS DEFAULT
VARIANCE.
VARIABLE LABELS EDAD 'MASCULINO' LEUCOCIT 'MASCULINO' HEMOGLOBIN 'MASCULINO'
HEMATOCR 'MASCULINO'.
PROCESS IF (SEXO = 1).
FREQUENCIES /VARIABLES EDAD LEUCOCIT HEMOGLOB HEMATOCR /STATISTICS DEFAULT
VARIANCE.
VARIABLE LABELS EDAD 'FEMENINO' LEUCOCIT 'FEMENINO' HEMOGLOBIN 'FEMENINO'
HEMATOCR 'FEMENINO'.
PROCESS IF (SEXO = 2).
FREQUENCIES /VARIABLES EDAD LEUCOCIT HEMOGLOB HEMATOCR /STATISTICS DEFAULT
VARIANCE.
COMPUTE FILTER 0.
IF (SEXO=1 AND EDAD>15) FILTER=1.
IF (SEXO=2 AND EDAD>15) FILTER=2.
IF (SEXO=1 AND EDAD<=15) FILTER=3.
IF (SEXO=2 AND EDAD<=15) FILTER=4.
VARIABLE LABELS EDAD 'MASCULINO MAYOR DE 15'
LEUCOCIT 'MASCULINO MAYOR DE 15' HEMOGLOBIN 'MASCULINO MAYOR DE 15'
HEMATOCR 'MASCULINO MAYOR DE 15'.
PROCESS IF FILTER=1.
FREQUENCIES /VARIABLES EDAD LEUCOCIT HEMOGLOB HEMATOCR /STATISTICS DEFAULT
VARIANCE.
VARIABLE LABELS EDAD 'FEMENINO MAYOR DE 15'
LEUCOCIT 'FEMENINO MAYOR DE 15' HEMOGLOBIN 'FEMENINO MAYOR DE 15'
HEMATOCR 'FEMENINO MAYOR DE 15'.
PROCESS IF FILTER=2.
FREQUENCIES /VARIABLES EDAD LEUCOCIT HEMOGLOB HEMATOCR /STATISTICS DEFAULT
VARIANCE.
VARIABLE LABELS EDAD 'MASCULINO MENOR O IGUAL A 15'
LEUCOCIT 'MASCULINO MENOR O IGUAL A 15'
HEMOGLOBIN 'MASCULINO MENOR O IGUAL A 15'
HEMATOCR 'MASCULINO MENOR O IGUAL A 15'.
PROCESS IF FILTER=3.
FREQUENCIES /VARIABLES EDAD LEUCOCIT HEMOGLOB HEMATOCR /STATISTICS DEFAULT
VARIANCE.
VARIABLE LABELS EDAD 'FEMENINO MENOR O IGUAL A 15'
LEUCOCIT 'FEMENINO MENOR O IGUAL A 15'
HEMOGLOBIN 'FEMENINO MENOR O IGUAL A 15'
HEMATOCR 'FEMENINO MENOR O IGUAL A 15'.
PROCESS IF FILTER=4.
FREQUENCIES /VARIABLES EDAD LEUCOCIT HEMOGLOB HEMATOCR /STATISTICS DEFAULT
VARIANCE.

```

```

TRANSLATE FROM 'TIROIDES.DBF' /MAP.
MISSING VALUE SEXO EDAD T4COUNTA T4COUNTB T4CONCEN T3COUNTA T3COUNTB T3CONCEN
T4LCONCE T4LACOUN T4LBCOUN (0).
VARIABLE LABELS EDAD 'EDAD EN AÑOS' SEXO 'SEXO' T4COUNTA 'T4 PRIMER CONTEO'
T4COUNTB 'T4 SEGUNDO CONTEO' T4CONCEN 'ug/dL DE T4' T3COUNTA
'T3 PRIMER CONTEO' T3COUNTB 'T3 SEGUNDO CONTEO' T3CONCEN 'ng/dL DE T3' T4LACOUN
'T4 LIBRE PRIMER CONTEO' T4LBCOUN 'T4 LIBRE SEGUNDO CONTEO'
T4LCONCE 'ng/dL DE T4 LIBRE'.
VALUE LABELS SEXO 1 'MASCULINO' 2 'FEMENINO'.
FRECUENCIAS /HISTOGRAM /HISTOGRAM.
/VARIABLES SEXO EDAD T4COUNTA T4COUNTB T4CONCEN
T3COUNTA T3COUNTB T3CONCEN T4LACOUN T4LBCOUN T4LCONCE /HISTOGRAM.
COMPUTE EDADR = EDAD.
RECODE EDADR (0,1 THRU 15=1) (15,1 THRU HI=2).
VARIABLE LABELS EDADR 'GRUPOS DE EDADADES'.
VALUE LABELS EDADR 1 '0 A 15 AÑOS' 2 'MAYORES DE 15 AÑOS'.
FRECUENCIAS /VARIABLES EDADR /HISTOGRAM.
COMPUTE T4CONCER = T4CONCEN.
RECODE T4CONCER (LO THRU 4.4=1) (4.5 THRU 12.5 = 2) (12.6 THRU HI = 3).
VARIABLE LABELS T4CONCER 'GRUPOS POR CONCENTRACION DE T4'.
VALUE LABELS T4CONCER 1 'HASTA 4.4 ug/dL DE T4' 2 'DE 4.5 A 12.5 ug/dL T4'
3 '12.6 Y MAS ug/dL DE T4'.
COMPUTE T3CONCER = T3CONCEN.
RECODE T3CONCER (LO THRU 85 = 1) (86 THRU 187=2) (188 THRU HI = 3).
VARIABLE LABELS T3CONCER 'GRUPOS POR CONCENTRACION DE T3'.
VALUE LABELS T3CONCER 1 'HASTA 85 ng/dL DE T3' 2 'DE 86 A 187 ng/dL DE T3'
3 '188 Y MAS ng/dL DE T3'.
COMPUTE T3COUNAR = T3COUNTA.
RECODE T3COUNAR (LO THRU .469633 = 1) (.469634 THRU .616370 = 2)
(.616371 THRU HI = 3).
VARIABLE LABELS T3COUNAR 'GRUPOS POR CONCENTRACION DE T3 PRIMER CONTEO'.
VALUE LABELS T3COUNAR 1 'HASTA .469633 CPM EN T3'
2 'DE .469634 HASTA .616370 CPM EN T3' 3 '.616371 CPM Y MAS, EN T3'.
COMPUTE T3COUNBR = T3COUNTB.
RECODE T3COUNBR (LO THRU .469633 = 1) (.469634 THRU .616370 = 2)
(.616371 THRU HI = 3).
VARIABLE LABELS T3COUNBR 'GRUPOS POR CONCENTRACION DE T3 PRIMER CONTEO'.
VALUE LABELS T3COUNBR 1 'HASTA .469633 CPM EN T3'
2 'DE .469634 HASTA .616370 CPM EN T3' 3 '.616371 CPM Y MAS, EN T3'.
COMPUTE T4LACOUR = T4LACOUN.
RECODE T4LACOUR (LO THRU .275720 = 1) (.275721 THRU .399999 = 2)
(.400000 THRU HI = 3).
VARIABLE LABELS T4LACOUR 'GRUPOS POR CONCENTRACION DE T4 LIBRE, PRIMER CONTEO'.
VALUE LABELS T4LACOUR 1 'HASTA .275720 CPM EN T4 LIBRE'
2 'DE .275721 A .399999 CPM EN T4 LIBRE' 3 '.400000 Y MAS CPM DE T4 LIBRE'.
COMPUTE T4LBCOUR = T4LBCOUN.
RECODE T4LBCOUR (LO THRU .275720 = 1) (.275721 THRU .399999 = 2)
(.400000 THRU HI = 3).
VARIABLE LABELS T4LBCOUR 'GRUPOS POR CONCENTRACION DE T4 LIBRE, SEGUNDO CONTEO'.
VALUE LABELS T4LBCOUR 1 'HASTA .275720 CPM EN T4 LIBRE'
2 'DE .275721 A .399999 CPM EN T4 LIBRE' 3 '.400000 Y MAS CPM DE T4 LIBRE'.
COMPUTE T4LCONCR = T4LCONCE.
RECODE T4LCONCR (LO THRU 0.7= 1) (0.8 THRU 2.0= 2) (2.1 THRU HI = 3).
VARIABLE LABELS T4LCONCR 'GRUPOS POR CONCENTRACION DE T4 LIBRE'.
VALUE LABELS T4LCONCR 1 'HASTA 0.7 ng/dL DE T4 LIBRE'
2 'DE 0.8 A 2.0 ng/dL DE T4 LIBRE' 3 '2.1 Y MAS ng/dL DE T4 LIBRE'.
1-TEST /GROUPS SEXO (1,2) /VARIABLES EDAD T4CONCEN T3CONCEN T4LCONCE.
1-TEST /GROUPS EDADR (1,2) /VARIABLES EDAD T4CONCEN T3CONCEN T4LCONCE.
PROCESS IF T4CONCER = 1.
1-TEST GROUPS = T3CONCER (1,2) /VARIABLES = T4LCONCE.
CROSSTABS T4CONCER BY T3CONCER BY T4LCONCR /OPTIONS = 2 /STATISTICS =
PROCESS IF T4CONCER = 1.
1-TEST GROUPS = T3CONCER (2,3) /VARIABLES = T4LCONCE.
PROCESS IF T4CONCER = 2.
1-TEST GROUPS = T3CONCER (1,2) /VARIABLES = T4LCONCE.
PROCESS IF T4CONCER = 2.
1-TEST GROUPS = T3CONCER (2,3) /VARIABLES = T4LCONCE.
PROCESS IF T4CONCER = 2.
ANOVA VARIABLES T3CONCEN BY T4LCONCR (1,3) /STATISTICS ALL.
CROSSTABS T3COUNAR BY T3COUNBR.
CROSSTABS T4LACOUR BY T4LBCOUR.

T-TEST PAIRS = T4COUNTA T4COUNTB.
T-TEST PAIRS = T3COUNTA T3COUNTB.
T-TEST PAIRS = T4LACOUN T4LBCOUN.
COMPUTE MEAN = 0.5.
1-TEST PAIRS = T4CONCEN MEAN.

PROCESS IF T4CONCER = 2.
ONEWAY VARIABLES T3CONCEN BY T4LCONCR (1,3) /STATISTICS ALL.
PROCESS IF T4CONCER = 2.
NPAR TESTS K-W T3CONCEN BY T4LCONCR (1,3) /STATISTICS ALL.

```

```

TRANSLATE FROM 'QUIMICA.DBF' /MAP.
MISSING VALUE SEXO EDAD GLUCEMIA NITROGEN URICEMIA COLESTER PROTEINA ALBUMINA
(0).
VARIABLE LABELS EDAD 'EDAD (ANOS)' GLUCEMIA 'GLUCEMIA (mg/dL)'
NITROGEN 'NITROGENO (mg/dL)' URICEMIA 'URICEMIA (mg/dL)' COLESTER
'COLESTEROL (mg/dL)' PROTEINA 'PROTEINA (mg/dL)' ALBUMINA 'ALBUMINA (mg/dL)'
VALUE LABELS SEXO 1 'MASCULINO' 2 'FEMENINO'.

FRECUENCIAS /VARIABLES SEXO EDAD GLUCEMIA NITROGEN URICEMIA COLESTER PROTEINA
ALBUMINA /HISTOGRAM.
COMPUTE EDADR EDAD.
RECODE EDADR (LOWEST THRU 15 1) (15.1 THRU HIGHEST 2).
VARIABLE LABELS EDADR 'GRUPOS DE EDADES'.
VALUE LABELS EDADR 1 '0 a 15 ANOS' 2 '15.1 Y MAS ANOS'.
COMPUTE GLUCEM_R GLUCEMIA.
RECODE GLUCEM_R (LOWEST THRU 60 = 1) (61 THRU 110 2)
(111 THRU HIGHEST 3).
VARIABLE LABELS GLUCEM_R 'GLUCEMIA'.
VALUE LABELS GLUCEM_R 1 'Hasta 60 mg/dL' 2 'DE 61 a 110 mg/dL'
3 '111 mg/dL y mas'.
COMPUTE NITRO_R NITROGEN.
RECODE NITRO_R (LOWEST THRU 21 1) (22 THRU HIGHEST =2).
VARIABLE LABELS NITRO_R 'CONCENTRACION DE NITROGENO DE UREA EN SUERO'.
VALUE LABELS NITRO_R 1 'Hasta 21 mg/dL' 2 '?2? mg/dL y mas'.
PROCESS IF SEXO 1.
COMPUTE URIMAS_R = URICEMIA.
RECODE URIMAS_R (LOWEST THRU 1.7 1) (2 THRU 6 2)
(6.1 THRU HIGHEST 3).
VARIABLE LABELS URIMAS_R 'CONCENTRACION DE ACIDO URICO EN SUERO,SEXO MASCULINO'.
VALUE LABELS URIMAS_R 1 'HASTA 1.7 mg/dL' 2 'DE 2 A 6 mg/dL DE ACIDO URICO'
3 '6.1 mg/dL Y MAS DE ACIDO URICO'.
PROCESS IF SEXO 2.
COMPUTE URIFEM_R URICEMIA.
RECODE URIFEM_R (LOWEST THRU 1.7 =1) (1.8 THRU 5.7 =2) (5.8 THRU HI =3).
VARIABLE LABELS URIFEM_R 'CONCENTRACION DE ACIDO URICO EN SUERO,SEXO FEMENINO'.
VALUE LABELS URIFEM_R 1 'HASTA 1.7 mg/dL DE ACIDO URICO'
2 'DE 1.8 A 5.7 mg/dL DE ACIDO URICO' 3 '5.8 mg/dL DE ACIDO URICO Y MAS'.
COMPUTE RCOLESTE COLESTER.
RECODE RCOLESTE (LOWEST THRU 200 1) (201 THRU HIGHEST 2).
VARIABLE LABELS RCOLESTE 'CONCENTRACION DE COLESTEROL SERICO'.
VALUE LABELS RCOLESTE 1 'HASTA 200 mg/dL' 2 '?201 mg/dl y mas'.
COMPUTE PROTEINR PROTEINA.
RECODE PROTEINR (LOWEST THRU 6.2 1) (6.3 THRU 8.2 = 2)
(8.3 THRU HI= 3).
VARIABLE LABELS PROTEINR 'CONCENTRACION DE PROTEINAS SERICAS'.
VALUE LABELS PROTEINR 1 'HASTA 6.2 mg/dL DE PROTEINAS SERICAS'
2 'DE 6.3 A 8.2 mg/dL DE PROTEINAS SERICAS'
3 '8.3 mg/dL y MAS DE PROTEINAS SERICAS'.
COMPUTE ALBUR ALBUMINA.
RECODE ALBUR (LOWEST THRU 3.4 1) (3.5 THRU 5.2 2)
(5.3 THRU HI =3).
VARIABLE LABELS ALBUR 'CONCENTRACION DE ALBUMINA EN SUERO'.
VALUE LABELS ALBUR 1 'HASTA 3.4 mg/dL DE ALBUMINA'
2 'de 3.5 mg/dL A 5.2 mg/dL DE ALBUMINA'
3 '5.3 Y MAS mg/dL DE ALBUMINA'.
ONEWAY VARIABLES COLESTER BY EDADR (1,3)
/CONTRAST = 1 1
/CONTRAST .5 .5
/CONTRAST 2 2
/CONTRAST = 3 3.
ONEWAY VARIABLES URIMAS_R BY SEXO (1,2)
/CONTRAST = 1 1
/CONTRAST 3 3
/CONTRAST 2 =2.
T-TEST /GROUPS SEXO (1 2) / VARIABLES EDAD GLUCEMIA NITROGEN URICEMIA
COLESTER PROTEINA ALBUMINA.
VARIABLE LABELS URICEMIA 'URICEMIA MASCULINO'.
PROCESS IF SEXO 1.
T-TEST GROUPS EDADR (1,2)/ VARIABLES URICEMIA.
VARIABLE LABELS URICEMIA 'URICEMIA FEMENINO'.
PROCESS IF SEXO 2.
T-TEST GROUPS EDADR (1,2)/ VARIABLES URICEMIA.
VARIABLE LABELS URICEMIA 'URICEMIA'.
T-TEST /GROUPS EDADR (1 2) / VARIABLES SEXO GLUCEMIA NITROGEN URICEMIA
COLESTER PROTEINA ALBUMINA.
CROSSTABS /TABLES RCOLESTE BY SEXO /OPTIONS 5 /STATISTICS 1.

CROSSTABS /TABLES SEXO BY EDADR /OPTIONS 5 /STATISTICS 1.
CROSSTABS /TABLES EDADR BY GLUCEM_R BY SEXO /OPTIONS 5 /STATISTICS 1.

NPAR TEST M-W GLUCEMIA BY SEXO (1,2).

NPAR TEST M-W GLUCEMIA BY EDADR (1,2).
ANOVA GLUCEMIA BY EDADR (1,2) SEXO (1,2) /STATISTICS 3.
ONEWAY GLUCEMIA BY SEXO (1,2).

ONEWAY GLUCEMIA BY EDADR (1,2).
CORRELATIONS /VARIABLES NITROGEN URICEMIA COLESTER PROTEINA ALBUMINA WITH
GLUCEMIA.
ANOVA VARIABLES COLESTER BY URICEMIA GLUCEMIA SEXO (1,2)
EDADR (1,2)/ STATISTICS ALL.

OSCRIMINANT GROUPS GLUCEM_R (1,3) /VARIABLES SEXO EDAD GLUCEMIA NITROGEN
URICEMIA COLESTER PROTEINA ALBUMINA EDADR GLUCEM_R NITRO_R URIMAS_R URIFEM_R
RCOLESTE PROTEINR ALBUR /METHOD WILKS/ STATISTICS = 1 2 7 8 11 13.

```

```

TRANSLATE FROM 'inform.dbf' /MAP.
MISSING VALUE EDAD SEXO (0).
VARIABLE LABELS V1 'EXAMEN PARASITOLOGICO'
VALUE LABELS SEXO 1 'MASCULINO' 2 'FEMENINO' / V1 01 'E. histolitica-' 02
'E. coli-Q' 03 'E. nana-Q' 04 'G. lamblia-Q' 05 'Chilomastix m. Q.' 06
'T. hominis-Q' 07 'Otros quistes' 08 'E. histolitica-T' 09 'E. coli-T' 10
'E. nana-T' 11 'G. lamblia-T' 12 'Chilomastix m.-T' 13 'T. hominis-T' 14
'Otros trofozoitos' 15 'A. lumbricoides-D' 16 'Uncinaria-O' 17 'T. trichura-O'
18 'E. vermicularis-D' 19 'Oxiurus-O' 20 'S. stercoralis-O' 21 'Otros huevos'
22 'A. lumbricoides-L' 'Uncinaria-L' 24 'T. trichura-L' 25
'E. vermicularis-L' 26 'Oxiurus-L' 27 'S. stercoralis-L' 28 'Otras larvas' 29
'A. lumbricoides-A' 30 'Uncinaria-A' 31 'T. trichura-A' 32 'E. vermicularis-A'
33 'Oxiurus-A' 34 'S. stercoralis-A' 35 'Otros adultos' 0 'Negativo'
36 'sangre oculta'
'PMN y SO' 38 'E. coli-Q y Uncinaria-O' 40
'E. histol.-Q y E. nana-Q' 41 'Uncin.-O y T. trichura-O'
FRECUENCIAS SEXO EDAD V1 /HISTOGRAM.

COMPUTE EDADR EDAD.
RECODE EDADR (0.1 THRU 1 1)( 2 THRU 6 2)( 7 THRU 15=3)( 16 THRU HI=4).
VARIABLE LABELS EDADR 'EDAD RECODIFICADA'.
VALUE LABELS EDADR 1 '0 a 1 ano' 2 '2 a 6 anos' 3 '7 a 15 anos' 4
'mas de 15 anos'

CROSSTABS /TABLES EDADR BY V1 /OPTIONS 3 4 /STATISTICS 1.
CROSSTABS /TABLES V1 BY EDADR /OPTIONS 3 4 /STATISTICS 1.
COMPUTE VIR V1.
RECODE VIR (001,008 1)(002,009 2)(003,010 3)(004,011 4)(005,012 5)
(006,013 6)(007,014 7)(015,016,017,018,019,020,021,022,023,024 8)
(017,024,031 10)(018,025,032 11)(019,026,033 12)(020,027,034 13)
(021,028 14).
VARIABLE LABELS VIR 'RESULTADO DEL EXAMEN PARASITOLOGICO'.
VALUE LABELS VIR 1 'E. histolitica' 2 'E. coli' 3 'E. nana' 4 'G. lamblia'
5 'Chilomastix m.' 'Trichomona hominis' 'Otros protozoarios'
8 'A. lumbricoides' y 'Uncinaria' 10 'Trichuris trichura'
11 'Enterobius vermicularis' 12 'Oxiurus' 13 'Strongiloides stercoralis'
14 'Otros helmintos'

COMPUTE EDADRR EDAD.
RECODE EDADRR (0.1 THRU 15 1)(16 THRU HI=
VARIABLE LABELS EDADRR 'EDAD RECODIFICADA N'.
VALUE LABELS EDADRR 1 '0 a 15 anos' 2 '16 anos y mas'
CROSSTABS /TABLES VIR BY EDADRR /OPTIONS 3 4 /STATISTICS 1.
FRECUENCIAS /VARIABLES VIR EDADRR /BARCHART.

COMPUTE EDADRRR EDAD.
RECODE EDADRRR (0.1 THRU 1 1)(2 THRU HI=
VARIABLE LABELS EDADRRR 'EDAD RECODIFICADA N'.
VALUE LABELS EDADRRR 1 '0 a 15 anos' 2 '16 anos y mas'
VARIABLE LABELS VIR 'RESULTADO DEL EXAMEN PARASITOLOGICO'.
CROSSTABS /TABLES VIR BY EDADRRR /OPTIONS 3 4 /STATISTICS 1.
FRECUENCIAS /VARIABLES VIR EDADRRR /BARCHART.

FRECUENCIAS
DESCRIPTIVES
CROSSTABS.
MEAN
GRAPH /BAR COUNT BY SEXO BY V1.
REGRESSION /VARIABLES EDAD SEXO V1 /DESCRIPTIVES CORR /DEPENDENT V1
/METHOD ENTER SEXO EDAD.
CORRELATIONS /VARIABLES EDAD WITH V1 /OPTIONS 3 4
EXSMOOTH /VARIABLES EDAD.

```