

PROCESAMIENTOS DE DATOS EN LA TECNOLOGÍA SUMA. SISTEMA INFORMÁTICO PARA SU IMPLEMENTACIÓN

Autores: Niurka Carlos Pías, René Robaina Álvarez, José Luis Fernández Yero.

Centro de Inmunoensayo. Calle 134 y Ave 25 Reparto Cubanacan.
Ciudad de la Habana. Cuba
email: inprogram1@cie.sld.cu

RESUMEN

El Centro de Inmunoensayo (CIE) es una institución que radica en Cuba la cual ha desarrollado y comercializado durante más de 20 años la Tecnología SUMA (Sistema Ultra Micro Analítico) [7], aplicada en programas de Pesquisa Prenatal, Neonatal, Vigilancia Epidemiológica y la Certificación de Sangre para dar solución a la diversidad de diagnósticos a la que se enfrenta el laboratorio. SUMA aporta estuches diagnóstico, equipos de medición y software, ofreciendo este último los procedimientos y know how para el uso de la tecnología. El soporte informático que materializa los fundamentos teóricos del diagnóstico mediante la Tecnología SUMA es llamado Strips Reader Software (SRS Ver 9.0) y consiste en una herramienta destinada al análisis, cálculo e interpretación de resultados para los diferentes estuches diagnósticos. Para lograr el objetivo anterior el sistema realiza un procesamiento a los datos obtenidos por el equipo de medición para cada uno de los estuches diagnósticos. Este procesamiento de datos incorporado al soporte informático ofrece seguridad y fiabilidad en la ejecución de la rutina de trabajo del laboratorio y permite obtener un diagnóstico seguro. En este trabajo se discutirán algunos elementos relativos al procesamiento de datos y al soporte informático que los materializa.

Palabras Claves: procesamiento de datos - sistemas de computación para inmunoensayos - control de la calidad en el laboratorio clínico - estadísticas.

ABSTRACT

The immunoassay Center is a Cuban Institution that has developed and commercialized the SUMA (Ultra-Microanalytic System) technology for more than twenty years [1], which is used in several health programs such as prenatal and neonatal screening, epidemiological surveillance, and blood certification, giving a solution to the variety of diagnosis made in the laboratory.

SUMA offers diagnostic kits, equipment and software, the latter providing the procedures and know-how for use of this technology.

The medium that materializes the theoretical basis of diagnosis through Suma technology is called Strips Reader Software, which consists of a tool intended to the analysis, calculations, and interpretation of the results in the different diagnostic kits.

To achieve this objective, the system processes the data from the measuring equipment for each diagnostic kit. The data processing incorporated into the media offers safety and certainty in the lab routine, and allows the obtainment of reliable results.

In this work we discuss the elements related to the data processing and the medium that materializes it.

KeyWords: data processing - computing systems for immunoassay - quality control in clinical laboratory - statistic.

1. INTRODUCCIÓN

En todo laboratorio cuya línea de trabajo esté encaminada a la utilización de técnicas de diagnóstico, es inevitable realizar un complejo proceso de manipulación y análisis de datos en el cual se involucra gran cantidad de información que debe ser procesada para obtener el resultado final en cada uno de los múltiples ensayos a los cuales se enfrenta el analista diariamente.

El proceso de operaciones de cálculo, toma de decisiones, análisis de datos e interpretación de resultados puede hacerse engorroso, si no se dispone de una herramienta que facilite estas operaciones y más si se trata de laboratorios vinculados a pesquisajes masivos y vigilancia epidemiológica, en los cuales se manipulan diariamente una cantidad considerable de muestras. En estos casos la presencia de un sistema de procesamiento que permita enfrentar el excesivo volumen de trabajo en que se incurre por concepto de documentación de un gran número de pacientes y pruebas así como el cálculo e interpretación de un volumen igual o mayor de muestras, permite una disminución considerable de la cantidad de errores operativos por estas causas.

La importancia de realizar un procesamiento de datos adecuados es descrita por Dudley y Edwards [5] esbozando además los principios que deben seguirse para los inmunoensayos. Con el desarrollo de las ciencias médicas y biológicas, juega un papel cada día más importante el desarrollo y aplicación de estos procedimientos estadísticos y matemáticos ofrecidos mediante un sistema que ofrezcan la posibilidad de una mejor interpretación de resultados y faciliten enfrentar el volumen de trabajo en el laboratorio de diagnóstico. El desarrollo y aplicación de los algoritmos de cálculos apropiados determinan hoy en día, en la mayoría de los casos, la utilidad de una prueba diagnóstica cualquiera y posibilita una interpretación adecuada dentro de un número considerable de variables y posibilidades de error.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

• *Tipos de ensayos de la Tecnología SUMA.*

Los inmunoensayos pueden clasificarse según la forma de ofrecer los resultados en cualitativos (cuando el resultado emitido se expresa en forma cualitativa por ejemplo positivo, negativo) y cuantitativos (cuando el resultado se expresa como un valor de una magnitud física, por ejemplo 50 mu/L).

• *Características generales del sistema.*

Diseñado para satisfacer las necesidades del laboratorio de diagnóstico; incluido el control de la

calidad del ensayo [8]. Aporta la información necesaria para que se pueda realizar el control interno y externo[6],[3], tributando al sistema para el control de la calidad [7] también de Tecnología SUMA.

• *Procesamiento de datos.*

Se analizan los valores de fluorescencia resultado de la lectura de los pozos de reacción de una placa donde se depositan volúmenes 10 microlitros. El rango de fluorescencia se encuentra entre 0 - 210 UF. Al trabajar con ultramicrovolúmenes se necesita el desarrollo de algoritmos propios que incluyan diferentes validaciones antes de ofrecer el resultado final.

• *Ensayos cuantitativos.*

Estos ensayos tienen como rasgo distintivo que el resultado se expresa como un valor de una magnitud física. Obtener el resultado final está marcado por la presencia de los siguientes elementos:

• *Validación de la curva estándar o curva de calibración*

Seis calibradores de concentración conocida que se sitúan por duplicado ocupando las doce primeras posiciones en la placa de reacción; se utilizan para construir una curva donde se interpolan los valores de fluorescencia de las muestras y se obtienen su correspondiente valor de concentración, el cual se utiliza para interpretar el resultado. Estos doce calibradores son analizados. Si no resulta satisfactorio el análisis, se considera que la curva no es válida y se rechaza el ensayo.

• *Generalidades del método de validación de la curva en los ensayos cuantitativos.*

1. Obtener los mínimos y máximos para cada duplicado de fluorescencia de cada calibrador de la curva estándar.
2. Obtener la media de los duplicados de fluorescencia de cada calibrador de la curva estándar.
3. Calcular el coeficiente de variación de los duplicados de fluorescencia de cada calibrador de la curva estándar.
4. Verificar que las medias de los puntos sean todas diferentes de cero.
5. Analizar comportamiento de los duplicados de fluorescencia del primer punto de la curva de calibración con respecto a su sucesor.
6. Analizar el comportamiento de los valores mínimos y máximos de los cinco puntos restantes de la curva de calibración, evaluando el comportamiento de los duplicados del punto con relación a su antecesor y su sucesor.
7. Calcular la media para cada punto teniendo en cuenta los valores mínimos y máximos reasignados según evaluación anterior.
8. Analizar el comportamiento de los valores máximos de los duplicados de fluorescencia de los

puntos de la curva de calibración desde el punto 2 hasta el punto 6 con respecto al valor medio de su punto antecesor. 9. Determinar para la concentración de cada estándar su correspondiente valor medio de fluorescencia y proceder con la construcción de la curva de calibración utilizando el método de ajuste apropiado.

• **Métodos de ajuste para obtener la curva para los ensayos cuantitativos.**

En los ensayos cuantitativos se ofrece mediante el software la posibilidad de realizar el ajuste de la curva por los métodos que a continuación se describen:

1. Interpolación lineal.

2. Interpolación semilogarítmica.

Interpolación lineal: Ajuste de la curva de fluorescencia (Y) – concentración (X) mediante tramos de rectas. Considerando $X[i]$ = Concentración y $Y[i]$ = Fluorescencia de los puntos donde $i=1..6$, para los puntos 1 y 2 de la curva la ecuación se define como $Y = MX + B$ donde $M=(Y[2]-Y[1])/(X[2]-X[1])$.

Interpolación semilogarítmica: Ajuste de la curva de fluorescencia (Y) – logaritmo de la concentración (X).

• **Cálculo de la dispersión:**

Se calcula determinando primero el valor absoluto resultado de la diferencia de los dos valores de fluorescencia dividido entre la media. $ED = |F1-F2| / ((F1+F2)/2)$. Si $ED > 0.2$ entonces la muestra debe ser repetida. $ED > 0.2$: 20% de diferencia entre ambos duplicados. Determina la presencia de malos duplicados para los puntos de la curva estándar.

• **Validación del control del ensayo.**

Calibrador (SC) que se sitúa por duplicado, inmediatamente después de la curva de calibración. Su valor medio de concentración debe encontrarse dentro de los límites mínimos y máximos en valores de concentración para el ensayo de lo contrario se considera fuera de rango y se rechaza el ensayo.

• **Validación de las muestras.**

Se sitúan por duplicado posterior al control del ensayo. Son analizadas si resulta satisfactorio el análisis de la curva estándar y el control del ensayo. Si resulta satisfactoria la validación de la muestra se procede a interpretar el resultado de la misma; por lo que en una misma placa pueden existir muestras con un resultado asociado y muestras que deben repetirse pues no cumplieron con los requisitos necesarios para ser interpretadas. De esta manera el software tiene en cuenta: 1. $ED > 0,2$ Repetir la muestra. 2. Concentración del punto mayor que el último punto de la curva.

• **Interpretación del resultado.**

Se interpreta el resultado de cada muestra si cumplieron con las condiciones de validación. Según el ensayo y los requisitos para la interpretación del resultado se asigna el mismo, el cual está directamente relacionado con el diagnóstico.

• **Ensayos cualitativos.**

El resultado se expresa en forma cualitativa (positivo, negativo). Utilizan controles de tipo N (Negativo), P (Positivo) y B (Blanco). Se ubican dos blancos (B1,B2) seguidos de dos controles positivos (P1,P2) y de dos controles negativos (N1,N2). Se procede con la evaluación de los controles y si es satisfactoria se analizan las muestras para ofrecer el resultado correspondiente a cada una de ellas.

• **Evaluación de los controles.**

El sistema lleva a cabo la eliminación de los controles con valores aberrantes de fluorescencia. Los controles no válidos son excluidos.

Son válidos los controles que cumplan que:

a) Al menos uno de los blancos debe tener un valor de fluorescencia menor de 10 unidades. b) Al menos uno de los negativos debe tener un valor de fluorescencia que no supere en más de 10 unidades a la media del blanco. c) Al menos un control positivo debe tener un valor de fluorescencia entre 60 y 180 unidades. d) Siendo P el suero control positivo válido con menor fluorescencia, NN la media de los sueros negativos válidos y BB la media de los blancos, debe cumplirse que: $(NN-BB)/(P-BB) < 0,1$

Si estas condiciones no se cumplen se rechaza el ensayo y no se ofrece resultado para las muestras.

• **Procedimiento de cálculo.**

Concluida satisfactoriamente la evaluación de los controles del ensayo se procede al cálculo del nivel de corte a partir del cual se determinará la positividad de las muestras. El nivel de corte en unidades de fluorescencia (NC) para las muestras de suero o sangre en papel de filtro se expresa como:

$$NC = 0.300 \times (P-BB) + BB$$

$$BL = 0.255 \times (P-BB) + BB$$

• **Interpretación de los resultados.**

a) Para las muestras analizadas de forma simple.

Siendo F el valor de fluorescencia de una muestra y NC el nivel de corte calculado para el ensayo:

Si $F \geq NC$ POSITIVA

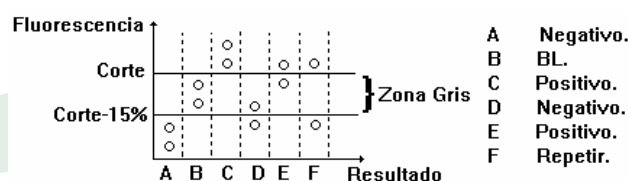
Si $BL \leq F < NC$ BL

Si $F < BL$ NEGATIVA

Las muestras se consideran en el umbral de positividad (BL) cuando sus resultados se encuentran

en una zona comprendida entre el nivel de corte y un 15 % por debajo del mismo.

b) Para las muestras analizadas por duplicado.



Tanto para ensayos cuantitativos como cualitativos se han planteado las generalidades para la evaluación y análisis de los mismos, pero la tecnología SUMA incluye otros ensayos que necesitan procedimientos diferentes a los descritos que también se incluyen en el sistema.

Software.

Enfrentar la diversidad de problemas de diagnóstico mediante un sistema integral, que constituya una vía rápida y eficiente para cubrir un amplio rango de aplicaciones diversas, es hoy en día una de las metas más ambiciosas que se presentan para quienes desarrollan los instrumentos de inmunoensayos y es también la solución ideal para quienes se enfrentan diariamente al trabajo del laboratorio de diagnóstico [2],[4]. Bajo estas premisas, el SRS ha sido diseñado sobre la base de módulos que implementan y dan respuesta a los diferentes requerimientos para el trabajo en los laboratorios que utilizan la tecnología.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este sistema para el análisis de datos en laboratorios de diagnóstico que utilizan Tecnología SUMA permite supervisar las condiciones del ensayo, mantener dentro de control las posibles fluctuaciones del instrumento de medición, proporciona toda la complejísima interpretación del valor diagnóstico real que puede tener la señal medida con respecto a las demás que pudieran estar presentes, qué parte de ella misma es en realidad proveniente del sistema en estudio y qué ubicación tienen con respecto al rango aceptado como normal.

Los resultados son ofrecidos en un formato de fácil comprensión que permite la rápida interpretación por parte del analista como muestra la figura 1.

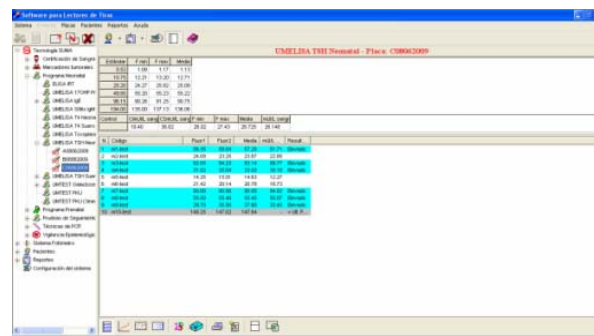


Figura 1. La figura muestra un reporte de resultados para el ensayo UMELLISA TSH neonatal. Se observa la curva de calibración, el control del ensayo y los resultados para cada muestra identificadas según su tipo.

Muy conveniente ha resultado también, la supervisión que realiza el sistema de los posibles errores de operación que el personal del laboratorio pudiera introducir si tenemos presente que la actividad en el laboratorio, la realiza en muchas ocasiones un personal que no tiene el nivel adecuado para discriminar entre todo lo anteriormente descrito. El control de la calidad que realiza el sistema previa interpretación del resultado lo garantiza tal como muestra la figura 2.

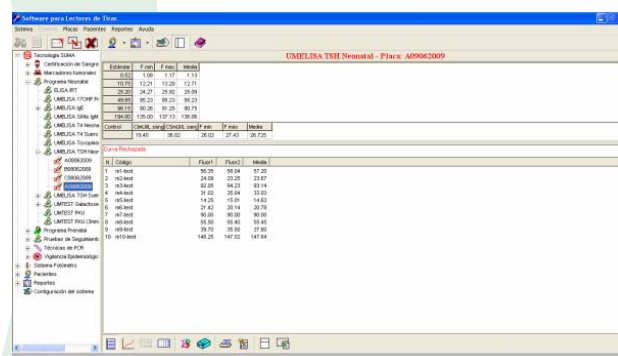


Figura 2. La figura muestra un reporte de resultados para un ensayo cuya evaluación del control de la calidad de la curva de calibración no resultó satisfactoria.

Entre las ventajas del sistema poderos mencionar la flexibilidad y comodidad para su uso e instalación, la automatización del proceso de validación, análisis, cálculo e interpretación de resultados, ofrece facilidades para la organización e identificación de las muestras que llegan a los laboratorios permitiendo rapidez en la preparación de los diferentes grupos de muestras que serán analizados, reduce el tiempo de procesamiento y obtención de resultados para cada

ensayo, realiza el control de la calidad del ensayo, ofreciendo al usuario información respecto a la aceptación o el rechazo del mismo, almacena los cálculos realizados y los resultados para cada ensayo, dándole al usuario la posibilidad de obtener información sobre los mismos (figura 3), elimina los errores de cálculo e interpretación de resultados que pudieran introducir los usuarios si lo realizaran manualmente.

The screenshot shows a software window titled 'UMELISA TSH Neonatal'. It displays a table with columns for 'Muestra', 'Fecha', 'Resultado', and 'Estado'. The table lists several samples with their respective dates and results, all marked as 'Elevado' (Elevated).

Muestra	Fecha	Resultado	Estado
rs13.000	08/09/2009	51.71 mU/L	Elevado
rs13.000	08/09/2009	90.77 mU/L	Elevado
rs13.000	08/09/2009	30.16 mU/L	Elevado
rs13.000	08/09/2009	94.62 mU/L	Elevado
rs13.000	08/09/2009	51.07 mU/L	Elevado
rs13.000	08/09/2009	35.45 mU/L	Elevado
rs13.000	08/09/2009	51.71 mU/L	Elevado
rs13.000	08/09/2009	90.77 mU/L	Elevado
rs13.000	08/09/2009	30.16 mU/L	Elevado
rs13.000	08/09/2009	94.62 mU/L	Elevado

Figura 3. La figura muestra el reporte de todas las muestras que han resultado elevadas para TSH Neonatal.

Además de las ventajas anteriores, desde el punto de vista de la Imagen del Producto SUMA, este sistema ha potenciado la introducción de esta tecnología cubana en diversos países.

El SRS Ver 9.0 ha sido registrado en el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos [1] bajo el número de inscripción I 0010243261200.

4. CONCLUSIONES

El procesamiento de los datos adecuado a las características de la Tecnología SUMA permite eficiencia y confiabilidad en el resultado de las muestras a procesar para obtener un diagnóstico seguro. Disponer de una herramienta informática para materializarlos en los laboratorios de Tecnología SUMA ha hecho posible interpretaciones diagnósticas basadas en procedimientos de cálculo complejos. Consecuentemente repercute positivamente en la elevación de la calidad de la red de laboratorios de Tecnología SUMA y por consiguiente en el funcionamiento de los programas de Salud para el pesquaje masivo.

REFERENCIAS

- [1] Centro Control Estatal de Equipos Médicos CCEEM <http://www.eqmed.sld.cu>. Último acceso: 10 diciembre 2009
- [2] Clin-Chim-Acta. 1996 Apr 15; 248(1): 19-30. A new clinical laboratory information system architecture from the OpenLabe project offering advanced services for laboratory staff and users.
- [3] Hill P., Uldall A., Wilding P. Fundamentals for External Quality Assessment (EQA), Prepared by the Committee on Analytical Quality (CAQ) of the Education and Management Division of I.F.C.C., Julio 1996.
- [4] Proceedings. III International society for neonatal screening. Boston, Massachusetts, US. Ed. Harvey L. Levy, Rosalie J. Hermos, George F. Grady. 368-369, 1996.
- [5] R.A. Dudley, P. Edwards, R.P. Finney. Guidelines for immunoassay data processing. Clin. Chem. 31/8 1264-1271, 1985
- [6] Steigstra H, Jannsen R.T.P., Baadenhuijsen H. Combi Scheme: New Combined Internal/ External Quality Assessment Scheme in The Netherlands. Clin Chem. 1991;37/7:1196-1204
- [7] SUMA. Sistema Ultra Micro Analítico. <http://www.tecnosuma.com>. Último acceso: 10 diciembre 2009.
- [8] Whitehead T.P. Advances in Quality Control. Clin Chem. 1977;19:175-205