

Estudio de la relación coste-eficacia en el sistema de control de la calidad de fármacos

M. Rosell Rovira y C. Ricós Aguilá

Resumen

En el presente trabajo se pretende optimizar el sistema de control de la calidad de las determinaciones de fármacos en nuestro laboratorio, de forma que se obtenga la máxima calidad con el menor coste.

Para ello se aplica el protocolo descrito por Groth y complementado por Westgard, y se discute su validez y aplicabilidad en las determinaciones de fármacos.

Se concluye que dicho protocolo tiene una relación coste-eficacia aceptable. Sin embargo, no parece aplicable para evaluar la productividad de las determinaciones de fármacos dada la enorme dificultad en optimizarla.

Introducción

Los procedimientos de control de la calidad de las determinaciones en un laboratorio han de tener una relación coste-eficacia óptima, de modo que alcancen la calidad necesaria para que los resultados cumplan su utilidad médica al mínimo coste. Creemos que habría que dar preferencia a la calidad frente a los costes, ya que una falta de calidad implica, a medio plazo, un aumento de los costes, principalmente debido a la pérdida de confianza en el laboratorio que genera nuevas peticiones sobre los mismos pacientes.

Groth (1) propuso un protocolo para optimizar el sistema de control de la calidad interno, en el que se eva-

Summary

The optimization of the internal quality control procedure in therapeutic drug monitoring, with the aim of obtaining maximum quality with minimum costs, is studied in this paper.

The quality control protocol described by Groth and later complemented by Westgard, is used and its applicability as well as its validity in drug testing is discussed.

We conclude that this protocol is valid for obtaining cost-efficient internal quality control in drug testing. However, in our opinion, it is not appropriate for evaluating productivity.

lúan las prestaciones de los procedimientos de medida y de los procedimientos de control. Posteriormente Westgard (2) estableció la relación coste-eficacia de los sistemas de control en términos de calidad y productividad.

En este trabajo se aplican las estrategias descritas por Westgard (2,3) a las determinaciones de fármacos efectuados en nuestro laboratorio. Se discute la validez de este sistema para evaluar y mejorar la calidad y la productividad, y se comenta la aplicabilidad del mismo en el caso concreto de las determinaciones de fármacos.

Nuestro propósito es promover la optimización de la relación coste-eficacia de los sistemas de control de calidad en todos los laboratorios.

Material y métodos

Se evalúan los siguientes fármacos: amikacina, carbamazepina, etosuximida, gentamicina, metotrexato, fenobarbital, fenitoína, teofilina, tobramicina, ácido valproico y vancomicina. La determinación se realiza mediante una

^a Servicio de Bioquímica. Hospital General Vall d'Hebron.

Barcelona.

Recibido: 16-12-91.

Aceptado: 19-10-92.

técnica de fluorescencia de polarización y el analizador utilizado es el TDX® (Abbot Lab., P.A., EE.UU.)

Como material de control se ha utilizado el Level I (lote TDM1-121) del material de control TDM® (Baxter-Dade, USA).

El protocolo seguido se describe a continuación:

1. Se define el error tolerable (ET) en base al objetivo de la calidad, que en el caso de los fármacos se calcula en función de las prestaciones medias de los métodos actuales (tabla I) (4). El error tolerable, expresado en unidades de concentración, se calcula a partir de la siguiente fórmula;

Error tolerable (ET) = $1,96 \times$ Objetivo de calidad \times concentración de fármaco en el material de control $\times 0,01$.

2. Se evalúa el funcionamiento de los procedimientos de medida antes de seleccionar los procedimientos de control.

Para ello se determina:

—La imprecisión estable del método analítico (S_i) que es igual a la desviación estándar calculada sobre grupos de 20 resultados del material de control (determinados en el período comprendido entre enero de 1990 y marzo de 1991).

—La frecuencia de error (f) que es igual a la frecuencia con que se producen errores superiores al tolerable (número de resultados del material de control que exceden los límites fijados por el error tolerable, durante un período determinado).

A partir de la imprecisión estable del método analítico y del error tolerable se calcula el índice de prestación (IP) del procedimiento método analítico, utilizando la fórmula:

$$IP = ET / S_i$$

El índice de prestación debe ser superior a 1,96 para que la imprecisión inherente al método no supere el límite deseable de error (J).

3. Se calculan los errores que debe detectar el procedimiento de control. Estos errores son aleatorios y/o sistemáticos.

El incremento de error aleatorio crítico (ΔEA_c) es el aumento en la imprecisión analítica que originaría que cada lado de la distribución de resultados excediera un 2,5 % sobre los límites fijados por el error tolerable.

$$IEA_c = ET / S_i \cdot 1,96$$

El incremento de error sistemático crítico (IES_c) es el desplazamiento que causaría que un lado de la distribución de resultados excediera en un 5 % los límites marcados por el error tolerable $IES_c = ET / S_i \cdot 1,65$

4. Se evalúan las características de funcionamiento del procedimiento de control, calculando la probabilidad de detección de error (PDE) y de falso rechazo (PFR) para el incremento de error sistemático crítico y para los procedimientos de control en estudio, mediante las curvas de potencia publicadas por Westgard (2,5).

Tabla I
Condiciones de calidad

FÁRMACO	Objetivo de calidad (CV%)	Error tolerable ($\mu\text{mol/L}$)
Acido valproico	14,4	6,00
Amikacina	9,6	1,02
Carbamazepina	7,5	0,45
Etosuximida	10,9	4,21
Fenitoina	7,5	0,72
Fenobarbital	6,2	0,77
Gentamicina	9,9	0,29
Metotrexato	7,2	0,05
Teofilina	8,9	0,82
Tobramicina	7,8	0,26
Vancomicina	9,6	1,13

Objetivo de calidad: prestaciones medias de los métodos actuales.

La probabilidad de detección de error es la probabilidad de detectar series con error superior al tolerable cuando se utiliza un procedimiento de control dado. La probabilidad de falso rechazo es la probabilidad de rechazar innecesariamente una serie debido a un procedimiento de control demasiado estricto.

5. Se seleccionan la regla operativa y el número de materiales de control a determinar en cada serie para obtener la máxima probabilidad de detección de error y la mínima probabilidad de falso rechazo, mediante las mismas curvas de potencia o bien utilizando tablas de selección (6,7).

6. Se evalúa la relación coste-eficacia considerando la eficacia (calidad) en términos de índice de defecto (ID) que es la proporción de resultados con errores superiores al tolerable: $ID = f(1 - PDE)$.

Consideramos los costes en términos de índice de rendimiento que es la proporción de medidas (muestras, calibradores, controles, repeticiones) que se traducen en el resultado de un paciente.

7. Se discute cómo podría aumentarse la productividad aumentando el tamaño del grupo y cambiando el modo de operación:

a) materiales de control analizados antes y después de la serie de especímenes y evaluación posterior (modelo agrupado) (caso del analizador TDX en nuestro laboratorio)

b) materiales de control analizados antes de la serie de pacientes y evaluación sobre la marcha (modelo no agrupado)

c) Controles analizados y evaluados antes de la serie de pacientes (modelo precontrol).

Resultados

En la tabla I se muestran los objetivos analíticos de calidad (o máximos tolerables de error) basados en las pres-

taciones medias de los métodos actuales (4), y el error tolerable para cada uno de los métodos de determinación de fármacos.

En la tabla II se expresan la desviación estándar estable, la frecuencia de error y el índice de prestación de las determinaciones de fármacos en nuestro laboratorio.

En la tabla III se presentan los incrementos de error críticos que debe detectar el procedimiento de control.

Utilizando las curvas de potencia publicadas por Westgard (1,5) (figura 1), se calcula la probabilidad con las que distintos procedimientos de control detectarán estos incrementos de error crítico, que en las gráficas se expresan como múltiplos de la S_t . Los procedimientos de control que se estudia son 1:2, 1:2,5, y 1:3, (se rechazará una serie cuando un dato control exceda los límites fijados por 2, 2,5 ó 3 desviaciones estándar, a ambos lados de la media (8)).

En la figura 1 se muestran la probabilidades de detección de error y de falso rechazo (curvas de potencia) para los fármacos estudiados, con los tres procedimientos de control.

Se selecciona el procedimiento de control 1:2_s para carbamazepina y vancomicina; y el procedimiento de control 1:3_s para los restantes fármacos.

Una vez seleccionados los procedimientos de control, se evalúa la relación coste-eficacia. En la tabla IV se muestran los índices de defecto y de rendimiento para las determinaciones de los fármacos estudiados.

Discusión

El protocolo utilizado en este trabajo ha sido aplicado anteriormente para el control de las magnitudes bioquímicas de rutina (9,10) y es extrapolable a cualquier área del laboratorio clínico.

El error tolerable basado en las prestaciones de los métodos actuales (CV mediana de los laboratorios participantes en el programa del College of American Pa-

Tabla III
Incremento de error crítico

FÁRMACO	δE_c
Ácido valproico	1,96
Amikacina	1,64
Carbamazepina	0,60
Etosuximida	1,59
Fenitoína	0,75
Fenobarbital	0,68
Gentamicina	1,57
Metotrexato	0,85
Teofilina	1,63
Tobramicina	1,60
Vancomicina	—

δE_c : Incremento de error crítico.

thologist de 1990) es, en nuestra opinión, un criterio práctico que facilita la obtención de resultados transferibles. Está descrita la utilización de los datos de variabilidad biológica para establecer los límites de tolerancia para el error analítico, pero para las determinaciones de fármacos estos límites están alejados de las posibilidades reales de la tecnología actual (4).

Los índices de prestación que se muestran en la tabla II son superiores a 1,96 (y por tanto aceptables) para todos los fármacos excepto la vancomicina, en la cual la imprecisión inherente del método supera el límite deseable de error (probablemente debido a un defecto en la conservación del calibrador utilizado en nuestro laboratorio durante parte del desarrollo de este trabajo). La frecuencia de error de la vancomicina es muy elevada, y moderadamente elevada la de la carbamazepina (ligero desplazamiento negativo de nuestros resultados). En las determinaciones posteriores de vancomicina, en las que se utilizó un nuevo calibrador en buen estado de conservación, se obtuvo un índice de prestación mejor (IP=2,4) y la frecuencia de error disminuyó hasta el 0,8 %. Estos datos confirman el origen del problema aquí apuntado.

La selección de la regla de control depende de la frecuencia de error del método analítico y del incremento de error crítico que es necesario detectar. También depende del número de materiales de control determinados por serie, que en las determinaciones de fármacos. Se ha recomendado (2,11) dar prioridad a minimizar la probabilidad de falso rechazo cuando la frecuencia de error del método analítico es inferior al 5 %. Por este motivo en nuestro estudio seleccionamos el procedimiento de control menos restrictivos (1:3_s) para la mayoría de fármacos. Por contra, cuando la frecuencia de error del método analítico es superior al 5 %, debería utilizarse un procedimiento de control con la máxima probabilidad de detección de error posible (2,11). Por ello se elige la regla 1:2_s para carbamazepina y vancomicina.

Los índices de defecto, obtenidos al aplicar estas reglas operativas (tabla IV), indican que los resultados de

Tabla II
Prestaciones del método analítico

FÁRMACO	S_t	f (%)	IP
Ácido valproico	1,66	1,43	3,61
Amikacina	0,31	0,74	3,29
Carbamazepina	0,20	5,98	2,25
Etosuximida	1,30	0,00	3,24
Fenitoína	0,30	0,66	2,40
Fenobarbital	0,33	3,70	2,33
Gentamicina	0,09	3,70	3,22
Metotrexato	0,02	0,00	2,50
Teofilina	0,25	1,95	3,28
Tobramicina	0,08	3,75	3,25
Vancomicina	0,72	22,22	1,57

S_t : Desviación estándar estable del procedimiento de medida.
 f : Frecuencia de error. IP: Índice de prestación.

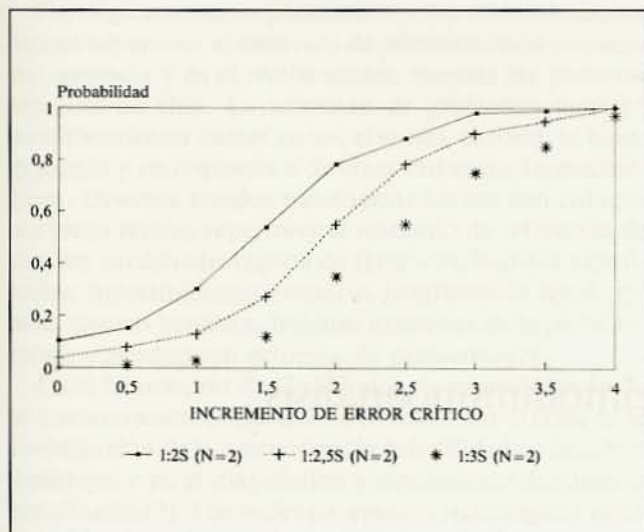


Figura 1. Curvas de potencia

nuestro laboratorio son aceptables para la mayoría de los fármacos evaluados.

En cuanto al índice de rendimiento, sería deseable obtener un valor cercano a 100, en la medida en que sea posible. Sin embargo, en el caso de los fármacos el índice de rendimiento no nos parece un buen indicador de la relación coste-eficacia por varios motivos:

(a) Una de las estrategias descritas para incrementar la productividad consiste en aumentar el tamaño del grupo. Sin embargo, no es aplicable en las determinaciones de fármacos, puesto que es imprescindible entregar los resultados con mínima demora y por tanto no es viable esperar a tener un número de especímenes elevado.

(b) Otra forma de incrementar la productividad consistiría en determinar los controles previamente a los problemas. Sin embargo, tampoco es factible con el analizador TDX (Abbot®), donde se requiere determinar los controles y los problemas en el mismo soporte para que se reproduzcan idénticas situaciones. Además, aun cuando fuera posible aplicar esta estrategia, el incremento de

productividad no sería apreciable, ya que como se comentó anteriormente el número de especímenes de cada serie es pequeño y la aparición de error no implica repetición de un número elevado de problemas.

Conclusiones

Se concluye que:

—El diseño de un sistema de control de calidad específico para las características del propio laboratorio es factible y de fácil aplicación.

—No se puede incidir apreciablemente en la productividad de los sistemas de control de la calidad en la determinación de fármacos. Se mejora tanto la calidad como la productividad seleccionando la regla de control más adecuada, pero no es posible una mejora adicional de la productividad en base a un incremento del tamaño de grupo, debido a la baja frecuencia con que se solicita la determinación de algunos de estos fármacos y al carácter urgente que requieren estas determinaciones. Tampoco es posible una mejora de la productividad determinando los controles previamente a los problemas, ya que lo impiden las características del aparato de medida utilizada.

Bibliografía

- Groth T, Falk H, Westgard JO. A iterative computer simulation program for the design of statistical control procedures in clinical chemistry. *Com Prog Biomed* 1981; 13: 73-86.
- Westgard O, Barry PL. Cost-Effective Quality Control: Managing the Quality and Productivity of Analytical Processes. American Association for Clinical Chemistry Press. Washington DC, 1986.
- Westgard JO, Oryall JJ Koch DD. Predicting Effects on Quality-Control Practices on the Cost-Effective Operation of a Stable, Multitest Analytical System. *Clin Chem* 1990; 36: 1.760-1.764.
- Ricós C y Campos F. Objetivos de calidad de imprecisión analítica para la monitorización de drogas terapéuticas. *Rev Diag Biol* 1990; 39: 293-295.
- Westgard JO Groth T. Power functions for statistical control rules. *Clin Chem* 1979; 25: 863-869.
- Westgard JO, Quam EF Barry PL. Selection grids for planning quality control procedures. *Clin Lab Sci* 1990; 3: 271-278.
- Orejudo A y Ricós C. Orientaciones para desarrollar un procedimiento de control de calidad con una buena relación coste-eficacia en el laboratorio de urgencias. *Quim Clin* 1991; (en prensa).
- Westgard JO. A multi-rule Shewart chart for quality control in clinical chemistry. Proposed selected method. *Clin Chem* 1981; 27: 493-501.
- Álvarez V, Maciá M, Perich C, Ribera C, Simón M y Ricós C. Limitaciones de un programa interno de control de calidad que garantice la transferibilidad de resultados. *Quim Clin* 1990; 9: 411-415.
- Álvarez V, Maciá M, Perich C, Ribera C, Simón M y Ricós C. El algoritmo de Westgard como sistema de control interno. *Quim Clin* 1990; 9: 97-101.
- Westgard JO Groth T. A predictive Value Model for Quality Control: effects of the Prevalence of Errors on the Performance of Control Procedures. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 49-56.

Tabla IV
Relacion coste-eficacia

FÁRMACO	ID	IR
Ácido valproico	0,94	65,1
Amikacina	0,60	49,5
Carbamazepina	4,90	59,6
Etosuximida	0,00	27,8
Fenitoína	0,65	61
Fenobarbital	3,63	52,7
Gentamicina	3,11	46,3
Metotrexato	0,00	56,9
Teofilina	1,60	63,1
Tobramicina	3,11	44,1
Vancomicina	—	39,8

ID: Índice de Defecto. IR: Índice de rendimiento