Pan American Journal of Public Health

Estado de situación y regulación de laboratorios bioanalíticos que cuantifican inmunosupresores para trasplantes en Argentina

Paula Schaiquevich,[1] *Paula Taich,*[1] *Natalia Riva,*[1] *Francisco Leone,*[2] *Nora Paternoster,*[2] *Gabriel Mato*[3] *y Paulo Cáceres Guido*[1]

Forma de citar Schaiquevich P, Taich P, Riva N, Leone F, Paternoster N, Mato G, Cáceres Guido P. Estado de situación y regulación de laboratorios bioanalíticos que cuantifican inmunosupresores para trasplantes en Argentina. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(3):142–48.

RESUMEN

Objetivo. *Establecer el estado de situación de los laboratorios analíticos que cuantifican inmunosupresores en pacientes con trasplantes que se encuentran bajo monitoreo terapéutico de drogas (TDM) de estos fármacos en Argentina, para establecer potenciales áreas de actuación perfectibles.*

Métodos. *Se realizó una encuesta en centros clínicos y analíticos de TDM de Argentina, coordinada por la Unidad de Farmacocinética Clínica del Hospital Garrahan y el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante, desde setiembre de 2013 hasta noviembre de 2014.*

Resultados. *Se incluyeron 27 centros clínicos y analíticos (muestra representativa nacional). El 45% fueron hospitales públicos. La mayoría (95%) monitorizan ciclosporina y tacrolimús; en menor medida, sirolimús y everolimús, y muy pocos el ácido micofenólico. La cantidad (mediana, rango) de muestras analizadas por mes para estos cinco fármacos fue de 251 (10 - 2024). Casi 60% de las muestras se analizaron en instituciones privadas. Solo cuatro (17%) de los encuestados informan valores del margen terapéutico. El 92% usa inmunoensayos como metodología analítica. El 68% de los encuestados que contaban con instalaciones bioanalíticas propias informaron poseer algún programa de garantía de calidad.*

Conclusiones. *El TDM de inmunosupresores es una práctica recomendada para pacientes con trasplante en Argentina. Se requiere generar iniciativas nacionales que desarrollen guías armonizadas para laboratorios analíticos que incluyan procesos de garantía de calidad con alcance regulatorio relacionados con el TDM. Por otra parte, también es necesario capacitar al personal técnico y profesional, e invitar a participar a organizaciones públicas y privadas del ámbito regulatorio, sanitario y de la investigación.*

Palabras clave Farmacocinética; laboratorios; inmunosupresores; control de calidad; trasplante; Argentina.

[1] Unidad de Farmacocinética Clínica. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. La correspondencia se debe dirigir a: Paulo Cáceres Guido. Correo electrónico: caceresguido@gmail.com

[2] Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), Argentina.

[3] Área de Farmacia. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

La farmacometría es una disciplina científica cuyo objetivo es la descripción cuantitativa de los procesos de la enfermedad, los efectos de los fármacos y la variabilidad en la exposición y respuesta a una droga (1). Dentro de ella, el monitoreo terapéutico de drogas (TDM, por sus siglas del inglés *therapeutic drug monitoring*) puede definirse como la cuantificación de las concentraciones de fármacos en una matriz biológica para evaluar si estas se correlacionan con las condiciones clínicas de los pacientes y si es necesario modificar los intervalos de

dosificación o la dosis para optimizar el tratamiento de los pacientes que reciben terapia con medicamentos para el alivio o prevención de la enfermedad (2).

Los inmunosupresores muestran una alta variabilidad farmacocinética intraindividual e interindividual y un estrecho margen terapéutico. El TDM ha resultado crucial en la práctica clínica diaria para optimizar el tratamiento inmunosupresor, reducir la incidencia de rechazos y prevenir la aparición de eventos adversos (3-6).

El TDM implica, entre otras cosas, la extracción de una muestra de sangre del paciente, la cuantificación del inmunosupresor en esa muestra y la interpretación del resultado. Resulta esencial que los métodos de ensayo de laboratorio sean fiables, exactos y precisos, ya que el médico a cargo del seguimiento del paciente con trasplante realiza el ajuste del esquema terapéutico sobre la base del estado clínico y la concentración del inmunosupresor. Es importante que el trabajo del laboratorio sea confiable y es deseable que haya un control de la variabilidad entre laboratorios, ya que los pacientes pueden cambiar su lugar de residencia y utilizar diferentes laboratorios y ensayos una vez efectuado el trasplante (7).

En los ensayos bioanalíticos para la cuantificación de fármacos, y desde una perspectiva histórica, pueden definirse dos grandes fuerzas impulsoras de regulaciones: una son los estudios farmacocinéticos para el desarrollo de fármacos, y la otra es el TDM (8, 9). Así, por ejemplo, en los Estados Unidos de América, la práctica del TDM es acreditada por el *Clinical Laboratory Improvement Amendments*, que depende del Departamento de Salud Pública de cada estado y del *Centers for Medicare & Medicaid Services.* Por otro lado, en el Reino Unido los servicios de TDM están acreditados por el *United Kingdom Accreditation Service* (10, 11). Además, el *Laboratory Quality Management System Handbook,* del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (Centro Colaborativo de la Organización Mundial de la Salud) y el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) solo nombra los "niveles de drogas" cuando hace referencia a las características de los pacientes y los requerimientos que debe tener una muestra cuando deben medirse concentraciones de drogas, sin más detalle.

En Argentina, los laboratorios analíticos obtienen su habilitación del Ministerio de Salud de la Nación (Ley del Ejercicio de la Medicina, Odontología y Actividades Auxiliares, No. 17132/67). Esta detalla numerosos requerimientos generales, pero no aquellos específicos sobre cómo llevar a cabo un bioanálisis cuando el objetivo es el TDM. Además, en Argentina existe una norma reciente del organismo regulatorio, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, Disposición 4394/13). Esta norma se refiere a las buenas prácticas de laboratorio que son aplicables a los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, que son equivalentes a las guías de los Estados Unidos de América (10). Si bien este documento aborda aspectos relacionados con la cuantificación de drogas, no hace alusión al TDM a pesar de las extremas particularidades y cuidados específicos de este campo de trabajo analítico sobre muestras biológicas relacionadas únicamente con estudios de farmacocinética. En Argentina, no existe ninguna normativa legal o dependiente de organismos privados o asociaciones profesionales que aborde aspectos analíticos y de control de calidad relacionados con el TDM.

La regulación se considera una función básica en salud pública. Esta, si es eficaz, promueve y protege la salud de la población al garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos, y proporciona la información necesaria para su uso racional (12). Más allá de responsabilidades profesionales individuales, la falta de regulación específica en el campo del TDM en laboratorios bioanalíticos que cuantifican inmunosupresores para trasplante podría incidir en la fiabilidad de los resultados y en el soporte farmacoterapéutico esencial de los pacientes con trasplantes.

En Argentina, los cuidados sanitarios relacionados con los trasplantes están regulados y financiados principalmente por el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, que cubre los costos de procedimientos y tratamientos para quienes no poseen cobertura de salud particular, incluidas las prácticas de cuantificación de inmunosupresores. Sin embargo, los centros clínicos pueden o no contar con instalaciones de laboratorios analíticos. Si no fuera así, derivan las muestras a otros centros que les presten este servicio. Este último aspecto (la cuantificación) no está bajo la regulación del INCUCAI, sino como actividad de laboratorio analítico, y responde en forma directa al Ministerio de Salud de la Nación y a sus leyes y regulaciones.

Por este motivo, el objetivo de este trabajo es establecer el estado de situación de los laboratorios analíticos que cuantifican inmunosupresores en muestras biológicas de pacientes con trasplantes en Argentina y reconocer potenciales campos de mejora, incluidos aspectos regulatorios de relevancia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó una encuesta en la que la unidad de análisis fueron los centros clínicos y analíticos que realizan cuantificación de inmunosupresores en muestras biológicas de pacientes trasplantados de la Argentina. La cantidad de centros relevados por la Unidad de Farmacocinética Clínica (UFC) del Hospital Garrahan, en convenio con el INCUCAI, fue una muestra representativa del universo total, que tomó como eje de referencia a la cantidad de trasplantes a nivel nacional. Los resultados, si no se aclara de otra forma, se expresan como mediana y rango.

Aunque la unidad de análisis más importante fueron los centros analíticos, la forma adecuada de calcular la muestra (cantidad representativa de centros) fue sobre la base de la cantidad de pacientes con trasplantes que reciben atención en estos centros. Así, para que la muestra fuera representativa (error alfa: 0,05; nivel de confianza: 95%), y sobre la base de datos disponibles de cantidad de pacientes por centro clínico, la cantidad mínima incluida debía ser no menor a 305 pacientes sobre un total de 1 460 pacientes con trasplante por año en la Argentina (12–14).

Se incluyeron centros públicos y privados ubicados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, la provincia de Buenos Aires y aquellos situados en dos de las provincias más populosas del país, Mendoza y Córdoba, según los datos de pacientes con trasplante, provistos por el INCUCAI durante el año 2012.

Un representante del INCUCAI contactó, por correo electrónico y por vía telefónica, al director del centro clínico y analítico, previa obtención del consentimiento escrito para la participación en la encuesta. El director del centro también proporcionó la información de contacto del encargado de los ensayos de drogas, y esta fue transmitida a la UFC. Uno o

dos entrevistadores de la UFC, farmacéuticos o químicos previamente entrenados, asistieron a los centros clínicos y se reunieron con el jefe del laboratorio analítico. Luego, una copia de la encuesta, completada y firmada por ambas partes, permaneció en el centro encuestado y la otra quedó en posesión de la UFC.

Los centros encuestados fueron centros clínicos (privados y públicos) donde se realizan trasplantes con instalaciones bioanalíticas, centros clínicos que tercerizan todos los ensayos y laboratorios bioquímicos-analíticos privados.

La encuesta, que recibió la validación de diez jueces expertos, todos ellos profesionales que se desempeñan en el Hospital Garrahan, y expuesta a una prueba piloto, se dividió en las siguientes secciones, acerca de las instalaciones y demografía del laboratorio de análisis, los analitos y otra información de la muestra, los ensayos e instrumentos analíticos, el informe o reporte y la garantía de calidad.

La encuesta contó con posibilidades de respuestas cerradas, abiertas y de opciones múltiples, y buscó brindar información acerca del organigrama del centro, profesiones del personal y su grado de formación, aspectos analíticos, número de muestras procesadas por mes y tipo de analitos cuantificados en el centro o en los que este deriva a otros laboratorios analíticos, procedimientos de notificación de resultados e información proporcionada en los informes y disponibilidad y alcance de un programa de garantía de calidad en el laboratorio.

La encuesta fue aprobada por la Coordinación de Investigación, Dirección de Docencia e Investigación del Hospital Garrahan (Protocolo No. 796/2013).

RESULTADOS

La encuesta, realizada desde septiembre de 2013 a noviembre de 2014, incluyó 27 centros: 22 centros clínicos y 5 laboratorios analíticos, sobre un total de 51 centros que realizaban trasplantes en Argentina en ese período de tiempo. Esto, en términos de cantidad de pacientes es equivalente al 72% de los pacientes con trasplantes del país, cantidad que resultó muy representativa ($p = 0{,}025$, nivel de confianza: 99,75%).

Los hospitales públicos correspondieron a 45% de los centros clínicos; tres de ellos eran hospitales universitarios.

De los 22 centros clínicos, 19 (86%) prestan el servicio bioanalítico a sus pacientes, mientras que tres de ellos (14%) subcontratan a un laboratorio privado, por lo que también realizan la actividad de TDM.

La mayoría de los centros clínicos monitorizan, en orden decreciente, ciclosporina y tacrolimús, aunque también sirolimús y, en menor medida, everolimús. Finalmente, el ácido micofenólico recibe poca monitorización (figura 1).

El 68% de los centros tercerizan el análisis de, al menos, un inmunosupresor; 50% terceriza el de everolimús, 27% el de tacrolimús, 18% el de ciclosporina, 18% el de sirolimús y 4% el de ácido micofenólico.

La cantidad total de muestras analizadas por mes para los cinco fármacos fue de 251 (10–2 024). Asimismo, y si solo se tiene en cuenta a laboratorios privados, la cantidad de muestras ensayadas por mes fue de 150 (68–2 024); así, casi 60% de las muestras se analizan en la práctica privada.

La cantidad de muestras analizadas por mes para ciclosporina y tacrolimús fue de 50 (2—384) y 193 (40—1 400), respectivamente. La cantidad de muestras de sirolimús fue de 50 (2—400). Por otra parte, el número de muestras procesadas por mes para everolimús y ácido micofenólico fue de solo 25 (2—140) y 30 (2—70), respectivamente.

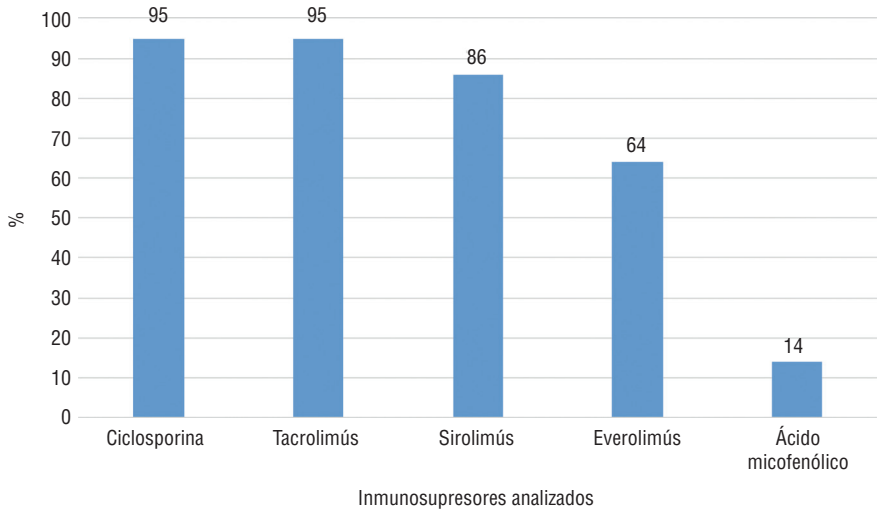
Todos los centros respondieron que la cuantificación de inmunosupresores se realizaba en el Servicio de Bioquímica. En todos los casos, el laboratorio de cuantificación compartía el espacio físico, los equipamientos, o ambos, con otros laboratorios (virología y química clínica, entre otros).

La cantidad de personal que trabajaba en tareas de soporte técnico analítico, incluidos los sectores privado y público, es de 3,5 (2—7) bioquímicos o técnicos de laboratorio. En ninguno de los centros analíticos encuestados hubo farmacéuticos, médicos u otro profesional sanitario, excepto uno que reportó la participación temporal de personal de enfermería.

Aunque no era objetivo del presente estudio profundizar sobre la sugerencia farmacoterapéutica derivada del resultado analítico, se decidió analizar también este aspecto. Solo cuatro (17%) de los encuestados (tres establecimientos privados y un hospital público) respondieron que informaban el valor normal del margen terapéutico para una determinación específica. Ninguno de los encuestados proporcionaba un asesoramiento (consejo farmacoterapéutico) sobre el régimen de dosificación para un paciente específico. Es decir, ningún laboratorio analítico sugería ajustes a las dosis y frecuencias de dosificación del inmunosupresor cuantificado, limitándose a informar el dato de concentración hallado. Además, 96% de los encuestados informó el método analítico y, solo en dos casos, también el momento del día en que se tomó la muestra.

De los 24 encuestados con instalaciones bioanalíticas del ámbito privado, 92% reportó usar inmunoensayos como metodologías de cuantificación. Solo uno de los encuestados (hospital universitario) informó utilizar cromatografía líquida de alta resolución (HPLC por sus siglas en inglés) y 60% (3 de 5) de los laboratorios privados utilizaban cromatografía líquida de alta

FIGURA 1. Inmunosupresores analizados en los centros analíticos en Argentina.



eficiencia acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS por sus siglas en inglés). Por otra parte, ningún hospital público refirió disponer de LC-MS/MS.

Todos los centros reportaron recibir las muestras en condiciones y con etiquetado adecuadas y refirieron informar los resultados a través del sistema informático.

Respecto de los criterios de reprocesado, en todos menos un laboratorio clínico y analítico, las muestras se vuelven a procesar según los criterios del bioquímico responsable de la cuantificación o el personal a cargo del laboratorio analítico. El criterio informado para reprocesamiento de muestras se basa sobre todo en valores históricos disímiles de los pacientes o en concentraciones fuera del intervalo de linealidad del método.

La existencia de un programa de garantía de calidad se informó en 13 de 19 (68%) encuestados de centros clínicos con sus propias instalaciones bioanalíticas, pero solo diez centros (53%) participaron en un programa de control de calidad internacional (controles de calidad externos). De ellos, 40% pertenecían al sector privado. La situación en los laboratorios de análisis privados fue diferente, ya que todos ellos participaron en los programas de control de calidad externos, incluida la *International External Quality Assessment* (Evaluación Internacional de Calidad Externa) y el programa de pruebas de competencia proporcionado por el *Analytical Services International Ltd St. George's* de la Universidad de Londres (15). Una posible explicación respecto de por qué los laboratorios privados se acogen más al control externo se basa en que, al prestar servicios a otros centros, deben optimizar sus prestaciones. Si un laboratorio privado cuenta con este tipo de controles externos, aumentan sus posibilidades de ganar la asignación de estudios bioquímicos por sobre otros laboratorios que no los realicen. En cambio, si un laboratorio público realiza un ensayo solo para su centro público, podrá seguir haciéndolo sin que este requisito le sea solicitado, hasta tanto un departamento de calidad institucional se lo exija.

Finalmente, 20 (83%) de un total de 24 instalaciones analíticas (clínicos y laboratorios privados) calibraban sus instrumentos, mientras que 17% no realizaba ningún tipo de calibración.

En la sección de comentarios libres, los entrevistados enfatizaron la necesidad de crear un grupo nacional para discutir diferentes aspectos de los ensayos analíticos, instalaciones e instrumental de laboratorios que cuantifican inmunosupresores, y generar un documento de consenso actualizado sobre estas prácticas específicas.

DISCUSIÓN

Los cuidados de la salud, en especial en pacientes con trasplantes, tienden a la medicina personalizada. Así, los estudios que relacionan el TDM con parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos muestran una tendencia al aumento y juegan un papel crítico a la hora de optimizar la farmacoterapia en estos pacientes. Aunque ha habido unas pocas encuestas anteriores y similares sobre TDM, esta es la primera realizada en un país en desarrollo y producto del esfuerzo conjunto de un centro de investigación de un hospital público y una autoridad sanitaria nacional. Este relevamiento se fundamentó en determinar el estado actual de situación de la práctica de los laboratorios analíticos que cuantifican fármacos para TDM en la Argentina. Además, a partir de los resultados obtenidos, procura posibles mejoras en la práctica de la fase analítica del TDM desde el punto de vista operativo y regulatorio.

Los resultados mostraron una gran variación en el número de muestras procesadas por cada centro clínico, siendo el promedio de este número correlacionable con la cantidad de pacientes sometidos a trasplante de órganos en esos mismos centros.

Por primera vez, se muestra que la práctica privada de laboratorios bioanalíticos es fundamental en Argentina, ya que estos analizan alrededor de 60% del total de las muestras que cuantifican inmunosupresores. Es posible que esto suceda por una variedad de razones. En primer lugar, para laboratorios del ámbito privado, el hecho de centralizar la formación profesional especializada y los gastos de uso y mantenimiento optimiza costos, permite dar respuesta a mayor número de centros y aumenta la ganancia económica.

Por otro lado, desde el punto de vista del sector público, los costos asociados al desarrollo de técnicas analíticas pueden ser vistas más como un gasto que como una inversión ante la dificultad de mostrar las ventajas de aplicar conocimientos del campo de la farmacocinética y la farmacodinamia a la clínica. Esto resulta más evidente en el caso de inmunosupresores incorporados más recientemente, como el everolimús, donde las evidencias que justifican el TDM son escasas. Así, el número de centros que realizan cuantificación de everolimús es más limitado por lo cual al extenderse el TDM, este servicio debe tercerizarse.

Se enfatiza entonces la importancia de armonizar aspectos claves de la práctica analítica relacionada al TDM, que incluya también a instituciones del ámbito privado.

Los fármacos que se utilizan en los pacientes con trasplantes se indican siempre en función de tratamientos inmunosupresores internacionalmente consensuados, por ejemplo por guías de sociedades internacionales de trasplante o instituciones de índole regulatoria. Así, en particular respecto de los inmunosupresores clásicos, su prescripción, siempre basada en patrones internacionales, depende también de condiciones individuales del paciente, acorde a la recomendación del equipo médico tratante (15, 16).

Un alto porcentaje de centros clínicos monitorean inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús), y un porcentaje menor aunque considerable, niveles de inhibidores de la proteína que regula el crecimiento y la reproducción celular, incluidos sirolimús y everolimús (mTOR: *mammalian target of rapamycin*). Alejado desde el punto de vista cuantitativo, se halla el inhibidor de la síntesis de purinas (ácido micofenólico). Es probable que estas diferencias se deban al descubrimiento y evolución histórica del uso de los inhibidores de la calcineurina y del mTOR, así como a que aún existe cierta controversia respecto de la utilidad del monitoreo del ácido micofenólico (17 - 21).

La fase analítica depende siempre del servicio de bioquímica. Esto es particularmente llamativo, ya que en otras partes del mundo el sector de farmacia tiene una vinculación estrecha con esta práctica. Se estima que ciertas particularidades en la formación universitaria y el desarrollo clínico profesional son parte de los condicionantes de esta diferencia (22, 23).

En nuestro país, la actividad de determinar concentraciones de fármacos en matrices biológicas es considerada como un sinónimo de TDM, aunque la interpretación farmacoterapéutica correspondería a una unidad de farmacocinética clínica que necesariamente debe contar con profesionales de distinto grado de estudio. Solo una formación adecuada en materia farmacocinética, farmacodinámica, en farmacovigilancia, fisiopatología y bioanalítica, sumado a una experiencia clínica

general, permitiría tomar decisiones farmacoterapéuticas racionales (13, 24, 25).

Este es el primer estudio en Latinoamérica que confirma el bajo porcentaje de centros analíticos que brindan una sugerencia farmacoterapéutica a partir de los resultados de TDM de inmunosupresores. La interpretación clínica de los resultados analíticos es muy limitada, y se presta solo en unos pocos casos (17%) en los que solo se brindan las concentraciones de referencia del margen terapéutico. Una de las razones puede ser la falta de profesionales con experiencia en este campo, ya que solo un centro en la Argentina cuenta con una unidad específica de TDM y farmacocinética clínica (UFC, Hospital Garrahan). Cambiar esta situación implica desarrollar programas educativos universitarios sistemáticos de grado y posgrado en esta área. Otra razón podría ser que la práctica profesional de la interpretación de las concentraciones no implica un ingreso económico (salarial) adicional para el farmacólogo en Argentina (23). Este no es un debate cerrado desde el punto de vista normativo, ya que todas las prácticas en relación con exámenes de laboratorio deberían estar económicamente costeadas.

A pesar de la necesidad de que los hospitales privados y públicos estén certificados por el INCUCAI para realizar trasplantes, no hay requisitos actuales para laboratorios de análisis, excepto una regulación muy general del Ministerio de Salud de Argentina. Los laboratorios no están obligados a la acreditación de metodologías bioanalíticas específicas. Por lo tanto, esta decisión que solo corresponde a autoridades del laboratorio o centro específico, acuerda la forma de realizar los ensayos analíticos y, de esta manera, el valor implícito del resultado que será informado. Por ejemplo, se halló que 53% de las instalaciones de análisis participan en programas de control de calidad internacionales y un pequeño número de centros ni siquiera calibran sus instrumentos. Procedimientos normalizados de trabajo, muestras de control de calidad y sistema de evaluación externa de calidad son esenciales para encarar bioanálisis de muestras sometidas a TDM (8).

Por otro lado, a pesar de que casi todos los entrevistados coincidieron en que siempre reciben las muestras biológicas en buenas condiciones (temperatura, cantidad de muestra, rotulado adecuado, tipo de tubo, tiempo entre extracción y recepción del laboratorio, entre otros) y, ante la falta de estandarización nacional y la existencia de reportes previos en contrario de otros países, se desconoce si este punto pudo haber sido evaluado de forma inadecuada (23).

Otro resultado aquí reportado fue que los inmunoensayos, como sucede en el resto del mundo, son las metodologías más comunes utilizadas para la cuantificación, en especial en centros públicos. Se halló que el LC-MS/MS está escasamente disponible, y solo en establecimientos privados. Es probable que las razones de esta situación sean la necesidad de personal muy capacitado dedicado exclusivamente a esta técnica y también el alto costo inicial de estos equipos que, a pesar de que el tiempo de análisis es más corto, poseen mayor rendimiento, especificidad, sensibilidad y selectividad, y menor costo por unidad de análisis (26). Así, con el avance de las tecnologías de LC-MS/MS en las últimas décadas, muchos laboratorios clínicos han comenzado a aplicarlo de manera sistemática, lo que podrá facilitar en gran medida el progreso del TDM.

Este estudio tiene algunas limitaciones evidentes, incluso de información que podría resultar relevante; sin embargo, por ser un primer acercamiento directo, se acordó que los encuestados estarían más dispuestos a responder una primera encuesta breve en lugar de una más exhaustiva.

Se hallaron diferentes aspectos de la fase analítica del TDM que podrían mejorarse en nuestro país, incluidos:

- Generar iniciativas nacionales para desarrollar guías consensuadas sobre procesos de garantía de calidad relacionados al TDM, adaptadas a las realidades locales, que repercutan en el nivel regulatorio;
- Capacitar a profesionales sanitarios para proporcionar un servicio de TDM que brinde asesoramiento farmacoterapéutico;
- Definir elementos de un sistema de gestión de calidad que deberían realizar los laboratorios analíticos;
- Capacitar al personal sobre control de calidad;
- Desarrollar redes profesionales de laboratorios de análisis sobre TDM, para fomentar intercambio de experiencias y generar una retroalimentación positiva.

CUADRO 1. Comparación de características relacionadas con los análisis de muestras humanas para farmacocinética y para monitoreo terapéutico de drogas en Argentina

Característica	Análisis de muestras farmacocinéticas	Análisis de muestras para TDM
Reporte de concentración de droga al individuo participante	No requiere	Sí requiere, a través del profesional actuante
Cantidad de muestras por paciente	Múltiples muestras temporales por paciente	Una sola muestra; en ocasiones, dos o tres muestras
Ámbito de aplicación	Controlado	Clínico y asistencial
Método analítico	Cromatografía, HPLC, LC-MS/MS	Inmunoensayo (solo algunos LC-MS/MS)
Tiempo de formación requerido por el operador[a]	Medio-prolongado (en meses a años)	Medio-bajo (en semanas a meses)
Automatización del ensayo	Bajo	Alto
Controles de calibración externos	No requeridos	Requeridos
Tiempo de respuesta del análisis[a]	Medio-prolongado (en minutos a pocas horas)	Corto (en pocos minutos)
Agencia regulatoria u organismo de acreditación	ANMAT	No requerido

TDM, monitoreo terapéutico de drogas (por sus siglas en inglés); HPLC, cromatografía líquida de alta eficacia (por sus siglas en inglés); LC-MS/MS, cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas (por sus siglas en inglés); ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica del Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

[a] Los tiempos expresados como minutos, horas, meses o años son solo valores de referencia para comprender el orden de magnitud al que se refiere la descripción de cada característica.

Si bien en todo el mundo hay diferentes normativas, guías y sectores que regulan los bioanálisis de drogas para estudios farmacocinéticos humanos y de TDM, su efecto final es siempre proporcionar datos analíticos de alta calidad para el paciente. Desde el punto de vista bioanalítico, el TDM y el análisis de muestras para estudios farmacocinéticos humanos pueden ser consideradas como disciplinas cercanas, ya que ambos comparten muchas bases científicas comunes (8).

En las fases iniciales de algunos ensayos clínicos para drogas de estrecho margen terapéutico o de gran variabilidad farmacocinética, incluidos inmunosupresores, el TDM se ha incorporado en el proceso de desarrollo de medicamentos, y ha quedado desdibujado el límite entre el análisis de muestras farmacocinéticas y de TDM. Como se muestra en el cuadro 1, las características de las muestras humanas para estudios farmacocinéticos y para TDM son diferentes (8).

El presente trabajo es el primer estudio que permite evaluar la situación de las prácticas de los laboratorios bioanalíticos en relación a la cuantificación de inmunosupresores en Argentina. Resulta evidente que esta práctica, muy extendida en nuestro país, requiere de armonización normativa que incluya a entidades regulatorias, sanitarias y de investigación, públicas y privadas, formación de recursos humanos y adquisición de equipamiento de nueva generación para hacer frente a esta nueva gran demanda bioanalítica.

Financiamiento. El presente estudio fue desarrollado en el marco del Programa de Vigilancia Intensiva de Inmunosupresores en Trasplantes de Argentina, con fondos otorgados por el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) en convenio con el Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Exp. 610/12.

Conflicto de intereses. Ninguno declarado por los autores.

REFERENCIAS

1. Brar SS & Gobburu. J. Pharmacometrics. En: Cancer Drug Discovery and Development 2014: 173-92. Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Michelle A. Rudek, Cindy H. Chau, William Figg, Howard L. McLeod. Nueva York: Springer Science & Business Media; 2014.
2. Weber LT. Therapeutic drug monitoring in pediatric renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2015;30:253-65.
3. Lancia P, Jacqzigrain E, Zhao W. Choosing the right dose of tacrolimus. Arch Dis Child. 2014;0:1-8.
4. Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part I. Clin Pharmacokinet. 2009;48(7):419-62.
5. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. Clin Ther. 2002;24(3):330-50; discussion 329.
6. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. Transplant Rev (Orlando). 2014;28(3):126-33.
7. Christians U, Vinks S, Langman L, Clarke W, Marquet P, Wallemacq P et al. The impact of laboratory practices on inter-laboratory variability in therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. IATDMCT Compass. 2014:3-6.
8. Huang Y, Shi R, Gee W, Bonderud R. Regulated drug bioanalysis for human pharmacokinetic studies and therapeutic drug management. Bioanalysis. 2012;4(15): 1919-31.
9. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. Br J Clin Pharmacol. 2001;52 Suppl 1:5S-10S.
10. Norris RL, Martin JH, Thompson E, Ray JE, Fullinfaw RO, Joyce D, et al. Current status of therapeutic drug monitoring in Australia and New Zealand: a need for improved assay evaluation, best practice guidelines, and professional development. Ther Drug Monit. 2010;32(5):615-23.
11. LGC Standards Limited. Clinical and forensic toxicology proficiency testing (EQA) catalogue 2011/2012. Disponible en: http://www.rktech.hu/dokumentaciok/LGC/Clinical_and_forensic_toxicology_proficiency_testing_catalogue.pdf Acceso el 9 de febrero de 2015.
12. Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), Argentina. Memoria 2012 - Procuración y trasplante de órganos, tejidos y células en Argentina. Central de Reportes y Estadísticas del Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante (INCUCAI).
13. World Health Organization - Pan American Health Organization (WHO/PAHO). Resolución CD50.R9. Fortalecimiento de las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos y productos biológicos. Washington D.C.: WHO/PAHO; 2010.
14. Departamento de Sistemas Informáticos Integrales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Argentina. Calculadora para obtención de tamaño muestral. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/biblioteca/calculos/calculadora.htm Acceso en junio de 2013.
15. United Kingdom Accreditation Service (UKAS). Clinical Pathology Accreditation & Transfer of Accreditation to UKAS. Disponible en: http://www.ukas.com/services/CPA/Clinical_Pathology_Accreditation_CPA.asp Acceso el 9 de febrero de 2015.
16. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation. 2013;95: 19-47.
17. Weltz A, Scalea J, Popescu M, Xu J, Bromberg JS. Mechanisms of Immunosuppressive Drugs. Kidney Transplantation. 2014, 127-41.
18. Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HF. Steroid-free liver transplantation in children. Lancet. 2003;362(9401):2068-70.
19. Larochelle JM, Ghaly M, Creel AM. Clinical pharmacy faculty interventions in a pediatric intensive care unit: an eight-month review. J Pediatr Pharmacol Ther. 2012;17(3):263-9.
20. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without... J Immunol. 2013;191(12): 5785-91.
21. Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. Arch Toxicol. 2014;88(7):1351-89.
22. Bioanalytics and toxicology. Analytical Services International Ltd website. St. George's, University of London. Disponible en: http://www.bioanalytics.co.uk/ Acceso en enero de 2015.
23. De Rijdt T, Willems L, Simoens S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review. Am J Health Syst Pharm. 200815;65(12):1161-72.
24. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(1): 27-36.
25. Marzal Alfaro B, Flox Benitez P, Martin Barbero ML, Manzanares Secades C, De Lorenzo Pinto A, Yeste Gómez I, et al. Pharmacotherapy: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Assessment of pharmaceutical interventions in a clinical pharmacokinetics unit. Eur J Hosp Pharm. 2012;19:197.
26. Aucella F, Lauriola V, Vecchione G, Tiscia GL, Grandone E. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method as the golden standard for therapeutic drug monitoring in renal transplant. J Pharm Biomed Anal. 2013;86:123-6.

ABSTRACT

Current status and regulation of bioanalytical laboratories engaged in quantifying immunosuppressants for transplant patients in Argentina

Objective. Determine the status of analytical laboratories that quantify immunosuppressants in transplant patients who are under therapeutic drug monitoring (TDM) for these drugs in Argentina in order to identify potential perfectible areas for action.

Methods. A survey of the clinical and analytical TDM centers in Argentina was conducted between September 2013 and November 2014 under the direction of the Garrahan Hospital Clinical Pharmacokinetics Unit and the National Unified Central Institute for Ablation and Implant Coordination.

Results. A nationally representative sample of 27 clinical and analytical centers was identified, of which 45% were public hospitals. Most of these centers (95%) monitor ciclosporin and tacrolimus, and to a lesser extent, sirolimus and everolimus; a small number of them also monitor mycophenolic acid. The median number of samples of these five drugs analyzed per month was 251 (range: 10-2024). Nearly 60% of the samples were analyzed in private institutions. Only four of the respondents (17%) reported values within the therapeutic margin. Of all the centers, 92% use immunoassay as the analytical methodology. Of the bioanalytical installations that have their own facilities, 68% reported that they also have their own quality assurance program.

Conclusions. TDM of immunosuppressants is a recommended practice for transplant patients in Argentina. Initiatives need to be taken at the national level to develop uniform guidelines for analytical laboratories that include TDM-related quality assurance processes with regulatory force. There is also a need to train technical and professional personnel and to invite the participation of public and private organizations in the regulatory, public health, and research areas.

Key words Pharmacokinetics; laboratories; Immunosuppressive agents; quality control; transplantation; Argentina.