

DISCURS D'INGRÉS COM A ACADÈMIC CORRESPONENT A LA REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA

9/02/2010

Dr. Josep Fargas Riera

El farmacèutic i les anàlisis clíniques en l'àmbit comarcal

Excel·lentíssim Sr. President,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Senyores i Senyors,

Pròleg

Vull que les meves primeres paraules siguin d'agraïment a tots els membres d'aquesta prestigiosa institució per l'honor que m'han atorgat i la confiança que han disposat en mi en escollir-me com a membre d'aquesta docta corporació, que sempre ha estat formada per persones prestigioses en el món acadèmic, per grans investigadors i per destacats dirigents de la indústria farmacèutica. Per això, és un gran honor per a mi que m'hagin volgut incorporar en el seu si, valorant la meva dedicació professional a l'entorn de la Farmàcia i de les Anàlisis clíniques, fet que m'explico més per la seva qualitat humana i generositat que no pas pels meus mèrits.

Se'm presenta, doncs, una responsabilitat i a la vegada un repte que intentaré assumir de la manera més digna possible.

Especialment, vull expressar la meva més sincera gratitud envers el president, l'Excel·lentíssim Senyor Dr. Miquel Ylla-Català i Genís, per pensar en mi com a possible candidat, i als acadèmics numeraris, els Molt Il·lustres Senyors Drs. Joan Sabater i Tobella i el Dr. Josep Esteve Soler per presentar la proposta del meu ingrés. A tots tres,

els tinc una profunda admiració i em complau poder comptar amb la seva amistat.

Voldria també donar les gràcies a les persones properes que em van ajudar a arribar a exercir la professió que m'ha portat fins aquí. Primerament, al meu pare Josep, químic i farmacèutic, que em va proporcionar el primer microscopi i em va orientar en l'anàlisi de camp fent amb mi les primeres observacions amb dibuixos i anotacions en petites llibretes que encara conservo en record seu.

A les meves germanes, especialment la Roser, biòloga especialista en Immunologia, i l'Anna, infermera i tècnic de laboratori d'Histopatologia ~~especialista en Citologia Clínica~~. Totes dues em van buscar entre les seves amistats de Barcelona persones que em poguessin introduir en la professió.

Segurament no seria aquí si no fos pels metges de l'Hospital de la Santa Creu de Vic, el Dr. Àngel Rierola, el Dr. Josep Freixanet, el Dr. Jordi Sala Soler i el Professor Dr. Antoni Bayés de Luna, eminent cardiòleg i amb el qual encara mantenim una estreta col·laboració. Tots plegats, plens d'entusiasme, van confiar en mi des del primer moment, em van incorporar immediatament en el seu equip clínic i em van confiar les seves peticions d'anàlisis. També al Dr. Josep Genís i Arumí, que com si fos un fill seu, em va deixar un local on instal·lar el primer laboratori clínic.

I altres, com els Drs. Ramon Faus, Fernández Cid, López Marín... que em van introduir en el món de la citologia i van fer que m'hi apassionés, tot donant-me consells, models i confiança, en especial quan fèiem els cursos de Citologia i Citopatologia a l'Institut Dexeus. Però va ser el Dr. Antoni Ferragut, que justament acabava d'instal·lar un magnífic laboratori a la part alta de Barcelona i en qui jo em mirallava fascinat, el que em va donar la primera feina, fent una suplència d'estiu.

Al Dr. Jaume Torrents de la Facultat de Farmàcia de Barcelona, Departament de Bioquímica, que amb la seva personalitat, entusiasme i el rigor científic que el caracteritza em va engrescar i suggerir el tema de la meva tesi doctoral, que va dirigir el catedràtic de Bioquímica, el Prof. Rossell Pérez, juntament amb el aleshores professor adjunt i posteriorment catedràtic de Bioquímica, el Dr. Fausto García Hegardt, el qual l'any passat va pronunciar el seu discurs d'ingrés en aquesta mateixa Acadèmia.

No voldria oblidar les infermeres, les tècniques del laboratori, les secretàries, el personal de manteniment, les persones que formem equip tant a l'hospital com al nostre laboratori. Voldria destacar el farmacèutic Antoni Riera, especialista en Anàlisis clíniques, una gran persona, un fidel company sense la participació del qual i l'harmonia que aporta en l'ambient laboral no hauríem assolit el bon nivell de qualitat i prestigi que diàriament percebem que ens reconeix la comarca.

Voldria fer una menció especial a la Maria Carme, la meva esposa, que des dels primers moments d'inici del Laboratori, tot i provenir de lletres, va tenir la il·lusió, el coratge i també la capacitat de derivar els seus estudis cap al món de la sanitat a fi de poder recolzar amb més coneixements al nostre projecte comú. Posteriorment, des del seu lloc de professora de la Universitat de Vic, no ha deixat mai d'exercir una influència positiva en la meva tasca professional.

Permeteu-me que finalment, en aquests moments, comparteixi la satisfacció personal amb les meves filles Arantxa i Griselda, que ja són farmacèutiques, la Núria, advocada, i en Marc, estudiant de farmàcia. També als nostres néts i néta que, qui sap si en el futur, contribuiran a formar una petita nissaga en la professió. Tots ells em donen l'alè necessari per treballar i seguir endavant cada dia.

Per acabar, a tots als que avui sou aquí us dono les gràcies per haver deixat les vostres tasques i haver vingut a acompanyar-me en aquest acte per a mi tan entranyable i emotiu.

El tema que he decidit exposar és a l'entorn del Laboratori d'Anàlisis Clíniques en l'àmbit comarcal.

He escollit aquest tema perquè en definitiva és a què m'he dedicat aquests últims quaranta anys.

En acabar els estudis de llicenciatura, hom no tenia massa clar la branca de Farmàcia en la qual podria obrir-se camí: les sortides clares que ofería la Facultat eren fonamentalment l'oficina de farmàcia i la indústria. Se'ns havia parlat molt poc de les

anàlisis clíniques, tret de referències del Dr. Gastón de Iriarte, que en les seves classes de microbiologia ens parlava del diagnòstic de certes malalties infeccioses, així com en les pràctiques del Dr. Pedemonte, fent les tincions de Gram i de Ziehl. Voldria solament indicar aquí que el bagatge informatiu que donava la Facultat havia estat sempre un xic allunyat del que és la realitat de cada una de les branques de la professió.

Per altra banda, la pròpia experiència m'ha permès constatar que en l'aspecte formatiu sí que els estudis de Farmàcia confereixen una base prou sòlida a l'hora d'emprendre especialitzacions en l'àmbit del laboratori d'anàlisis.

M'interessaven sobretot la Bioquímica aplicada i la Microbiologia, especialitats en les quals aquells anys ja s'havien aconseguit grans avenços, sobretot pel que fa a l'ajuda al diagnòstic de les malalties infeccioses. En canvi, la bioquímica encara no era el pilar fonamental que arribaria a ser en el laboratori clínic del futur.

Era a mitjan anys seixanta, quan s'estava treballant molt amb els enzims perquè ja se n'albirava un gran potencial. Ja s'havien identificat i aïllat molts dels enzims presents en el sèrum sanguini i es correlacionaven amb els corresponents intracel·lulars en el diagnòstic clínic: a causa de les seves pròpies característiques d'especificitat respecte del substrat, permetia detectar-les i quantificar-les en el sèrum sanguini en ésser alliberades durant un procés patològic com a conseqüència de l'alteració de les condicions de permeabilitat de la membrana per una inflamació o en produir-se la necrosi de la cèl·lula.

Seguidament, anaven prenent cada vegada més interès els isoenzims, és a dir, les diverses formes moleculars d'un enzim, que els confereix diferències en les seves propietats físiques i químiques, cosa que s'aprofita per a la seva diferenciació i llur dosificació. Alhora, s'anava descobrint allò més interessant i que obria més possibilitats per a la seva aplicació diagnòstica: aquestes formes moleculars diferents d'un enzim provenien de teixits d'òrgans diferents; així, a través d'elles es podia obtenir informació d'aquests òrgans, o sigui: d'on provenia l'afecció. S'estava obrint, doncs, una gran porta per al diagnòstic de moltes malalties i així s'anava conformant el que seria l'Enzimologia clínic que, junt amb la seves característiques de fàcil quantificació per al laboratori i la seva fàcil automatització, es feien cada vegada més accessibles.

No en va, l'any 1970 el professor Joan Colomines en el seu llibre *El diagnòstic biològic* transcriu del llibre *Enzims*, tema del quart col·loqui de la Societat Catalana de Biologia, les paraules del doctor Alsina i Bofill: "Pocs capítols de la Bioquímica han resultat tan fructífers com l'Enzimologia. Les investigacions que s'hi ha dut a terme en els darrers anys han donat la clau per penetrar cada vegada més profundament en la intimitat de la fisiologia cel·lular, han fornit procediments de diagnòstic d'extrema finor i prometen mitjans terapèutics d'eficàcia especial". Així, veurem cada vegada més noves incorporacions d'enzims amb aplicació diagnòstica, fonamentalment en trastorns cardíacs, hepàtics, pancreàtics, musculars, ossis i malignes.

Aquest panorama ofería un entorn molt engrescador. Jo justament havia acabat diversos estudis de postgrau i la tardor de l'any 1969 obria el laboratori d'anàlisis clíniques a Vic, gairebé com a resposta de les necessitats que se'm feien evidents per part dels clínics que exercien la medicina en aquesta ciutat i en particular els companys als quals ja he fet menció al principi d'aquesta exposició.

En aquest context, i amb la il·lusió d'aportar el meu gra de sorra en l'avenç de l'Enzimologia clínica, vaig iniciar també l'elaboració de la tesi doctoral, amb l'ajuda, primer, del Dr. Jaume Torrents, en aquells moments a la Facultat de Farmàcia, i també a l'empresa Atom, on llavors estava aconseguint un perfecte coneixement i domini de les tècniques de separació i d'identificació d'enzims, com ara l'electroforesi sobre diferents suports (gel d'agar i acetat de cel·lulosa, principalment). Va ésser, doncs, el Dr. Torrents el que em va suggerir el tema de la tesi, cosa que vaig exposar al llavors catedràtic de bioquímica, el Dr. Rossell. Ho va aprovar d'entrada i va trobar molt encertat que fes tot el treball pràctic al meu laboratori a Vic, que just acabava d'instal·lar. Ell em va donar tot el suport, la direcció i la supervisió, així com el subministrament bibliogràfic i, cap al final, les aportacions del recentment incorporat a la catedra, el Dr. Fausto García Hegardt, van ésser decisives perquè l'any 1974 pogués completar i llegir la tesi que porta per títol "Enzimograma de las arilesterasas y sus modificaciones en distintos procesos patológicos".

Un laboratori d'anàlisis clíniques de les característiques del nostre entra en la **categoria de laboratori entre petit i mitjà**, i assisteix la sanitat privada d'uns 120.000 habitants, uns 40.000 de la ciutat i la resta de les altres poblacions de la comarca d'Osona. Sens

dubte, els recents avenços tecnològics d'automatització, robòtica i informatització han permès un creixement extraordinari d'alguns laboratoris, que s'han convertint en macrolaboratoris que processen diàriament mostres de milers de pacients i que han ofegat molts laboratoris de petites dimensions fent servir les seves armes, com ara l'obtenció d'uns costos per analítica més baixos, la possibilitat d'una millor optimització de recursos i d'estar a l'avantguarda tecnològica, i la superespecialització dels professionals i dels processos. De totes maneres, si per una banda tenen més fàcil la incorporació d'exhaustius controls de qualitat interns, tenen més problemes a l'hora d'aconseguir reduir al mínim els errors que es donen en la fase preanalítica, ja que són subsidiaris de centres d'extracció perifèrica en molts casos difícils de controlar i moltes vegades tan allunyats del laboratori central que fan necessària tota una logística de transport de mostres que si no és molt acurada pot repercutir molt negativament en la qualitat final de les anàlisis.

Nosaltres defensem el laboratori petit-mitjà que processa entre 50 i 100 pacients diaris. Ens basem en els seus avantatges, com són una menor complexitat d'organització, principalment en el capítol del personal contractat, que és on solen sorgir més problemes a l'hora de controlar-los, així com una relació més fàcil del facultatiu responsable amb els pacients i amb els clínics, aspecte que cobra cada vegada més importància, ja que s'ha demostrat que l'èxit del laboratori clínic actual passa per aquest dos extrems: atendre de manera personalitzada el pacient-client que ho sol·licita directament tant si es veu necessari en la fase de preparació per l'anàlisi com per comentar-li els resultats i/o, en cas necessari, dirigir-lo a l'especialista. També cal destacar la relació amb el metge sol·licitant, el qual amb els avenços i les noves possibilitats que ofereix el laboratori, troba necessari establir diàleg amb ell. Això cal facilitar-ho, ja que moltes vegades d'aquest diàleg en sorgeix un benefici per al pacient, que rep proves més específiques i més actualitzades i es pot aconseguir un diagnòstic clínic més exacte o una millor avaluació del seu estat de salut.

En l'aspecte de la relació-diàleg entre el clínic i el laboratori hem assistit a una evolució molt positiva, uns canvis realment notoris de sintonia amb el metge sol·licitant de l'anàlisi, perquè s'ha anat persuadint del valor afegit que aporta en el maneig de les dades l'opinió de l'especialista del laboratori, tant a l'hora d'interpretar un resultat com per suggerir quines determinacions més sensibles i més específiques es podrien sol·licitar en determinats casos. Moltes vegades s'evita petició de proves redundants i repeticions

innecessàries, de manera que es redueixen despeses. També, en cas contrari, es poden encadenar altres proves a fi de completar un diagnòstic i, en definitiva, ajudar el clínic en la seva presa de decisions.

En aquests tres o quatre últims anys també hem constatat un augment significatiu en el nombre de sol·licituds d'anàlisis d'iniciativa personal. Creiem que això és conseqüència d'un nivell cultural cada vegada més alt de la població, que fa que s'interessi més pel seu estat de salut i sol·liciti proves de tipus preventiu o per avaluar factors de risc, etc.

Tot això es pot portar a terme millor en el laboratori d'àmbit comarcal que estem descrivint i que podríem anomenar també *laboratori comunitari*, fent un paral·lelisme amb la recentment anomenada *farmàcia comunitària* o *de proximitat* que busca donar assistència a la població i dóna servei a peu de carrer sense traves burocràtiques ni administratives. A aquest tipus de laboratori també se l'ha anomenat, tot pensant en la seva funció, *laboratori polivalent*, perquè com a mínim ha de comprendre les branques fonamentals de les ciències del laboratori clínic, com ara **hematologia**, recomptes cel·lulars, morfologia diferencial, coagulació, **bioquímica general**, determinació d'hormones, marcadors tumorals, etc. i **microbiologia**, **bacteriologia**, **micologia** i **serologia**.

Una secció per nosaltres molt important és la **citologia**. Aquesta especialitat ha anat a parar als laboratoris d'Anatomia patològica però nosaltres la considerem molt específica i pròpia del laboratori de proximitat. És clar que necessita una atenció molt especial per part de l'analista i que fa necessari un llarg període d'especialització i de formació continuada, però proporciona grans satisfaccions, com ara una col·laboració molt directa en el diagnòstic precoç dels processos cancerosos amb una intervenció molt personal. L'analista dóna un dictamen o diagnòstic citològic, el qual sens dubte i sobretot si es positiu haurà d'ésser confirmat pel biopatòleg.

La citopatologia està totalment reconeguda mundialment com una de les aportacions més decisives en la lluita contra el càncer per la seva capacitat de discriminar els casos sospitosos, ja que des del punt de vista citològic les alteracions que s'observen són en la majoria de casos molt ben identificables per l'observador entrenat i aquestes alteracions morfològiques apareixen molts mesos, i fins i tot anys, abans d'iniciar-se el veritable procés cancerós o carcinoma in situ. També permet distingir quan els canvis en la morfologia cel·lular són causats per processos infecciosos: bacteriològics, micològics o

virals. Aquestes últimes són les més importants, ja que està totalment comprovat que pràcticament tots els carcinomes de coll uterí provenen o són desencadenats per una infecció prèvia de papilomavirus, fonamentalment pels serotips 16 i 18, que són els que precisament cobreixen les vacunes recentment aparegudes en el mercat farmacèutic.

L'estudi citològic del frotis cervicovaginal també ofereix dades molt clares sobre els nivells hormonals en el cicle ovàric de la dona (índex estrogènic, índex acidòfil i cariopícnòtic) que proporcionen al ginecòleg una bona ajuda en l'estudi del cicle menstrual, de l'ovulació o bé del període de menopausa. Juntament, com és natural, amb les determinacions hormonals en sang que tan fiables són avui dia gràcies a les reaccions basades en l'enzimoinmunoassaig.

Ja hem dit que per a la Citopatologia clínica cal una preparació molt específica i per això molts laboratoris no la realitzen i l'externalitzen totalment a laboratoris d'anatomia patològica. Nosaltres reivindiquem i animem que s'inclogui a la pràctica dels laboratoris comunitaris polivalents, almenys fer l'screening ja que tècnicament és fàcil, el procediment no té cap secret i la preparació i la tinció pràcticament es continua fent igual com la van descriure inicialment Papanicolau i Shorr en el seu treball publicat el 1935 i que va establir les bases del citodiagnòstic. Des de llavors, aquest procediment tan innocu i relativament senzill ha salvat milers i milers de vides a dones de tot el món.

Aquí voldria fer menció a la gran labor que ha realitzat i que avui dia continua duent a terme l'Institut Universitari Dexeus, Departament d'Obstetrícia i Ginecologia, inicialment encapçalat pels Drs. Alfons Fernández Cid i Lluçia López Marín, que des de l'any 1980 impartien els cursos teoricopràctics de Citopatologia Ginecològica amb molta visió pedagògica i una contínua aportació de casos pràctics. Nosaltres hi vam assistir del 1982 al 1994, i en guardem un agradable i profitós record.

VESSANT EMPRESARIAL DEL LABORATORI CLÍNIC

El laboratori clínic, o tal com l'anomenen els països de parla anglesa, *clinical laboratory*, *laboratoire d'analyses médicales* o de *biologie clinique*, com l'anomenen a França, i laboratori d'anàlisis clíniques, tal com l'anomenem en el nostre país, té com a objectiu dur a terme les anàlisis dels pacients tot facilitant resultats segurs i fiables però amb la màxima rapidesa. Això el diferencia d'altres tipus de laboratoris, en els quals la rapidesa en el lliurament dels resultats no és fonamental. Aquest fet comporta que els tipus de tècniques que s'escullen per determinar un constituent químic de l'organisme han d'ésser sens dubte segurs, però sobretot ràpids, la qual cosa condiciona també tota l'estructura del laboratori: aparells, informàtica, entrenament del personal, secretaria, obtenció de mostres, atenció al pacient i lliurament dels resultats.

És a les mans del cap del laboratori prendre totes aquestes decisions, com ara escollir la tècnica a realitzar per fer cada determinació, l'aparellatge adient, si cal automatitzar o no la tècnica –si és possible–, triar i formar el tècnic, etc. Tot això ha d'anar dirigit a donar resultats segurs (exactes i precisos), però amb el mínim de temps possible.

Altrament, no hem d'oblidar que es tracta d'una empresa de servei, però amb règim econòmic particular i, com és lògic, amb uns recursos limitats i amb la necessitat d'obtenir uns guanys. És, per tant, fonamental optimitzar els recursos disponibles, fent una gestió molt acurada. Fa anys que aquest aspecte no era tan limitant, però actualment, com a la majoria d'empreses, tots els factors que la condicionen (preus de mútues constantment a la baixa, preus dels reactius i dels aparells, costos de personal i taxes) fan que la idea d'optimització de recursos hagi d'estar present en totes i cadascuna de les decisions que es prenen. Processament de dades, manteniment de les instal·lacions i aparells d'acord amb les respectives normatives, obtenció i seguiment de les certificacions de qualitat, auditories internes, plans de prevenció de riscos laborals, protecció de dades, planificació de gestió de residus, comunicació i relacions amb els clínics, amb els clients i amb les institucions etc.: totes aquestes accions s'han de contemplar tenint present sempre la relació cost/qualitat.

Per altra banda, com a empresa sanitària que és, no hem de perdre de vista per sobre de tot la nostra raó de ser de professionals sanitaris: la prioritat és garantir i donar informació fiable al metge sol·licitant de l'anàlisi mirant, en definitiva, pel benefici del pacient.

Amb tot això veiem la importància de la qualitat global en el laboratori clínic. Instaurar un bon sistema de control de qualitat intern diari i un d'extern és fonamental per a la tranquil·litat de l'analista i per assolir els objectius que ens proposem. Aquest tema era difícil de resoldre fa uns anys, perquè no existien programes d'avaluació externa de la qualitat. Recordem que als anys 60 i 70 enviàvem les dades a l'únic sistema que existia a Anglaterra i posteriorment a França. Els controls interns els preparàvem nosaltres mateixos fins que les cases comercials ho van facilitar.

Vull fer aquí especial menció de dos programes de control de qualitat externa que tenim aquí en l'actualitat, el de la **Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Biología Molecular** i, posteriorment, la **Asociación Española de Farmacéuticos Analistas**, avui associada a la Sociedad Española de Biopatología Clínica. Totes dues organitzacions van néixer a Catalunya i actualment proporcionen molt bons programes de control de qualitat, que abasten la majoria de laboratoris d'institucions públiques i privades de Catalunya, Espanya i Portugal que voluntàriament s'hi vulguin adherir.

La primera proporciona el Programa de Garantia Externa de la Qualitat a través de la Fundació pel Control de Qualitat dels Laboratoris Clínics, el president de la qual és el bon amic Dr. Francesc Ramon, a qui reconeixem un gran mèrit per haver estat el promotor i constant impulsor de tot el que està a l'entorn d'aconseguir un nivell òptim de qualitat dels laboratoris i amb la finalitat primordial d'unificar criteris, mètodes, instrumentació i consensuar procediments per tal d'aconseguir progressivament la transferibilitat dels resultats entre tots els laboratoris.

Tant l'una com l'altra proporcionen uns bons programes en hematologia i coagulació, bioquímica general, hormones, marcadors tumorals, fàrmacs, hemoglobina glicosilada, drogues d'abús, components proteics monoclonals i, naturalment, la microbiologia i els seus apartats: identificació de gèrmens, antibiograma i serologia.

Últimament s'han afegit dos programes més molt interessants, el primer per controlar la fase preanalítica a fi de detectar els factors i característiques que incideixen en la producció d'errors en aquesta fase de l'anàlisi. Darrerament s'ha vist que en aquest període de l'anàlisi, el de la presa de la mostra, la identificació, la classificació i la distribució en els departaments i seccions del laboratori i, sobretot, durant el transport, és on es produeixen o s'indueixen la majoria d'errors. En les condicions de transport és en allò que s'ha de tenir més cura i on s'ha de procurar reduir els errors al màxim.

L'últim programa que s'ha engegat és el d'Indicadors de Gestió de la Qualitat, que té com a objectiu avaluar l'eficiència, la productivitat i la demanda, identificar àrees susceptibles de millorar i disposar de més informació a l'hora d'implantar els sistemes de gestió de la qualitat per tal de completar el cercle.

En l'organització interna del laboratori, un fet que ressaltava sovint és el paper que té la recepcionista. És la primera impressió que rep l'usuari de nosaltres, la que està a primera línia de l'equip assistencial. Aquesta persona ha de ser un bon professional, ha de ser intuïtiva, tendra en el tracte, practicar l'escolta activa i estar molt qualificada i capacitada per la comunicació verbal i no verbal. A més, ha de ser una experta coneixedora de la dinàmica i la gestió del laboratori sense oblidar la seva responsabilitat en la confidencialitat dels seus actes i saber guardar el secret professional.

Per altra part, avui tots plegats hem d'assumir el compromís per un món més sostenible, fet que ha repercutit molt directament en el protocol d'eliminació de residus que hem hagut d'implementar i al mateix temps complir al màxim les normatives vigents.

SEGONA PART

La recerca en el camp del laboratori clínic no s'atura mai tant pel que fa als equips d'investigació dedicada a la preparació de nous reactius, equipaments i aparells com també en molts dels propis laboratoris assistencials, que són els que disposem de mostres dels pacients. Creiem que aquesta recerca ha d'anar dirigida a:

- revisar les proves diagnòstiques ja existents;
- millorar la tècnica o adaptar-la a processos més actuals que permetin més rapidesa i fiabilitat;
- cercar-ne de noves que permetin realment avançar i proporcionar noves eines per al diagnòstic.

Seguidament, intentaré fer un repàs i una breu descripció de les determinacions de constituents químics de l'organisme de nova generació, unes ja plenament incorporades a la rutina diària en aquests últims anys i altres de més recent adquisició, però totes elles tècnicament a l'abast del que hem anomenat en aquest treball *laboratori clínic de proximitat*, i que considerem que tenen un alt interès diagnòstic.

Les ordenarem segons els processos patològics en els quals tenen l'aplicació:

Control de la diabetis

Marcador d'infecció bacteriana aguda

Marcadors cardíacs

Diagnosi de poliartritis reumatoidea

Indicadors de resorció òssia

Marcadors tumorals

Mètodes basats en l'anàlisi de l'aire expirat d'aplicació al diagnòstic d'afeccions gastrointestinals

CONTROL DE LA DIABETIS

Hemoglobina glicosilada, glicohemoglobina, Hb A1 C

Aquest constituent és un dels que ja estan plenament incorporats a la rutina del laboratori, però que té molt d'interès, ja que proporciona un índex clar i objectiu per al control de la diabetis, que no està sotmès a fluctuacions importants i que reflecteix de manera íntegra i retrospectiva els nivells de la glucèmia dels últims 2 a 3 mesos, o sigui, la vida mitjana de l'eritròcit. Es basa en el fet que el grau de glicosilació de l'hemoglobina és proporcional als nivells de glucosa que hi ha a la sang en aquest període de temps. Per tant, és el marcador d'elecció en l'avaluació del control de la diabetis. Lògicament, alteracions hematològiques, tals com l'anèmia i hemoglobinopaties, invaliden aquest paràmetre, ja que els processos que cursen amb un increment d'intercanvi dels eritròcits estaran falsament disminuïts. En aquests casos és preferible la determinació de la fructosamina.

FRUCTOSAMINA

També la podríem anomenar *albúmina glicosilada*. Mesura proteïnes sèriques que s'han glicosilat en contacte amb la glucosa i que també estan en proporció amb el temps i els nivells de glucosa en sang en un període de temps de 2 a 3 setmanes. Abraça, doncs, un període més curt. També s'ha de tenir en compte que amb nivells sèrics d'albúmina per sota de 3 g per decilitre perd el seu valor. Així, doncs, amb aquestes limitacions està indicada en els casos que hem citat anteriorment, en què no és fiable la determinació de l'hemoglobina glicosilada.

MARCADOR D'INFECCIÓ BACTERIANA AGUDA

PROCALCITONINA

És un molt bon marcador biològic de presència d'infecció. El fet de comprovar si estem davant d'una infecció bacteriana o no per mitjans merament clínics presenta algunes dificultats, sobretot a l'hora de fer un diagnòstic de certesa i a la vegada per diferenciar una infecció bacteriana d'una d'origen víric o bé solament un procés inflamatori. La leucocitosi, la desviació a l'esquerra de la fórmula leucocítica, les proteïnes que s'alliberen a la fase aguda de la inflamació, com la proteïna C-reactiva, Tnf (troponina), prostaglandines, etc. s'han fet servir sols o en bateria amb aquesta finalitat, però cap d'ells és específic, i el laboratori sempre ha buscat poder oferir una prova amb aquesta finalitat.

Es tracta d'una prohormona de la calcitonina descoberta l'any 1990, però que fins ara no s'ha pogut incorporar a l'arsenal del diagnòstic bioquímic a causa de les dificultats tècniques que té la seva dosificació, ja que els seus límits de positivitat estan en l'ordre de dècimes de nanogram per ml i es consideren valors elevats a partir de 5 ng/ml. Així, doncs, creiem que s'ha pogut posar a mans del clínic un paràmetre objectiu a l'hora de decidir implantar antibioticoteràpia. Un recent estudi (Simon *et al.*) dona una sensibilitat del 88 % i una especificitat del 81 %. amb un valor predictiu positiu del 86 % i negatiu del 91 %.

Posteriorment se n'ha pogut comprovar la utilitat en el seguiment i pronòstic del procés infecció i se n'ha pogut avaluar l'efecte terapèutic perquè té una cinètica de disminució molt ràpida sota antibioticoteràpia encertada. El seu valor pronòstic es basa en el fet que els valors s'elevan en proporció directa amb el grau d'extensió de la infecció.

MARCADORS CARDÍACS

Ja és ben coneguda la bateria de marcadors bioquímics d'aplicació en el diagnòstic de les síndromes coronàries agudes, les quals estan totes basades en l'existència o no de necrosi cel·lular. L'ordre és clàssic: aspartat-aminotransferasa (AST), creatinfosfoquinasa (CPK), isoenzim Mb de la creatinquinasa (CKMb), mioglobina i troponina T (TnT).

TROPONINA T

Es tracta d'una de les tres subunitats de la proteïna anomenada *troponina* que s'ha vist que s'allibera al torrent circulatori així que hi ha el mínim dany miocàrdic. És el més específic i més sensible de tots aquests marcadors i s'ha revelat com el més útil per al diagnòstic diferencial entre infart i angina inestable.

PÈPTID NATRIURÈTIC CEREBRAL (BNP)

Els pèptids natriurètics B (BNP) i el seu fragment n terminal NT-proBNP estan resultant de gran utilitat en les unitats de "dolor toràctic" per a la identificació de la insuficiència cardíaca congestiva.

MARCADORS DE POLIARTRITIS REUMATOIDEA

ANTICOSSOS ANTIPROTEÏNES CITRULINADES (anti-CCP)

Són el resultat de la recerca de fragments peptídics reconeguts pels autoanticossos antikeratina i el factor antiperinuclear característics de l'artritis reumatoide per mitjà de la reacció ELISA fent-los servir com a substrat.

Són molt útils a l'hora de diagnosticar un reumatisme inflamatori perifèric debutant, en especial quan les manifestacions articulars són aïllades i, per tant, la clínica no ofereix signes evidents o bé cal fer el diagnòstic diferencial amb altres patologies, tals com la síndrome de Sjogren i altres espondiloartropaties. Té una sensibilitat aproximada del 55 % i una especificitat del 96 al 98 %; no obstant això, a l'hora de diagnosticar una poliartritis debutant, si els associem a la determinació del factor reumatoide, en cas de

positivitat conjunta, l'especificitat arriba al 100 %. Per tant, es tracta d'una prova més de confirmació que no pas d'*screening*. Els anti-CCP tenen també un altre avantatge interessant en front dels factors reumatoïdes, i és que, a diferència d'aquests, no són sensibles al tractament de fons (metotrexat, anti-TNF, etc.); per tant, continuaran marcant perquè no estan associats al procés inflamatori sinó a la pròpia etiologia de la malaltia.

INDICADORS DE RESORCIÓ ÒSSIA

PIRIDINOLINA (PYD) i DESOXIPRIDOLINA (DPD)

Recents estudis (Álvarez, L., Peris, P.) posen en evidència que al voltant del 30 % de les dones després de la menopausa presenten una pèrdua accelerada de massa òssia. Una identificació precoç permetria seleccionar aquelles pacients amb major risc de presentar fractures òssies i, per tant, poder instaurar un tractament preventiu.

Per això, últimament la recerca en aquest camp s'ha orientat especialment a la recerca de marcadors fiables de resorció òssia, o sigui, indicadors d'activitat osteoclàstica.

La piridinolina i la desoxipiridolina actuen com a interconnectors entre les fibres de col·lagen, formen enllaços creuats entre elles, i quan augmenta l'activitat osteoclàstica i supera l'osteoblàstica apareixen aquestes substàncies a l'orina, fruit de la degradació del col·lagen. La piridinolina es troba al cartílag, os i lligaments, mentre que la desoxipiridolina pràcticament només es troba a l'os, de manera que últimament s'aconsella la determinació d'aquesta substància perquè és més específica: es mesura per enzimoinmunoassaig en orina i no hi influeix la dieta.

TELOPÈPTID AMINOTERMINAL DEL COL·LAGEN (NTX)

Els telopèptids són productes de la degradació del col·lagen que procedeixen de les dues regions telopeptídiques, tant de l'extrem amino com del carboxi. Sembla que els NTX no presenten interferència amb la dieta, al contrari del CTX. Per això s'aconsella la determinació de l'NTX, el qual és molt útil per comprovar l'eficàcia del tractament antiresorció, ja que es considera una bona resposta quan als tres mesos de tractament els seus nivells han baixat entre un 30 i un 60 %.

MARCADORS TUMORALS

Des que als anys 50 es van descriure les primeres substàncies associades amb la presència d'un càncer i se les va començar a anomenar *marcadors tumorals* s'han proposat diferents definicions. La més actual diu que el terme *marcador tumoral* s'aplica a tota substància orgànica produïda per les cèl·lules tumorals o en altres parts de l'organisme i que la seva presència pot ésser detectada en el sèrum o altres líquids biològics, de manera que es comporten com un indicador o senyal a distància de la presència d'una neoplàsia.

Aquest terme s'ha consolidat; tanmateix, aquests marcadors ofereixen més expectatives del que realment aporten, perquè pocs dels actualment coneguts, tot i que ja són molts, serveixen per al diagnòstic precoç. No obstant això, la majoria són de molta utilitat per al seguiment de la seva evolució, per monitoritzar el tractament i per detectar l'aparició d'una recidiva.

El cas dels marcadors tumorals és la història, sens dubte encara inacabada, del descobriment d'indicadors bioquímics de neoplàsia cada vegada més específics i, per tant, més útils. Un marcador tumoral ideal ha de tenir alta sensibilitat i especificitat, s'ha de trobar en concentracions detectables amb les tècniques habituals i aquestes concentracions han de ser proporcionals a la massa del tumor, així com al seu grau de diferenciació. En aquest sentit, podem dir que actualment tenim marcadors d'elevada especificitat diagnòstica i, per tant, més eficients, com la coriogonadotropina (beta-hcg) per al diagnòstic, el seguiment i el monitoratge del tractament dels tumors trofoblàstics. La calcitonina, hormona produïda per les cèl·lules C de la tiroide, s'eleva en el carcinoma medul·lar de la tiroide i la seva cinètica també és molt útil per al seguiment del tractament d'aquest tumor.

Altres, com l'antigen carcinoembriogènic (CEA), alfa-fetoproteïna, els antígens CA 19.9, CA125, CA 15.3, CA 72.4, l'enolasa neuronal específica i l'antigen associat a les cèl·lules escamoses (SCC), encara que menys específics que els anteriors, sí que són molt sol·licitats actualment.

Finalment, volia arribar al que anomenem antígen específic de la pròstata (PSA), que és el que podem considerar de més organoespecificitat, encara que també el trobem elevat en un important percentatge de malalts amb hiperplàsia benigna de pròstata. No obstant això, si es correlaciona amb la determinació de la seva fracció lliure, permet diferenciar clarament entre el procés benigne i el possible carcinoma indicant-nos així la necessitat d'efectuar la corresponent biòpsia . El PSA també és, juntament amb la tiroglobulina, el millor exemple de marcador tumoral de gran fiabilitat en el seguiment dels pacients sota tractament quirúrgic: després de la intervenció, la concentració del marcador ha de ser indetectable, i la possible observació de concentracions creixents significa amb total seguretat la recidiva del tumor.

El fet que els marcadors tumorals no són substàncies específiques produïdes pel càncer, sinó que, al contrari, formen part dels teixits sans però n'augmenta la concentració plasmàtica en instaurar-se la neoplàsia, explica que també permetin intuir el seu grau de diferenciació, de manera que els que cursen amb una baixa concentració del marcador en plasma solen ser els tumors més indiferenciats (aquells que s'allunyen més del teixit sa). En canvi, els tumors més diferenciats són els que ofereixen concentracions més elevades. Lògicament, en aquestes qüestions hem de tenir present que la grandària i el grau de vascularització es correlacionaran també amb concentracions més altes del marcador.

MÈTODES BASATS EN L'ANÀLISI DE L'AIRE EXPIRAT

Vull acabar aquest breu repàs de les proves analítiques que considero de més actualitat i a la vegada amb elevada eficiència diagnòstica amb un conjunt de proves en les quals la substància a determinar no és un component del plasma sanguini, sinó que s'analitza l'aire alliberat (expirat) pels pulmons. Són unes proves no invasores i que consisteixen a recollir i analitzar l'aire expirat després de la ingestió de determinades substàncies que faran de marcador.

Aquestes tècniques permeten, per una banda, detectar la presència de l'*Helicobacter pylori* i, per l'altra, el diagnòstic de mala absorció de carbohidrats.

L'*Helicobacter pylori* és un bacteri considerat l'agent causal de tot el conjunt de trastorns gàstrics que van des de la gastritis, l'úlceres pèptica i fins i tot l'adenocarcinoma gàstric. Està present en més del 50 % de la població mundial i en el nostre entorn, segons les nostres pròpies dades, està al voltant del 35 % de la població adulta. En molts casos es tracta de portadors asimptomàtics, però molts d'altres, en què la proliferació del germen està augmentada, desemboca en els greus trastorns gàstrics que ja he mencionat.

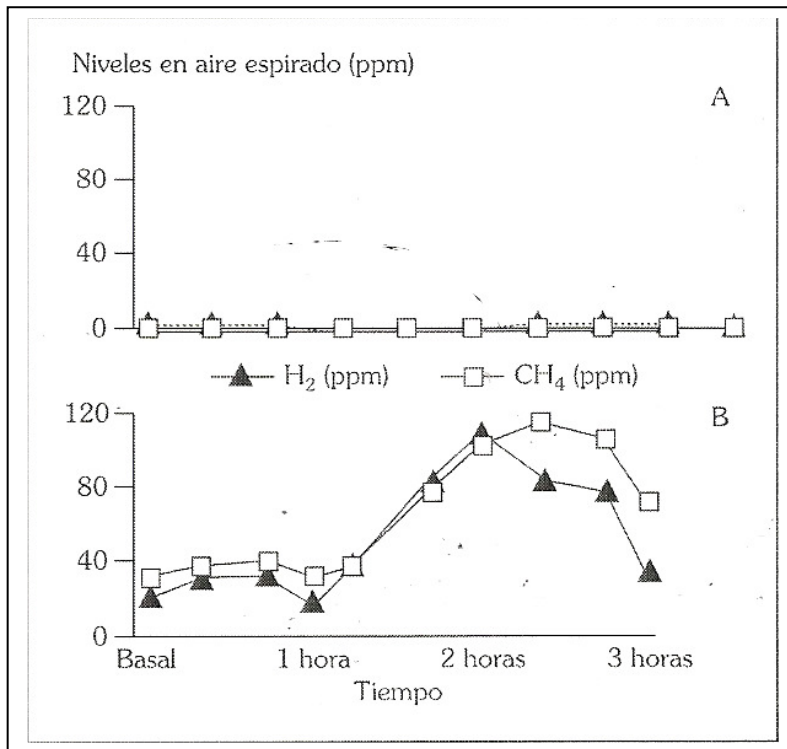
Quan els investigadors Warren, J. R. i Marshall, B. J. van apuntar el 1984 que l'origen de les úlceres d'estómac era causat per un bacteri, o sigui, una infecció, en aquells moments era impensable i va sorprendre enormement a tota la comunitat científica. Van fer falta molts estudis posteriors per confirmar plenament aquesta idea i per demostrar que el tractament antibiòtic era totalment eficaç per a la desaparició de tota aquesta simptomatologia. Per aquests estudis van rebre el premi Nobel de medicina l'any 2005.

Avui dia ja és habitual, al laboratori clínic, investigar la presència d'aquest bacil a l'estómac mitjançant el que en diem *test de l'alè*, que es fonamenta en la producció d'ureasa per part d'aquest bacteri. Efectivament, aquest enzim no està present de manera normal en l'aparell digestiu alt; si al pacient li donem un substrat amb urea amb l'àtom de carboni marcat amb l'isòtop ^{13}C , el metabolitzarà alliberant NH_3 i molècules de CO_2 que després de passar a la sang passaran als pulmons i l'eliminaran en l'aire expirat al cap d'uns 30 minuts. Per tant, es tracta d'una prova no invasiva, en principi evita la realització d'una biòpsia i no presenta el problema dels falsos negatius que comporta el mostreig encara que sigui múltiple a causa de la no uniforme distribució del germen en la mucosa gàstrica.

Amb el mateix fonament, però basades en la mesura de l'aire expirat de diferents gasos (H_2 , CH_4 o CO_2), es basen les proves que també estem aplicant en el diagnòstic de mala absorció de diferents carbohidrats, com la lactosa, la fructosa, el sorbitol, etc. També s'empren per a la detecció d'alteracions metabòliques, com ara el sobrecreixement bacterià i per al càlcul del temps de trànsit intestinal.

La mala absorció es detecta administrant per via oral el carbohidrat que volem estudiar i observem si hi ha augment en les tres hores post ingestió dels nivells d' H_2 o de CH_4 , un pic a l'hora i mitja a dues hores post ingesta és totalment indicatiu que no s'ha metabolitzat

completament el substrat i que, per tant, un cop ha arribat al colon haurà estat hidrolitzat per la flora colònica amb producció del gas.



CONSIDERACIONS FINALS

En aquesta exposició hem intentat definir el que nosaltres entenem per laboratori clínic de proximitat. Al llarg de quaranta anys, hem pogut viure els inicis, la consolidació i la vigència actual d'aquest servei. Així és: en el present veiem amb optimisme el seu futur, ja que malgrat l'evolució tan ràpida de la tecnologia i de les ciències mèdiques i els canvis tan profunds en el conjunt de la societat –a la qual, en definitiva, va dirigida la seva funció–, continua proporcionant unes dades biològiques tan útils com ja imprescindibles per al diagnòstic clínic.

A diferència dels grans laboratoris hospitalaris i d'institucions, veiem també totalment justificada l'existència d'aquest tipus de laboratori tan accessible, incrustat en la societat, per oferir una atenció personalitzada, a la vegada que professional, íntima i discreta, amb rigor i eficiència.

Pel que fa al professional al capdavant d'aquest laboratori, hem vist que té la necessitat d'una plena dedicació, una formació polivalent en les àrees bàsiques, però també

reivindiquem una especialització en temes concrets, si més no en els seus col·laboradors, ja que no hem d'oblidar la seva estructura com a equip pluridisciplinar.

Actualment els cursos teòrics i pràctics de MIR, FIR, etc., contempnen, juntament amb altres, l'especialitat d'Anàlisi clíniques, la qual s'adapta perfectament a la figura a què hem fet referència. Hi ha també molt bons programes de formació continuada a distància que resulten molt útils al professional del laboratori clínic. Per sort, ja han passat els temps en què aquests estudis d'especialització no estaven regulats i els havíem de dur a terme per compte propi.

Confio, doncs, que el laboratori clínic polivalent o de proximitat, per les seves característiques de dimensió i de versatilitat, tindrà fàcil adaptació i aconseguirà continuar essent útil a les noves exigències.

Tanmateix, cal il·lusionar els joves per assumir nous reptes en la gestió i responsabilitat del laboratori clínic. Em dirigeixo en particular als meus fills i filles i als dels meus companys i dels altres farmacèutics que comencen a assumir el relleu de la nostra generació i que han escollit aquesta bonica professió. Desitjo que no els falti mai el coratge, la humanitat, el rigor científic, la dedicació i la il·lusió necessària perquè el laboratori clínic comarcal continuï fent una intervenció activa dins els equips de salut, aconseguint la integració plena i assumint els reptes de la medicina del futur.

Els beneficis que els altres obtinguin de la nostra feina seran la raó de la nostra existència com a professionals.

Moltes gràcies per la seva atenció.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Álvarez L.; Peris P., *Marcadores bioquímicos del remodelado óseo. Aplicabilidad clínica*. Barcelona, Roche Diagnostics, 2002.
- 2 Bartolomé, A., *Manual AB de Diagnóstico y Laboratorio*. AB Diagnostica, 1999.
- 3 Colomines, J., *El Diagnòstic Biològic*. Ed. 62, Barcelona 1973.
- 4 Delmas, P. D. i col., *The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis*. Osteoporos INT. 2000; 11 (6) : 2 – 17.
- 5 Filella, X.; Molina, R.; Ballesta, A. M., *Marcadores biològics de càncer*. Jano 2003; 65 : 86 – 92.
- 6 Fuentes, X.; Queralto, J. M., *Bioquímica Clínica:Aspectos semiològics*. Ed. Mayo, 1992.
- 7 Gilberto Angel, M.; Mauricio Angel, R., *Interpretación Clínica del Laboratorio*. Ed. Panamericana, 5ª Ed. 1997.
- 8 Koneman, E. W., *Diagnóstico microbiológico*. 6ª Ed. Panamericana 2008.
- 9 Marsshall, B. J.; Warren, J. R., “Unidentified curved bacilli in the stomach patients with gastritis and peptic ulceration”. *Lancet* 1 (8390):1311-1315. PMID 6145023. 1984.
- 10 Meisner, M., “Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin”. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 17-29
- 11 Nicolau, J., “Actes del VII Congrés Català de Ciències del Laboratori Clínic”. Signo Ed. 2006.

- 12 Peters, R. P.; Twisk, J. W.; Van Agtamael, M. A.; Groeneveld, A. B., "The role of procalcitonin in a decision tree for prediction of bloodstream infections in febrile patients. Clin Microbiol Infect." 2006; 12: 1207-13
- 13 Sabater Tobella, J.; Vilumara, A., *Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP)*. Ed Diaz de Santos, 1988.
- 14 Schuetz, P.; Christ-Crain, M.; Müller, B., "Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy of systemic infections". Curr Opin Crit Care. 2007; 13: 578-85
- 15 Simon, L. i col., "Serum Procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta analysis". Clin. Infect. Dis. 39 : 206-17. 2004.
- 16 Valilla, J., *Pruebas analíticas en medicina*. Ed Espax. Barcelona, 2007.
- 17 Vittecoq, O.; Goeb V., Service de Rhumatologie, INSERM U 519, CHV Rouen de Biologiste et Practicien. Publicaciones de AEFA. Laboratorio y Clínica, 2008