

Cómo montar un laboratorio de Patología Molecular

Enrique de Álava
Laboratorio de Patología Molecular
Centro de Investigación del Cáncer.
Universidad de Salamanca-CSIC
Salamanca
edealava@usal.es

Hoy día, el diagnóstico anatomopatológico, en plena era de la medicina molecular, está basado en la integración de técnicas y saberes diferentes. Hoy más que nunca es importante integrar una buena historia clínica, con un correcto estudio de imagen, una buena morfología, junto a la que contamos con técnicas especiales, complementarias, entre ellas las relacionadas con la Biología Molecular, la Citogenética, la citometría de flujo, y otras. Si cada una de ellas las interpretamos de manera aislada podemos incurrir en graves errores diagnósticos. A medida que estas técnicas son validadas y demostrada su utilidad desde el punto de vista diagnóstico y/o pronóstico, se van haciendo accesibles a los laboratorios de Anatomía Patológica, en lo que denominamos Patología Molecular (PM).

Sea cual sea la razón por la que queremos poner en marcha un laboratorio de PM es importante conocer sus aplicaciones, algo que quizás esté claro a estas alturas del curso. Aunque en esta charla nos centraremos en las aplicaciones diagnósticas, conviene no dejar de lado las aplicaciones más cercanas a la investigación, que abordaremos en la siguiente. Dentro de las aplicaciones diagnósticas, sobresalen las enfermedades de base genética, oncológicas e infecciosas. Cada una con sus problemáticas particulares (repercusión en los familiares del paciente, integración de numerosas disciplinas, alto volumen de determinaciones, respectivamente).

Montar un laboratorio de PM requiere una alta capacidad de integración diagnóstica, ciertos recursos, y numerosas habilidades por parte de quienes lo dirijan. Al hora de diseñarlo, sin embargo, lo más importante es saber cuál es su objetivo, cuál es el grupo de técnicas que va a poner al servicio del diagnóstico, lo que se suele denominar 'cartera de servicios'. Ésta viene determinada en primer lugar por el tipo de patología que recibe el laboratorio y por el número de casos que puedan beneficiarse de las mismas, por los requerimientos institucionales, por la competencia y experiencia previa del personal, y por la disponibilidad económica. Es lógico pensar que las técnicas que requieran un importante gasto de instalación, conservación, material y personal, lleven a la creación de centros de referencia, a los cuales puedan acudir aquellos servicios que por su volumen de casos a estudiar, no les resulte rentable su puesta en funcionamiento.

El **diseño del laboratorio** requiere determinar sobre todo tres variables: las instalaciones, el equipamiento y el personal.

Instalaciones

El laboratorio de biología molecular requiere de tres espacios separados, uno de ellos el que utilizaremos como zona de pretratamiento en donde realizaremos la manipulación de las muestras y la extracción de ácidos nucleicos, este espacio puede estar compartido con otras zonas de otros laboratorios. En segundo lugar una zona limpia y separada del resto del laboratorio en donde prepararemos y realizaremos la amplificación y las técnicas de PCR. Un último lugar donde realizaremos las electroforesis y la lectura de geles. Es deseable que estas zonas correspondan a lugares físicamente separados.

Equipamiento

La instrumentación básica no supone un excesivo coste ya que algunos de estos instrumentos y equipos forman parte de nuestros laboratorios para realizar otras técnicas; de forma esquemática este material mínimo es:

- .- Frigorífico y congelador
- .- Baño termostático
- .- Centrifuga y Microcentrifuga
- .- Campana de flujo laminar
- .- Pipetas automáticas de seguridad
- .- Termociclador
- .- Sistema de electroforesis
- .- Lector digital o fotográfico de geles
- .- Placa térmica para realizar hibridaciones

El precio orientativo de este material es de unos 30.000 euros

Gestión de la Información

El laboratorio debe asegurarse de que los resultados queden almacenados de manera correcta en el sistema informático. Este debe estar protegido de interrupciones de corriente eléctrica así como del acceso indebido de personal no autorizado. Debe haber un mecanismo para que cuando el sistema informático sea reemplazado por uno más moderno, la información contenida en el sistema antiguo esté disponible en el nuevo.

Al menos de manera ideal, los equipos automatizados (p.ej. sistemas de fotodocumentación, sistemas robotizados de extracción de ácidos nucleicos) deberían poder conectarse a los sistemas integrales de gestión de información de los laboratorios, y éstos, a los sistemas de gestión de Anatomía Patológica.

Personal

El equipo humano es la parte más importante del laboratorio, y su selección es clave para el funcionamiento del mismo. Es labor del director del laboratorio seleccionar, capacitar (por motivos funcionales, legales y de calidad) y 'fidelizar' al personal. En relación al personal adecuado y necesario para la realización,

interpretación y puesta al día de las técnicas de biología molecular, debemos considerar dos aspectos, su titulación y número. El perfil adecuado de titulación, puede ser el de técnico superior de laboratorio/de Anatomía Patológica/ de Análisis y control, o bien el de titulado superior/doctor (en Biología, Farmacia, etc.). Si el patólogo tiene formación en PM es posible que pueda cubrir el segundo perfil. En muchos servicios de patología, donde los patólogos no tienen suficiente experiencia en la interpretación de los resultados de la PM este papel lo puede desarrollar un titulado superior. En cualquier caso, los resultados validados por el responsable de PM integrados por el patólogo en el diagnóstico.

Dos herramientas de apoyo al laboratorio de PM

El laboratorio de PM debe apoyarse, si están disponibles, en dos herramientas clave, disponibles en bastantes ocasiones en los servicios de Anatomía Patológica. Se trata en primer lugar de los laboratorios de análisis de imagen, que pueden hacer más objetivos nuestros diagnósticos al cuantificar los resultados de las pruebas de inmunohistoquímica, FISH o CISH. En segundo lugar nos referimos a los biobancos, que aunque tienen como objetivo fundamental ayudar a la investigación, tienen también utilidad diagnóstica, especialmente si recogen formatos de muestras potencialmente interesantes, como las suspensiones celulares, o si las asocian a datos clínicos. De hecho, las colecciones de muestras de los servicios de Anatomía patológica deberían plantearse la posibilidad de convertirse en biobancos.

Aspectos legales

Toda la información de carácter personal generada en el laboratorio debe ser considerada confidencial, y debe definirse de ese modo al personal del mismo que pueda tener acceso a dicha información. Dicho personal debe firmar un convenio de confidencialidad. Los sistemas y protocolos de tratamiento de la información deben cumplir los criterios y procedimientos previstos en la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal (LOPD) en o que se refiere a:

- Seguridad de los datos (Artículo 9 de la LOPD)
- Deber de secreto (Artículo 10 de la LOPD)
- Acceso de los datos por cuenta de terceros (Artículo 12 de la LOPD)
- Derechos de las personas: acceso, rectificación, cancelación y oposición (Artículos 15 y 16 de la LOPD).
- Creación, modificación o supresión de ficheros. Notificación e inscripción registral (Artículos 20, 25 y 26 de la LOPD).

En muchos casos hablamos de nivel seguridad alto, pues el tipo de datos generados son datos de salud, y por tanto especialmente protegidos. Esto requiere la adopción de medidas tales como la redacción de documentos de seguridad, funciones y obligaciones del personal, registros de incidencias, control de acceso, identificación y autenticación, gestión de soportes, gestión de copias de respaldo, o medidas para el control de acceso físico al laboratorio, etc.

El 4 de julio de 2007 entró en vigor la Ley de Investigación Biomédica. Aunque a esta fecha está aún pendiente de desarrollo normativo, afecta también a los laboratorios de PM porque considera que la obtención y almacenamiento de los datos genéticos, al menos en lo que respecta a los de carácter hereditario, debe realizarse con el oportuno consentimiento informado del paciente.

El laboratorio debe cumplir también con todas las prescripciones relacionadas con los riesgos laborales de sus empleados, y con la normativa nacional e internacional requerida para el transporte de muestras.

Gestión de Calidad

Los responsables de un laboratorio de PM deben garantizar diversos estándares de calidad, y asegurar que el uso de los recursos asignados es el adecuado. Por lo tanto hay una necesidad para una mejora continua de cada actividad llevada a cabo por el laboratorio. Los sistemas de gestión de calidad que se implantan en un laboratorio de PM se basan, como primer escalón, en la norma ISO 9001:2000. ésta tiene como puntos clave la satisfacción del usuario del laboratorio, la mejora continua de sus actividades, y un control de la calidad de cada proceso. Una certificación según esta norma quiere decir que la empresa que audita el laboratorio de PM considera que el sistema de gestión de calidad se ha evaluado de manera independiente, y que el laboratorio está capacitado para cumplir los requisitos que los usuarios o las leyes han establecido. En otras palabras, asegura solamente que las cosas se hacen como está escrito que se hacen, pero no certifica que las cosas se estén haciendo necesariamente bien o mal. Para asegurar estos aspectos de la calidad existen otras normas, como la ISO 17025, o la 15189, que garantizan la competencia técnica en las actividades de ensayo o calibración y en las determinaciones diagnósticas, respectivamente.