

Recomendaciones para el estudio de la precisión de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Metrología¹

Documento B, Fase 3, Versión 1
Preparado por F. Canalias Reverter

Índice

- 0 Introducción
- 1 Objeto y campo de aplicación
- 2 Normas para consulta
- 3 Definiciones
- 4 Procedimiento
 - 4.1 Muestras para el estudio
 - 4.2 Diseño experimental
 - 4.2.1 Imprecisión intraserial
 - 4.2.2 Imprecisión interdiaria
 - 4.3 Tratamiento de los resultados
 - 4.3.1 Detección de valores aberrantes
 - 4.3.2 Estimación de la imprecisión intraserial e interdiaria
- 5 Aplicaciones
 - 5.1 Imprecisión intraserial
 - 5.2 Imprecisión interdiaria
- 6 Limitaciones
- 7 Bibliografía

0 INTRODUCCIÓN

La precisión es una de las características metroológicas más importantes a tener en cuenta para la selección e implantación de un procedimiento de medida en el laboratorio clínico. Además, el conocimiento cuantitativo de esta característica es imprescindible para el establecimiento de los intervalos de tolerancia de los materiales de control interno, para la interpretación objetiva de la significación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud bioquímica, y para el cálculo de la incertidumbre. Por todas estas razones, es importante que los laboratorios clínicos puedan estudiar la precisión de una manera normalizada.

La validación de la precisión de los procedimientos de medida también es un requisito de las normas internacionales que se utilizan para implantar un sistema de gestión de la calidad en los laboratorios clínicos (ISO 9001: 2000, ISO 15189: 2003).

1 OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es la descripción de un diseño experimental para el estudio de la precisión de los procedimientos de medida utilizados en el laboratorio clínico.

El campo de aplicación abarca todos los procedimientos de medida utilizados en el laboratorio clínico. No se incluyen en el ámbito de este documento otro tipo de exámenes de laboratorio mediante los cuales se asignan valores a propiedades en escalas nominales u ordinales (propiedades cualitativas o semicuantitativas).

2 NORMAS PARA CONSULTA

–Asociación Española de Normalización. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos. UNE-EN ISO 9001: 2000. Madrid: AENOR; 2000.

–Asociación Española de Normalización. Exactitud (veracidad y precisión) de resultados y métodos de medición. Parte 1: Principios generales y definiciones. UNE 82009-1: 1998 (ISO 5725-1: 1994). Madrid: AENOR; 1998.

–Asociación Española de Normalización. Exactitud (veracidad y precisión) de resultados y métodos de medición. Parte 2: Método básico para la determinación de la repetibilidad y la reproducibilidad de un método de medición normalizado. UNE 82009-2: 1998 (ISO 5725-2: 1994). Madrid: AENOR; 1998.

–Asociación Española de Normalización. Exactitud (veracidad y precisión) de resultados y métodos de medición. Parte 3: Medidas intermedias de la precisión de un método de medición normalizado. UNE 82009-3: 1998 (ISO 5725-3: 1994). Madrid: AENOR; 1998.

–Centro Español de Metrología. Vocabulario internacional de términos fundamentales y generales de metrología (VIM). Madrid: Ministerio de Obras Públicas, Transportes y Medio Ambiente; 1994.

–Comité Europeo de Normalización. Medical laboratories—Particular requirements for quality and competence. EN ISO 15189; 2003. Bruselas: CEN; 2003.

–International Bureau of Weights and Measures, International Electrotechnical Commission, International Organization for Standardization, International Organization of Legal Metrology, International Federation of Clinical Chemistry, International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Pure and Applied Physics. International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology. Geneva: ISO; 1993.

–International Organization for Standardization. Statistics—Vocabulary and Symbols. Part 1: Probability and general statistical terms. ISO 3534-1. Geneva: ISO; 1993.

–National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices. Approved guideline. EP5-A, 1999.

¹ Composición de la Comisión: F. Canalias Reverter, X. Fuentes Arderiu, FJ. Gella Tomás, R. Ruiz Morer, M. Sánchez Manrique (Presidenta).

3 DEFINICIONES

3.1 condiciones de repetibilidad: condiciones bajo las que se obtienen resultados independientes, con el mismo método, en muestras idénticas, en el mismo laboratorio, por el mismo operador, y utilizando los mismos componentes del sistema de medida, durante un corto intervalo de tiempo y sin calibraciones entre las mediciones (\approx ISO 3534-1)

3.2 condiciones de reproducibilidad: condiciones bajo las que los resultados se obtienen con el mismo método, en muestras idénticas, en laboratorios diferentes, con operadores distintos y utilizando diferentes componentes del sistema de medida (\approx ISO 3534-1)

3.3 heterocedasticidad: propiedad de los resultados de un procedimiento de medida por la cual la desviación estándar metrológica depende del valor del mensurando, dentro de un intervalo de valores particular

3.4 homocedasticidad: propiedad de los resultados de un procedimiento de medida por la cual la desviación estándar metrológica es la misma para cualquier valor del mensurando, dentro de un intervalo de valores particular

3.5 imprecisión: coeficiente de variación de un conjunto de resultados obtenidos al medir repetidamente un mensurando con un mismo procedimiento de medida

3.6 imprecisión interdiaria: imprecisión observada en un laboratorio a partir de resultados obtenidos en días diferentes

NOTA: Los resultados pueden estar afectados por distintas calibraciones (calibración diaria, semanal, etc.), distintos operadores, distintos lotes de calibradores y distintos lotes de reactivos.

3.7 imprecisión intraserial: imprecisión observada en un laboratorio a partir de resultados obtenidos en una misma serie de medidas

NOTA: La imprecisión intraserial es la expresión cuantitativa de la repetibilidad.

3.8 mensurando: magnitud particular sometida a una medida (VIM)

3.9 precisión: concordancia entre los resultados obtenidos en mediciones repetidas de un mismo mensurando bajo unas condiciones estipuladas (ISO 3534-1 mod.)

NOTA: En las ciencias de laboratorio clínico, la medida de la precisión se expresa habitualmente en términos de imprecisión calculada como el coeficiente de variación de los resultados de medida.

3.10 repetibilidad: precisión bajo condiciones de repetibilidad (ISO 3534-1)

3.11 reproducibilidad: precisión bajo condiciones de reproducibilidad (ISO 3534-1)

3.12 valor aberrante: elemento de un conjunto de valores que es incoherente con otros elementos de dicho conjunto

4 PROCEDIMIENTO

La precisión puede estudiarse bajo condiciones de repetibilidad, de reproducibilidad o intermedias. Las condiciones de estudio que tienen mayor interés en el laboratorio clínico son las de repetibilidad y un tipo de condiciones intermedias, las que varían día a día.

En este documento se describe un protocolo experimental que permite estimar el coeficiente de variación de repetibilidad (imprecisión intraserial) y el coeficiente de variación de resultados obtenidos en días distintos (imprecisión interdiaria).

Antes de iniciar el estudio se recomienda un período de familiarización con el procedimiento de medida, que debería ser de unos 5 días, aunque podrá variarse en función de la complejidad del procedimiento de medida y de la experiencia del operador.

4.1 Muestras para el estudio

Las muestras para el estudio pueden ser materiales de control comerciales o muestras de pacientes. Se recomienda utilizar al menos dos muestras con distintas concentraciones de la magnitud en estudio, una con un valor dentro del intervalo fisiológico o próximo a un valor discriminante, y otra con un valor patológico. Cuando se crea conveniente, también pueden usarse muestras con valores próximos a los límites del intervalo de medida del procedimiento. Las muestras deben ser estables durante el período de tiempo que dure el estudio. Si se usan materiales de control comerciales, siempre que sea posible, éstos deberían ser intercambiables con las muestras de origen humano.

4.2 Diseño experimental

4.2.1 Imprecisión intraserial

La imprecisión intraserial se obtiene bajo condiciones de repetibilidad, es decir, con las mismas muestras, el mismo operador, los mismos componentes del sistema de medida, durante un corto intervalo de tiempo y sin calibraciones entre las mediciones. Siguiendo criterios estadísticos se recomienda hacer la estimación con un mínimo de 30 mediciones.

Si los resultados obtenidos de la imprecisión intraserial no son coherentes con resultados previos, ya sea suministrados por el fabricante u obtenidos en la bibliografía, debería interrumpirse el estudio hasta averiguar y corregir la causa de la discrepancia.

4.2.2 Imprecisión interdiaria

La imprecisión interdiaria se obtiene bajo determinadas condiciones intermedias. Cada laboratorio debería realizar la estimación con la frecuencia de calibración habitual (diaria, semanal, etc.), y con los cambios de operador, lote de calibrador, lote de reactivos, etc., que sean habituales en el trabajo coti-

¹ La Organización Internacional de Normalización (ISO) propone que 15 mediciones son suficientes para obtener una primera aproximación de la imprecisión (véase UNE 82009-3:1998).

² Hay estudios que demuestran que 20 o 30 mediciones son insuficientes para asignar intervalos de tolerancia estables a los controles internos (véase la referencia de Marquis).

diano. Siguiendo criterios estadísticos se recomienda hacer la estimación con un mínimo de 30 días^{1,2}.

4.3 Tratamiento de los resultados

El tratamiento estadístico de los resultados debe hacerse separadamente para cada una de las muestras estudiadas.

4.3.1 Detección de valores aberrantes

Antes del cálculo de la media, la desviación típica y el coeficiente de variación de los resultados obtenidos, debe detectarse la presencia de posibles valores aberrantes. Un resultado anormal se eliminará siempre y cuando esté relacionado con un error documentado o se haya demostrado estadísticamente que es un valor aberrante. Se han descrito diferentes procedimientos estadísticos para la detección de valores aberrantes (pruebas de Grubbs, Cochran y otras). De entre ellos uno de los más simples es el procedimiento que se describe a continuación, cuya metódica es la siguiente:

- se ordenan los n resultados de las mediciones de menor a mayor,
- se seleccionan los dos valores menores (x_1 y x_2) y los dos valores mayores (x_n y x_{n-1}),
- x_1 se considera aberrante si $(x_2 - x_1) > (x_n - x_1) / 3$,
- x_n se considera aberrante si $(x_n - x_{n-1}) > (x_n - x_1) / 3$,
- si se detecta algún valor aberrante se elimina y se repite de nuevo el proceso hasta que no se detecten más valores aberrantes.

4.3.2 Estimación de la imprecisión intraserial e interdiaria

Una vez eliminados los valores aberrantes, en caso que existan, a partir de la media y la desviación típica de los resultados obtenidos se calcula el coeficiente de variación (imprecisión).

5 APLICACIONES

5.1 Imprecisión intraserial

- Estudio previo a la estimación de la imprecisión interdiaria.
- Definición del valor óptimo alcanzable por la imprecisión interdiaria para un determinado procedimiento de medida.

5.2 Imprecisión interdiaria

- Selección de procedimientos de medida.
- Establecimiento de intervalos de tolerancia de materiales de control interno.
- Interpretación objetiva de la significación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud bioquímica.
- Estimación de la incertidumbre.

6 LIMITACIONES

Hay que tener en cuenta dos tipos de limitaciones en la estimación de la imprecisión:

–La intercambiabilidad entre materiales de control comerciales y muestras de pacientes: Según se ha demostrado en distintos estudios no siempre la imprecisión observada, usando materiales de control comerciales, es la misma que usando muestras de pacientes (véanse las referencias de Fuentes-Arderiu *et al.* y Hohnadel *et al.*), por lo que si se pretenden usar materiales de control comerciales para el estudio debe asegurarse previamente su intercambiabilidad.

–El comportamiento heterocedástico de los procedimientos de medida: La mayoría de procedimientos de medida son heterocedásticos, lo que da lugar a distintos valores de imprecisión en función del valor del mensurando. Esta limitación debe tenerse en cuenta cuando se comparan procedimientos de medida, y cuando se comparan dos valores consecutivos de una magnitud bioquímica.

7 BIBLIOGRAFÍA

- Dybkaer R. Vocabulary for use in measurement procedures and description of reference materials in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 141-73.
- Fuentes-Arderiu X, González de la Presa B. Interchangeability regarding day-to-day imprecision. *Clin Chem* 2002; 48: 573-4.
- Hohnadel DC, Sunderman FW, Terhune P, Reid FH, Pomper IH. Comparisons of the precision of replicate analyses of frozen and lyophilized quality control serums. *Ann Clin Lab Sci* 1973; 3: 335-40.
- Marquis P. Contrôle de qualité interne: Faux rejets et période préliminaire. *Ann Biol Clin* 2001; 59: 214-8.

Correspondencia:
SEQC
Comisión de Metrología
c/ Padilla, 323. Despacho 68
08025 Barcelona