

# Evaluación a largo plazo del cumplimiento de las especificaciones de calidad analítica basadas en la variabilidad biológica

M. Batuecas, L. García Menéndez, V. Valdazo, M. Lombardo

## Resumen

La conferencia de Estocolmo de 1999 estableció un modelo jerárquico de especificaciones de calidad analítica, entre las cuales se encuentran las derivadas de la variabilidad biológica. El objetivo de este trabajo ha sido la evaluación en nuestro laboratorio del cumplimiento de dichas especificaciones, para múltiples magnitudes y durante un prolongado periodo de tiempo. Para ello se calcularon la imprecisión, el error sistemático y el error total para 69 magnitudes bioquímicas durante un periodo de tres años y se evaluaron respecto a las especificaciones descritas para las mismas. De todas las magnitudes evaluadas, el 81,61% cumplieron las especificaciones para imprecisión, el 89,66% para error sistemático y el 93,88% para error total. Las magnitudes responsables fundamentalmente del incumplimiento fueron aquellas con una variabilidad biológica pequeña. El grado de cumplimiento no sufrió variaciones apreciables durante todo el periodo de estudio. Concluimos que la calidad analítica, valorada respecto al cumplimiento total de las especificaciones de calidad basadas en la variabilidad biológica, no está garantizada para algunas magnitudes en nuestro laboratorio. Dicho cumplimiento es difícil de alcanzar con la tecnología disponible actualmente.

**Palabras clave.** Técnicas y procedimientos de laboratorio. Control de la calidad.

## Summary. Long-term evaluation of the analytical quality specifications based on biological variation

The 1999 Stockholm conference established a model for analytical quality specifications. Among these specifications were those based on biological variation. The aim of this work was to evaluate the compliance with quality specifications in our laboratory for several biochemical constituents. Imprecision, systematic error and total error were calculated for 69 constituents during a period of 3 years. Results were compared with quality specifications for these constituents. Of the constituents evaluated, 81,61% fulfilled quality specifications for imprecision, 89,66% for systematic error and 93,88% for total error. Constituents with low biological variation were responsible for most of the failures to reach the specifications. There was no substantial variation in the rate of compliance during the study. We conclude that analytical quality in our laboratory is not guaranteed for several biochemical constituents when compared with analytical quality specifications based on biological variation. It is currently difficult to fulfill quality specifications with the available technology.

**Keywords.** Laboratory procedures and techniques, Quality control.

## INTRODUCCION

En la conferencia de Estocolmo de 1999 (1) se estableció un modelo jerárquico para las especificaciones de la calidad analítica en los laboratorios clínicos. El cumplimiento de dichas especificaciones asegura, en último término, que los resultados del laboratorio satisfarán las necesidades médicas. Posteriormente, la Comisión de Calidad Analítica de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) ha insistido en la necesidad y los beneficios derivados de evaluar los diferentes indicadores de calidad de los laboratorios respecto a dichas especificaciones, concretamente las derivadas de la variabilidad biológica (VB) (2,3). Los indicadores de calidad a evaluar son el error aleatorio, el error sistemático (ES) y el error total (ET) y las especificaciones para dichos indicadores se encuentran disponibles en diversas fuentes en términos de especificaciones deseables para un gran

número de magnitudes y de especificaciones mínimas u óptimas para un menor número de ellas (4,5). Sin embargo, los indicadores de calidad analítica están, aún hoy en día, escasamente evaluados respecto a límites predefinidos, e incluso escasamente obtenidos en el caso del error sistemático; una práctica habitual es tratar de conseguir el “menor error aleatorio posible” y, sólo para el error total, obtener una evaluación completa de resultados a través de la participación en programas de evaluación externa de la calidad. En un reciente trabajo (6) los miembros de la Comisión de Calidad Analítica de la SEQC han evaluado los indicadores, respecto a las especificaciones de calidad basadas en la VB, en diversos laboratorios y para múltiples magnitudes bioquímicas. El estudio concluye que la calidad analítica sigue sin estar completamente asegurada en nuestros laboratorios.

El objetivo del presente trabajo es profundizar en la evaluación de los indicadores de calidad y, concretamente, valorar en nuestro laboratorio el cumplimiento de las especificaciones de calidad basadas en la VB para múltiples magnitudes, algunas de ellas escasamente evaluadas hasta el momento. También se analiza la

evolución temporal de dicho cumplimiento durante un prolongado periodo de tiempo y se han comparado los datos obtenidos para diversas magnitudes analizadas simultáneamente en dos secciones del laboratorio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han evaluado 69 magnitudes bioquímicas, agrupadas según los diversos programas de Evaluación Externa de la Calidad de la SEQC o, en caso de discrepancia, según las diferentes secciones de nuestro laboratorio. Se calcularon la imprecisión, el ES y el ET, según las directrices proporcionadas por la Comisión de Calidad Analítica de la SEQC para dichos cálculos (3).

La imprecisión y error sistemático se evaluaron en las siguientes magnitudes de los siguientes programas:

### Bioquímica suero

Srm-albúmina, Srm-ALT, Srm-amilasa, Srm-AST, Srm-bilirrubina, Srm-bilirrubina esterificada, Srm-calcio, Srm-cloruro, Srm-colesterol, Srm-colesterol HDL, Srm-creatinina, Srm-creatinina quinasa, Srm-creatinina, Srm-fosfatasa alcalina, Srm-fosfato, Srm-GGT, Srm-glucosa, Srm-hierro, Srm-ión potasio, Srm-ión sodio, Srm-LDH, Srm-lipasa, Srm-proteína, Srm-triglicérido, Srm-urato, Srm-urea.

### Bioquímica urgencias y gases en sangre

Srm-amilasa, Srm-AST, Srm-bilirrubina, Srm-calcio, Srm-cloruro, Srm-creatinina quinasa, Srm-creatinina quinasa MB actividad, Srm-creatinina, Srm-glucosa, Srm-ión potasio, Srm-ión sodio, Srm-LDH, Srm-proteína, Srm-urea, San-pH, San-pCO<sub>2</sub> (no se evaluaron indicadores para San-pO<sub>2</sub> porque no figuran especificaciones para esta magnitud en las bases de datos consultadas).

### Hemoglobina A1c

### Hormonas/inmunoanálisis y Marcadores tumorales

Srm- $\alpha$ -fetoproteína, Srm-antígeno CA 15.3, Srm-antígeno CA 19.9, Srm-antígeno CA 125, Srm-CEA, Srm-cortisol, Srm-estradiol, Srm-ferritina, Srm-folato, Srm-FSH, Srm-LH, Srm-prolactina, Srm-PSA total, Srm-TSH, Srm-testosterona, Srm-tiroxina libre.

### Proteínas

Srm- $\alpha$ 1-antitripsina, Srm-complemento C<sub>3</sub>, Srm-complemento C<sub>4</sub>, Srm-factor reumatoide, Srm-haptoglobina, Srm-inmunoglobulina A, Srm-inmunoglobulina G, Srm-inmunoglobulina M, Srm-proteína C reactiva, Srm-transferrina.

El error total fue calculado para la totalidad de las magnitudes anteriormente especificadas excepto las siguientes: Creatinina quinasa MB actividad y LDH en el programa Bioquímica Urgencias, bilirrubina esterificada y lipasa para el programa Bioquímica suero, y Factor reumatoide para el programa Bioquímica proteínas, debido a que dichas magnitudes no figuran en los respectivos Programas de Evaluación Externa de la Calidad de la SEQC. Tampoco se evaluó el error total en gases en sangre y hemoglobina A1c debido a que nuestro laboratorio no participa en dicho Programa para estas magnitudes.

Los tres indicadores se calcularon mensualmente durante un periodo de tres años (2003-2005) y se valoró su evolución anual, de forma global para cada uno de ellos.

Los indicadores obtenidos se compararon con las especificaciones analíticas basadas en la VB y se consideró que las diferentes magnitudes evaluadas cumplían dichas especificaciones cuando el indicador fue, al menos, inferior al nivel de exigencia mínimo para cada especificación cuando dicho nivel está indicado o, en su defecto, al nivel de exigencia deseable.

Para 13 magnitudes, analizadas simultáneamente en las secciones de urgencias y bioquímica rutinaria de nuestro laboratorio, se compararon los datos obtenidos en los tres indicadores con el fin de apreciar posibles diferencias significativas entre las secciones; se utilizó la prueba de diferencia de proporciones con el programa Excel 2000 de Microsoft, considerándose significativa una  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

El grado de cumplimiento de las especificaciones, total y desglosado en los tres años analizados, puede observarse en la tabla I. Tal como era previsible, el mayor porcentaje de cumplimiento se obtuvo para el error total en todas las secciones, de forma global y siempre que dicho cumplimiento fue evaluado. El menor porcentaje se obtuvo para la imprecisión, también de forma global en todas las secciones, excepto en el caso de la Hemoglobina A1c, en el cual el incumplimiento fundamental fue para el error sistemático. Respecto al cumplimiento de las especificaciones en general en nuestro laboratorio, sin desglosar por secciones, los resultados obtenidos fueron los siguientes: el 81,61% de las magnitudes cumplieron con las especificaciones para imprecisión, el 89,66% cumplieron con las especificaciones para ES y el 93,88% para ET.

Al analizar la evolución anual del grado de cumplimiento general de las especificaciones (figs. 1 a 3) no se observó una clara tendencia ascendente ni descendente para ninguna de ellas en ninguna de las secciones, excepto un ligero ascenso en gases en sangre y hormonas/marcadores tumorales para el ES y un ligero descenso en bioquímica suero y proteínas específicas para la imprecisión.

Cuando se analizan las magnitudes responsables del incumplimiento de las especificaciones (tablas II a V) se puede apreciar que son fundamentalmente aquellas con una VB muy pequeña en el caso de bioquímica suero y urgencias (calcio, cloruro e ión sodio) y en el caso de proteínas específicas (transferrina); sin embargo, en el caso de hormonas/marcadores tumorales, las magnitudes responsables fundamentalmente del incumplimiento, tales como ferritina, CA 15.3, FSH, testosterona y CEA presentan una VB no muy baja. Por el contrario, hay magnitudes en las que siempre se consiguió un grado de cumplimiento total (tabla VI); dichas magnitudes, en general, presentan una variabilidad biológica elevada.

Respecto a las 13 magnitudes que fueron analizadas indistintamente en dos secciones del laboratorio, no se obtuvieron diferencias significativas entre las secciones para el porcentaje de incumplimiento en imprecisión, ES ni ET en ninguna de dichas magnitudes.

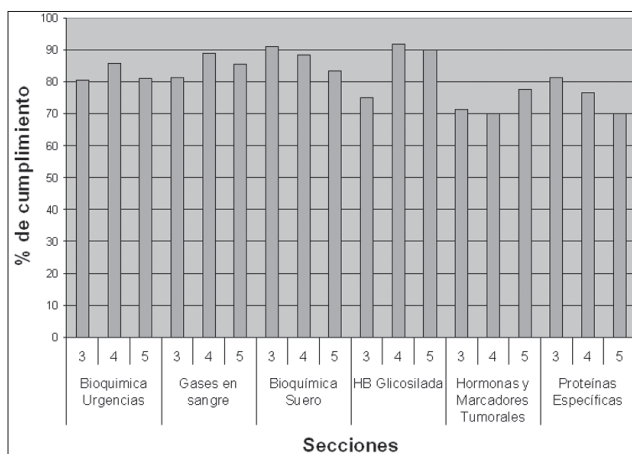
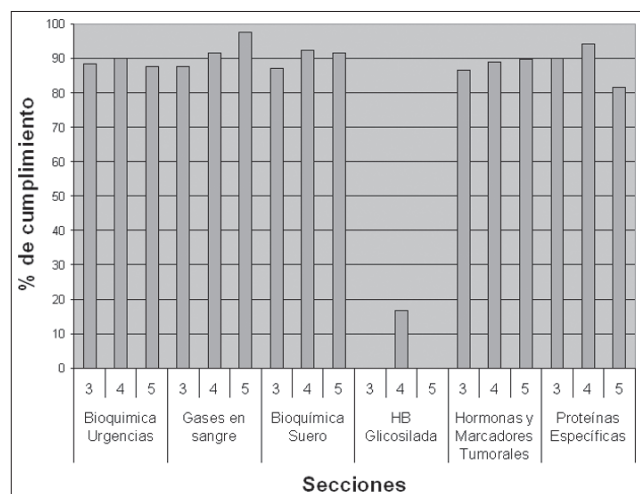
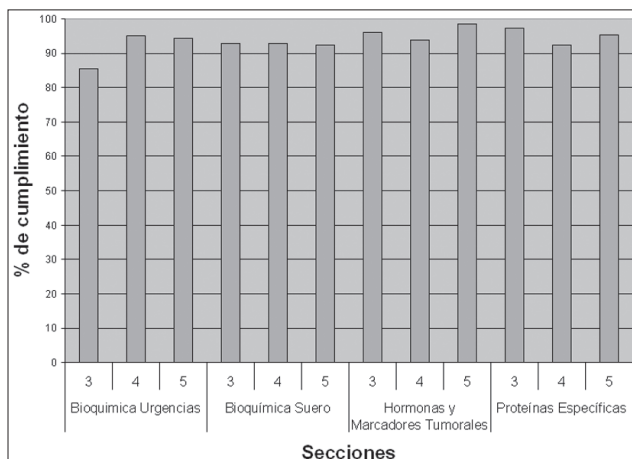
## DISCUSIÓN

La valoración y adecuación de los diferentes componentes del error analítico es de crucial importancia para asegurar el valor de

**Tabla I.** Grado de cumplimiento de las especificaciones de calidad

		Año 2003	Año 2004	Año 2005	Media
Bioquímica suero	Imprecisión	91	88,36	83,33	87,56
	Error sistemático	87	92,36	91,67	90,34
	Error total	92,93	92,89	92,36	92,73
Bioquímica urgencias	Imprecisión	80,36	85,71	80,95	82,34
	Error sistemático	88,39	89,88	87,5	88,59
	Error total	85,42	95,14	94,44	91,67
Gases en sangre	Imprecisión	81,25	88,89	85,5	85,21
	Error sistemático	87,5	91,67	97,5	92,22
	Error total	NE	NE	NE	NE
Hb A1C	Imprecisión	75	91,67	90	85,56
	Error sistemático	0	16,67	0	5,56
	Error total	NE	NE	NE	NE
Hormonas y marcadores tumorales	Imprecisión	71,32	70,1	77,54	72,99
	Error sistemático	86,72	89,06	89,77	88,52
	Error total	96,09	93,75	98,44	96,09
Proteínas específicas	Imprecisión	81,25	76,67	70	75,97
	Error sistemático	90	94,17	81,67	88,61
	Error total	97,23	92,5	95,37	95,03

Datos expresados en % de cumplimiento  
NE: No evaluado

**Figura 1.** Cumplimiento de especificaciones para imprecisión en el periodo 2003-2005 (3,4,5 indican los años 2003, 2004 y 2005).**Figura 2.** Cumplimiento de especificaciones para error sistemático durante el periodo 2003-2005 (3,4,5 indican los años 2003,2004 y 2005).**Figura 3.** Cumplimiento de especificaciones para error total en el periodo 2003-2005 (3,4,5 indican los años 2003, 2004 y 2005).

los resultados del laboratorio en cuanto al diagnóstico y seguimiento de los pacientes y también para la elaboración de protocolos de control interno (3,6).

En el único trabajo, según nuestro conocimiento, de valoración global del cumplimiento de las especificaciones basadas en la VB evaluando separadamente los diferentes indicadores de calidad analítica, la Comisión de Calidad Analítica de la SEQC (6) obtiene unos valores de cumplimiento ligeramente inferiores a los observados en nuestro trabajo para la imprecisión y el error sistemático y similares para el error total. En nuestro estudio hemos incorporado diversas magnitudes que no habían sido evaluadas en el mencionado trabajo: Bilirrubina esterificada, cloruro, lipasa,  $\alpha$ -fetoproteína, antígeno CA 15.3, antígeno CA 19.9, antígeno CA 125, cortisol, folato,  $\alpha$ 1-

**Tabla II.** Porcentaje de incumplimiento de las especificaciones en magnitudes de bioquímica suero vs bioquímica urgencias

	Ca	Cl	Na	Crea	TP	K	Gluc	Tbil	HDLc	Col	Alb	Urea	ALP	Trig
Bioquímica suero														
Imprecisión	32,9	22,3	31,8	1,1	1,2	0,0	0,0	0,0	1,2	1,2	5,9	1,2	1,2	0,0
E.Sistemático	8,5	39,4	26,8	1,4	11,3	1,4	0,0	0,0	1,4	0,0	9,9	0,0	0,0	0,0
E.Total	14,3	44,9	12,5	6,1	2,0	0,0	4,1	4,1	4,1	2,0	4,1	0,0	0,0	2,0
Bioquímica urgencias														
Imprecisión	25,6	28,2	35,9	3,9	5,1	0,0	1,3	0,0	NE	NE	NE	NE	NE	NE
E.Sistemático	2,0	60,8	29,4	0,0	0,0	3,9	2,0	2,0	NE	NE	NE	NE	NE	NE
E.Total	14,8	40,7	11,1	14,8	3,7	0,0	14,8	0,0	NE	NE	NE	NE	NE	NE

NE: No evaluado

**Tabla III.** Porcentaje de incumplimiento de las especificaciones para magnitudes de gases en sangre

	pH	pCO <sub>2</sub>
Imprecisión	5,9	94,1
E. sistemático	0,0	100

**Tabla IV.** Porcentaje de incumplimiento de las especificaciones en magnitudes de proteínas

	FR	$\alpha_1$ antitripsina	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	IgA	IgG	IgM	Transferrina
Imprecisión	16,5	17,7	8,9	3,8	2,5	7,6	5,0	38,0
E. sistemático	24,3	10,8	24,3	0,0	0,0	0,0	0,0	40,5
E. total	12,5	0,0	12,5	6,3	0,0	0,0	0,0	68,8

**Tabla V.** Porcentaje de incumplimiento de las especificaciones en magnitudes de hormonas/ inmunoanálisis y marcadores tumorales

	CA 125	CA 15,3	CA 19,9	CEA	AFP	Estr	Ferr	Fol	FSH	FT4	LH	Prol	Test	TSH	Cort
Imprecisión	0,0	20,4	9,2	17,6	1,4	3,5	6,3	2,1	16,9	2,1	0,7	7,0	12,7	0,0	0,0
E. sistemático	7,1	0,0	0,0	10,7	0,0	16,1	33,9	0,0	14,3	3,6	1,8	0,0	7,1	3,6	1,8
E. total	5,6	33,3	16,7	11,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	0,0	5,6	0,0	0,0	16,7

**Tabla VI.** Magnitudes que cumplen siempre todas las especificaciones de calidad

Bioquímica urgencias	Amilasa, AST, creatina quinasa, creatina quinasa MB, LDH, urea
Bioquímica suero	ALT, AST, bilirrubina esterificada, creatina quinasa, fosfato, GGT, hierro, LDH, lipasa, urato
Bioquímica hormonas/ inmunoanálisis y marcadores tumorales	PSA
Bioquímica proteínas específicas	Haptoglobina, proteína C reactiva

antitripsina, factor reumatoide y hemoglobina A1c. No hemos evaluado, sin embargo, ninguna magnitud en orina. Estas diferencias podrían explicar en parte los diferentes grados de cumplimiento observados para imprecisión y error sistemático. Para el ET es donde se obtienen los mejores resultados debido a la mayor tolerancia de sus especificaciones. Sin embargo, estamos de acuerdo con estos autores (6) en que el laboratorio no debe limitarse a la obtención de unos buenos resultados para ET, sino que debe perseguir ese mismo tipo de resultados para imprecisión y ES con el fin de intentar asegurar la utilidad clínica de las determinaciones analíticas.

De forma general, y especialmente a partir de los resultados iniciales del estudio de los indicadores de calidad analítica, en nuestro laboratorio se llevan a cabo constantes tareas de intento de mejorar la calidad analítica en sus diversos compo-

nentes (limpieza y mantenimientos preventivos exhaustivos de equipos, escrupulosidad en la reconstitución de reactivos y calibradores, etc.). Sin embargo, no hemos observado a lo largo de los tres años de estudio una clara tendencia general hacia la mejoría de los indicadores. Esto hace pensar que, salvo en casos concretos, es difícil obtener dicha mejoría debido, quizás, a que esto no sea posible para muchas magnitudes con los sistemas analíticos actuales.

Como era de esperar, muchas magnitudes responsables del incumplimiento son aquellas con una VB muy baja, tales como el cloruro o el ión sodio, donde las especificaciones deseables de 0,6/0,4% y 0,5/0,3% para el coeficiente de variación y el ES respectivamente, son muy difíciles de alcanzar con la tecnología disponible actualmente, aunque se disponga de una buena sistemática de trabajo y formación y de instrumentación ade-

cuada. A su vez, también son difíciles de alcanzar las especificaciones en el caso de magnitudes con VB más elevada (testosterona, CEA, factor reumatoide, etc.) debido también, según nuestra opinión, a la limitación de las prestaciones analíticas existentes en la actualidad para la cuantificación de dichas magnitudes.

Cuando se compararon los resultados obtenidos en dos secciones de nuestro laboratorio (bioquímica de rutina y urgencias) con una planificación de trabajo y personal diferentes, pero instrumentación similar, no se obtuvo ninguna diferencia significativa en el cumplimiento general de las especificaciones. Parece, por tanto, que las prestaciones tecnológicas son fundamentales a la hora de la obtención de estos resultados, quedando en un segundo plano la influencia del personal y organización particular del trabajo, siempre y cuando el mismo esté adecuado a unas correctas prácticas de laboratorio.

Concluimos que, aunque con unos resultados aceptables, especialmente para el ET, la calidad analítica no está garantizada para algunas magnitudes en nuestro laboratorio, respecto a la satisfacción de las necesidades médicas. Sin embargo, el logro de unos resultados totalmente aceptables para las especificaciones basadas en la VB parece difícil en el momento actual a pesar de llevar a cabo una buena sistemática de trabajo y disponer de procedimientos analíticos adecuados debido, en general, a las limitaciones de la tecnología y en particular a la VB muy baja de algunas magnitudes. Para la consecución de mejores resultados se debería exigir una mejora de las prestaciones por parte de los fabricantes de sistemas analíticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 475-585. (Traducido al español en la monografía SEQC: estrategias para establecer especificaciones globales de la calidad analítica en el laboratorio clínico, 1999).
2. SEQC. Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios. Comisión de Calidad Analítica. Especificaciones de la calidad analítica en laboratorios clínicos con distintos niveles de recursos. *Quim Clin* 2000; 19: 219-36.
3. SEQC. Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios. Comisión de Calidad Analítica. Aplicabilidad de los datos de variabilidad biológica. 1. Especificaciones de la calidad analítica. *Quim Clin* 2001; 20: 450-6.
4. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2004 update. <http://westgard.com/guest26.htm> (consultado enero 2006).
5. Base de datos de variación biológica. <http://www.seqc.es/bd/vb.html> (consultado enero 2006).
6. García-Lario JV, Ricós C, Perich C, Alvarez V, Simón M, Minchinela J, et al. ¿Está asegurada la calidad analítica en nuestros laboratorios?. *Quim Clin* 2002; 21: 437-43.

### Correspondencia

Miriam Batuecas Mohedano.  
Servicio de Análisis Clínicos  
Hospital El Bierzo.  
C/ Médicos sin Fronteras, 7  
24411 Fuentesnuevas. Ponferrada (León)  
[lgarcia@hbrz.sacyl.es](mailto:lgarcia@hbrz.sacyl.es)