

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

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

Documento C. Fase 3. Versión 1
Preparado por M. Sánchez Manrique y F.J. Gella Tomás

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
 - 4.3 Tratamiento de los resultados
 - 4.3.1 Detección de valores aberrantes
 - 4.3.2 Estimación del valor crítico (L_C)
 - 4.3.3 Estimación del límite de detección (L_D)
 - 4.3.4 Estimación del límite de cuantificación (L_Q)
- 5 Aplicaciones
- 6 Bibliografía

0. INTRODUCCIÓN

El estudio de la capacidad de detección es importante para el diseño, selección y validación de los procedimientos de medida. El conocimiento cuantitativo de esta característica es de especial interés cuando los valores de importancia clínica son cercanos a los valores que definen la capacidad de detección de dicho procedimiento, por ejemplo, en la detección o cuantificación de algunas sustancias tóxicas.

Existe una notable confusión de términos relacionados con la capacidad de detección en el laboratorio clínico y en la comunidad química en general. Con la finalidad de armonizar la terminología internacional, la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) y la Organización Internacional para la Estandarización (ISO) han recomendado una nomenclatura que define los términos relacionados con la capacidad de detección (ver normas para consulta y definiciones). Este documento se atiene a tales recomendaciones internacionales.

La teoría estadística de las pruebas de hipótesis se utiliza como marco para el desarrollo de los conceptos relacionados con la capacidad de detección. Se consideran dos tipos de decisiones erróneas: el error de tipo I (falso positivo) aceptando la hipótesis alternativa (analito presente) cuando es equivocada; y el error de tipo II (falso negativo) aceptando la hipótesis nula (analito ausente) cuando es equivocada. Las probabilidades de error de tipo I y II se indican mediante el valor de α y β , respectivamente. Estas probabilidades están

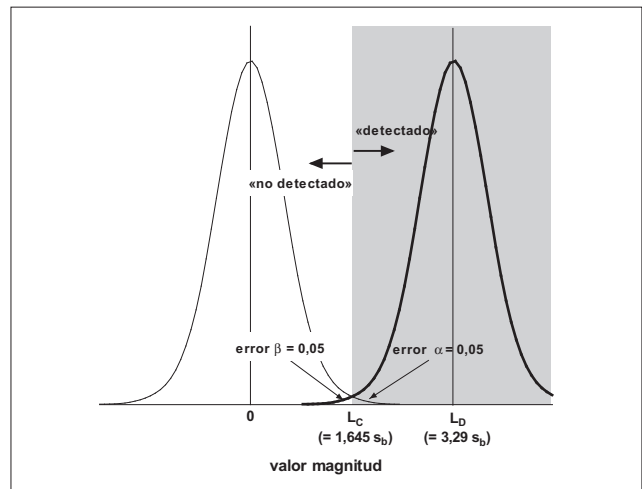


Figura 1 Las curvas muestran la distribución de estimaciones de la magnitud en muestras con valor cero y L_D . L_C : valor crítico, L_D : límite de detección.

relacionadas con las distribuciones (una cola) de las magnitudes estimadas (figura 1).

1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es la descripción de un diseño experimental para normalizar el estudio y la expresión de la capacidad de detección de los procedimientos de medida.

El campo de aplicación abarca todos los procedimientos de medida utilizados en el laboratorio clínico.

2. NORMAS PARA CONSULTA

– International Union of Pure and Applied Chemistry. Nomenclature in evaluation of analytical methods including detection and quantification capabilities (IUPAC Recommendations 1995). Pure Appl Chem 1995, 67:1699-1723.

– International Union of Pure and Applied Chemistry. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). Pure Appl Chem 2002, 74:835-855.

– International Organization for Standardization. Capability of detection. Part 1: Terms and definitions. ISO-11843-1. Geneva: ISO; 1997.

– Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comité Científico, Comisión de Metrología. Reco-

¹ Composición de la Comisión: J. Batista Castellví, F. Canalias Reverter, F.J. Gella Tomás, R. Ruiz Morer, M. Sánchez Manrique (Presidenta).

mendaciones para el estudio de la precisión de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico. *Quim Clin* 2003, 22:63-65.

3. DEFINICIONES

3.1 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

3.2 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

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

3.4 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.

3.5 límite de cuantificación (L_Q): valor verdadero mínimo de la magnitud que puede estimarse con una imprecisión aceptable (habitualmente el 10%) (IUPAC).

NOTA: Término alternativo aceptado: valor mínimo cuantificable.

NOTA: Término no recomendado: límite (menor) de determinación.

3.6 límite de detección (L_D): valor verdadero mínimo de la magnitud para el cual la probabilidad de que el valor estimado no exceda al valor crítico es β (habitualmente 0,05) (IUPAC).

NOTA: Término alternativo aceptado: valor mínimo detectable

NOTA: Términos no recomendados: límite de identificación, sensibilidad, dosis mínima detectable.

NOTA: El límite de detección debe ser definido para un determinado valor crítico.

3.7 valor crítico (L_C): valor mínimo de la estimación de una magnitud para el cual la probabilidad de que el valor verdadero de la magnitud sea cero es α (habitualmente 0,05) (IUPAC).

NOTA: Término alternativo aceptado: nivel crítico.

NOTA: Términos no recomendados: límite de identificación, sensibilidad, dosis mínima detectable.

NOTA: Un valor estimado superior o igual al valor crítico corresponde (habitualmente con el 95% de probabilidad) a una muestra con analito. Por el contrario, un valor estimado inferior al valor crítico no demuestra ausencia de analito.

4. PROCEDIMIENTO

Para un estudio completo de la capacidad de detección de los procedimientos de medida es necesario estimar los siguientes valores: el valor crítico, el límite de detección y el límite de cuantificación.

4.1. Muestras para el estudio

Material de blanco: Se trata de un material que carece del analito, por lo que la concentración de la magnitud medida es igual a cero. La principal causa de errores en la estimación de los límites indicados es una selección inadecuada del material de blanco. Aunque en algunos casos puede utilizarse agua o

disolución salina, en otros procedimientos de medida es conveniente que tenga una composición lo más parecida posible a las muestras de los pacientes. Para las aplicaciones más habituales, se recomienda preparar el material de blanco de la siguiente forma:

- Cuando el analito no es un componente habitual de la muestra (fármacos, drogas de abuso, determinados tóxicos, etc): Mezclar varias muestras procedentes de individuos que no hayan ingerido ni se les haya administrado el analito.
- Cuando el analito es un componente habitual del suero o plasma sanguíneo: Preparar una disolución de albúmina sérica bovina 50 g/L, cloruro de sodio 154 mmol/L.

Material de valor bajo: Este material se utiliza cuando existe una destacada heterocedasticidad del procedimiento de medida a valores bajos de la magnitud medida o cuando se considera necesario realizar una estimación más exacta de los límites de detección y cuantificación. Para preparar este material se recomienda utilizar una muestra que contenga un valor de la magnitud superior al límite de cuantificación estimado asumiendo homocedasticidad y diluirla adecuadamente con el material de blanco correspondiente.

Los materiales deben ser estables durante el periodo de tiempo que dure el estudio, por lo que es conveniente distribuirlos en alícuotas y congelarlas.

4.2. Diseño experimental

Para el estudio de la capacidad de detección es necesario realizar mediciones repetidas del material de blanco y, en algunos casos, del material de valor bajo. Las repeticiones se realizan bajo las mismas condiciones intermedias precisas para la estimación de la imprecisión interdiaria¹: 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 cotidiano. Siguiendo criterios estadísticos se recomienda hacer la estimación con un mínimo de 30 resultados.

Es necesario que el sistema de medida proporcione todos los valores, independientemente de que sean positivos o negativos.

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 y la desviación típica, 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,

¹ Como las estimaciones de la imprecisión interdiaria y de la capacidad de detección requieren idénticas condiciones (pero distintas muestras), es práctico realizarlas conjuntamente.

- 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 del valor crítico

Una vez eliminados los valores aberrantes, en caso de que existan, se calcula la desviación típica (s_0) de los resultados obtenidos para el material de blanco. Para realizar el cálculo del valor crítico se ha de decidir previamente el error α admisible de acuerdo con los objetivos de la medición. Para muchas situaciones del laboratorio clínico es adecuado escoger un error α igual a 0,05. Asumiendo una distribución normal de los resultados, el valor crítico (L_C) se calcula mediante:

$$L_C = 1,645 \times s_0 \text{ (ecuación 1)}$$

4.3.3. Estimación del límite de detección

Para realizar el cálculo del valor del límite de detección se ha de decidir previamente el error β admisible de acuerdo con los objetivos de la medición. Para muchas situaciones del laboratorio clínico es adecuado escoger un error β igual a 0,05. Asimismo, es necesario haber establecido previamente el valor crítico. En los casos en que la desviación típica se mantiene constante entre el valor cero y el valor del límite de detección (homocedasticidad) y considerando que el valor crítico se ha calculado con la ecuación 1, el valor del límite de detección (L_D) se calcula mediante:

$$L_D = 3,29 \times s_0 \text{ (ecuación 2)}$$

Si la desviación típica aumenta en el intervalo de valores considerado, el L_D obtenido mediante la ecuación anterior estará subestimado. No obstante, cuando el L_D se encuentra notablemente alejado de los valores de importancia clínica (que es el caso en la mayoría de los procedimientos de medida) tal estimación es suficiente para los fines que se pretenden.

En aquellos procedimientos de medida en donde el L_D es cercano a los valores de importancia clínica y existe evidencia de acusada heterocedasticidad (como puede ser en determinados inmunoanálisis), es conveniente realizar una mejor estimación del L_D . Para ello es necesario incluir en el estudio un material con valor de la magnitud cercano al L_D (estimado mediante la ecuación 2 o procedente de datos anteriores). Este material debe medirse y procesar los resultados de forma idéntica al material de blanco. Una vez eliminados los valores aberrantes, en caso de que existan, se calcula la desviación típica (s_b) de los resultados obtenidos para el material de valor bajo. El valor del límite de detección se calcula entonces mediante:

$$L_D = 1,645 \times s_0 + 1,645 \times s_b \text{ (ecuación 3)}$$

4.3.4. Estimación del límite de cuantificación

Para realizar el cálculo del valor del límite de cuantificación se ha de decidir previamente la máxima imprecisión admisible a valores bajos de acuerdo con los objetivos de la medición. Para muchas situaciones del laboratorio clínico es adecuado

escoger una imprecisión máxima a valores bajos del 10%. En los casos en que la desviación típica se mantiene constante entre el valor cero y el del límite de cuantificación (homocedasticidad), el valor del límite de cuantificación (L_Q) se calcula mediante:

$$L_Q = 10 \times s_0 \text{ (ecuación 4)}$$

Dado que:

$$CV = 100 \times \frac{s_0}{L_Q} = 100 \times \frac{s_0}{10 \times s_0} = 10\%$$

En los casos en que se considere necesario, puede estimarse mejor el valor del L_Q mediante estudios de la precisión empleando varias muestras con valores alrededor del L_Q (obtenido con la ecuación 4 o procedente de datos anteriores).

5. APLICACIONES

Los límites de detección y de cuantificación son especialmente importantes en el diseño, en la selección y en la validación de los procedimientos de medida, para establecer si se cumplen los requisitos de detección. Normalmente deberían ser proporcionados por el proveedor del sistema analítico, instrumento o reactivos.

En la mayoría de los procedimientos de medida empleados en los laboratorios clínicos, estos límites se encuentran alejados de los valores de importancia clínica e incluso, a veces, de los valores fisiológicos. En estos casos, no es necesario que el laboratorio realice una estimación de la capacidad de detección.

El valor crítico se utiliza para asegurar (habitualmente con un 95% de probabilidades) la presencia de analito en la muestra cuando el resultado obtenido es igual o superior al L_C . Por el contrario, un resultado inferior al L_C no asegura la ausencia de analito (valor cero). Aunque la IUPAC recomienda expresar los resultados inferiores al L_C con su incertidumbre asociada, en las situaciones del laboratorio clínico es preferible expresarlos como $< L_D$ (atención, no como $< L_C$).

El límite de detección es el valor más bajo de la magnitud en una muestra para el cual existe una razonable certeza (habitualmente 95%) de que el valor estimado en una medición será diferenciado del valor cero y tiene especial relevancia en situaciones en las que es importante evitar los negativos falsos.

Los resultados de valores de magnitud superiores al valor crítico pero inferiores al límite de cuantificación tienen una elevada incertidumbre asociada. Si se da la circunstancia de que esta elevada incertidumbre pudiera ocasionar decisiones médicas equivocadas, debería sustituirse el procedimiento de medida por otro con mejor capacidad de detección.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Davenport JM, Schlain B. Testing minimal detectable concentrations of in vitro medical diagnostic devices. Clin Chem 2000; 46:1669-80.
- Fuentes-Arderiu X. Quantifying the capability of detection of measurement procedures in clinical laboratory sciences. Clin Chem Lab Med 2002; 40:425.

Correspondencia:
Comisión de Metrología SEQC
C/ Padilla 323, despacho 68
08025 Barcelona