
Especificaciones para la exactitud de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico

Recomendación (2011)

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

F.J. Gella Tomás, N. Alonso Nieva, B. Boned Juliani, F. Canalías Reverter, S. Izquierdo Álvarez, R. M. López Martínez, N. Serrat Orus

jpgella@biosystems.es

1. INTRODUCCIÓN

Los resultados que proporciona el laboratorio clínico deben ser exactos (veraces y precisos) para que permitan una interpretación clínica correcta y para que sean comparables con resultados anteriores o posteriores y entre distintos laboratorios.

La norma UNE-EN-ISO 15189 (1) para la acreditación de laboratorios clínicos establece que el laboratorio debe utilizar procedimientos analíticos que cumplan las necesidades de los usuarios y que sean apropiados para los análisis a efectuar. Con esta finalidad el laboratorio debe estudiar la veracidad y estimar la incertidumbre de medida para poder juzgar si se cumplen las necesidades de exactitud y si el procedimiento de medida es apropiado. Ahora bien, para poder decidir si la exactitud es correcta, resulta indispensable disponer previamente de una especificación sobre la exactitud requerida.

La Comisión de Metrología recomienda en este documento la utilización del concepto "error de medida máximo permitido" para expresar el requisito de exactitud de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico, y propone unas recomendaciones para su establecimiento e interpretación.

2. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

Los conceptos y recomendaciones de este documento son aplicables a los procedimientos de medida del laboratorio clínico.

3. ERROR DE MEDIDA MÁXIMO PERMITIDO

3.1. Concepto

Los resultados de las medidas realizadas en el laboratorio clínico tienen un error. Este error de medida puede contener componentes aleatorios y sistemáticos. En las medidas realizadas en las muestras de los pacientes, el tamaño del error es desconocido, pero se pretende que en todo caso sea inferior a un "máximo permitido". Por otra parte, el laboratorio debe conocer la incertidumbre de sus resultados (2). La incertidumbre expandida proporciona una estimación

del posible error de los resultados con un 95 % de cobertura. En consecuencia, la incertidumbre expandida debe ser en todo caso menor que el error de medida máximo permitido (EMP).

El EMP es aplicable a un determinado mensurando y especifica la prestación de exactitud requerida para el procedimiento de medida en el contexto de un sistema de gestión de la calidad certificado o acreditado.

En la actualidad existen en el ámbito del laboratorio clínico muy contados casos de especificaciones sobre errores máximos permitidos que sean de aplicación internacional. Diversas organizaciones y grupos de trabajo han proporcionado especificaciones sobre la "calidad mínima", objetivos de "calidad analítica" o "criterios de aceptabilidad". Aunque se trata de conceptos que tienen matices similares, en realidad expresan ideas distintas:

- El EMP es un requisito de exactitud para los laboratorios certificados o acreditados. Cualquier evidencia de error superior al EMP debe generar una "no conformidad" de los resultados y las acciones pertinentes. Su establecimiento suele estar basado en el "estado de la tecnología" y corresponde a un "nivel de calidad" mínimo.

- Las "especificaciones de calidad analítica", en cambio, son una indicación del "nivel de calidad" del procedimiento de medida, con la finalidad de establecer que la prestación analítica es adecuada para el uso clínico de los resultados. Su incumplimiento en un laboratorio certificado o acreditado no genera necesariamente una "no conformidad". Se establecen en base a la variabilidad biológica o a la prestación adecuada en situaciones clínicas concretas.

Es importante destacar que el EMP no es el error deseable de un procedimiento de medida. Por otra parte, el error habitual del laboratorio (en condiciones de estabilidad del procedimiento de medida) debe ser muy inferior al EMP.

3.2. Expresión

El EMP puede ser expresado en forma de valor absoluto (por ejemplo: 2 mmol/L) o en forma de porcentaje relativo (por ejemplo: 20 %). Además, puede ser único para todo el intervalo de medida o variar

según el valor del mensurando. Por ejemplo: el Clinical Laboratory Improvement Act (CLIA) establece una especificación del 26 % (valor relativo) para concentraciones de bilirrubina superiores a 1,5 mg/mL y de 0,4 mg/mL (valor absoluto) para concentraciones inferiores a 1,5 mg/mL (3).

El número de cifras significativas del EMP no debe superar las de la correspondiente incertidumbre expandida (por ejemplo: 15 % para un procedimiento de medida cuya incertidumbre expandida es 6,3 %).

3.3. Establecimiento

El EMP debe ser adecuado para satisfacer las necesidades de la práctica clínica. No obstante, no existe en la actualidad uniformidad sobre la forma de establecerlo (4, 5). En una reunión internacional de consenso celebrada en 1999 en Estocolmo (6), se estableció la siguiente jerarquía de criterios para las “especificaciones de calidad analítica”: 1) Efecto sobre la toma de decisiones clínicas, 2) Recomendaciones de grupos de expertos profesionales, 3) Especificaciones propuestas por ley o por organizadores de programas de evaluación externa de la calidad, y 4) Datos publicados sobre el estado de la tecnología.

3.3.1. Efecto sobre la toma de decisiones clínicas

Existen datos de encuestas realizadas a médicos sobre el intervalo o cambio en un resultado de laboratorio que ellos consideran significativo para actuar en consecuencia. Son datos totalmente subjetivos y con grandes diferencias de opinión entre los encuestados. En ocasiones se ha pretendido deducir el EMP a partir de esos datos. Probablemente el proceso lógico es el inverso, los clínicos experimentados adquieren, por la práctica diaria, una percepción subconsciente del tamaño de la variabilidad (compuesta por la biológica y la metrológica) de los resultados de laboratorio y actúan en consecuencia. Por lo tanto, no parece éste un criterio útil para establecer el EMP.

Otra forma de establecer el EMP esta basada en el conocimiento de la variabilidad biológica en individuos sanos (7, 8, 9). El objetivo es intentar que la variabilidad de los resultados debida a los errores analíticos sea menor que la inevitable variabilidad biológica (en el individuo y entre individuos), de tal forma que los cambios en los resultados de los pacientes reflejen primordialmente cambios en el paciente y no errores analíticos. No obstante, esta aproximación tiene los siguientes inconvenientes:

- A pesar de la existencia en la bibliografía de datos de variabilidad biológica para muchos mensurandos (19), se han expresado fundamentadas dudas sobre la validez de algunos de estos estudios. Además, los datos publicados no son siempre adecuados para la población que atiende cada laboratorio en particular.

- No se puede decidir de forma objetiva qué tamaño de variabilidad metrológica es admisible. Se ha establecido y ha sido ampliamente aceptado que el 3 % de la variabilidad total, sería una prestación “óptima”, el 12 % “adecuada” y el 25 % una prestación “mínima”. No obstante, esta clasificación es claramente arbitraria y subjetiva.

- En algunos mensurandos, la variabilidad biológica individual es tan baja, que resulta imposible con la tecnología actual obtener una incertidumbre de medida que no afecte de forma destacada a la variabilidad total. Es el caso de las mediciones en suero de la concentración de calcio, cloruros, albúmina, sodio y otros.

Aunque no se deben confundir con el EMP de un laboratorio clínico particular, las especificaciones basadas en la variabilidad biológica son probablemente la mejor opción para establecer unos “objetivos de calidad analítica” a largo plazo, aplicables en el ámbito general de los laboratorios clínicos.

Probablemente la mejor forma para definir el EMP es aquella basada en datos objetivos que relacionan los resultados de laboratorio con situaciones clínicas inequívocas que permiten actuar para mejorar las expectativas de salud del paciente. El mejor ejemplo de esta aproximación es el llamado “*Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*” para la medición de hemoglobina A1c (10). Desafortunadamente, este tipo de estudios son todavía muy escasos en la actualidad.

3.3.2. Recomendaciones de grupos de expertos profesionales

Diversas asociaciones profesionales han creado grupos de expertos para establecer guías de prácticas clínicas que muchas veces incluyen requisitos analíticos. Un ejemplo son los criterios introducidos por el *National Cholesterol Education Panel* de Estados Unidos (11). Las especificaciones de exactitud se realizan en base al estado actual de la tecnología, pero no se suelen exponer las razones en que se fundamentan los criterios establecidos.

3.3.3. Especificaciones propuestas por ley o por organizadores de programas de evaluación externa de la calidad

En los Estados Unidos de América, el gobierno ha establecido legislación que regula la actividad de los laboratorios clínicos mediante una serie de disposiciones conocidas como CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Act*). En ellas (3) se establece un EMP para la medición de un buen número de analitos de interés clínico. De forma similar, la Asociación Médica Alemana (BAK) ha establecido requisitos oficiales sobre errores de medida máximos permitidos (12).

Los Programas de Evaluación Externa de la Calidad ofrecen una estimación del “estado general de la tecnología”, ya que la dispersión de resultados entre laboratorios refleja la distribución de errores que es habitual entre los participantes. A partir de los datos de estos programas puede establecerse un EMP que pueda ser cumplido por la mayoría (generalmente el 95 %) de los laboratorios participantes. De esta forma se han establecido las especificaciones consensuadas (13, 14) por la Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM), la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Las especificaciones establecidas por la Asociación Médica Alemana probablemente también se han establecido a partir de datos de Programas de este tipo (15).

Dado que el estado general de la tecnología varía con el tiempo, las especificaciones de exactitud basadas en este concepto deben ser revisadas periódicamente.

3.3.4. Datos publicados sobre el estado de la tecnología

Los datos publicados sobre el estado de la tecnología son aquellos que contienen los manuales y otros informes del proveedor relativos a reactivos o equipos de medida comerciales, y también los contenidos en publicaciones sobre validaciones o evaluaciones de sistemas analíticos. Debe tenerse en cuenta que estos resultados han sido muchas veces obtenidos bajo circunstancias óptimas que no pueden compararse con la operatividad normal

que cabe esperar cuando se analizan muestras de pacientes. Se debe considerar que este tipo de datos representan el "estado óptimo de la tecnología".

3.4. Aplicaciones

El EMP puede ser utilizado con las siguientes finalidades:

a) Validación de la exactitud de un procedimiento de medida: Para validar la exactitud de un procedimiento de medida es necesario estimar la incertidumbre de medida (2) y el error sistemático (16, 17, 18) y comprobar que son adecuados para que los errores de medida esperados sean inferiores al EMP.

b) Establecer la capacidad de un procedimiento de medida: La capacidad o nivel sigma es la relación entre el EMP y la incertidumbre estándar (u_c), expresados ambos en forma relativa porcentual:

$$\text{sigma} = \frac{\text{EMP}}{u_c}$$

Para poder aplicar sistemas de control interno eficaces y prácticos, es conveniente que el nivel sigma sea de 3 o superior.

c) Diseñar el procedimiento de control interno: La incertidumbre expandida (U_c) es el parámetro que mejor describe la exactitud de los resultados obtenidos en condiciones de estabilidad del procedimiento de medida. No obstante, determinadas circunstancias pueden ocasionar ligeros aumentos de la imprecisión o errores sistemáticos que no son detectados por los sistemas de control implantados. En estas situaciones, el error puede ser superior al esperado y expresado por la incertidumbre de medida. Los sistemas de control o de verificación de la exactitud de los procedimientos de medida deben estar diseñados de tal forma que exista una elevada probabilidad de detectar alteraciones de la exactitud que puedan originar resultados con un error superior al EMP¹.

d) Informar del EMP del laboratorio a los usuarios de los resultados analíticos. Tal como se indica en el párrafo anterior, existen elevadas probabilidades de que las alteraciones moderadas de la exactitud (con errores por debajo del EMP) no sean detectadas por los sistemas de control.

4. RECOMENDACIONES

Esta Comisión establece las siguientes recomendaciones generales:

a) Utilizar el concepto de EMP para establecer las especificaciones de exactitud de los procedimientos de medida.

b) Expresar el EMP en forma de porcentaje relativo, porque facilita su comparación con la imprecisión y con la incertidumbre de medida.

c) Siempre que sea posible, las especificaciones del EMP deben mantenerse para todo el intervalo de medida.

d) En la expresión del EMP, utilizar el mismo número de cifras significativas que para la incertidumbre expandida del correspondiente procedimiento de medida.

e) Para establecer el EMP de cada mensurando utilizar los valores de consenso de AEBM, AEFA y SEQC. En caso de que el mensurando no se encuentre en estos documentos, utilizar el valor indicado en el CLIA o por el BAK². En caso de que el mensurando no se contemple en ninguno de estos documentos, establecer el EMP por analogía con un mensurando y procedimiento de medida similar.

f) La incertidumbre expandida relativa (U_c) de un mensurando debe ser inferior a dos tercios del EMP (2). En caso de que fuera superior, deben estudiarse con mayor detalle las diferentes fuentes de incertidumbre, identificar las más significativas y realizar las acciones oportunas para reducirlas.

g) Un error sistemático estimado es aceptable y puede ser despreciado cuando es inferior o igual a una quinta parte del EMP (16, 17, 18). En caso de ser superior, debe ser corregido.

h) Independientemente del EMP, cada laboratorio debe intentar reducir lo máximo posible el error de sus medidas. Para ello, puede establecer objetivos de mejora basados en las "especificaciones de calidad analítica".

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española de Normalización. Laboratorios Clínicos. Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia. UNE-EN-ISO 15189. Madrid: AENOR; 2007.
2. Gella Tomás FJ, Canalias Reverter F, Izquierdo Álvarez S, Martínez Vázquez V, Sánchez Manrique M. Recomendaciones para la estimación de la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico (Documento H). Documentos de la SEQC 2009, 27-29.
3. <http://www.cdc.gov/clia>
4. Klee CG. Establishment of outcome-related analytical performance goals. Clin Chem 2010; 56:714-22.
5. Friedecky B, Kratochvila J, Budina M. Why do different EQA schemes have apparently different limits of acceptability?. Clin Chem Lab Med 2011; 49:743-5.
6. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement: Conference on strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59:585.
7. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Ricos C, Haeckel R. Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992; 30:311-7.
8. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. Ann Clin Biochem 1997; 34:8-12.
9. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Jorgensen L, Brandslund I, Stahl M, Gowans EMS, et al. Combination of analytical quality specifications based on biological within- and between-subject variation. Ann Clin Biochem 2002; 39:543-50.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes. N Eng J Med 1993; 329:977-986.
11. Warnick GR, Myers GL, Cooper GR, Rifai N. Impact of the third cholesterol report from the adult treatment panel of the national cholesterol education program on the clinical laboratory. Clin Chem 2002; 48:11-7.
12. German Medical Association Directive on Quality Assurance of Quantitative Laboratory Tests for Medical Purposes. Deutsches Arzteblatt 2001; 42:2747-59.

¹No debe confundirse el EMP con los límites de aceptabilidad para los valores de un material de control interno. El EMP debería ser superior a tales límites.

²En la columna "desviación máxima permitida del valor único"

13. Buño Soto A, Calafell Clar R, Morancho Zaragoza J, Ramón Bauzá F, Ricós Aguilá C et al. Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica. *Rev Lab Clin* 2008; 1:35-9.
14. Calafell Clar R, Gutierrez Bassini G, Jou Turallas JM, Morancho Zaragoza J, Ramón Bauzá F, Ricós Aguilá C et al. Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica para magnitudes hematológicas y de bioquímica especial. *Rev Lab Clin* 2010; 3:87-93.
15. Fuentes-Arderiu X, Rigo-Bonnin R, On the origin of BAK requirements for imprecision. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:99-101.
16. Gella Tomás FJ, Canalias Reverter F, Izquierdo Álvarez S, Martínez Morillo E, Sánchez Manrique M. Recomendaciones para el estudio de la veracidad de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico mediante la utilización de materiales de referencia (Documento I). Documentos de la SEQC 2010, 2-6.
17. Izquierdo Álvarez S, Gella Tomás FJ, Canalias Reverter F, Sánchez Manrique M, Martínez Morillo E. Recomendaciones para el estudio de veracidad en el laboratorio clínico mediante la participación en programas de evaluación externa de la calidad (Documento J). Documentos de la SEQC 2011, 2-6.
18. Martínez Morillo E, Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalias Reverter F, Izquierdo Álvarez S, et al. Recomendaciones para el estudio de veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. (Documento K). Documentos de la SEQC 2011, 7-13.
19. Base de datos de los componentes de variación biológica, con las especificaciones de la calidad analítica (deseable, mínima y óptima). Actualización del año 2010. www.seqc.es/Sociedad/51/102.