

Selección de un programa de evaluación externa de la calidad de las determinaciones hormonales

R.M.^a López, C. Ricós, R. Catalán y C. Pascual

Resumen

En este trabajo se seleccionan las determinaciones hormonales en suero que muestran una imprecisión aceptable, revisando los resultados obtenidos en nuestro laboratorio durante un año. Se evalúa el error sistemático de dichos resultados con respecto a las medias consenso obtenidas entre los laboratorios participantes en dos programas de evaluación externa: Murex y SEQC. La eficacia o fiabilidad de ambos programas para controlar la exactitud se considera en base a tres factores: i) número de laboratorios participantes (superior en un programa internacional como es Murex), ii) variabilidad entre los participantes, expresada en términos de coeficiente de variación entre laboratorios (del mismo orden en ambos programas para todas las hormonas, excepto estradiol y testosterona con dispersión superior en el programa SEQC), y iii) coste (resulta mucho más económico el programa nacional). Las desviaciones de los resultados de nuestro laboratorio con respecto a ambos programas son idénticas, con la única excepción del estradiol. Concluimos que, en función de la información obtenida, la participación en el programa nacional de la SEQC presenta una relación coste-eficacia satisfactoria para la mayoría de las determinaciones hormonales de un laboratorio asistencial.

Introducción

La imprecisión y la inexactitud son las principales causas de error en las determinaciones analíticas y deberían mantenerse dentro de unos límites preestablecidos (1-4). Una vez que el laboratorio mantiene la imprecisión metrológica dentro de unos márgenes, puede abordar la cuantificación de la inexactitud.

La inexactitud es la diferencia entre el resultado obtenido en una medición y el valor verdadero del espécimen que se analiza (5,6). Se puede determinar mediante alguna de las siguientes alternativas, por orden decreciente en cuanto a fiabilidad: i) análisis de materiales de referencia, ii) comparación con métodos de referencia, iii) análisis de especímenes a diferentes concentraciones, distribuidas entre el mayor número de laboratorios posible y iv) análisis de especímenes control valorados por el fabricante.

Sin embargo, existen materiales de referencia para pocas hormonas y sólo se han descrito métodos de referencia para las hormonas esteroideas (7,8). Como consecuencia, el sistema más práctico y asequible, hoy por hoy, para calcular la inexactitud de las determinaciones hormonales es anali-

Summary

Results obtained during one year in our laboratory were reviewed, and serum hormone determinations with acceptable imprecision were selected. The bias of these results was evaluated, with respect to the consensus means obtained from the participants of two external quality assessment schemes: Murex and SEQC. The efficiency and reliability of each of these programs in controlling accuracy is based on three factors: i) number of participating laboratories (higher in Murex, being international), ii) variability among participants, expressed as between-laboratory coefficients of variation (comparable in both programs for all hormones, except estradiol and testosterone, which show higher dispersion in SEQC), and iii) cost (much lower in the national program). The deviation of results from our laboratory was identical with respect to the two programs, except in the case of estradiol. The data obtained lead us to the conclusion that participation in the SEQC national scheme has a well balanced cost-efficiency for most of the serum hormones tested in a routine laboratory.

zar un material de control estable por el mayor número de laboratorios posible y utilizar las medias de consenso (o del grupo de laboratorios con idéntico método), para establecer el valor diana frente al cual ajustar las divergencias, es decir, participar en un programa de evaluación externa de la calidad.

Dos de los programas de evaluación externa de la calidad de las determinaciones hormonales más difundidos en España son el de la SEQC (Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular) y el programa comercial Murex Immunoassay (Wellcome Diagnostics, Dartford, Gran Bretaña). Esta nota técnica propone que la selección de un programa de garantía de la calidad externo, se base en criterios de coste-eficacia. En el presente estudio se consideró la eficacia de un programa como la capacidad de cuantificar la exactitud del laboratorio participante (diferencia con respecto al valor diana). La variabilidad entre laboratorios y el número total de participantes en ambos programas de terminan la fiabilidad del valor verdadero (establecido por consenso). Los resultados se contrastaron con los costes anuales y los costes por mililitro de material control utilizado.

Material y métodos

Hormonas y procedimientos de medida

En la tabla I se presentan las hormonas estudiadas, los procedimientos de medida y los analizadores utilizados.

Tabla I. Procedimientos de medida de las hormonas estudiadas.

Hormona	Técnica	Sistema analítico	Reactivo	Fabricante
17- α -hidroxiprogesterona	RIA	Contador ¹	Coat-a-count [®]	A
Aldosterona	RIA	Contador ¹	AldoCTK-125 [®]	B
Androstenodiona	RIA	Contador ¹	Gammacoat 125 [®]	C
Cortisol	LIA	Amerlite [®]	Assay Corti [®]	D
Sulfato de deshidroepiandrosterona	RIA	Contador ¹	Coat-a-count [®]	A
Estradiol	RIA	Contador ¹	Estr-CTK-2 [®]	B
Folotropina	MEIA	IM _x [®]	IM _x -System [®]	E
Coriogonadotropina	FIA	Stratus [®]	FIA-STRATUS [®]	C
Lutropina	MEIA	IM _x [®]	IM _x -System [®]	E
Progesterona	RIA	Contador ¹	Prog-CTK-2 [®]	B
Prolactina	MEIA	IM _x [®]	IM _x -System [®]	E
Testoterona	RIA	Contador ¹	Testo-CTK [®]	B
Triyodotironina	MEIA	IM _x [®]	IM _x -System [®]	E
Tiroxina no unida a proteína	LIA	Amerlite [®]	Assay FT4 [®]	D
Tiroxina	MEIA	IM _x [®]	IM _x -System [®]	E
Tirotropina	MEIA	IM _x [®]	IM _x -System [®]	E

RIA: Radioinmunoanálisis.

LIA: Luminoinmunoanálisis.

MEIA: Enzimoimmunoanálisis de micropartículas.

FIA: Fluoroimmunoanálisis.

Contador¹: Contador de radiaciones γ .

A = Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, EEUU)

B = Sorin Biomedica (Saluggia, Italia)

C = Baxter (Miami, EEUU)

D = Amersham (Amersham, Gran Bretaña)

E = Abbott (Abbott Park, EEUU)

Materiales de control

Para determinar la imprecisión se utilizaron materiales de control liofilizados procedentes de suero humano, a 3 concentraciones, que se introdujeron en todas las series analíticas. El período de tiempo estudiado abarcó desde febrero de 1992 hasta marzo de 1993. Los productos utilizados fueron: Lyphocheck Immunoassay, lotes 90001, 90002, 90003 de Bio-Rad (Anaheim, EEUU) para las hormonas 17- α -hidroxiprogesterona, androstenodiona y sulfato de deshidroepiandrosterona y Stratus Immunoassay, lotes 108, 208, 308 (Baxter, Miami, EEUU) para las restantes hormonas (tabla I).

Para determinar la inexactitud se utilizaron los materiales liofilizados procedentes de suero humano de los programas de evaluación externa de la calidad Murex Immunoassay (Wellcome Diagnostics) y SEQC. La presentación del material de control es la misma para ambos programas, los viales liofilizados se presentan en cajas correspondientes a un ciclo (anual en SEQC y semestral en Murex) y se mantienen en nevera a 4 °C. Las concentraciones de las diversas hormonas en ambos tipos de material es diferente para cada espécimen. Los resultados estudiados correspondieron al período comprendido entre mayo de 1992 y abril de 1993.

Cálculos

Imprecisión: Se agruparon los resultados en períodos con un mínimo de 20 datos. Se calcularon los datos del «nivel 2» que corresponde a la concentración de mayor importancia clínica (nivel de decisión clínico), para un total de 16 hormonas. Se expresaron los resultados en coeficientes de variación porcentual ($CV, \%$) y se compararon con las prestaciones medias de los procedimientos actuales, o bien con la mitad de la variación biológica intraindividual según se indica en cada caso.

Inexactitud: Se comparó cada resultado obtenido en nuestro laboratorio con la media de todos los participantes, tanto en el programa Murex Immunoassay como en el SEQC. Se expresó como la desviación porcentual ($DP, \%$) con respec-

to al valor diana. Se consideró el resultado aceptable si fue inferior a la cuarta parte de la variación biológica intra más interindividual (2).

Sólo en el caso de la aldosterona, donde hubo discrepancia entre los valores obtenidos por el grupo de laboratorios con el mismo método que el utilizado en este estudio y la media general, se calculó la inexactitud con respecto a la media del grupo que utilizaba el mismo método que en el estudio.

Eficacia

El valor verdadero se estableció a partir del consenso entre resultados de los participantes en el programa. Por lo tanto, la eficacia se expresó en términos de coeficientes de variación entre laboratorios (CV_e) y del número de participantes.

Costes

Se tuvieron en cuenta el coste anual de cada programa y el coste por mililitro de material control utilizado.

Informes

En ambos programas los resultados del laboratorio participante se envían por correo o fax, y los informes son recibidos por correo como respuesta a cada espécimen.

Los informes incluyen un histograma, media (\bar{x}), desviación típica (s) y número de laboratorios, para todos los métodos, para el grupo de métodos y para el propio método del participante. Además, se incluye el resultado y la inexactitud respecto a la mediana de su grupo de métodos, expresada en desviación típica y en desviación porcentual. En ambos programas los informes son similares aunque se diferencian en el idioma, la periodicidad de los informes recibidos (quincenal para Murex y mensual para SEQC) y en el valor diana considerado (moda en Murex y media del grupo de métodos en SEQC).

El programa Murex incluye además un informe semestral

de final de ciclo el cual consta, de un gráfico bidimensional que expresa la inexactitud (abscisas) e imprecisión (ordenadas) de todos los laboratorios participantes. También indica la imprecisión del laboratorio individual, de su grupo de métodos y de su moda, así como la inexactitud con respecto a la moda. Adicionalmente comenta la probabilidad de que los resultados del laboratorio individual sean iguales o diferentes en los de su grupo de métodos o de su moda.

Resultados

La imprecisión interserial de nuestro laboratorio expresada en coeficientes de variación (CV , %) para las 16 hormonas estudiadas, así como los coeficientes de variación aceptables se muestran en la tabla II. Algunas de las 16 hormonas estudiadas presentaron valores de imprecisión superiores al

Tabla II. Imprecisión de las determinaciones hormonales.

Hormona	CV obtenido (%)	CV aceptable (%)
17- α -hidroxiprogesterona	12,8	9,8 *
Aldosterona	9,5	14,7 *
Androstenodiona	10,5	5,8 *
Cortisol	5,7	7,6 *
Sulfato de deshidroepiandrosterona	10,8	10,3 **
Estradiol	6,3	10,9 *
Folitropina	4,6	6,4 **
Coriogonadotropina	7,3	7,1 **
Lutropina	8,5	6,2 *
Progesterona	12,5	9,5 **
Prolactina	5,7	7,9 **
Testosterona	12,7	10,5 **
Triyodotironina	14,0	4,0 *
Tiroxina no unida a proteína	19,0	8,5 **
Tiroxina	8,4	3,4 *
Tirotropina	5,7	8,1 *

* $1/2 CV_{bw}$ (2,3)

**Prestación media de los procedimientos actuales (4)

límite aceptable, pero sólo para 4 de ellas (androstenodiona, triyodotironina, tiroxina y tiroxina no unida a proteína) se consideró que el coeficiente de variación era claramente insatisfactorio, y por tanto no fueron incluidas en este estudio de selección de un programa de evaluación externa de la calidad.

La eficacia o fiabilidad de los programas de control de la calidad externos, expresada en términos de coeficientes de variación entre laboratorios (CV_c) con el correspondiente número de laboratorios participantes para cada hormona, se expresan en la tabla III. La dispersión entre laboratorios (expresada en CV) es del mismo orden en ambos programas para la mayoría de hormonas estudiadas, excepto estradiol y testosterona, con dispersión superior en el programa de la SEQC.

Los valores de desviación porcentual obtenidos al participar en los programas Murex y SEQC, así como los límites de tolerancia para inexactitud, se muestran en la tabla IV. Las desviaciones de nuestros resultados con respecto al valor diana (media general) son prácticamente las mismas para cada hormona, independientemente del programa utilizado para calcularlas, excepto en el caso del estradiol.

Discusión

Los principales componentes de error de los procedimientos analíticos son la imprecisión y la inexactitud, siendo la imprecisión el primer aspecto a abordar para garantizar la obtención de resultados con utilidad clínica. La mitad de la variación biológica intraindividual está ampliamente aceptada como límite tolerable para la imprecisión metrológica en la mayoría de constituyentes bioquímicos. Sin embargo, en algunas ocasiones representa todavía un valor un tanto utópico y se toma como límite provisional la prestación media de los procedimientos actuales.

Si se mantiene la imprecisión metrológica dentro de los límites tolerables, se puede abordar la cuantificación de la inexactitud que, por razones prácticas, se realiza mediante la participación en programas de evaluación externa de la calidad.

El criterio de aceptabilidad de los datos producidos por los participantes es muy similar en la mayoría de programas: relación entre la desviación individual respecto a la me-

Tabla III. Fiabilidad de los programas externos evaluados.

Hormona	SEQC		Murex	
	CV_c (%)	n	CV_c (%)	n
17- α -hidroxiprogesterona	—	—	33,5	150
Aldosterona	—	—	28,6	125
Cortisol	19,7	25	14,4	475
Sulfato de deshidroepiandrosterona	—	—	17,2	250
Estradiol	59,1	20	26,5	410
Folitropina	18,5	25	19,2	525
Lutropina	24,4	35	43,1	530
Progesterona	27,5	20	22,1	425
Prolactina	24,7	30	18,1	530
Testosterona	39,8	15	21,9	375
Triyodotironina	25,1	30	21,9	450
Tiroxina no unida a proteína	27,6	40	32,3	530
Tiroxina	16,9	20	14,0	475
Tirotropina	11,5	50	18,5	750

n : número de laboratorios; CV_c : coeficiente de variación entre laboratorios.

de final de ciclo el cual consta, de un gráfico bidimensional que expresa la inexactitud (abscisas) e imprecisión (ordenadas) de todos los laboratorios participantes. También indica la imprecisión del laboratorio individual, de su grupo de métodos y de su moda, así como la inexactitud con respecto a la moda. Adicionalmente comenta la probabilidad de que los resultados del laboratorio individual sean iguales o diferentes en los de su grupo de métodos o de su moda.

Resultados

La imprecisión interserial de nuestro laboratorio expresada en coeficientes de variación (CV , %) para las 16 hormonas estudiadas, así como los coeficientes de variación aceptables se muestran en la tabla II. Algunas de las 16 hormonas estudiadas presentaron valores de imprecisión superiores al

Tabla II. Imprecisión de las determinaciones hormonales.

Hormona	CV obtenido (%)	CV aceptable (%)
17- α -hidroxiprogesterona	12,8	9,8 *
Aldosterona	9,5	14,7 *
Androstenodiona	10,5	5,8 *
Cortisol	5,7	7,6 *
Sulfato de deshidroepiandrosterona	10,8	10,3 **
Estradiol	6,3	10,9 *
Folitropina	4,6	6,4 **
Coriogonadotropina	7,3	7,1 **
Lutropina	8,5	6,2 *
Progesterona	12,5	9,5 **
Prolactina	5,7	7,9 **
Testosterona	12,7	10,5 **
Triyodotironina	14,0	4,0 *
Tiroxina no unida a proteína	19,0	8,5 **
Tiroxina	8,4	3,4 *
Tirotropina	5,7	8,1 *

* $1/2 CV_{hw}$ (2,3)

**Prestación media de los procedimientos actuales (4)

límite aceptable, pero sólo para 4 de ellas (androstenodiona, triyodotironina, tiroxina y tiroxina no unida a proteína) se consideró que el coeficiente de variación era claramente insatisfactorio, y por tanto no fueron incluidas en este estudio de selección de un programa de evaluación externa de la calidad.

La eficacia o fiabilidad de los programas de control de la calidad externos, expresada en términos de coeficientes de variación entre laboratorios (CV_c) con el correspondiente número de laboratorios participantes para cada hormona, se expresan en la tabla III. La dispersión entre laboratorios (expresada en CV) es del mismo orden en ambos programas para la mayoría de hormonas estudiadas, excepto estradiol y testosterona, con dispersión superior en el programa de la SEQC.

Los valores de desviación porcentual obtenidos al participar en los programas Murex y SEQC, así como los límites de tolerancia para inexactitud, se muestran en la tabla IV. Las desviaciones de nuestros resultados con respecto al valor diana (media general) son prácticamente las mismas para cada hormona, independientemente del programa utilizado para calcularlas, excepto en el caso del estradiol.

Discusión

Los principales componentes de error de los procedimientos analíticos son la imprecisión y la inexactitud, siendo la imprecisión el primer aspecto a abordar para garantizar la obtención de resultados con utilidad clínica. La mitad de la variación biológica intraindividual está ampliamente aceptada como límite tolerable para la imprecisión metrológica en la mayoría de constituyentes bioquímicos. Sin embargo, en algunas ocasiones representa todavía un valor un tanto utópico y se toma como límite provisional la prestación media de los procedimientos actuales.

Si se mantiene la imprecisión metrológica dentro de los límites tolerables, se puede abordar la cuantificación de la inexactitud que, por razones prácticas, se realiza mediante la participación en programas de evaluación externa de la calidad.

El criterio de aceptabilidad de los datos producidos por los participantes es muy similar en la mayoría de programas: relación entre la desviación individual respecto a la me-

Tabla III. Fiabilidad de los programas externos evaluados.

Hormona	SEQC		Murex	
	CV_c (%)	n	CV_c (%)	n
17- α -hidroxiprogesterona	—	—	33,5	150
Aldosterona	—	—	28,6	125
Cortisol	19,7	25	14,4	475
Sulfato de deshidroepiandrosterona	—	—	17,2	250
Estradiol	59,1	20	26,5	410
Folitropina	18,5	25	19,2	525
Lutropina	24,4	35	43,1	530
Progesterona	27,5	20	22,1	425
Prolactina	24,7	30	18,1	530
Testosterona	39,8	15	21,9	375
Triyodotironina	25,1	30	21,9	450
Tiroxina no unida a proteína	27,6	40	32,3	530
Tiroxina	16,9	20	14,0	475
Tirotropina	11,5	50	18,5	750

n : número de laboratorios; CV_c : coeficiente de variación entre laboratorios.