

XXVII Programa de Garantía Externa de la Calidad de Bioquímica (suero) de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (2006)

Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios

F. Ramón (Presidente)*, M. J. Alsina, V. Álvarez, C. Biosca, F. Cava, M. Cortés, M. V. Doménech, A. Hernández, C. V. Jiménez, J. V. García-Larios, C. Martínez-Brú, J. Minchinela, C. Perich, C. Ricós, A. Salas y M. Simón

Introducción

Esta evaluación final corresponde a la del XXVII Programa de Garantía Externa de la Calidad de Bioquímica (suero) de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), en su tercera fase, dentro del Programa de Garantía de la Calidad de los Laboratorios Clínicos (PGCLC), correspondiente al año 2006.

El objetivo principal de esta publicación, al igual que en los años precedentes, es discutir la prestación general de los análisis bioquímicos controlados y comentar los aspectos particulares de cada constituyente, con el fin de ayudar a los laboratorios participantes en su tarea de producir resultados exactos y repetitivos.

En el cálculo de la imprecisión global se ha diferenciado a los laboratorios públicos (hospitales y ambulatorios) de la Comunidades Autónomas de Madrid, del País Vasco y de Andalucía y a los laboratorios públicos y privados de la Comunidad Autónoma de Cataluña. Esta diferencia enriquece la discusión de resultados.

Con el objeto de favorecer la comparación entre laboratorios de la forma más homogénea posible, en el año 2004 se inició un nuevo modelo de agrupación de los laboratorios participantes. Ésta se basa en el instrumento de medida, otorgando el mismo código a los laboratorios que utilizan el mismo instrumento y, naturalmente, el mismo método analítico. Este sistema resulta también más cómodo para el laboratorio participante, por cuanto la mayoría de las pruebas de rutina se encuentran automatizadas y el personal del laboratorio suele identificar fácilmente qué instrumento de medida está utilizando.

El número total de laboratorios inscritos globalmente en el Programa de bioquímica general (substratos, enzimas y fármacos) en suero y en el de urgencias en el año 2006 ha sido de 1025, e incluye a laboratorios públicos (Residencias Sanitarias y Centros de Asistencia Primaria), concertados y privados de la Comunidad Autónoma de Cataluña, a laboratorios públicos (Residencias Sanitarias y Ambulatorios) de las Comunidades Autónomas de Madrid, País Vasco, Andalucía y Galicia, a laboratorios públicos y privados del resto del Estado, a laboratorios de urgencias de los hospitales públicos y concertados de las Comunidades Autónomas de Cataluña y Andalucía, a laboratorios de urgencias de centros hospitalarios del resto del Estado, a un grupo de laboratorios con equipos de

* Hospital Universitari Sant Joan de Déu
Servei de Bioquímica
Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)

Tabla I. Distribución de inscripciones por tipos de centros

	n	%
* Laboratorios hospitalarios	611	59,67
** Residencias Sanitarias y Hospitales de la Seguridad Social	231	22,56
** Hospitales Universitarios	43	4,20
** Otros Hospitales		
*** Comunidad Autónoma, Diputación, Cabildo o Municipio	102	9,96
*** Privado / Benéfico (Cruz Roja, Iglesia, ...)	73	7,13
*** Privado / No Benéfico	103	10,06
*** Entidades Públicas (Complejos y Consorcios)	59	5,76
* Laboratorios no hospitalarios	413	40,33
** Centros de Asistencia Primaria	50	4,88
** Centros de Medicina Preventiva	16	1,56
** Mutuas de Seguros	6	0,59
** Laboratorios privados		
*** Independientes	331	32,32
*** Empresas	10	0,98

Tabla II. Distribución geográfica de las inscripciones por Comunidades Autónomas

	n	%
* España		
** Cataluña	223	21,68
** Andalucía	170	16,60
** Madrid	97	9,47
** Comunidad Valenciana	69	6,74
** Galicia	69	6,74
** País Vasco	54	5,27
** Castilla/León	43	4,20
** Canarias	41	4,00
** Murcia	27	2,64
** Aragón	26	2,54
** Asturias	26	2,54
** Baleares	26	2,54
** Castilla/La Mancha	23	2,24
** Extremadura	20	1,95
** Navarra	10	0,98
** Cantabria	5	0,49
** Ceuta / Melilla	5	0,49
** La Rioja	5	0,49
* Extranjero	86	8,40



Fig. 1

química en fase sólida y a un grupo importante de laboratorios inscritos por una mutua aseguradora.

En la tabla I se detalla la distribución de las inscripciones por tipos de centros; en esta evaluación, en comparación con las de años anteriores, se ha seguido desglosando, al igual que el año pasado, el capítulo de Otros Hospitales en cuatro subgrupos según su dependencia patrimonial, de acuerdo con la clasificación del Catálogo Nacional de Hospitales elaborado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, a saber: Hospitales de Comunidades Autónomas, Diputaciones, Cabildos o Municipios; Hospitales Privado/Benéficos (Cruz Roja, Iglesia, etc.); Hospitales Privado/No Benéficos; y Hospitales de Entidades Públicas (Complejos y Consorcios).

En la misma, los laboratorios hospitalarios se han incrementado ligeramente en porcentaje con respecto al año anterior (59,67% frente a 58,84%) en relación con los no hospitalarios (40,33% frente a 41,16%), a expensas fundamentalmente de laboratorios de

Residencias Sanitarias y Hospitales de la Seguridad Social (22,56%), de Hospitales Privados No Benéficos (10,06%) y de Hospitales pertenecientes a Comunidades Autónomas, Diputaciones, Cabildos o Municipios (9,96%). En cuanto a los laboratorios no hospitalarios la mayor participación sigue siendo la de laboratorios privados independientes (32,32%), seguido de los Centros de Asistencia Primaria (4,88%).

La figura 1 y la tabla II reflejan la distribución geográfica de las inscripciones. Al igual que en años anteriores, el mayor porcentaje de las inscripciones se ha producido en Cataluña (223 laboratorios, 21,68%), seguido de Andalucía (170 laboratorios, 16,60%) y Madrid (97 laboratorios, 9,47%). Se ha producido un ligero incremento con respecto al año anterior, tanto en el número de laboratorios inscritos, como en el porcentaje de participación, en la Comunidades de Castilla/León, Canarias, Murcia, Ceuta / Melilla y del extranjero.

Descripción del programa

Inscripción

Cada laboratorio que desea participar en el Programa de Garantía Externa de la Calidad remite su inscripción para introducir en el sistema informático los datos correspondientes a su dirección completa para iniciar la vía de comunicación que se mantendrá a lo largo de todo el Programa.

Una vez dado de alta este laboratorio, se le envía un número de identificación, que será con el que se conocerá con objeto de mantener en todo momento su anonimato. Junto con esto recibe (o puede obtener directamente de la página web) una tabla de codificación y un formulario donde debe indicar en qué constituyentes desea participar, metodología e instrumentalización utilizados, así como una serie de características particulares de cada constituyente, como pueden ser, temperatura de realización del análisis, substratos empleados, unidades en que se expresan los resultados, etc., datos que facilitará su introducción en el grupo de laboratorios que operen en condiciones más afines.

Asimismo, recibe 12 viales que serán los que analizará cada mes; estos viales contienen un homogeneizado de suero humano o animal, que se prepara como sigue: los sueros una vez mezclados se filtran con objeto de eliminar redes de fibrina, membranas celulares, etc., a continuación se produce una adición de especies químicas puras y enzimas purificadas en distintas fracciones de este homogeneizado, con objeto de conseguir cuatro niveles distintos de los constituyentes que se quieren controlar; posteriormente se realiza la dosificación y liofilización de estos sueros, remitiendo a cada laboratorio 3 viales de cada nivel, que se han distribuido aleatoriamente a lo largo de los 12 meses que durará el Programa.

Los resultados mensuales se anotan en la Hoja de resultados o bien el laboratorio los introduce directamente en la página web de control de calidad y se remiten antes de la fecha límite que se le indica con objeto de procesarlos cada mes.

La totalidad de resultados mensuales se procesan al final del año, con objeto de hacer la evaluación global anual del laboratorio.

Al recibir en el centro de procesamiento las codificaciones del laboratorio, estos datos se introducen en una base de datos junto con la dirección, así como todas las modificaciones que se remitan a lo largo del año. Igualmente el laboratorio puede remitir directamente esta información vía Internet a través de la página web de control de calidad. Las diferentes etapas de funcionamiento del Programa están representadas en la figura 2.

Proceso mensual

Los resultados que se reciben en un mes determinado se introducen en el ordenador mediante un programa de entrada de datos que verifica si esta introducción se realiza correctamente, se colocan en el fichero de resultados mensuales y se le asignan los datos del fichero de direcciones y codificaciones, quedando archivado el proceso de resultados de cada mes. Los resultados remitidos vía Internet ya quedan incluidas directamente en esta base de datos.

Todos los datos se convierten a unidades del Sistema Internacional (SI) a excepción de las enzimas que se unifican en U/L a 37 °C mediante factores experimentales de conversión (tabla III).

Cuando todos los datos están normalizados se calcula el valor consenso y la desviación estándar general, eliminando los datos

Tabla III

CONSTITUYENTE	+ 25 °C	+30 °C	+37 °C
Alanina aminotransferasa	1,82	1,38	1,00
Aspartato aminotransferasa	2,08	1,52	1,00
Creatina cinasa	2,44	1,56	1,00
Fosfatasa alcalina	1,64	1,34	1,00
α -Glutamilttransferasa	1,79	1,32	1,00
Lactato deshidrogenasa	1,92	1,44	1,00

situados fuera de ± 3 s. Este proceso se reitera hasta que no quede ningún dato fuera de la media ± 3 s. Posteriormente se calculan las medias y desviaciones estándar por instrumentos y por métodos, incluyendo de entrada todos los datos y eliminando en cada caso aquellos que se sitúan fuera de la correspondiente media ± 3 s; el proceso se reitera hasta no eliminar ningún dato. El cálculo de la desviación estándar se hace solamente en aquellos grupos con un mínimo de 9 grados de libertad. También se calcula la inexactitud para cada constituyente y cada laboratorio expresándolo en % y en número de desviaciones estándar respecto de la media de su instrumento, si hay un mínimo de 10 resultados por el instrumento; de lo contrario, se compara con la media de su método, y si en este caso tampoco llega a 10 resultados se compara con la media general (fig.3).

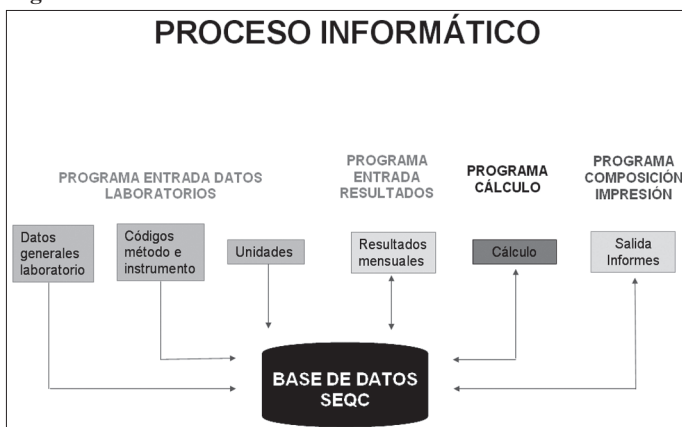
En la expresión de resultados aparecen dos columnas: el número de laboratorios que han enviado resultados (TOTAL) y el número de laboratorios procesados (ACEPTADOS), después de eliminar aquellos datos situados fuera de ± 3 s.

Simultáneamente un programa de representación de histogramas facilitará la distribución de los datos para cada constituyente.

Para cada participante y por constituyente se le imprimen los siguientes datos: histograma donde en abscisas tendremos los valores y unidades del constituyente en cuestión y en ordenadas el número de laboratorios que han dado el mismo valor para este constituyente en este mes. En el histograma se emplean una serie de símbolos que permitirán identificar el resultado del laboratorio, los resultados de laboratorios que emplean el mismo instrumento, los resultados de laboratorios que emplean el mismo método y los resultados obtenidos por todos los laboratorios. En el eje de abscisas se representan los límites correspondientes a ± 2 s.

A continuación se expresan las medias y desviaciones estándar obtenidas, así como el número de laboratorios que han remitido resultados en el mes, el valor del laboratorio en

Fig. 2



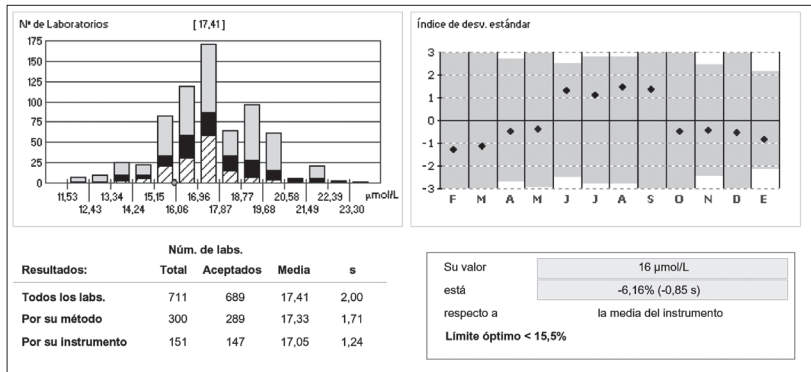


Fig. 3

unidades internacionales y en las suyas propias y las desviaciones con respecto a la media, en % y en desviación estándar. Si es el caso, también se muestra el límite deseable (u óptimo), que sirve para evaluar el efecto de la prestación analítica sobre el uso clínico de los datos del laboratorio. Se presenta también la gráfica de Levey-Jennings para facilitar la interpretación de los resultados durante los últimos doce meses. Cuando se dispone del límite deseable (u óptimo), éste se muestra mediante un sombreado gris.

Proceso semestral

Para cada magnitud se muestran el número de resultados emitidos durante el semestre desglosados en los intervalos comprendidos entre la media y 0,5 y 1,2 y 3 veces el índice de desviación estándar, en ambos sentidos, con respecto a la media del instrumento, del método cuando hay menos de 10 laboratorios con el mismo instrumento o de todos los laboratorios. También se indica un comentario sobre la aceptabilidad (todos los resultados hasta 2 desviaciones estándar), la necesidad de revisión (más de 2 resultados fuera de 2 desviaciones estándar) o bien insuficiente número de resultados para poder analizarlos el laboratorio individual.

Proceso anual

Primera fase

Previamente a los cálculos de inexactitud e imprecisión de cada laboratorio se calculan las medias y s para cada lote del global de laboratorios participantes, por métodos y por instrumentos, tomando para ello todos los datos correspondientes según el caso y descartando iterativamente aquellos que estuvieran fuera del rango $\pm 3s$, hasta que ningún dato quedara fuera de este rango. Posteriormente se calcula la media y s para cada laboratorio y cada lote a partir de los datos enviados por el laboratorio. Para entrar en este cálculo, el laboratorio debe haber participado en un mínimo de 13 magnitudes bioquímicas y haber enviado datos de los mismos en diez ocasiones.

Una vez realizados estos cálculos se aplican las siguientes fórmulas para el cálculo de la inexactitud y de la imprecisión:

Cálculo de inexactitud:

$$\text{Inexactitud} = \frac{\sum_{n=1}^L \left| \frac{\bar{x}_p}{\bar{x}_L} - 1 \right|}{L}$$

Cálculo de la imprecisión:

$$\text{Imprecisión} = \frac{\sum_{n=1}^L \frac{S_p}{S_L}}{L}$$

Siendo:

\bar{X}_p : Media del participante por lote.

s_p : Desviación estándar del participante en el lote.

\bar{X}_L : Media del lote, bien por instrumento, método o general (todos los laboratorios).

s_L : Desviación estándar del lote bien por instrumento, método o general (todos los laboratorios).

L: Número de lotes.

Cálculo de fiabilidad:

Para calcular el índice de fiabilidad se ordenan los valores obtenidos en inexactitud e imprecisión por orden creciente, y se calcula el índice de fiabilidad aplicando la siguiente fórmula:

$$F_p = \frac{N_{PE}}{N_T} + \frac{N_{PP}}{N_T}$$

Siendo:

F_p : Fiabilidad para el constituyente P.

N_{PE} : Número de orden del participante en inexactitud en el constituyente P.

N_{PP} : Número de orden del participante en imprecisión en el constituyente P.

N_T : Número total de laboratorios clasificados en el instrumento, método o en general para el constituyente P.

Cálculo de la clasificación:

Para la clasificación final se ha aplicado la siguiente fórmula:

$$Ic = \frac{\sum_{p=1}^T \frac{F_p}{N}}{L}$$

Siendo:

F_p : El número de orden de fiabilidad del laboratorio en el constituyente P.

N: Número de constituyente en que se ha clasificado el laboratorio.

T: El número total de laboratorios clasificados.

Segunda fase

La segunda fase consiste en un análisis de los instrumentos, calculando la media y desviación estándar para cada lote, así como un índice de inexactitud y de imprecisión, ordenando los instrumentos en función de la imprecisión; también se indica el número de laboratorios que han remitido resultados en cada instrumento.

Se acompaña de una representación cartesiana de los valores de la inexactitud y de la imprecisión de cada instrumento.

Los cálculos para obtener el índice de inexactitud y de imprecisión se realizan utilizando el mismo procedimiento explicado anteriormente para un constituyente de un laboratorio, siendo los datos todos los resultados de todos aquellos laboratorios que para este constituyente utilizan este instrumento.

Tercera fase

La tercera fase evalúa los resultados obtenidos por los instrumentos con participación igual o superior a un 5% de laboratorios usuarios. En dicha fase se calculan los datos globales, promediando los resultados (medias y variancias) obtenidos con los cuatro lotes. Los resultados se expresan de forma general y desglosados por instrumentos. Así, por ejemplo, la media general se calcula mediante el sumatorio de las medias obtenidas considerando conjuntamente todos los instrumentos, para cada uno de los lotes, y dividido por el número de lotes.

Asimismo se efectúa un análisis por constituyente, incluyendo una serie de tablas y figuras que se explican a continuación:

Tabla I. Métodos analíticos. Es una representación esquemática de los métodos e instrumentos para cada constituyente.

Tabla II. Resultados globales obtenidos por instrumentos. Se detalla la participación por instrumentos en orden decreciente de participación, así como las medias y los coeficientes de variación (CV) globales. Solamente se han procesado aquellos instrumentos con un mínimo de 9 resultados por año y lote.

Tabla III. Resultados obtenidos por instrumentos y lotes control. El programa consta de 12 especímenes por lote del material de

control. En la tabla III se detallan los valores medios y los coeficientes de variación obtenidos por todos los instrumentos (con participación superior al 5%) y para cada uno de los lotes distribuidos.

Tabla IV. Imprecisión de distintos Programas de Garantía Externa de la Calidad. Se muestran los valores de estos Programas indicando los rangos de valores en que han trabajado y el año de inicio del Programa, en comparación con los obtenidos en los Programas de Garantía Externa de la Calidad de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y de la Generalitat de Cataluña (PCQLC), desde su inicio hasta la fecha, con la diferenciación, además, de las evaluaciones de los laboratorios pertenecientes a las Comunidades de Madrid, País Vasco y Andalucía.

Tabla V. Resultados por Comunidades Autónomas. Se muestran las medias y los coeficientes de variación del método más frecuente en cada una de las Comunidades Autónomas.

Figura 1. Comparación entre métodos. Se representan gráficamente las desviaciones porcentuales (DP) de cada instrumento de cada constituyente con respecto a la media de consenso de cada uno de los 4 lotes utilizados a lo largo del año.

Recomendaciones del Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios para los participantes en el Programa

El objetivo principal de los organizadores de este Programa es promover conocimientos entre sus participantes que contribuyan a aumentar la calidad de los resultados analíticos por ellos producidos.

Existe un amplio consenso en considerar los datos derivados de la variación biológica (fluctuación de los constituyentes de los fluidos humanos alrededor del punto de equilibrio homeostático) como una base altamente fiable para definir las especificaciones de la calidad analítica en el laboratorio clínico (2,3).

El Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios se hace eco de este acuerdo y recomienda a los participantes que traten de mantener sus resultados dentro del límite descrito en la tabla IV para las magnitudes evaluadas en el Programa de

Bioquímica en suero. Esta tabla se repite en la Introducción (tabla II) de las evaluaciones de los restantes Programas publicados en este mismo número, para las magnitudes biológicas incluidas en ellos. Define las especificaciones para el error total (desviación del resultado de una determinación única con respecto al valor diana de la muestra analizada), calculadas con riesgo $\alpha < 0,05$ y expresadas en porcentaje. En el caso de magnitudes con variación biológica muy baja, se indican entre paréntesis las especificaciones de prestación mínima (3).

Para las determinaciones de fármacos del Programa de Bioquímica en suero se indican los límites deseables propuestos por Fraser et al (4).

Tabla IV. Desviación porcentual de una determinación única (DP, %) (intervalo de confianza del 95%)

Magnitud biológica	DP, %	Magnitud biológica	DP, %
Albúmina	3,9 (5,8)	Urato	11,9
Bilirrubina	31,1	Urea	15,7
Calcio	2,4 (3,6)	Carbamacepina	13,1
Cloruro	1,5 (2,2)	Digoxina	iND
Colesterol	9,0	Fenitoína	10,0
HDL-colesterol	1101 (16,6)	Fenobarbital	9,2
Creatinina	6,9 (10,4)	Teofilina	23,7
Fosfato	10,2	α -Amilasa	15,7
Glucosa	6,3	Alanina aminotransferasa	32,1
Hierro	30,7	Aspartato aminotransferasa	15,2
Ion litio	ND	Creatina cinasa	30,3
Ion potasio	5,8 (8,7)	Fosfatasa ácida	10,3
Ion sodio	0,9 (1,3)	Fosfatasa alcalina	11,7
Magnesio	4,8 (7,2)	γ -Glutamyltransferasa	22,2
Proteína	3,4 (5,2)	Lactato deshidrogenasa	11,4
Triglicérido	27,9	—	—

ND = no se dispone de información al respecto.

Comentarios generales para la evaluación correspondiente al Programa del año 2006

En este apartado añadimos algunas matizaciones útiles para la interpretación de los datos que se exponen.

a) Procesado mensual: calcula la desviación de cada participante con respecto a la media de todos los laboratorios, del método y del instrumento (en caso de incluir más de 9 laboratorios).

Queremos recordar a los participantes que el criterio utilizado para verificar la aceptabilidad de sus resultados es la comparación con los laboratorios que utilizan el mismo instrumento.

No obstante, es necesario puntualizar que dicha calificación no es totalmente específica, puesto que pueden mezclarse distintos reactivos y diferentes calibradores.

Si, además, los participantes en el Programa desean facilitar la transferibilidad de sus resultados con el máximo número posible de laboratorios, los valores diana contra los que deben comparar su desviación porcentual son: la media general para el calcio, cloruro, colesterol, fármacos, glucosa (niveles medios/altos), hierro, ion potasio, ion sodio y urea, y las medias del instrumento para los restantes constituyentes (4).

b) Resultados obtenidos por instrumentos y lotes: cuando los principios analíticos utilizados por los laboratorios en el Programa son muy dispares, la media y el coeficiente de variación general no tienen ninguna utilidad práctica. Por esto, en algunos constituyentes no aparecen los valores generales en la tabla que expresa los resultados obtenidos, desglosados por instrumentos y lotes.

c) Comparación entre métodos: La diferencia entre las medias obtenidas por un método dado y las que se consideran como valores diana (método de referencia, media general o media del método más frecuente para cada lote), es el error sistemático de dicho método.

Cuando el error sistemático de un método no supera el límite delimitado por la cuarta parte de las cifras de variación biológica intra más interindividual (2) (tabla V), dicho método podría compartir intervalos de referencia con el que se considera como diana, siempre que se atiendan a poblaciones homogéneas. En todo caso sería necesario verificar, además, que los materiales control distribuidos en el Programa se comportan igual que el suero humano (materiales conmutables).

Tabla V. Error sistemático entre métodos (DP, %) que delimita la posibilidad de compartir intervalos de referencia

<u>Magnitud biológica</u>	<u>DP, %</u>	<u>Magnitud biológica</u>	<u>DP, %</u>
Albúmina	1,3 (2,0)	Urato	4,8
Bilirrubina	10,0	Urea	5,5
Calcio	0,8 (1,3)	Carbamacepina	2,5
Cloruro	0,5 (0,7)	Digoxina	ND
Colesterol	4,1	Fenitoína	4,1
HDL-colesterol	5,2 (7,9)	Fenobarbital	5,6
Creatinina	3,4 (5,1)	Teofilina	5,4
Fosfato	3,2	α -Amilasa	7,8
Glucosa	2,3	Alanina aminotransferasa	12,0
Hierro	8,8	Aspartato aminotransferasa	5,4
Ion litio	ND	Creatina cinasa	11,5
Ion potasio	1,8 (2,89)	Fosfatasa ácida	3,0
Ion sodio	0,3 (0,5)	Fosfatasa alcalina	6,4
Magnesio	1,8 (2,8)	γ -Glutamilttransferasa	10,8
Proteína	1,2 (1,8)	Lactato deshidrogenasa	4,3
Triglicérido	10,7	—	

ND = no se dispone de información al respecto.