

## Reflexió-opinió

### Validació i control de la plausibilitat dels resultats

Xavier Fuentes Arderiu<sup>1</sup>, María José Castro Castro<sup>2</sup>, Lourdes Sánchez Navarro<sup>2</sup>, Dolors Dot Bach<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Consultoria en ciències de laboratori clínic, Barcelona

<sup>2</sup> Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

#### Introducció

Segons els diccionaris generals de la llengua, *validar* és «donar per vàlid», «fer vàlid», «donar per bo», i *validació* és l'«acció i efecte de validar» (1, 2). D'altra banda, la norma ISO 9000:2005 defineix *validació* com una «confirmació mitjançant l'aportació de proves objectives de l'acompliment dels requisits per a una utilització específica o una aplicació prevista» (3) i el *Vocabulari Internacional de Metrologia* la defineix com «verificació en la qual els requisits especificats són adequats per a un ús determinat» (4). Així, segons els documents esmentats, en un procés de validació cal demostrar la validesa, no el contrari; els subjectes sobre els quals recau el procés són «presumptes culpables» dels quals s'ha de demostrar la seva «innocència».

Des del punt de vista qualitatològic, qualsevol

inspecció (incloent-hi el control intern de la qualitat) és un procés capaç de generar dos tipus de productes: *producte conforme* (producte vàlid) o *producte no conforme* (producte no vàlid). Contràriament, ateses les diverses definicions, la *validació* és un procés que només pot generar un producte: *producte vàlid* (producte conforme). Per aquesta raó, hi ha expressions col·loquials utilitzades al laboratori clínic que són conceptualment incorrectes. En són exemples:

—Has «validat» les «glucoses»?

—És molt tard i encara no he «validat» els hemogrames.

Aquestes frases, si les llegís algú amb formació científica (o jurídica), però no iniciat en l'argot del laboratori clínic, podrien ser interpretades de la

manera següent:

—Ja has donat per conformes totes les «glucoses»?

—És molt tard i encara no he donat per conformes tots els hemogrames.

Però algunes vegades, en aquest procés, pot ser que alguna «glucosa» o algun hemograma no es donin per conformes, és a dir, no es validin. Això és degut a que, com s'ha dit més amunt, els termes *validar* i *validació* s'usen com sinònims d'*inspeccionar* o *inspecció*, respectivament. Aquesta «*validació*»/*inspecció* pot acabar en un resultat<sup>1</sup> validat i, per tant, apte per ser lliurat a qui l'hagi sol·licitat, o en un resultat sospitós que requereix unes accions finals per tal de decidir si és vàlid i es lliura, malgrat haver estat sospitós, o si cal repetir la mesura en una mostra clínica nova.

Òbviament, els termes derivats *validació tècnica* i *validació facultativa*, força utilitzats en el nostre àmbit, en els que la paraula *validació* té el sentit d'inspecció, tampoc són adequats per les raons exposades. Però, a més a més, aquests termes tenen altres inconvenients. D'una banda, cap dels dos està reconegut, ni definit, en cap document consensuat a escala internacional o nacional. D'altra banda, el terme «*validació tècnica*» és inadequat perquè l'adjectiu *tècnica* indueix a confusió, ja que es pot entendre com una inspecció no subjectiva (o no intuïtiva; relacionada amb la tecnologia), quan en realitat fa referència a la inspecció de les mostres clíniques, les accions conseqüents a les alarmes dels sistemes de mesura i el control intern de la qualitat, activitats, que habitualment fan els tècnics de laboratori (encara que aquest estament professional no sempre és qui s'encarrega de fer-les).

<sup>1</sup> En aquest article, per raons de simplicitat, a un valor mesurat, malgrat no vagi acompanyat de la seva incertesa de mesura, se l'anomenarà *resultat*.

Pel que fa al terme «*validació facultativa*», l'ambigüitat terminològica encara és més gran. L'adjectiu *facultatiu/va*, es pot utilitzar, i s'utilitza, amb un sentit totalment diferent, el d'optatiu, com ara *aeròbic facultatiu*, que podria donar a algú no iniciat en l'argot del laboratori clínic una informació totalment contrària a la que es pretén; i a més, aquesta validació pot fer-la un sistema informàtic.

L'alternativa terminològicament vàlida per a «*validació facultativa*» és *control de la plausibilitat*. En el cas de «*validació tècnica*» és millor abandonar el seu ús i parlar separatament de l'activitat a què es vulgui fer referència, com ara les accions derivades de les alarmes instrumentals.

Així, doncs, tant la denominació «*validació tècnica*» com la denominació «*validació facultativa*» són totalment inadequades i no aconsellables. No obstant això, l'ús dels termes *validat* i *validar* s'ha de reservar per indicar la validesa d'un resultat de laboratori clínic i el permís per al seu lliurament. En la pràctica, pel que fa als resultats individuals o a un informe de laboratori clínic, «*validar*» o «*firmar*» és el mateix.

La finalitat del control de plausibilitat esmentat és detectar els resultats sospitosos de ser incorrectes. Els fets que poden falsejar el resultat de mesura d'una magnitud biològica i que poden no detectar-se fins el control de la plausibilitat es descriuen en la Taula 1 (5). En cap cas el control de la plausibilitat està relacionat amb els comentaris interpretatius que es poden incloure en alguns informes de laboratori clínic.

Abans de fer les mesures, les mostres clíniques s'inspeccionen per tal de detectar alguns dels fets esmentats a la Taula 1. Després, durant el procés de mesura, es tenen en compte els eventuais advertiments del sistema de mesura (alarmes),

s'aplica el control intern de la qualitat i es comproven les transcripcions. Si en alguna d'aquestes activitats es detecta algun error, el procés s'atura i es fan les correccions oportunes per poder continuar.

Malgrat totes les activitats descrites, poden haver passat desapercebuts alguns resultats erronis a causa d'algun dels fets relacionats en la Taula 1, o algun altre, per la qual cosa cal fer un control que tingui en compte la plausibilitat dels resultats, entenent per resultat plausible aquell resultat que es considera acceptable.

El control de la plausibilitat es pot classificar en funció del grau d'estandardització del procés:

- *Sense estandardització o amb estandardització parcial.* L'especialista revisa tots els resultats del laboratori i aplica els seus propis criteris i límits per detectar resultats sospitosos i donar per bons els que no ho siguin. Aquest procés té una part molt subjectiva i intuïtiva i està basat en un conjunt de límits d'alerta, de canvi i de predicció propis, que variaran d'un especialista a un altre, i d'un moment a un altre del dia. D'altra banda, el procés pot estar estandarditzat parcialment aplicant uns límits d'alerta constants, que poden ser per exemple, els valors de referència biològics, de manera que l'especialista aplica la revisió a una sèrie de resultats ja acotats. En aquest procés, la part subjectiva i intuïtiva continua encara sent molt gran.
- *Amb estandardització total.* Aplicant uns límits d'alerta, de canvi i de predicció (o altres eines que puguin ser útils en el control de la plausibilitat) fixats de manera objectiva en el laboratori. Aquest és un sistema de control de la plausibilitat més sofisticat i que, perquè sigui efectiu, s'ha d'informatitzar.

Després de cada una d'aquestes formes de control de la plausibilitat, es produeixen unes accions amb la finalitat de decidir si un resultat sospitosos és erroni o no.

### **Control de la plausibilitat no estandarditzat (o parcialment estandarditzat)**

El control de la plausibilitat no estandarditzat (o parcialment estandarditzat) és un procés d'inspecció, basat en el coneixement, l'experiència i la intuïció professionals (una mena d'«ull clínic»), realitzat per un especialista, amb la finalitat de detectar resultats sospitosos de ser erronis. Cal destacar que cap organisme científic nacional o internacional ha recomanat cap sistema control de la plausibilitat de resultats no estandarditzat (o parcialment estandarditzat) en l'àmbit de les ciències de laboratori clínic. Però sí que generalment es recomana, o s'exigeix legalment, que el procés d'inspecció dels resultats estigui referendat per la firma de l'especialista que ha considerat vàlids els resultats que es lliuren a qui els ha sol·licitat (6).

Aquest control de la plausibilitat s'aplica als resultats que han superat satisfactòriament el control intern de la qualitat i als resultats procedents de processos de mesura als que sovint els laboratoris clínics no apliquen un control intern de la qualitat (com, per exemple, les «fórmules leucocítiques manuals»).

El control de la plausibilitat no estandarditzat (o parcialment estandarditzat) s'acostuma a fer immediatament abans de firmar (real o virtualment) el conjunt de resultats corresponents a cada magnitud biològica (informe de laboratori clínic).

Aquest control de la plausibilitat, com ja s'ha dit més amunt, sovint és una activitat poc reproduïble degut a la subjectivitat que envolta aquest procés. Així, en

general cada especialista, segons l'àrea on treballi i els seus criteris individuals, aplica la inspecció visual de la forma que creu més adequada.

Durant aquest control de la plausibilitat, solen buscar-se aquells resultats que criden l'atenció per ser molt alts o molt baixos, perquè no «lliguen» amb un altre resultat o perquè no «lliguen» amb el diagnòstic del pacient o l'origen de la petició. En alguns casos, o en algunes àrees del laboratori clínic, es compara el resultat actual amb el resultat anterior, si existeix. Tot aquest procés es fa d'una manera subjectiva i, per tant, potencialment diferent per a cada especialista.

Per dur a terme el control de la plausibilitat no estandarditzat, l'especialista ha de decidir els criteris que ha d'utilitzar. Hi ha especialistes per als quals el primer criteri, el més elemental, és tenir en compte si el resultat inspeccionat és «normal», dins de l'interval de referència biològic, o «patològic», fora de l'interval de referència biològic (és el cas freqüent de control de la plausibilitat parcialment estandarditzat). Si és «normal» es dona per bo, es valida, a no ser que estigui en contradicció aparent amb un altre resultat o amb el diagnòstic, presumpte o cert, del pacient. Si és «patològic», cal decidir si és sospitós o no. Això s'acostuma a decidir segons el judici professional de cada especialista, sense consultar cap llista on hi figurin els límits a partir dels quals un resultat es consideri sospitós. L'esquema habitual de la inspecció visual dels resultats és:

1. Detecció visual i de resultats sospitosos, basada en:
  - a. avaluació intuïtiva de la quantia del resultat inspeccionat (molt alt o molt baix);
  - b. avaluació intuïtiva del canvi respecte al resultat anterior corresponent a la

magnitud biològica que es tracti, en el mateix pacient, si n'hi ha;

- c. avaluació intuïtiva de la concordança entre el resultat inspeccionat i altres resultats obtinguts en la mateixa mostra clínica;
  - d. avaluació intuïtiva de la concordança entre el resultat inspeccionat i el diagnòstic (presumpte o cert) del pacient o, en el seu defecte, l'especialitat del metge sol·licitant o l'origen de la petició;
2. Si es troba un resultat sospitós, es fa una inspecció final, duent a terme les accions següents:
    - a. repetició de la mesura en la mateixa mostra clínica i avaluació intuïtiva de la diferència entre els resultats;
    - b. accions correctives sobre els sistemes de mesura en el cas de sospita d'algun problema durant el procés de mesura;
    - c. sol·licitud d'informació sobre l'obtenció de la mostra clínica i avaluació d'aquesta informació;
  3. Avaluació intuïtiva conjunta de totes les avaluacions anteriors i, com a conseqüència, validació del resultat sospitós o no validació i sol·licitud d'una mostra clínica nova.

Pel que fa al punt 1, com ja s'ha comentat més amunt, una pràctica habitual d'alguns especialistes és donar per vàlids els resultats «normals». Això implica que, qui ho fa, dedica més atenció als resultats patològics que els fisiològics la qual cosa, al seu torn, implica que es considera més perillós un fals positiu que un fals negatiu. Però, hi ha raons perquè això sigui així? En realitat no existeix cap raó perquè un resultat que estigui dins de l'interval de

referència biològic deixi de ser sospitós d'estar falsejat. És per aquest motiu que tots els resultats s'han de sotmetre al control de la plausibilitat.

Del punt 1d s'ha de destacar que, en general, la concordança va a favor de validar el resultat (5). En el cas particular dels resultats fisiològics, qualsevol d'aquests resultats és compatible amb qualsevol diagnòstic o procedència, excepte si es tracta de magnituds biològiques patognomòniques. En la Taula 2 es presenten tres exemples ficticis de resultats validats tenint en compte aspectes clinicobiològics.

### Control de la plausibilitat estandarditzat

Actualment hi ha força laboratoris clínics que generen més de mil informes de laboratori clínic diàriament, els quals contenen milers de resultats. És obvi que aquests laboratoris clínics només poden aplicar un control de la plausibilitat estandarditzat als milers de resultats esmentats.

Però fins i tot els laboratoris clínics que maneguin quantitats de resultats molt més petites, haurien de fer un control de la plausibilitat no subjectiu, no intuïtiu, científic, és a dir estandarditzat. Per això cal que aquest control estigui informatitzat, tal com ho recomana la norma ISO 15189:2012 (7). Però només una minoria d'aquests laboratoris clínics tenen implantat un control de la plausibilitat informatitzat.

Quan existeix un control intern de la qualitat, des del punt de vista metrològic un resultat es pot considerar vàlid si el sistema de mesura amb què s'ha obtingut genera un error de mesura inferior o igual al màxim permès en el laboratori clínic que es tracti. I des del punt de vista general —no només el metrològic— es pot considerar validat si, a més a més, ha superat satisfactòriament el control de la plausibilitat.

El control de la plausibilitat estandarditzat i informatitzat s'aplica als resultats que han superat satisfactòriament el control intern de la qualitat i també als resultats procedents de processos de mesura als que sovint els laboratoris clínics no apliquen un control intern de la qualitat (com per exemple les «fórmules leucocítiques manuals»).

D'acord amb el concepte de validació definit per la norma ISO 9000:2005 (3), per donar per bo un resultat cal aportar proves objectives de l'acompliment dels requisits. Fent una analogia jurídica, cal demostrar que un resultat és «innocent», és a dir, que «no és sospitós» (*aquí la presumpció d'innocència no funciona!*). Es pot interpretar que les proves objectives són les següents:

1. Absència de no conformitats en la inspecció de les mostres.
2. Absència de no conformitats en el control intern de la qualitat (aplicat a resultats no relacionats amb no conformitats del punt anterior).
3. Absència de no conformitats en el control de la plausibilitat (aplicat a resultats no relacionats amb no conformitats dels punts 1 i 2).

En primera instància tots els resultats, malgrat hagin superat satisfactòriament els punts 1 i 2 descrits al paràgraf anterior, són sospitosos de ser erronis i, per tant, a tots ells se'ls ha d'aplicar el control de la plausibilitat estandarditzat i informatitzat. A partir d'aquest control, uns deixen de ser sospitosos i es lliuren a qui els ha sol·licitat, i altres continuen sent sospitosos i cal sotmetre'ls a una inspecció final.

En aquest context, s'entén per control de la plausibilitat el «conjunt de procediments usats per decidir amb criteris clinicobiològics si un resultat és vàlid o és sospitós de ser erroni». El control de la plausibilitat informatitzat, tal com ho reconeix la

norma ISO 15189:2012 (7), és una activitat científica, basada en decisions convencionals, arbitràries però consensuades. Els resultats que superen satisfactòriament el control de la plausibilitat estandarditzat són resultats plausibles, acceptables, sobre els que no hi ha cap raó objectiva per no lliurar-los a qui els ha sol·licitat.

El control de la plausibilitat estandarditzat i informatitzat consisteix, essencialment, en un algorisme que comprova si cada resultat:

1. està dins d'un interval d'alerta preestablert (8),
2. té una diferència relativa amb el corresponent resultat anterior, si n'hi ha, que està dins d'un interval preestablert (correspon a l'anomenat *delta check* en la bibliografia anglòfona) (8),
3. està dins de l'interval de predicció preestablert per a cada magnitud biològica correlacionada, si s'escau (correspon a l'anomenat *konstellationkontrolle* en la bibliografia germanòfona) (9),
4. si hi ha concordança amb el diagnòstic (presumpte o cert) del pacient, o la procedència de la petició; encara que sempre que es considera que aquesta concordança existeix va a favor de donar per bo el resultat (5), per la qual cosa, i per la dificultat de construir aquesta part de l'algorisme, probablement seria millor no tenir en compte aquest punt. [Una possibilitat per decidir la concordança amb el diagnòstic seria utilitzar el llibre de Young i Friedman sobre variabilitat deguda a malalties (10).]

Si aquests criteris s'apliquen de forma no informatitzada, com és el cas de la inspecció visual feta pels especialistes, les decisions són subjectives; no es consulten llistes amb els límits esmentats per decidir si un resultat és sospitós o no ho és. D'altra

banda, en cas que aquestes llistes existissin, evitarien la subjectivitat però caldria invertir en aquest procés una quantitat de temps de dedicació enorme (habitualment no disponible) per part dels especialistes. Des d'aquest punt de vista, l'única manera d'aconseguir un control de la plausibilitat factible és informatitzant-lo.

Cal insistir en que la finalitat del control de la plausibilitat és detectar resultats *sospitosos de ser erronis* degut a alguna causa no detectada anteriorment. Posteriorment a la detecció d'aquests resultats sospitosos de ser erronis, cal esbrinar, amb una inspecció final en la que es buscarà informació addicional, si els resultats sospitosos són erronis o no ho són.

Dissortadament, hi ha alguns processos de mesura que no solen estar sotmesos al control intern de la qualitat esmentat, com ara els mesuraments relacionats amb el sediment urinari o les «fórmules leucocítiques manuals», entre d'altres. En aquests casos el control de la plausibilitat informatitzat pot ajudar a garantir la fiabilitat dels mesuraments.

Actualment el control de la plausibilitat és d'interès en el camp de la informàtica aplicada al laboratori clínic tal i com es va posar de manifest en el IV Simpòsium Europeu sobre El Laboratori clínic i la Indústria del diagnòstic *in vitro*, en el que un 66 % dels assistents van manifestar el seu interès per disposar d'un sistema informàtic que els permetés fer un control de la plausibilitat informatitzat (11). Així mateix l'any 2012, al X Congrés Català de Ciències de Laboratori Clínic va haver-hi una ponència titulada *Informatització de la revisió final dels resultats de mesura en el laboratori clínic* (12).

## Bibliografia

1. Institut d'Estudis Catalans. Diccionari de la llengua catalana. <<http://dlc.iec.cat>> (accés: 2013-01-18).
2. Enciclopèdia Catalana. Gran Diccionari de la Llengua Catalana. <<http://www.enciclopedia.cat>> (accés: 2013-01-18).
3. Organització Internacional de Normalització. Sistemes de gestió de la qualitat. Principis bàsics i vocabulari. ISO 9000:2005. Madrid: AENOR; 2006.
4. Comissió Electrotècnica Internacional, Cooperació Internacional per a l'Accreditació de Laboratoris, Federació Internacional de Química Clínica i Ciències de Laboratori Clínic, Oficina Internacional de Pesos i Mesures, Organització Internacional de Metrologia Legal, Organització Internacional per a la Normalització, Unió Internacional de Física Pura i Aplicada, Unió Internacional de Química Pura i Aplicada. Vocabulari internacional de metrologia. Conceptes fonamentals i generals i termes associats. VIM 3a ed. Barcelona: ACCLC; 2012.
5. Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic. Guia per a la revisió final dels resultats de mesura en el laboratori clínic. *In vitro veritas* 2008;9: <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv102.pdf>> (accés: 2013-01-18).
6. Generalitat de Catalunya. Decret 76/1995, de 7 de març, pel qual s'estableixen el procediment específic d'autorització administrativa dels laboratoris clínics i les normes reguladores de les activitats que s'hi realitzen. Diari Oficial de la Generalitat 1995; (2031): 2555-7.
7. International Organization for Standardization. Medical laboratories – particular requirements for quality and competence. ISO 15189:2012. Geneva: ISO, 2012.
8. Castro-Castro MJ, Dot-Bach D, Candás-Estébanez B, Cano-Corres R, Fuentes-Arderiu X. Estimation of alert and change limits and its application in the plausibility control. *Accred Qual Assur* 2011;16:643-7.
9. Castro-Castro MJ, Candás-Estébanez B, Solé-Enrech G, Fuentes-Arderiu X. Use of prediction equations for reviewing measurement results in the clinical laboratory. *Accred Qual Assur* 2009;14:525-8.
10. Young D, Friedman E. Effects of disease on clinical laboratory test. Washington: AACC; 1997.
11. Queraltó Compañó JM, Bosch Ferrer MÀ, Bedini Chesa JL, Raventós Monjo J, Fuentes Arderiu X. Informe del IV Simpòsium Europeu sobre El Laboratori Clínic i la Indústria del diagnòstic *in vitro*: «Informàtica al Laboratori Clínic» Barcelona, 1 i 2 de març de 2007. *In vitro veritas* 2008;9: <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv105.pdf>> (accés: 2013-02-12).
12. Solé Enrech G, dir. Actes del X Congrés Català de Ciències de Laboratori Clínic. Barcelona: ACCLC; 2013.