

Reflexió-opinió

Consideracions sobre els mesuraments *in vitro* basats en principis biològics

Xavier Fuentes Arderiu

Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

Segons el Vocabulari Internacional de Metrologia (d'ara endavant, VIM), la traçabilitat metrològica és una « propietat d'un resultat de mesura gràcies a la qual aquest resultat pot ser relacionat amb una referència mitjançant una cadena ininterrompuda i documentada de calibratges, que contribueixen a la incertesa de mesura » (1).

En el laboratori clínic es mesuren *in vitro* magnituds relacionades amb components (també anomenats *analítis*) dels sistemes biològics humans, la majoria dels quals són entitats moleculars més o menys conegudes. Una part d'aquestes entitats moleculars tenen una estructura definida, estan ben caracteritzades des del punt de vista fisicoquímic, tenen una massa molar coneguda, etc. Els resultats de mesura de les magnituds relacionades amb aquests components són traçables al Sistema Internacional d'Unitats i l'Organització Mundial de la Salut (d'ara

endavant, OMS) els anomena de *categoria A* (2). Però una altra part d'aquestes entitats moleculars no es coneixen tant bé. Els resultats de mesura de les magnituds relacionades amb aquests altres components no són traçables al Sistema Internacional d'Unitats, encara que si ho són a altres referències, com ara:

- un patró de referència internacional,
- un patró de referència singular (generalment patentat),
- un sistema de mesura de referència o, simplement,
- un sistema de mesura singular (generalment patentat).

Als components menys ben caracteritzats, l'OMS els anomena de *categoria B* (2). Aquest text tracta dels

aspectes metrològics relacionats amb aquests components.

Des del punt de vista metrològic, l'interès de les magnituds relacionades amb els components de categoria B rau en que requereixen unes consideracions particulars degudes a la seva naturalesa. Però no tots els components dels sistemes biològics són entitats moleculars; també hi ha cèl·lules i, eventualment, microorganismes; i també es consideren components els processos que tenen lloc dins dels sistemes biològics. No obstant això, en aquest text no es tracta de les magnituds relacionades amb components que no siguin entitats moleculars.

L'OMS, en col·laboració amb el National Institute for Biological Standards and Control del Regne Unit i altres organitzacions, ha preparat patrons de mesura internacionals que serveixen a la indústria del diagnòstic *in vitro* per assignar valors als seus calibradors. Els components principals d'aquests patrons de mesura són de categoria B i es coneixen com *substàncies biològiques* (2). L'OMS defineix el concepte de substància biològica com «substància que no pot ser completament caracteritzada només per mitjans fisicoquímics i, per tant, requereix l'ús d'algun tipus de valoració biològica» (2). Els sistemes de mesura de les magnituds corresponent a aquests components es basen en processos biològics (com ara la coagulació o la catàlisi enzimàtica), en principis immunoquímics (com ara l'enzimoinmunoanàlisi o la immunonefelometria) o en tècniques d'amplificació d'àcids nucleics. La Federació Internacional de Química Clínica i Ciències de Laboratori Clínic ofereix al seu web una informació força completa sobre la naturalesa, els fabricants i els

codis que identifiquen aquests materials de referència (3).

Per a l'assignació de valors a aquests patrons de mesura internacionals, s'ha usat un sistema de mesura de referència (emprant un procediment de mesura *ad hoc*), generalment basat en algun principi biològic. Tots aquests sistemes de mesura produeixen resultats les unitats dels quals són arbitràries, incloent-hi les unitats internacionals de l'OMS. Les unitats de mesura arbitràries de l'OMS se simbolitzen per IU (encara que també s'ha utilitzat el símbol iu i les formes abreujades «int.unit» i «int.u.»), la resta d'unitats arbitràries —que se solen abreujar com «arb.u.»— les ha definit cadascun dels fabricants d'aquesta mena de patrons de mesura. En el laboratori clínic, la definició de cada unitat arbitrària emprada ha de constar al procediment de mesura corresponent.

Des de fa temps, es considera que una de les causes d'incertesa de mesura en el laboratori clínic és la falta d'informació sobre el component en estudi (4). Això ho recull el VIM (1) com *incertesa definicional* [encara que la Guia ISO/IEC 98-3:2008 l'anomena *incertesa intrínseca*] i ho defineix com el «component de la incertesa de mesura que resulta de la quantitat limitada de detalls en la definició d'un mesurand». En les ciències de laboratori clínic la limitació és el coneixement incomplet del component implicat en la magnitud que es vol mesurar.

Per a les magnituds que ens ocupen, el concepte de comparabilitat metrològica definit en el VIM com la «comparabilitat de resultats de mesura, per a magnituds d'una naturalesa determinada, que són metrològicament traçables a la mateixa referència» (1) no es pot assimilar al concepte d'intercanviabilitat

definit en una norma ISO com l'«aptitud d'un producte o d'un procés de poder ser utilitzat en lloc d'un altre satisfent els mateixos requisits» (5). Això és degut, principalment, a la inespecificitat metrològica dels sistemes de mesura basats en principis immunològics. Aquesta inespecificitat fa que diversos d'aquests sistemes de mesura calibrats amb calibradors traçables al mateix material de referència internacional donin resultats diferents d'un mateix mesurand. Aquest fet dificulta la valoració d'algunes propietats metrològiques dels sistemes de mesura. Les propietats metrològiques subjectes a aquesta dificultat són totes les que requereixen un valor convencional que substitueixi a un valor veritable o que s'utilitzi com a valor de referència metrològic d'aquestes propietats; les més destacades són l'error de mesura i el biaix de mesura (error sistemàtic de mesura) (1).

Atès que la comparabilitat metrològica (en realitat la intercanviabilitat) és una propietat important dels resultats de mesura, i que el coneixement de la traçabilitat és imprescindible per poder decidir si dos resultats de mesura són comparables metrològicament o no ho són, és important incloure la traçabilitat metrològica en la descripció de la magnitud individual sotmesa a mesura. Els exemples següents, descrits d'acord amb les recomanacions internacionals (6, 7), permeten veure la manera de donar la informació relacionada amb la traçabilitat metrològica i la incertesa expandida que hauria d'acompanyar al valor mesurat (1):

- Pla—Lutropina; c.subst.arb.(IR 80/552; Immulite 2000) = $(5,0 \pm 0,04)$ IU/L
- Pla—Tiotropina; c.subst.arb.(IRP 80/558; Elecsys) = $(0,38 \pm 0,03) \times$ mIU/L

Bibliografia

1. Joint Committee for Guides in Metrology. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms. JCGM 200:2012. Sèvres: Bureau International des Poids et Mesures; 2012. <www.bipm.org/utls/common/documents/jcgm/JCGM_200_2012.pdf> (accés: 2012-07-23).
2. World Health Organization. WHO Consultation on international biological standards for *in vitro* diagnostic procedures. Geneva: WHO; 2000.
3. <<http://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/reference-materials/>> (accés: 2012-07-23).
4. Kristiansen J, Christensen JM. Traceability and uncertainty in analytical measurements. Ann Clin Biochem 1998;35:371-9.
5. International Organization for Standardization. Standardization and related activities —General vocabulary. ISO/IEC Guide 2:2004. Geneva: ISO; 2004.
6. International Union of Pure and Applied Chemistry, International Federation of Clinical Chemistry. Properties and units in the clinical laboratory sciences Part I. Syntax and semantic rules (Recommendations 1995). Pure Appl Chem 1995;67:1563–74.
7. Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic. Nomenclatura i unitats de les propietats biològiques. In vitro veritas 2011;12:15-78. <<http://www.acclcat/continguts/ivv125.pdf>> (accés: 2012-01-02).