

In vitro veritas 2011; 12:118-125



ISSN: 1697-5421

Actes-resums

Resum de la tercera sessió del I Curs de Benchmarking sobre la Gestió dels Laboratoris Clínics: “Requisits metrològics: establiment i utilització”

Raül Rigo Bonnín

Unitat de Control de la Qualitat, Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet

El dia 9 de març de 2011 va tenir lloc, a la seu del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, la segona sessió del I Curs de Benchmarking sobre la Gestió dels Laboratoris Clínics: “Requisits metrològics: establiment i utilització” impartida per Raül Rigo Bonnín, Unitat de Control de la Qualitat, Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet.

En l'abundant bibliografia existent sobre la qualitat en el laboratori clínic hi ha una certa confusió en l'ús dels termes requisit, especificació i objectiu, pel que és convenient aclarir els conceptes corresponents. Segons l'Organització Internacional de Normalització (ISO) un requisit és una necessitat o expectativa establerta, generalment implícita o obligatòria (1), mentre que, també segons l'ISO, una especificació és un document que estableix els requisits amb els quals un producte o servei ha d'estar d'acord (2). Quant al terme objectiu l'ISO no dona cap definició, ni existeix cap definició recomanada internacionalment per a aquest terme, per tant, es pot acceptar la definició d'un diccionari d'especialitat; així, un objectiu és un propòsit o fi que es pot assolir i definir de manera que serveixi per dirigir o encaminar una acció o operació determinada (3).

L'establiment d'objectius serveix fonamentalment per a la millora contínua de la qualitat, mentre que l'establiment de requisits està orientat a l'autorització, certificació o acreditació de l'organització de què es tracti, en el nostre cas del laboratori clínic, i ens permet establir objectius.

Uns dels requisits més importants que s'han d'establir en el laboratori clínic són els requisits metrollògics relacionats amb la qualitat dels seus sistemes de mesura, ja que d'aquesta qualitat depèn, fonamentalment, la qualitat dels valors mesurats que subministra.

Quan les magnituds biològiques es mesuren amb finalitat diagnòstica, l'aparició de biaixos o imprecisions interdiàries diferents als que existien en el moment en què es van produir els valors de referència biològics propis o bé en el moment de la validació de valors de referència adoptats, condueix a

un increment de valors mesurats falsament per davall o per damunt dels límits de referència biològics. Per altra banda, si les magnituds biològiques es mesuren per al monitoratge d'una malaltia, una variació de la imprecisió interdiària o del biaix pot fer que es prenguin decisions equivocades sobre la significació d'alguns canvis observats en els pacients.

Per tant, mentre estiguin en ús els límits de referència biològics cal mantenir la imprecisió interdiària i el biaix existents durant el període de producció o validació dels valors de referència biològics. Així doncs, és necessari que cada laboratori treballi sempre amb la imprecisió interdiària i biaix que hi havia durant el període de producció o validació dels valors de referència biològics i, que fixi quins són els valors màxims permesos per a la imprecisió interdiària i el biaix i els estableixi com a requisits metrollògics del laboratori.

Hi ha diversos models per a l'establiment de requisits metrollògics (4), entre els quals destaquen, els basats en les necessitats clíniques, en criteris clínico-mèdics, en la variabilitat biològica, en l'estat actual de la tecnologia i per altra banda, aquells que són proporcionats per diferents organitzacions.

Requisits basats en les necessitats clíniques

Aquests requisits són establerts segons les conseqüències o necessitats clíniques de la imprecisió i el biaix en diverses situacions concretes, o sigui, per a cada ús clínic (5). En general, l'establiment de requisits metrollògics basats en la utilitat clínica és tan difícil en l'actualitat que només es podria aplicar a un nombre molt petit de magnituds biològiques i per a unes situacions clíniques particulars. També s'ha de tenir en compte que la utilitat clínica està influïda d'una forma *contínua* -no discreta- per les

característiques metrològiques, raó per la qual no es pot concretar de forma objectiva un valor d'una característica metrològica a partir del qual la magnitud biològica no sigui *gens útil* des del punt de vista mèdic.

Requisits basats en criteris clínico-mèdics

Aquests requisits són establerts segons les percepcions individuals *subconscients* de la variabilitat biològica i metrològica que tenen els diferents metges clínics (6). Així doncs, la millor aproximació possible per establir aquests requisits és el judici professional consensuat dels metges clínics. La manca de consens generalitzat i la diversitat d'opinions existent entre ells fa que la utilització d'aquests criteris per establir els requisits metrològics sigui poc útil.

Requisits basats en la variabilitat biològica

El 1999, a Estocolm va tenir lloc una reunió sobre especificacions de qualitat analítica als laboratoris clínics on els diferents grups d'experts van concloure que les dades basades en la variabilitat biològica podrien ser d'utilitat per establir els requisits metrològics (4). Es va decidir que en funció de la magnitud biològica, dels valors de la variabilitat biològica existents a la bibliografia i de l'estat actual de la tecnologia es podien aplicar tres tipus de requisits metrològics basats en diferents graus d'exigència: *mínim*, *desitjable* i *òptim*.

Des de llavors, els requisits metrològics, basats en la variabilitat biològica, per a la imprecisió interdiària (CV_{mp}), el biaix relatiu (δ_{mp}) i l'error de mesura relatiu (E_{mp}) es calculen com segueix:

1. Grau d'exigència: Mínim

Imprecisió interdiària:

$$CV_{mp} < (3/4) \cdot CV_i = 0,75 \cdot CV_i$$

Biaix relatiu:

$$\delta_{mp} < 0,375 \cdot (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$$

Error de mesura relatiu:

$$E_{mp} < k \cdot 0,75 \cdot CV_i + 0,375 \cdot (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$$

2. Grau d'exigència: Desitjable

Imprecisió interdiària:

$$CV_{mp} < (1/2) \cdot CV_i = 0,50 \cdot CV_i$$

Biaix relatiu:

$$\delta_{mp} < 0,250 \cdot (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$$

Error de mesura relatiu:

$$E_{mp} < k \cdot 0,50 \cdot CV_i + 0,250 \cdot (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$$

3. Grau d'exigència: Òptim

Imprecisió interdiària:

$$CV_{mp} < (1/4) \cdot CV_i = 0,25 \cdot CV_i$$

Biaix relatiu:

$$\delta_{mp} < 0,125 \cdot (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$$

Error de mesura relatiu:

$$E_{mp} < k \cdot 0,25 \cdot CV_i + 0,125 \cdot (CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$$

on:

- a) CV_i = coeficient de variació corresponent a la variabilitat biològica intraindividual,
- b) CV_g = coeficient de variació corresponent a la variabilitat biològica interindividual,
- c) $k = 1,65$ ($\alpha < 0,05$), o bé $k = 2,33$ ($\alpha < 0,01$).

Sempre que sigui possible, es recomana utilitzar el grau d'exigència *desitjable*. En el cas que el laboratori tingui dificultats per assolir-ho, s'ha d'emprar el grau d'exigència *mínim*. El grau d'exigència *òptim* és una

opció que els laboratoris han d'escollir si volen un nivell de qualitat elevat.

A dia d'avui, encara es considera que aquests criteris de selecció dels requisits metrològics, a priori, són objectius, homogenis i universals, tot i presentar limitacions importants:

- Se li dóna més importància a la variabilitat biològica que a la metrològica. Aquest fet no sempre és així donat que difícilment es pot anar més enllà del que permeten els sistemes de mesura disponibles al mercat.
- La variabilitat biològica intraindividual varia molt en funció de l'individu (7). Aquest fet s'accentua molt més en el cas de la variabilitat interindividual.
- Existeix una elevada diversitat entre les dades publicades sobre la variabilitat biològica (7) degut principalment a com s'han realitzat els diferents estudis (per als valors de les diverses magnituds, uns fan servir medianes, altres mitjanes, un eliminen valors aberrants, altres no, etc.). Existeixen discrepàncies de fins al 75 %.
- L'establiment d'aquests requisits es basen en dades publicades sobre la variabilitat biològica intraindividual i interindividual de persones *presumptament sanes*, i per tant, en un principi, no poden ser aplicats a persones *malaltes*.
- No s'ha estimat la variabilitat biològica de totes les magnituds biològiques.
- Els requisits metrològics basats en la variabilitat biològica són arbitraris, ja que per

al seu càlcul s'empren factors de multiplicació arbitraris en funció del grau d'exigència escollit (8).

- La selecció d'un grau d'exigència o un altre depèn de si el laboratori pot o no assolir el requisit. Aquest fet és una incoherència segons la definició de requisit: un requisit s'ha de complir sempre.

Arran d'aquests inconvenients es pot afirmar que els requisits metrològics basats en la variabilitat biològica no són tan recomanables com molts autors preconitzen (6-9).

Així mateix, existeix un elevat nombre de publicacions relacionades amb l'establiment dels requisits metrològics en funció de la variabilitat biològica entre els quals podem destacar el publicat per Ricós *et al.* (9).

Requisits basats en l'estat actual de la tecnologia

A la mateixa reunió del 1999 esmentada anteriorment, sobre especificacions de qualitat als laboratoris clínics, també es va acordar que els criteris basats en l'estat actual de la tecnologia podrien ser d'utilitat per establir els requisits metrològics (6).

Els requisits metrològics, basats en l'estat actual de la tecnologia, per a la imprecisió interdiària (CV_{mp}) i el biaix relatiu (δ_{mp}) es calculen mitjançant un fractil de la distribució de la característica metrològica que es tracti del conjunt de tots els laboratoris participants en un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial (Taula 1).

		Distribució									
		Aquest trimestre									
		10°	20°	30°	40°	Mediana 50°	60°	70°	80°	90°	95°
Equip	/ES/	0.18	0.42	0.70	0.98	1.15	1.44	1.85	2.47	3.10	3.57
	S	0.72	0.81	0.93	0.99	1.05	1.14	1.24	1.43	1.64	2.00
	CV	1.24	1.42	1.59	1.69	1.80	1.97	2.12	2.45	2.89	3.49
Mètode	/ES/	0.25	0.54	0.85	1.09	1.38	1.75	2.24	2.78	3.90	4.48
	S	0.77	0.91	1.00	1.09	1.16	1.28	1.40	1.61	1.90	2.17
	CV	1.32	1.56	1.72	1.86	2.00	2.19	2.41	2.75	3.29	3.73
Tots labs.	/ES/	0.27	0.58	0.87	1.13	1.44	1.80	2.36	3.01	4.05	4.76
	S	0.77	0.90	0.99	1.09	1.18	1.30	1.48	1.69	2.04	2.28
	CV	1.32	1.53	1.71	1.87	2.02	2.24	2.51	2.88	3.54	3.86

Taula 1. Distribució (percentils) dels coeficients de variació interdiaris i dels biaixos relatius interlaboratorials de tots els laboratoris participants en un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial per a la concentració de glucosa en el plasma. /ES/ = biaix relatiu; S = desviació estàndard interdiària interlaboratorial; CV = coeficient de variació interdiària interlaboratorial; Les denominacions “Equip”, “Mètode” i “Tots labs.” fan referència al grup de laboratoris que utilitzen un mateix sistema de mesura, un mateix mètode de mesura i tots sistemes de mesura existents, respectivament, per mesurar la concentració de glucosa en el plasma.

Exemple: Un laboratori clínic decideix establir com a requisit metrològic per a la imprecisió interdiària i per al biaix relatiu, el percentil 90 (fractil 0,90) dels laboratoris participants, en un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial, que empren el mateix sistema de mesura (“Equip”) per a la concentració de glucosa en el plasma. Així doncs, els requisits per a la imprecisió i biaix seran: $CV_{mp} = 2,89\%$ i $\delta_{mp} = 3,10\%$. Arrodonint, $CV_{mp} = 3\%$ i $\delta_{mp} = 3\%$

Per altra banda, per a l'error de mesura relatiu (E_{mp}), es poden establir:

- com la combinació de la imprecisió interdiària i biaix relatiu màxims permesos obtinguts en un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial mitjançant l'equació:

$$E_{mp} = \delta_{mp} + k \cdot CV_{mp}$$

on $k = 1,65$ ($\alpha < 0,05$), o bé $k = 2,33$ ($\alpha < 0,01$).

Seguint l'exemple anterior, escollint $k = 1,65$ i arrodonint el resultat obtingut; $E_{mp} = 3 + 1,65 \cdot 3 = 8\%$.

- com un fractil de la distribució d'errors de mesura del conjunt de tots els laboratoris participants en un programa d'avaluació externa de la qualitat.

Els requisits metrològics basats en l'estat actual de la tecnologia pareixen ser més recomanables que els establerts mitjançant la variabilitat biològica degut a què presenten un menor nombre d'inconvenients que aquests darrers, són de més fàcil obtenció i

indiquen quina fracció aproximada de laboratoris d'una regió poden assolir aquests requisits, per la qual cosa es pot decidir "amb una certa objectivitat" quin és el fractil més apropiat en cada cas (10). Així i tot, l'establiment d'aquests requisits també presenta una sèrie d'inconvenients o limitacions:

- És necessari que el laboratori participi en programes de control intern de la qualitat interlaboratorials (imprecisió, biaix i error de mesura) o en programes d'avaluació externa de la qualitat (error de mesura) i que aquests donin informació sobre els fractils dels laboratoris participants.
- No totes les magnituds biològiques estan incloses en aquests tipus de programes i per tant, no es poden establir requisits per a tots els sistemes de mesura.
- Els requisits metroològics basats en l'estat actual de la tecnologia són arbitraris, ja que el fractil per al seu càlcul se seleccionen arbitràriament. Cal esmentar però, que aquests responen a la realitat tecnològica a la que corresponen i s'aparten de la falsa objectivitat del criteri basat en la variabilitat biològica (10).
- L'estat actual de la tecnologia varia amb els anys i per tant els requisits metroològics així establerts també.

Així mateix, existeix un nombre reduït de publicacions relacionades amb l'establiment dels requisits metroològics en funció de l'estat actual de la tecnologia entre els quals podem destacar els publicats per l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic (11).

Requisits establerts per diferents organitzacions

En diversos països, existeixen organitzacions governamentals o no que estableixen quins han de ser els requisits metroològics dels sistemes de mesura per a diverses magnituds biològiques que permetin garantir la qualitat dels valors mesurats que un laboratori clínic lliura. Entre elles podem destacar les següents:

- Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) dels Estats Units d'Amèrica (12, 13). Aquesta és una organització governamental que estableix uns requisits metroològics d'àmbit legal per a l'error de mesura, per tant són d'obligat compliment per als laboratoris clínics, basats en l'estat actual de la tecnologia i que són establerts a partir de programes d'avaluació externa de la qualitat.
- Bundesärztekammer (BÄK) d'Alemanya (14). Igual que el CLIA, és una organització governamental que estableix uns requisits metroològics d'àmbit legal per a la imprecisió interdiària, biaix i error de mesura relatiu, basats en l'estat actual de la tecnologia i criteris clínic-mèdics que són establerts, principalment, a partir de programes de control intern de la qualitat interlaboratorials i de programes d'avaluació externa de la qualitat.
- Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA) d'Austràlia (15). És una organització no governamental que estableix uns requisits metroològics recomanables per a l'error de mesura, basats en la variabilitat biològica.

La principal limitació que existeix en aquest tipus de criteri radica en què aquestes organitzacions no estableixen requisits metrològics per a la majoria dels sistemes de mesura que s'utilitzen per mesurar les magnituds biològiques.

Quins requisits metrològics han de fer servir els laboratoris clínics?

Donat els diferents criteris de selecció dels requisits metrològics esmentats anteriorment i per tant, les

possibles diferències que poden existir entre els valors màxims permesos utilitzant un criteri o un altre (vegeu la Taula 2), l'establiment d'un requisit metrològic és matèria de consens i per tant, és essencial que cada laboratori estableixi els seus requisits metrològics atenent a les característiques metrològiques dels sistemes de mesura que utilitza i a les seves necessitats.

Magnitud	Variabilitat biològica desitjable	Estat actual de la tecnologia	CLIA	BÄK	RCPA
Pla—Ió sodi; c.subst.	0,9 %	6,2 %	3,2 %	6,1 %	2,0 %
Pla—Tirotropina; c.subst.arb.	23,0 %	26,0 %	25,0 %	28,0 %	15,0 %
Pla—Immunoglobulina G; c.massa	8,0 %	24,0 %	25,0 %	20,0 %	10,0 %
Pla—Alfa-1-antitripsina; c.massa	9,2 %	28,9 %	31,0 %	-	-
San—Leucòcits; c.nom.	14,6 %	16,0	15,0 %	13,0 %	-
San—Hemoglobina; c.massa	4,1 %	6,0	7,0 %	6,0 %	-
Pla—Coagulació induïda pel factor tissular; temps rel ("TP")	5,3 %	25,0	15,0 %	23,0 %	-
Pla—Fibrinogen; c.massa	13,6 %	30,0	20,0 %	-	-

Taula 2. Requisits metrològics per a l'error de mesura relatiu utilitzant diferents criteris de selecció. CLIA = Clinical Laboratory Improvement Amendments; BÄK = Bundesärztekammer; RCPA = Real College of Pathologists of Australasia.

Utilitat dels requisits metrològics

Les principals utilitats dels requisits metrològics dins de l'àmbit dels laboratoris clínics són:

1. Permeten la verificació o validació dels sistemes de mesura utilitzats als laboratoris clínics.

2. Faciliten la consecució d'una qualitat metrològica raonable.
3. Permeten l'establiment d'indicadors i objectius de millora.
4. Faciliten l'acreditació dels laboratoris clínics segons la norma UNE EN-ISO 15189:2007.

5. Permeten l'obtenció de regles de control intern de la qualitat (11).
6. Permeten la interpretació de programes d'avaluació externa de la qualitat

Bibliografia

1. International Organization for Standardization. Quality management systems—Fundamentals and vocabulary. ISO 9000:2000. Geneva: ISO; 2000.
2. International Organization for Standardization Quality management and quality assurance—Vocabulary. ISO 8402:1994. Geneva: ISO; 1994.
3. Fuentes Arderiu X. Diccionari d'especialitat: Bioquímica Clínica. Barcelona: Servei de Llengua Catalana de la Universitat de Barcelona; 1999.
4. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement [Conference on Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Stockholm April 24-26, 1999.] *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:585.
5. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Lytken Larsen M. Setting analytical goals for random analytical error in specific clinical monitoring situations. *Clin Chem* 1990;36:1625-8.
6. Skendzel LP, Barnett RN, Platt R. Medical useful criteria for analyte performance of laboratory tests. *Am J Clin Pathol* 1985;83:200-5.
7. Fuentes-Arderiu X. Variability of the biological variation. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:561-4.
8. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin Chem* 1999;45:321-3.
9. Ricós C, García-Lario JV, Álvarez V, Cava F, Domenech M, Hernández A, *et al.* Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2010 update. www.westgard.com/biodatabase1.htm (accés: 2011-04-05).
10. Fuentes Arderiu X, Miró Balagué J. State of the art instead of biological variation to set requirements for imprecision. *Clin Chem* 2000; 46:1715-6.
11. Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic. Guia per al control intern de la qualitat de la mesura de magnituds biològiques utilitzant materials de control. *In vitro veritas* 2006; 7. <http://www.acclcat.com/continguts/ivv088.pdf> (accés: 2011-04-05).
12. Clinical Laboratory Improvement Amendments. Current CLIA Regulations. Part 493—Laboratories Regulations. http://www.cdc.gov/clia/pdf/42cfr493_2004.pdf (accés: 2011-04-05).
13. Westgard JO. CLIA Requirements for Analytical Quality. <http://www.westgardqc.com/clia-quality-3.htm> (accés: 2011-04-05).
14. Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern). Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Rili-BAeK-Labor_Maerz-2011.pdf (accés: 2011-04-05).
15. Westgard JO. RCPA (Australasian) Quality Requirements. <http://www.westgard.com/rcpa-australasian-quality-requirements.htm> (accés: 2011-04-05).
16. Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic. Guia per a la interpretació dels valors mesurats de control dels programes d'avaluació externa la qualitat per a les magnituds biològiques utilitzant materials de control. *In vitro veritas* 2011; 12:91-101. http://www.acclcat.com/continguts/IVV_Article_124.pdf (accés: 2011-05-12).