

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

**DESARROLLO DE UN SISTEMA PARA EL
CONTROL DE LA PLAUSIBILIDAD RELACIONADO
CON LAS MAGNITUDES BIOQUÍMICAS**

**TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR MARÍA JOSÉ CASTRO CASTRO PARA
OPTAR AL GRADO DE DOCTORA EN FARMACIA**

**DIRIGIDA POR EL DOCTOR XAVIER FUENTES ARDERIU Y LA DOCTORA DOLORS
DOT BACH**

BARCELONA 2014

María José Castro Castro

Xavier Fuentes Arderiu
Director

Dolors Dot Bach
Directora

Francesca Canalias Reverter
Tutora

A Mariano y Francisca

Quiero expresar mi agradecimiento al Doctor Xavier Fuentes Arderiu y la Doctora Dolors Dot Bach, directores de esta tesis doctoral, por su apoyo y ayuda en este largo camino para llegar hasta aquí.

A mis amigos y compañeros del Laboratori Clínic del Hospital Universitari de Bellvitge.

A las personas que han participado en el desarrollo de este estudio con su desinteresada colaboración: Ana Argudo, Ariadna Padró, Roser Güell, Anna Cortes, Macarena Dastis, Gemma Solé y Raül Rigo.

A Lourdes Sánchez, por las largas conversaciones y debates que hemos tenido juntas respecto al tema que concierne a esta tesis y por ser una excelente compañera de despacho.

A los miembros de la Comisión de Seguimiento: Raül Rigo, Beatriz Candás y Núria Lletja.

A la inestimable ayuda de Aurora Blanco en la recta final de esta tesis.

A mi familia: a mi madre por estar siempre a mi lado, a mi padre que no ha podido ver llegar este momento y sé que le hubiera gustado, a mis hermanas Paqui y Cristina, y mis sobrinas Paula y Erandi.

A mi pequeña Kita, por hacerme compañía durante tantas horas.

ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE.....	- 1 -
RESUMEN.....	5
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	11
1 INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 Vocabulario.....	19
1.2 Revisión de los resultados de medida.....	22
1.3 Resultados de medida erróneos.....	23
1.3.1 Fuentes de error en la fase premetrológica.....	23
1.3.2 Fuentes de error en la fase metrológica.....	25
1.3.3 Fuentes de error en la fase posmetrológica.....	25
1.4 Resultados de medida sospechosos.....	26
1.5 Control de la plausibilidad.....	29
1.5.1 Herramientas para el control de la plausibilidad.....	30
1.5.2 Aplicación del control de la plausibilidad.....	33
1.6 Control de la plausibilidad estandarizado vs no estandarizado.....	36
1.7 Detección de resultados de medida erróneos.....	38
1.8 Documentos normativos.....	38
1.9 Situación actual: informatización de la revisión de resultados.....	41
1.10 Evaluación de sistemas informáticos para la revisión de resultados.....	42
1.10.1 VALAB.....	42
1.10.2 LabRespond.....	44
2 OBJETIVO.....	45
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
3.1 Esquema del estudio.....	52
3.2 Magnitudes bioquímicas estudiadas.....	53
3.3 Base de datos.....	56
3.4 Estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción.....	56
3.4.1 Límites de alerta.....	56
3.4.2 Límites de cambio.....	57
3.4.3 Límites de predicción.....	59
3.5 Comprobación de los límites de alerta, de cambio y de predicción.....	64
3.6 Subgrupos de los límites de alerta y de cambio.....	64
3.7 Aplicación simultánea de los límites de alerta, de cambio y de predicción.....	64

ÍNDICE

3.7.1	Resultados de medida sospechosos.....	66
3.7.2	Informes de laboratorio clínico sospechosos.....	68
3.8	Revisión por inspección visual de los resultados de medida por facultativos especialistas.....	69
4	RESULTADOS	73
4.1	Estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción.....	75
4.1.1	Límites de alerta	75
4.1.2	Límites de cambio	88
4.1.3	Límites de predicción	99
4.2	Comprobación de los límites de alerta, de cambio y de predicción.....	106
4.2.1	Límites de alerta	106
4.2.2	Límites de cambio	109
4.2.3	Límites de predicción	112
4.3	Subgrupos de los límites de alerta y de cambio	116
4.4	Aplicación simultánea de los límites de alerta, de cambio y de predicción.....	119
4.4.1	Descripción de los resultados de medida para los que se pueden aplicar los límites de cambio y de predicción.....	119
4.4.2	Resultados de medida sospechosos.....	121
4.4.3	Informes de laboratorio clínico sospechosos.....	126
4.5	Revisión por inspección visual de los resultados de medida por facultativos especialistas.....	128
5	DISCUSIÓN.....	133
5.1	Límites de alerta	136
5.2	Límites de cambio	138
5.3	Límites de predicción.....	140
5.4	Subgrupos de los límites de alerta y de cambio	143
5.5	Aplicación simultánea de los límites de alerta, de cambio y de predicción.....	145
5.6	Revisión por inspección visual de los resultados de medida por facultativos especialistas.....	151
6	CONCLUSIONES	153
7	ANEXO	157
8	BIBLIOGRAFÍA.....	173
9	PUBLICACIONES.....	183

RESUMEN

RESUMEN

En la revisión de los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas de laboratorio clínico se decide si estos pueden ser entregados al solicitante, es decir “validados”, o bien deben ser retenidos y sometidos a una revisión más detallada. Los resultados de medida que no pueden ser entregados durante este proceso se consideran *resultados de medida sospechosos*.

El objetivo de esta tesis es el desarrollo de un sistema para la revisión de resultados de medida de algunas magnitudes bioquímicas de laboratorio clínico, con la finalidad de establecer una forma estandarizada para llevar a cabo esta revisión. El conjunto de procedimientos utilizados para realizar esta revisión se denomina *control de la plausibilidad*.

En esta tesis se desarrollan las herramientas para el control de la plausibilidad que permiten detectar los resultados de medida que se consideran sospechosos debido a que: (a) quedan fuera de unos *límites de alerta*, que definen un intervalo dentro del que se espera encontrar una gran proporción de resultados de medida de pacientes, (b) no concuerdan con el resultado de medida previo del paciente en cuestión (*límites de cambio* o *deltacheck*) (c) o no concuerdan con los resultados de medida de otras magnitudes bioquímicas obtenidos en la misma muestra (*límites de predicción*).

Las magnitudes bioquímicas estudiadas son las concentraciones en el plasma de: creatinina, urea, albúmina, proteína, alanina-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa, fosfatasa alcalina, γ -glutamilttransferasa, glucosa, ion potasio, ion sodio, tirotrópina, tiroxina (libre), ferritina y hierro (II + III).

Para la estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción se han utilizado todos los datos correspondientes a los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas seleccionadas, obtenidos en el laboratorio clínico durante un año.

Los límites de alerta se han estimado a partir de los percentiles que corresponden a los resultados de medida que excluyen el 10 %, 1 % y el 0,1 % de los resultados de medida.

RESUMEN

Los límites de cambio se han estimado a partir de los percentiles que corresponden a las diferencias relativas entre dos resultados de medida de un mismo paciente que excluyen el 10 %, 1 % y el 0,1 % de las diferencias relativas calculadas.

Los límites de predicción se han estimado a partir de ecuaciones de regresión por el método de mínimos cuadrados para los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente, estableciendo diferentes intervalos de confianza (90 %, 99 % y 99,9 %).

Para asegurar que el modelo de estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción es reproducible en el tiempo, se han aplicado los límites estimados a otro conjunto de datos (resultados de medida de otro año diferente) y se ha verificado que el porcentaje de resultados de medida sospechosos obtenido es similar al porcentaje esperado.

Se ha realizado la separación de los límites de alerta y de cambio en dos subgrupos, según la procedencia de los resultados de medida sea de pacientes ingresados o ambulatorios, permitiendo adecuar estos límites a cada población a la que se apliquen.

Se ha realizado la aplicación simultánea de los límites de alerta, de cambio y de predicción para estudiar el porcentaje de resultados de medida que son considerados como sospechosos por cada límite, observándose que, en todos los casos, cada uno de estos límites es útil para detectar resultados de medida sospechosos.

Al aplicar los límites de alerta, de cambio y de predicción a los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas contenidas en los informes de laboratorio clínico, al aumentar el número de magnitudes bioquímicas incluidas en estos, aumenta la probabilidad de que el resultado de medida de alguna de las magnitudes bioquímicas supere alguno de los límites de alerta, de cambio y de predicción. La aplicación de cada una de las combinaciones de los límites de alerta, cambio y predicción, proporciona un porcentaje diferente de informes de laboratorio sospechosos, y para la selección de los percentiles utilizados en la estimación de estos límites, cada laboratorio clínico ha de establecer que carga de trabajo, derivada de la aplicación de este control de la plausibilidad, puede asumir.

Se ha realizado también, un experimento de revisión por inspección visual de los resultados de medida por facultativos especialistas, que pone en evidencia la elevada variabilidad interindividual existente cuando se realiza este proceso de esta forma.

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

- **AMB** resultados de medida que provienen de pacientes ambulatorios
- **c.cat.** concentración catalítica
- **c.masa** concentración de masa
- **c.sust.** concentración de sustancia
- **c.sust.arb.** concentración de sustancia arbitraria
- **CV_{PM}** coeficiente de variación correspondiente a la variabilidad premetrológica
- **CV_M** coeficiente de variación de la imprecisión interdiaria correspondiente a una concentración próxima a la observada
- **CV_{BW}** media de los coeficientes de variación correspondiente a la variabilidad biológica intraindividual
- **D** diferencia relativa considerada como la diferencia de un resultado de medida respecto al resultado de media anterior del mismo paciente, en un periodo de tiempo determinado.
- **E** ecuación de predicción calculada con los resultados de medida originales
- **E'** ecuación de predicción calculada con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales
- **ING** resultados de medida que provienen de pacientes ingresados
- **LA1** límites de alerta que excluyen el 10 % de los resultados de medida originales
- **LA2** límites de alerta que excluyen el 1 % de los resultados de medida originales
- **LA3** límites de alerta que excluyen el 0,1 % de los resultados de medida originales
- **LA1'** límites de alerta que excluyen el 10 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales
- **LA2'** límites de alerta que excluyen el 1 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales
- **LA3'** límites de alerta que excluyen el 0,1 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales
- **LC1** límite de cambio que excluye el 10 % de las diferencias relativas

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

- $LC2$ límite de cambio que excluye el 1 % de las diferencias relativas
- $LC3$ límite de cambio que excluye el 0,1 % de las diferencias relativas
- $LC1'$ límite de cambio que excluye el 10 % de las diferencias relativas transformadas con logaritmos decimales
- $LC2'$ límite de cambio que excluye el 1 % de las diferencias relativas transformadas con logaritmos decimales
- $LC3'$ límite de cambio que excluye el 0,1 % de las diferencias relativas transformadas con logaritmos decimales
- $LP1$ límites de predicción que excluyen el 10 % de los resultados de medida originales
- $LP2$ límites de predicción que excluyen el 1 % de los resultados de medida originales
- $LP3$ límites de predicción que excluyen el 0,1 % de los resultados de medida originales
- $LP1'$ límites de predicción que excluyen el 10 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales
- $LP2'$ límites de predicción que excluyen el 1 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales
- $LP3'$ límites de predicción que excluyen el 0,1 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales
- p percentil con el orden indicado como subíndice
- P significación estadística
- r coeficiente de correlación de Pearson calculado con los resultados de medida originales
- r' coeficiente de correlación de Pearson calculado con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales
- s desviación típica
- \bar{x} media observada
- x variable independiente en una ecuación de regresión lineal
- y variable dependiente en una ecuación de regresión lineal
- z variable para la distribución de probabilidad normal
- \subset está contenido
- $\not\subset$ no está contenido

1 INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

En el laboratorio clínico se realizan exámenes *in vitro* de magnitudes biológicas con la finalidad de facilitar la prevención, el diagnóstico, el pronóstico, el seguimiento y el control del tratamiento de las enfermedades. Entre las propiedades biológicas que pueden medirse en el laboratorio clínico, se encuentran las magnitudes bioquímicas. Las magnitudes bioquímicas están relacionadas con alguna de las entidades moleculares que componen los sistemas biológicos, o con alguno de los procesos que en estos sistemas se producen.

Los procesos de medida llevados a cabo en el laboratorio clínico se dividen clásicamente en tres fases: *premetroológica* (también denominada preanalítica), *metroológica* (también denominada analítica) y *posmetroológica* (también denominada postanalítica).

La fase *premetroológica* incluye todos los pasos desde que se solicita la medición de las magnitudes biológicas hasta que se ejecuta esta medición; es una fase muy amplia que incluye procesos que tienen lugar tanto fuera como dentro del laboratorio clínico. Entre ellos destacan:

- la solicitud de la medición de las magnitudes biológicas,
- la obtención de las muestras clínicas¹ (las más estudiadas desde el punto de vista bioquímico son el plasma, el suero, la sangre, la orina, el semen, el líquido cefalorraquídeo y el líquido ascítico, entre otras),
- el transporte y la manipulación de las muestras hasta el momento de realizar las mediciones.

La fase *metroológica* incluye todos los pasos que se realizan en el laboratorio clínico necesarios para efectuar la medición de las magnitudes biológicas en las muestras, entre ellos puede incluirse:

¹ A las muestras clínicas se las denominará “muestras”, para la facilitar la lectura del texto.

1 INTRODUCCIÓN

- la calibración de los sistemas de medida (conjunto de operaciones que establece la relación entre los valores de una magnitud biológica en unos materiales de referencia y los valores de las señales que éstos generan),
- la dispensación de los reactivos y de las muestras en las cubetas de reacción de los sistemas de medida,
- la incubación de los reactivos y de las muestras,
- la lectura de la señal (espectrometría, turbidimetría, potenciometría, etc.).

La fase *posmetrológica* comprende aquellas actividades que tienen lugar desde la obtención de los resultados de medida de las magnitudes biológicas observados en las muestras de los pacientes, hasta la llegada de estos resultados de medida al solicitante en forma de informe de laboratorio clínico.

En cada uno de los procesos que se realizan en el laboratorio clínico debe asegurarse la calidad; para ello deben establecerse, en cada una de las fases descritas, los mecanismos necesarios para ello.

En los últimos años, se han desarrollado sistemas cada vez más sofisticados que permiten la estandarización de los procesos y la automatización de las fases premetrológica y metrológica.

En la fase premetrológica se han definido protocolos específicos (1–3) que establecen las condiciones de obtención, manipulación y transporte de las muestras con el fin de que éstas lleguen en las condiciones adecuadas al laboratorio clínico. Por otro lado, existen sistemas automatizados que evitan la manipulación de los tubos que contienen las muestras y realizan la centrifugación y la clasificación de éstos, con lo que se excluyen los posibles errores humanos.

En la fase metrológica, se han introducido mejoras tecnológicas de los sistemas de medida y se han instaurado estrategias de control de la calidad que aseguran el correcto funcionamiento de estos sistemas.

Por último, en la fase posmetrológica, se han establecido algunos procedimientos para intentar evitar la entrega de resultados de medida erróneos; entre estos están: el control de la transcripción manual de los resultados de medida y la *revisión de los resultados de medida*.

1.1 Vocabulario

En esta tesis son aplicables los siguientes términos:

control de la plausibilidad: proceso mediante el cual se asegura la concordancia de los resultados de medida de las magnitudes biológicas con el resto de información clinicobiológica que se dispone del paciente (4–6)

informe de laboratorio clínico: documento que contiene los resultados de medida de las magnitudes biológicas en la muestra de un paciente, los datos identificativos de este paciente, además de cualquier información que sea adecuada para facilitar la interpretación de estos resultados de medida (7)

informe de laboratorio clínico sospechoso: informe de laboratorio clínico en el que al menos uno de los resultados de medida es sospechoso de que sea erróneo

límite de detección: menor resultado de medida que, con una cierta probabilidad, puede distinguirse de un blanco adecuado, entendiéndose como blanco aquella muestra en la que no existe el componente en estudio, pero que posee una matriz similar a la de las muestras clínicas (8)

límites de alarma: límites a partir de los cuales un resultado de medida indica un peligro inmediato para el paciente y se ha de notificar inmediatamente al médico solicitante porque requiere una intervención terapéutica (9)

límites de alerta: límites que definen un intervalo de valores fuera del cual un resultado de medida se puede considerar como sospechoso (4)

1 INTRODUCCIÓN

límites de cambio: límites a partir de los cuales se considera que la variación de un resultado de medida correspondiente a una magnitud biológica, respecto a un resultado de medida anterior, observado en un mismo paciente, es sospechosa de que pueda ser debida a un resultado de medida erróneo (4)

Nota: La aplicación de estos límites es comúnmente conocida como *deltacheck*

límites de inverosimilitud: límites a partir de los cuales un resultado de medida tiene una probabilidad muy pequeña o nula de corresponder a un paciente y suele ser incompatible con la vida (4,10)

límites de predicción: límites que definen un intervalo dentro del cual es previsible, con una probabilidad preestablecida, que se encuentre el resultado de medida de una magnitud biológica estimado a partir de otra magnitud relacionada fisiopatológicamente, quedando fuera de este intervalo aquellos resultados de medida que son sospechosos de ser erróneos (11)

límites de referencia biológicos: valores extremos que comprenden convencionalmente el 95% central de todos los resultados de medida obtenidos de una población de referencia para una magnitud biológica particular (12)

resultado alarmante: resultado de medida que excede los límites de alarma y que ha de notificarse de forma inmediata al médico solicitante ya que representa un peligro inmediato para el paciente (9)

resultado de medida: valor atribuido a una magnitud biológica particular, obtenido mediante una medición (8)

Nota: el resultado de una medición se expresa generalmente como un valor medido único y una incertidumbre de medida. Si la incertidumbre de medida se considera despreciable para un determinado fin, el resultado de medida puede expresarse como un único valor medido de la magnitud. En esta tesis, por razones de simplicidad, a un valor medido, pese a que no vaya acompañado de su incertidumbre de medida, se le llama resultado de medida.

resultado de medida erróneo: resultado de medida que, debido a que se ha producido algún error en alguna de las fases del proceso de medición de las magnitudes biológicas, no se puede entregar a quien lo ha solicitado

resultado de medida sospechoso: resultado de medida que, aún perteneciendo a una serie de mediciones aceptada por el control interno de la calidad y a una muestra que ha superado la inspección correspondiente, no se puede entregar a quien lo ha solicitado porque existe la posibilidad de que sea erróneo

revisión de los resultados medida: proceso durante el cual se decide si los resultados de medida de las magnitudes biológicas son válidos y pueden ser emitidos en un informe de laboratorio clínico o son resultados sospechosos y deben retenerse antes de ser entregados, para una revisión más detallada

sistema de medida: conjunto de uno o más instrumentos de medida y, frecuentemente, otros dispositivos, incluyendo reactivos e insumos varios, ensamblados y adaptados para proporcionar resultados de medida dentro de intervalos especificados (8)

Nota: un sistema de medida puede estar formado por un único instrumento de medida

validación de resultados: proceso que consiste en la aceptación de los resultados de medida obtenidos de las magnitudes biológicas de un paciente y su autorización para ser entregados al médico solicitante

Nota: Este proceso se desarrolla posteriormente a la comprobación de la concordancia y ausencia de contradicción entre los resultados de medida obtenidos y los conocimientos clinicobiológicos que se dispone de un paciente

valor medido: valor de una magnitud que representa un resultado de medida (8)

1 INTRODUCCIÓN

1.2 Revisión de los resultados de medida

La revisión de los resultados de medida es el proceso que se realiza en la fase posmetroológica, durante el cual se decide si los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas pueden ser entregados al solicitante, es decir “validados”, o bien deben ser retenidos y sometidos a una revisión más detallada. Los resultados de medida que no pueden ser entregados durante este proceso se consideran *resultados de medida sospechosos*.

La revisión de los resultados de medida permite detectar resultados de medida sospechosos de ser erróneos, que han pasado desapercibidos a los mecanismos de control establecidos en las fases premetroológica y metroológica.

En general, la revisión de los resultados de medida la realizan los facultativos especialistas del laboratorio clínico mediante inspección visual, *no estandarizada*, de los resultados de medida. Este proceso está sometido a una gran variabilidad intra e interindividual, ya que depende de la experiencia y de los criterios que utilicen los facultativos especialistas que lo realizan. El proceso de revisión por inspección visual no estandarizado se suele aplicar a todos los resultados de medida, y ello da lugar a una considerable carga de trabajo.

En algunos laboratorios clínicos, este proceso se estandariza de forma parcial, de manera que únicamente se inspeccionan de forma visual algunos de los resultados de medida, por ejemplo los que están fuera de los intervalos de referencia biológicos, o los resultados de medida que están muy alejados de los intervalos de referencia biológicos y que pueden comprometer la vida del paciente.

En todos los casos, la detección de resultados de medida sospechosos, desencadena una acción posterior, como pueden ser la repetición de la medición o la solicitud de una nueva muestra, entre otras.

La estandarización del proceso de revisión de los resultados de medida permite detectar, de una forma objetiva y segura, los resultados de medida sospechosos.

1.3 Resultados de medida erróneos

Los resultados de medida erróneos son aquellos que, debido a que se ha producido algún error en alguna de las fases del proceso de medición de las magnitudes biológicas, no se pueden entregar a quien los ha solicitado.

Existen múltiples motivos o fuentes de error que pueden afectar los resultados de medida de las magnitudes biológicas:

- Fuentes de error en la fase premetrológica
- Fuentes de error en la fase metrológica
- Fuentes de error en la fase posmetrológica

1.3.1 Fuentes de error en la fase premetrológica

- Errores debidos a una preparación inadecuada del paciente antes de obtener la muestra. Cuando algunas de las siguientes condiciones no se cumplen pueden producirse resultados de medida que no pueden ser interpretados adecuadamente al ser comparados con los intervalos de referencia biológicos.
 - Falta de ayuno.- Para la mayoría de las magnitudes biológicas que se miden en el laboratorio clínico, los valores de referencia biológicos se han obtenido en una población de referencia tras un ayuno mínimo de 8 h de los individuos de referencia. Este tipo de errores únicamente podrán descartarse mediante el interrogatorio del paciente.
 - Ingesta de sustancias exógenas.- La ingesta de xenobióticos (nicotina, cafeína, alcohol, fármacos, drogas de abuso, etc.) puede dar lugar a resultados de medida erróneos. Ante la sospecha de un resultado de medida erróneo debido a esta causa, se puede investigar en la historia clínica del paciente para determinar si ha ingerido alguna de estas sustancias.

1 INTRODUCCIÓN

- Condición fisiológica particular.- Algunas situaciones fisiológicas particulares pueden dar lugar a resultados de medida erróneos o que se puedan malinterpretar si no se tiene en cuenta dicha situación (por ejemplo, resultados de medida por encima del límite superior de referencia fisiológico de algunas enzimas después de la realización de un ejercicio físico intenso).

Este tipo de errores son, en muchos casos, difíciles de detectar y la mejor forma de evitarlos es estandarizar al máximo la preparación del paciente antes de la obtención de la muestra.

- Errores en la identificación de la muestra y en las condiciones de su recogida:
 - Muestra que pertenece a otro paciente.- En la obtención de las muestras de los pacientes es muy importante la correcta identificación del paciente y de las muestras. La equivocación en esta identificación puede dar lugar a errores diagnósticos y de tratamiento.
 - Recipiente inapropiado.- Para medir las magnitudes biológicas, el laboratorio clínico ha de proporcionar la información necesaria para que la recogida de cada tipo de muestra se realice en el recipiente apropiado. La recogida en un recipiente no apropiado —incluida su contaminación— puede dar lugar a resultados de medida erróneos.
 - Contaminación durante la obtención de la muestra (en pacientes portadores de una vía de administración intravenosa).- Cuando una muestra de sangre venosa se obtiene de la misma vía intravenosa por la que se administra una solución inyectable, la muestra puede contaminarse si no se toman las precauciones adecuadas, y dar lugar a resultados de medida erróneos, como por ejemplo, concentraciones muy elevadas de glucosa o de ion potasio en el plasma.
 - Modificación de las condiciones de transporte o almacenamiento.- Es muy importante el correcto transporte y almacenamiento de las muestras,

ya que, si no se mantienen en las condiciones apropiadas (temperatura, luz, etc.), pueden obtenerse resultados de medida erróneos.

1.3.2 Fuentes de error en la fase metrológica

Pueden producirse errores durante el proceso de medida de las magnitudes biológicas debidos a contaminaciones y dispensaciones defectuosas en los volúmenes del reactivo y de la muestra. Estos errores, en algunas ocasiones, pueden no ser detectables mediante el control interno de la calidad:

- Contaminación entre muestras. - Debido a una limpieza defectuosa de la pipeta dispensadora de muestras del sistema de medida.
- Contaminación entre mezclas de reacción. - Debido a una limpieza defectuosa de las cubetas de reacción del sistema de medida.
- Dispensación inadecuada del volumen de la muestra. - Debido a una obstrucción de la pipeta dispensadora de muestras del sistema de medida, a una densidad elevada de las muestras, etc.
- Dispensación inadecuada del volumen de reactivo. - Debido a una obstrucción de la pipeta dispensadora de reactivos del sistema de medida.

1.3.3 Fuentes de error en la fase posmetrológica

En esta fase se incluyen los errores debidos a:

- Transcripción manual de los resultados de medida. - Con la automatización de los procesos involucrados en la fase metrológica y en la posmetrológica, la mayoría de resultados de medida correspondientes a las magnitudes biológicas llegan al sistema de información del laboratorio clínico mediante conexiones informáticas. En algunas situaciones es necesario realizar una transcripción de los resultados de medida de forma manual. La transcripción manual de los resultados de medida es

1 INTRODUCCIÓN

una fuente importante de errores en el laboratorio clínico (13–16) y deben establecerse mecanismos para intentar evitarlos (17).

- Errores en el proceso de revisión de resultados de medida.- La revisión de resultados de medida realizada de forma no estandarizada es una actividad que consume mucho tiempo y está sometida a una gran variabilidad interindividual. Este proceso así realizado puede dar lugar a equivocaciones, aceptando resultados de medida erróneos que deberían haber sido inspeccionados más detalladamente antes de ser entregados. Además, si el tiempo invertido es largo, puede llegar a retrasar la entrega de los resultados de medida solicitados por el médico, provocando retrasos en el diagnóstico e incluso en el inicio del tratamiento del paciente. Para evitar estos errores y retrasos en la entrega de los resultados de medida, es posible estandarizar e informatizar este proceso. Para ello se han desarrollado diversos sistemas informáticos capaces de aplicar reglas de decisión para detectar los resultados de medida sospechosos (18–21).

1.4 Resultados de medida sospechosos

La finalidad de la revisión de los resultados de medida en el laboratorio clínico, es detectar resultados de medida erróneos. El control de la plausibilidad permite la detección de los resultados de medida sospechosos de ser erróneos.

Los resultados de medida sospechosos, una vez detectados, deben someterse a una serie de comprobaciones o acciones que permitan decidir con seguridad si pueden ser o no validados. Estas comprobaciones incluyen:

- Concordancia con el diagnóstico.- En este proceso, se compara el resultado de medida sospechoso con la información sobre un diagnóstico que concuerde o no con él. Este tipo de comprobación no es posible realizarla en todos los casos, debido a que la información sobre el diagnóstico que llega al laboratorio clínico con frecuencia es incompleta. Aún así, en algunos casos, la comprobación de la concordancia del resultado con el diagnóstico puede ayudar en el estudio detallado de un resultado de medida sospechoso, como por ejemplo, un resultado de medida de la concentración de ión potasio en el plasma muy elevada en un paciente con

un diagnóstico de hiperpotasemia. En la mayoría de los casos, esta comprobación tiende a introducir más tolerancia ante un resultado de medida sospechoso, es decir, que ante la presencia de un resultado de medida sospechoso, la concordancia con el diagnóstico hace que el resultado de medida deje de ser sospechoso y se pueda entregar al solicitante, mientras que si no existe concordancia con el diagnóstico, el resultado de medida sigue siendo sospechoso y deben buscarse posibles causas para descartar que éste sea erróneo.

- Concordancia con el servicio solicitante.- En este proceso, se compara si la presencia de un resultado de medida sospechoso proviene de un servicio solicitante donde es frecuente encontrar estos resultados de medida (por ejemplo, un resultado de medida muy elevado de concentración de creatinina en el plasma procedente de un paciente que pertenece a un servicio de nefrología). Esta podría ser una herramienta para la detección de resultados de medida sospechosos, pero debido a que la información sobre el servicio solicitante que llega al laboratorio clínico a veces no es del todo correcta (el paciente es visitado por diferentes facultativos especialistas de distintos servicios médicos), es posible que no se pueda realizar este proceso en todos los casos. Como en el caso anterior, esta comprobación frecuentemente tiende a introducir más tolerancia ante un resultado de medida sospechoso. Así, ante la presencia de un resultado de medida sospechoso, la concordancia con el servicio solicitante hace que el resultado de medida deje de ser sospechoso y se pueda entregar al solicitante, mientras que si no existe concordancia con el servicio solicitante, el resultado de medida sigue siendo sospechoso y debe descartarse que éste sea erróneo.

- Repetición de la medición de la magnitud bioquímica por el mismo sistema de medida o por otro sistema de medida distinto.- La presencia de un resultado de medida sospechoso puede deberse a un error durante el proceso de medida de la magnitud bioquímica en cuestión, no detectable mediante el control interno de la calidad ni mediante la inspección previa de la muestra en la fase premetrológica; es decir, un error que solamente afecte a la muestra. Para descartar que se haya producido este tipo de error, puede realizarse:
 - la repetición de la medición por el mismo sistema de medida; esto permitiría descubrir un error aleatorio mayor al máximo permitido, o bien

1 INTRODUCCIÓN

- repetir la medición por otro sistema de medida diferente (basado en otro principio de medida), cuando exista la sospecha de un posible efecto interferente como por ejemplo una concentración de ión sodio en el plasma falsamente disminuida debido a la presencia de una concentración elevada de proteínas en una muestra de un paciente, cuando se utiliza la potenciometría indirecta como sistema de medida.
- Acciones correctivas sobre el sistema de medida.- El resultado de medida sospechoso puede deberse a un problema en el sistema de medida que debe ser revisado. Se debe realizar la acción correctiva necesaria para solucionar el problema en el sistema de medida y volver a analizar la muestra.
- Solicitud de información sobre la muestra.- Si se sospecha que se ha podido producir algún error en el proceso de obtención o manipulación de la muestra, se debe investigar y solicitar toda la información necesaria a las personas que están relacionadas con este proceso.
- Solicitud de una nueva muestra del paciente.- Mediante esta acción se puede descartar que el resultado de medida sospechoso se deba:
 - a que la muestra remitida al laboratorio clínico sea de otro paciente (debido a que se haya asignado a la muestra la información de un paciente al que no corresponde),
 - a la presencia de un interferente en la muestra, debido a una contaminación de la misma (esto puede suceder cuando la muestra haya sido obtenida de un paciente portador de una vía de administración endovenosa de la que se haya hecho la extracción),
 - o bien, a que el proceso de extracción no se haya hecho correctamente.
- Revisión de la historia clínica del paciente.- Si, tras las anteriores comprobaciones, no es posible decidir si el resultado de medida sospechoso es realmente un resultado de medida erróneo, debe consultarse la historia clínica del paciente para

poder detectar la posible causa de este resultado de medida erróneo, como por ejemplo: una posible ingesta de fármacos, una situación fisiológica particular, diagnósticos anteriores de enfermedades que puedan causar la alteración de los resultados de medida correspondientes a algunas magnitudes bioquímicas, etc.

1.5 Control de la plausibilidad

Al conjunto de procedimientos utilizados en el laboratorio clínico por el facultativo especialista para decidir si un resultado de medida es válido o no, de acuerdo a criterios clínicobiológicos previamente establecidos, se le denominada *control de la plausibilidad* (22,23).

La finalidad del control de la plausibilidad es detectar resultados de medida sospechosos de ser incorrectos o erróneos. Los resultados de medida que superan satisfactoriamente el control de la plausibilidad son resultados plausibles, aceptables, sobre los que no existe ninguna razón objetiva para no entregarlos al solicitante en el informe de laboratorio clínico.

El control de la plausibilidad se lleva a cabo por el facultativo especialista y puede hacerse mediante una inspección visual de los resultados de medida, de forma no estandarizada, aplicando subjetivamente sus propias reglas. El uso de herramientas informáticas permite realizar el control de la plausibilidad de forma estandarizada; mediante reglas y algoritmos complejos y sofisticados que, de forma automatizada, dan por válidos aquellos resultados de medida que cumplen los criterios establecidos. En este proceso, se validan los resultados de medida que no han sido detectados como sospechosos durante el mismo.

El control de la plausibilidad de forma estandarizada e informatizada debe permitir detectar (22):

- resultados de medida que estén fuera de unos límites de alerta preestablecidos;
- resultados de medida que superen el intervalo preestablecido de diferencias relativas con el correspondiente resultado anterior, si este existe;

1 INTRODUCCIÓN

- resultados de medida que superen los límites de un intervalo de predicción preestablecido para cada magnitud biológica correlacionada, cuando ésta exista;
- resultados de medida que no concuerden con el diagnóstico, si se conoce, o con el servicio o unidad del que proviene la solicitud.

1.5.1 Herramientas para el control de la plausibilidad

1.5.1.1 Límites de alerta

Los resultados de medida que superen el intervalo establecido por los límites de alerta son, por definición, resultados de medida sospechosos de ser erróneos, mientras no se demuestre lo contrario.

Existen diferentes estrategias para establecer los límites de alerta (4). Así pues, como límites de alerta pueden utilizarse:

- los límites de referencia biológicos,
- los límites de inverosimilitud,
- los límites de alarma,
- los valores de decisión dados por las guías de práctica clínica,
- la opinión de los médicos solicitantes,
- un múltiplo del límite de referencia biológico,
- los percentiles extremos de las distribuciones de los resultados de medida entregados por el laboratorio clínico durante un periodo de tiempo determinado (24).

En cualquier caso, cada laboratorio clínico debe establecer los límites de alerta que crea apropiados para el control de la plausibilidad y éstos deberían estar basados, siempre que fuese posible, en la información científica disponible.

1.5.1.2 Límites de cambio

En condiciones fisiológicas, la diferencia observada entre dos resultados de medida consecutivos correspondientes a una misma magnitud biológica en un mismo individuo se debe al efecto conjunto de las variabilidades premetrológica, metrológica y biológica intraindividual. Esta diferencia variará en función de las circunstancias, pero generalmente lo hará de forma que se considere una variación “razonable”, o sea, que el resultado de medida actual concuerde con el anterior. Cuando un resultado de medida no concuerde con el resultado de medida anterior, se considerará un resultado de medida sospechoso de ser erróneo.

Aunque la bibliografía respecto a este tema no es muy extensa, se han publicado diversos criterios para establecer los límites de cambio. Entre ellos destacan:

- Los basados en la subjetividad y experiencia de los facultativos especialistas (25).
- Los que utilizan datos basados en la variabilidad biológica intraindividual (26–28). Las diferencias fisiológicas que se observan entre dos resultados de medida consecutivos correspondientes a una misma magnitud biológica en un mismo paciente se deben al efecto conjunto de las variabilidades premetrológica, metrológica y biológica intraindividual (29). Esta diferencia tiene una probabilidad del 99,7 %, aproximadamente, de ser inferior o igual a

$$3[2 (CV_{PM}^2 + CV_M^2 + CV_{BW}^2)]^{0,5}$$

donde CV_{PM} es el coeficiente de variación correspondiente a la variabilidad premetrológica, CV_M es el coeficiente de variación de la imprecisión interdiaria correspondiente a una concentración próxima a la observada y CV_{BW} es la media de los coeficientes de variación correspondiente a la variabilidad biológica intraindividual. Estas diferencias pueden aumentar por el efecto de una enfermedad o de un tratamiento.

1 INTRODUCCIÓN

- Los basados en los percentiles extremos de la distribución de las diferencias entre un resultado de medida y el inmediato anterior de un mismo paciente (en porcentaje de variación o cambios absolutos) a partir de todos los resultados de medida entregados por el laboratorio clínico durante un periodo de tiempo determinado (24,25,30–32).

1.5.1.3 Límites de predicción

Existen algunas magnitudes bioquímicas que están estrechamente relacionadas fisiopatológicamente, de tal manera que, por ejemplo, al aumentar la concentración de una de ellas, se produce también un efecto (aumento o disminución) de la concentración de la otra, existiendo una correlación entre ellas.

Los límites de predicción son los límites que definen un intervalo dentro del cual es previsible, con una probabilidad preestablecida, que se encuentre el resultado de medida de una magnitud biológica, estimado a partir del valor conocido de otra magnitud relacionada fisiopatológicamente, quedando fuera de este intervalo aquellos resultados de medida que son sospechosos de ser erróneos.

Para poder obtener unos límites de predicción, es imprescindible que exista correlación entre las magnitudes biológicas y, a partir de ella, establecer las ecuaciones de predicción que permitan obtener una concentración (con un intervalo de confianza dado) para la magnitud biológica cuyo resultado se pretende predecir (11). Cuando el resultado de medida obtenido está fuera del intervalo definido por los límites de predicción se considera que el resultado de medida es sospechoso de ser erróneo.

1.5.1.4 Concordancia con el diagnóstico o procedencia de la petición

Para comprobar la concordancia de los resultados de medida con el diagnóstico del paciente, es necesario que en la solicitud del análisis exista esta información. De esta forma, ante un resultado de medida sospechoso, la concordancia o no concordancia con el diagnóstico puede ayudar a decidir si realmente el resultado de medida sigue siendo sospechoso o, por el contrario, el resultado de medida es plausible y puede ser entregado

al solicitante. En muchas ocasiones, la revisión de la concordancia de los resultados de medida con el diagnóstico no es posible, ya que esa información no es asequible al laboratorio clínico.

Si no se dispone de la información del diagnóstico del paciente, puede realizarse la comparación del resultado de medida con la procedencia de la solicitud, porque esta información puede orientar sobre la situación fisiopatológica del paciente. Esta comparación en ocasiones también es difícil de realizar debido a que la petición puede estar compartida por varios servicios.

El conocimiento del diagnóstico o de la procedencia de la petición hace que el control de la plausibilidad sea más tolerante, es decir, que ante un resultado de medida sospechoso, la concordancia con el diagnóstico o con la procedencia de la solicitud, convierte el resultado de medida en válido.

1.5.2 Aplicación del control de la plausibilidad

Mediante el control de la plausibilidad se pretende detectar los resultados de medida sospechosos y para ello se utilizan unas herramientas que permiten detectarlos. Estas herramientas son: los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción. A partir de los resultados de medida sospechosos detectados, se debe poder descubrir los posibles resultados de medida erróneos que se puedan producir en el proceso de medida de las magnitudes biológicas.

Cada laboratorio clínico debe decidir cómo establecer el proceso de control de la plausibilidad y definir qué herramientas va a emplear para llevarlo a cabo.

En la mayoría de laboratorios clínicos, el control de la plausibilidad no está estandarizado o está parcialmente estandarizado, en este último caso los límites de alerta establecidos son muy cercanos a los límites de referencia biológicos (33), lo que genera un excesivo número de resultados de medida sospechosos, que dan lugar a un elevado número de repeticiones innecesarias (34).

1 INTRODUCCIÓN

Como se ha descrito anteriormente, existen distintas estrategias para establecer los diferentes límites empleados en el control de la plausibilidad; una de ellas se basa en el cálculo de los percentiles extremos de las distribuciones de los resultados de medida o de las diferencias relativas entre resultados de medida consecutivos, para el establecimiento de los límites de alerta y los límites de cambio, respectivamente, y en el estudio de los resultados de medida que exceden el intervalo de confianza de las ecuaciones de regresión, para el establecimiento de los límites de predicción.

El uso de estas estrategias permite establecer unos criterios que pueden ser más o menos estrictos (que detecten un porcentaje mayor o menor de resultados de medida sospechosos) en función de los percentiles seleccionados. Así pues, cuanto más extremos sean los percentiles usados para el control de la plausibilidad, menor será el porcentaje de resultados de medida sospechosos, mientras que si se utilizan los percentiles menos extremos, el control de la plausibilidad generará un mayor porcentaje de resultados de medida sospechosos.

La aplicación de esta estrategia para la estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción se basa en los resultados de medida sospechosos tienen una mayor probabilidad de pertenecer a resultados de medida poco probables y, estudiando los extremos para cada uno de estos límites, habría una mayor probabilidad de encontrar resultados de medida erróneos.

La elección de un percentil más o menos extremo para la estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción, se basa en que se quiera dar mayor o menor importancia a un tipo u otro de estos límites.

La procedencia de los resultados de medida para la estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción, va a ser importante para determinar que estos límites sean más o menos extremos. Los percentiles usados para establecer los límites de alerta, de cambio y de predicción no van a ser los mismos si se estiman a partir de los resultados de medida de un laboratorio clínico de un hospital o de un laboratorio clínico de ámbito ambulatorio (los resultados de medida de un laboratorio clínico de un hospital son más extremos que los de un laboratorio clínico de ámbito ambulatorio). Por lo tanto, cada laboratorio clínico, debería estimar sus propios límites. Incluso dentro de un mismo laboratorio clínico, si

existen resultados de medida de distinta procedencia (de pacientes hospitalizados y ambulatorios), los límites podrían individualizarse para cada de una de ellos.

Para la selección de los percentiles a aplicar (más o menos extremos) puede ser útil la información del porcentaje de resultados de medida sospechosos que cada laboratorio clínico puede revisar después de su detección; o sea, debe tenerse en cuenta el número de facultativos especialistas de que se dispone y el tiempo que estos facultativos especialistas pueden dedicar al control de la plausibilidad.

Al aplicar un sistema de control de la plausibilidad basado en el estudio de los percentiles más extremos, debe tenerse en cuenta que la revisión de los resultados de medida de cada magnitud biológica por los facultativos especialistas del laboratorio clínico no se realiza de forma aislada, sino que, en general, esta revisión se realiza sobre los informes de laboratorio clínico que contienen diversas magnitudes biológicas y valorando el conjunto de ellas en cada paciente. Cada informe de laboratorio clínico puede contener un número diferente de magnitudes biológicas. A medida que aumenta el número de magnitudes biológicas en un informe de laboratorio clínico, aumenta la probabilidad de que alguna de ellas supere alguno de los límites de alerta, de cambio y de predicción. Al medir una magnitud biológica, existe una cierta probabilidad de que el resultado de medida sea sospechoso. Por razones probabilísticas, si un informe de laboratorio clínico contiene n magnitudes biológicas, la probabilidad de observar al menos un resultado de medida sospechoso en alguna de ellas es $1-P^n$ (siendo P la probabilidad de obtener un resultado de medida que no es sospechoso para una magnitud biológica) (35,36).

Existen situaciones en las que, a pesar de que un resultado de medida exceda uno de los límites que intervienen en el control de la plausibilidad, éste no sea un resultado de medida sospechoso. Un ejemplo de ello sería el que se produce cuando un resultado de medida excede los límites de alerta pero no excede los límites de cambio. En este caso, a pesar de que el resultado de medida debería ser sospechoso por exceder los límites de alerta, si la diferencia observada entre el resultado de medida actual y el inmediato anterior no supera los límites de cambio, no existe razón para considerar el resultado de medida como sospechoso. Así pues, deberá decidirse, para cada una de las combinaciones de incumplimiento de los límites de alerta, de cambio y de predicción, si los resultados de medida van a considerarse como sospechosos o no.

1 INTRODUCCIÓN

Por todo ello, es importante, en el momento de decidir qué sistema de control de la plausibilidad se va a aplicar, tener en cuenta el número de informes de laboratorio clínico que van a convertirse en sospechosos de ser erróneos por el hecho de contener resultados de medida sospechosos.

Existen algunas circunstancias que hacen que no sea posible detectar un resultado de medida erróneo a pesar de que se aplique un sistema de control de la plausibilidad. Una de estas situaciones podría producirse cuando un resultado de medida erróneo estuviera comprendido en el intervalo de valores delimitado por los límites de alerta, no existiera ningún resultado de medida anterior de la misma magnitud del mismo paciente, ni tampoco ninguna magnitud relacionada con la del resultado de medida erróneo en el informe de laboratorio clínico. En este caso, ningún sistema de control de la plausibilidad, ya sea un sistema estandarizado o no, sería capaz de detectar un posible resultado de medida erróneo.

1.6 Control de la plausibilidad estandarizado vs no estandarizado

El control de la plausibilidad no estandarizado de los resultados de medida en el laboratorio clínico (realizado mediante la inspección visual de los resultados de medida) está sometido a una gran variabilidad inter e intraindividual, ya que cada facultativo especialista aplica sus propios criterios a la hora de realizar este tipo de control.

A la hora de analizar qué están haciendo los facultativos especialistas cuando realizan el control de la plausibilidad no estandarizado de los resultados de medida, se observa que no existe unanimidad de criterios y esto conlleva que cada facultativo especialista detecte un porcentaje diferente de resultados de medida sospechosos, así como una elevada heterogeneidad respecto a qué resultados de medida son detectados como sospechosos (21).

La gran variabilidad es debida, entre otras causas, a la diferente experiencia de cada facultativo especialista en revisar los resultados de medida de las magnitudes biológicas: un facultativo especialista con poca experiencia profesional suele detectar mayor número de resultados de medida como sospechosos que un facultativo especialista con mayor experiencia.

En la mayoría de laboratorios clínicos no existe un consenso sobre qué factores tienen en cuenta los facultativos especialistas cuando realizan la revisión de resultados de medida, ni los límites de alerta, de cambio y de predicción que aplican para descartar que un resultado de medida es sospechoso de ser erróneo o para aceptar que el resultado de medida es válido y puede ser entregado al solicitante. Se desconoce si, mediante la revisión no estandarizada de los resultados de medida, los facultativos especialistas están detectando los resultados de medida erróneos correctamente y cual es la efectividad de este proceso no estandarizado. Por este motivo, *no puede adoptarse como referencia la revisión no estandarizada por parte de los facultativos especialistas de laboratorio clínico para estudiar la eficiencia de un sistema de control de la plausibilidad estandarizado.*

El control de la plausibilidad estandarizado utilizando sistemas informáticos, ayuda a unificar los criterios de aplicación de una serie de herramientas útiles para detectar resultados de medida sospechosos, y realizar sobre ellos las acciones necesarias para comprobar si son erróneos o no.

Además, la estandarización del control de la plausibilidad permite disminuir el tiempo necesario para la realización de la revisión de resultados de medida, reduciéndose así el tiempo de respuesta en los laboratorios clínicos de análisis programados, produciendo una disminución de las solicitudes de análisis urgentes (37,38). Asimismo, se elimina la variabilidad asociada a la revisión no estandarizada mediante la inspección visual de los resultados de medida, se aumenta la productividad y se reducen los errores en el laboratorio clínico (37,39).

En algunos laboratorios clínicos se estandariza parcialmente el control de la plausibilidad aplicando límites de alerta iguales a los límites de referencia biológicos, o muy próximos a ellos y aplicando límites de cambio basados en los valores de referencia del cambio (variabilidad biológica) con respecto a resultados previos (40). En estos casos, la proporción de resultados de medida sospechosos será diferente dependiendo de la población estudiada, de tal forma que en los laboratorios clínicos de hospitales de alta complejidad, con un importante porcentaje de enfermos agudos, el control de la plausibilidad estandarizado proporciona un mayor porcentaje de resultados de medida sospechosos que en los laboratorios clínicos que atienden fundamentalmente a una población ambulatoria o de atención primaria (41,42).

1 INTRODUCCIÓN

1.7 Detección de resultados de medida erróneos

En términos generales, se puede decir que el sistema de control de la plausibilidad ideal sería aquel que detectara, como resultados de medida sospechosos, todos los resultados de medida erróneos y que aceptara como válidos todos los resultados de medida no erróneos.

En la realidad, no podemos conocer cuáles son todos los resultados de medida erróneos que se producen en un laboratorio clínico.

Para llegar a una aproximación real sobre los resultados de medida erróneos que se producen en el laboratorio clínico, sería necesario repetir todas las mediciones de todas las magnitudes bioquímicas en una nueva muestra, acción que, desde el punto de vista práctico, es prácticamente imposible de realizar. Aún así, debería establecerse de una forma arbitraria a partir de qué diferencias observadas entre los resultados de medida podría considerarse que esta diferencia es debida a un error.

Algunos autores han propuesto una estrategia para conocer si un sistema de control de la plausibilidad es capaz de detectar los resultados de medida erróneos (43,44) mediante la introducción de errores en los resultados de medida de forma artificial. La introducción de resultados de medida erróneos de forma artificial, no reproduce los errores que se dan en la realidad en el laboratorio clínico, ni refleja la frecuencia con que éstos se producen.

Otros autores realizan la simulación de resultados de medida erróneos, en este caso de forma aleatoria, para la detección de errores en el etiquetado de las muestras (32,37). El resultado de estos estudios muestra una sensibilidad muy baja para la detección de los resultados de medida erróneos mediante la aplicación de los límites de cambio, pero se desconoce si la revisión por inspección visual también tendría esta baja sensibilidad.

1.8 Documentos normativos

La norma UNE-EN ISO 15189:2013 (7) establece los requisitos generales relativos a la calidad y a la competencia técnica de los laboratorios clínicos que la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) utiliza como criterios para la acreditación de los laboratorios clínicos

para la realización de ciertas mediciones. En esa norma se determina qué procesos deben implantarse y documentarse para garantizar la gestión de la calidad en el laboratorio clínico, así como la competencia técnica de éste en las fases premetroológica, metroológica y posmetroológica, además de los requisitos del personal, las instalaciones y las condiciones ambientales, los equipos y el aseguramiento de la calidad.

Dentro de los procesos posmetroológicos, en la norma UNE-EN ISO 15189:2013, en el apartado 5.7.1 se especifica que *“el personal autorizado debe revisar sistemáticamente los resultados de los análisis, evaluarlos de acuerdo con la información clínica disponible del paciente y autorizar la entrega de los resultados”*. En la norma no existen indicaciones sobre como llevar a cabo esta revisión y evaluación de los resultados de medida, dejando a criterio de cada laboratorio clínico la decisión de cómo establecer este proceso.

En la bibliografía, no existen muchas guías o recomendaciones de organizaciones científicas o profesionales que orienten sobre como realizar la revisión de los resultados de medida. En el año 2006, el Clinical and Laboratory Standards of Institute de Estados Unidos de América (CLSI) (45) publicó un documento que incluye comentarios generales sobre qué elementos son necesarios para realizar el proceso de control de la plausibilidad, pero no especifica ninguna estrategia que puedan utilizar los laboratorios clínicos para este fin. En el año 2008, la Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic (ACCLC) publicó una guía para la revisión de resultados de medida en el laboratorio clínico, donde se detallan los procesos a seguir en el control de la plausibilidad (4).

En dicho documento del CLSI publicado el año 2006 (45) se analizan los diferentes elementos que intervienen en los algoritmos para decidir si un resultado de medida puede darse por válido automáticamente. Entre estos elementos, se incluyen:

- Datos premetroológicos:
 - Información del paciente: edad, sexo, datos farmacológicos.
 - Origen de la solicitud.

1 INTRODUCCIÓN

- Información sobre la muestra: hemólisis, ictericia, lipemia, muestra coagulada. Momento y condiciones de la recogida de la muestra.

- Datos metrológicos:
 - Estado de los analizadores: calibración, control de la calidad, alarmas, interferencias, diluciones, etc.

 - Resultado de medida: resultado de medida de la magnitud biológica (aplicación de límites de alerta), alarmas en el resultado de medida, unidades de medida, etc.

- Datos posmetrológicos:
 - Resultados de medida anteriores (aplicación de límites de cambio).

 - Resultados de medida de otras magnitudes (concordancia con magnitudes relacionadas fisiopatológicamente).

 - Resultados de medida de otras magnitudes en otras muestras del paciente.

Con todos estos datos se pueden generar algoritmos de decisión para determinar si un resultado de medida es o no sospechoso de ser erróneo.

Según este documento, los resultados de medida que no superan el proceso de control de la plausibilidad deben someterse a una revisión más detallada y deben definirse los algoritmos sobre cómo debe efectuarse esta revisión.

El documento del CLSI analiza cada uno de estos elementos pero no describe cómo establecer los límites de alerta, de cambio o de predicción. Además, algunos de los datos señalados en este documento no pertenecen a los términos aquí tratados, ya que en el momento de la revisión de los resultados de medida no existen alarmas en los sistemas de medida, ni hemólisis visible en las muestras, etc., estos aspectos deben haberse detectado y corregido en una fase anterior (también conocida coloquialmente como

“validación/verificación técnica”). Al control de la plausibilidad no deben llegar resultados de medida con alarmas de los sistemas de medida, ni contaminaciones evidentes.

En el documento de la Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic publicado en el año 2008 (4), se facilita un protocolo para la revisión de resultados de medida de las magnitudes biológicas que pertenecen a escalas racionales.

- Se describen diferentes estrategias para definir los límites de alerta, de cambio y de predicción.
- Además, se describen una serie de situaciones que se pueden dar en el control de la plausibilidad en base a la aplicación de los límites de alerta, de cambio y de predicción, así como a la información del diagnóstico o procedencia de la solicitud. La utilización de estas herramientas combinadas, puede dar lugar a situaciones en las que un resultado de medida sea sospechoso debido a que excede uno de los límites, aunque no exceda ningún otro límite, de tal forma que se establecen los criterios para considerar un resultado de medida como sospechoso en cada una de las situaciones.
- En el caso de que un resultado de medida no supere el control de la plausibilidad, se establecen una serie de acciones a realizar, para determinar si ese resultado de medida sospechoso es erróneo o no.
- Se recomienda el establecimiento de una revisión periódica del control de la plausibilidad, para conocer la eficacia y la idoneidad de los límites establecidos en el laboratorio clínico.

1.9 Situación actual: informatización de la revisión de resultados

A pesar de que cada vez existe una mayor automatización e informatización de los procesos en los laboratorios clínicos, la intervención humana sigue siendo habitual en las fases premetrológica, metrológica y posmetrológica, incluida la revisión de los resultados de medida.

1 INTRODUCCIÓN

La frecuencia de los errores en los laboratorios clínicos varía según los estudios realizados. En la bibliografía, la frecuencia de errores varía entre un 0,1% i un 1% debido, en parte, a las diferencias en la categorización de los errores (14,16). En un entorno automatizado, la mayoría de los errores son de origen humano. Para aplicar el control de la plausibilidad de forma estandarizada, es imprescindible la utilización de sistemas informáticos que ayuden a detectar los resultados de medida sospechosos; si bien es cierto que cada sistema informático del laboratorio clínico tiene sus limitaciones, es necesario adaptar las herramientas informáticas a los criterios seleccionados por los facultativos especialistas del laboratorio clínico (46,47).

Una vez establecidos los criterios y los límites a utilizar en el control de la plausibilidad, su aplicación podría realizarse de forma no automatizada por los facultativos especialistas, tarea muy laboriosa y que precisaría una inversión de tiempo considerable. Gracias a la ayuda de programas informáticos, pueden aplicarse estas herramientas de tal forma que la detección de resultados de medida sospechosos sea ágil y rápida.

Existen algunos programas informáticos útiles para realizar el control de la plausibilidad de los que se han realizado evaluaciones de su funcionamiento (18,21,48), pero no todos los sistemas informáticos de laboratorio clínico tienen adaptadas las herramientas necesarias para ayudar a detectar los resultados de medida sospechosos.

1.10 Evaluación de sistemas informáticos para la revisión de resultados

1.10.1 VALAB

El VALAB es un sistema experto que usa unas aplicaciones informáticas del Laboratoire d'Automatique et d'Analyse des Systemes, un instituto que pertenece al Centre National de la Recherche Scientifique en Francia.

Este sistema informático contiene grupos de reglas que resultan de la construcción de árboles de decisión que pueden ser rápidamente aplicados y procesados.

Herramientas que utiliza el sistema VALAB:

- Comparación con resultados de medida anteriores (límites de cambio) mediante el *coeficiente de estabilidad* que se calcula mediante el cociente entre el resultado de medida actual y el resultado de medida anterior.
- Correlación entre magnitudes relacionadas fisiopatológicamente (concentración de urea y creatinino en el plasma, concentración de ion sodio y cloruro en el plasma, etc.).
- Balance iónico (verificación de la electroneutralidad entre los iones).
- Localización del paciente en el hospital, relacionando el diagnóstico con la especialidad médica.
- Edad y sexo del paciente.
- Razonamiento cualitativo. Límites de aceptabilidad que se definen de forma dinámica (para cada paciente) como las tendencias que se observan en los pacientes. Así, una serie de anomalías en un resultado de medida de una magnitud biológica depende del “peso” del resultado de medida del resto de magnitudes biológicas para un diagnóstico en particular. Por ejemplo, un resultado de medida de la concentración de ion potasio en el plasma de 6,5 mmol/L es aceptado para un paciente que tiene otros resultados de medida concordantes de magnitudes bioquímicas relacionadas con insuficiencia renal.

Este sistema informático contiene unas 4500 reglas, cada una de ellas expresada en forma condicional. Cada regla contiene una premisa, una conclusión y una acción.

Las reglas lógicas internas del programa informático VALAB no pueden ser modificadas por el usuario, pero sí los límites de alerta y de cambio. La aplicación de los límites de cambio en este sistema informático no tiene en cuenta el tiempo transcurrido desde la medición anterior, siendo este un factor importante a tener en cuenta a la hora de comparar con resultados de medida anteriores del mismo paciente.

1 INTRODUCCIÓN

En las distintas evaluaciones realizadas sobre el sistema informático VALAB (18–20,48) se concluye que este sistema permite reducir los tiempos de respuesta y reducir la carga de resultados de medida a revisar por los facultativos especialistas del laboratorio clínico.

1.10.2 LabRespond

El Dutch Working Group of Clinical Chemometrics ha desarrollado un prototipo del programa de validación *LabRespond* (49). En contraste con VALAB, LabRespond es un programa que aplica un mínimo de reglas de validación. La revisión de los resultados de medida que utiliza este sistema informático se basa en una estadística de cálculo de la plausibilidad de cada resultado de medida de la magnitud biológica individual usando datos históricos de los resultados de medida correspondientes a las magnitudes biológicas. Se realizan una serie de comprobaciones en dos dimensiones: el tiempo y los resultados de medida correspondientes a otras magnitudes biológicas.

Se ha realizado una evaluación del sistema informático LabRespond comparándolo con la inspección visual de varios facultativos especialistas y con el sistema informático VALAB (43). Se compara la sensibilidad y especificidad para detectar resultados de medida erróneos del sistema VALAB, LabRespond y la inspección visual de 7 facultativos especialistas y se utilizan dos métodos de referencia, la introducción manual de resultados erróneos y el consenso de un grupo de facultativos especialistas en Bioquímica Clínica. En esta evaluación se demuestra una gran variabilidad en la revisión de los resultados de medida realizada por inspección visual de los diferentes facultativos especialistas. La sensibilidad para detectar resultados de medida erróneos del sistema informático LabRespond parece ser mayor que la del sistema informático VALAB.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

El objetivo de esta tesis es definir un modelo estandarizado para el control de la plausibilidad para la detección de los resultados de medida sospechosos de ser erróneos basado en criterios estadísticos.

- El objetivo principal de esta tesis es estudiar un modelo para la estimación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción, que sean útiles para el control de la plausibilidad estandarizado,
- comprobar que este modelo es reproducible cuando se aplican los límites estimados a una población de datos diferente,
- y estudiar cual es el efecto sobre la proporción de resultados de medida sospechosos, así como la proporción de informes de laboratorio clínico sospechosos, que se producen cuando se realiza la aplicación de cada uno de los límites propuestos en una población de datos, cuando se utilizan por separado o simultáneamente.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

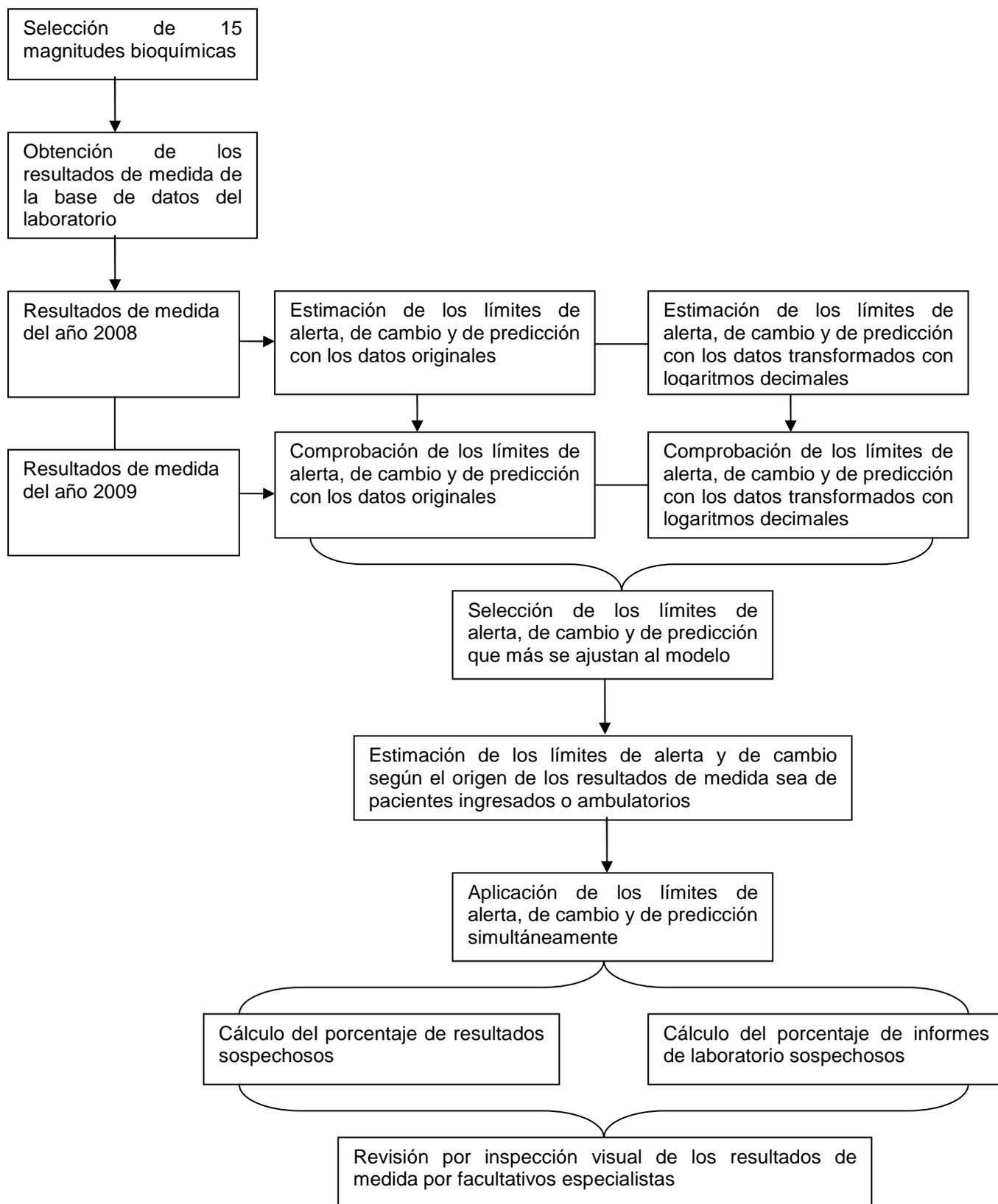
El modelo de control de la plausibilidad desarrollado en esta tesis está basado en la aplicación de las tres herramientas que se describen a continuación:

- Límites de alerta: estimados a partir de los percentiles 5 y 95, 0,5 y 99,5 y 0,05 y 99,95 de las distribuciones de los resultados de medida obtenidos en un periodo de tiempo determinado.
- Límites de cambio: estimados a partir de los percentiles 90, 99 y 99,9 de las distribuciones de las diferencias relativas, expresadas en porcentaje, entre dos resultados de medida consecutivos de una misma magnitud bioquímica en un mismo paciente, obtenidos en un periodo de tiempo determinado.
- Límites de predicción: estimados a partir de las ecuaciones de predicción que permiten obtener un intervalo de concentraciones (con un intervalo de confianza del 90 %, 99 % y 99,9 %) para la magnitud bioquímica cuyo resultado de medida se pretende predecir.

El modelo de control de la plausibilidad estudiado se aplica a 15 magnitudes bioquímicas cuya medición se solicita frecuentemente y de forma programada en el Laboratori Clínic del Hospital Universitari de Bellvitge.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Esquema del estudio



3.2 Magnitudes bioquímicas estudiadas

Para esta tesis se han seleccionado 15 magnitudes bioquímicas cuya medición se solicita frecuentemente y de forma programada (no urgente) en el Laboratori Clínic del Hospital Universitari de Bellvitge.

A continuación, se describen las magnitudes bioquímicas² y los sistemas de medida que se han utilizado para su medición, así como el valor semiológico de cada una de ellas:

- Pla—Creatininio; c.sust.: Método de Jaffé compensado. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para evaluar la función de los glomérulos renales y para el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia renal aguda y crónica (50,51).
- Pla—Urea; c.sust.: Reacción con ureasa-glutamato deshidrogenasa. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para evaluar la función de los glomérulos renales y para el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia renal aguda y crónica. La capacidad discriminante de esta magnitud en el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia renal es inferior a la de la concentración de creatininio. El aumento de la concentración de urea en plasma sin un aumento simultáneo de la concentración de creatininio probablemente se debe a una causa prerrenal (hemorragia gastrointestinal, dieta hiperproteica, etc.) (51,52).
- Pla—Albúmina; c.masa: Reacción con verde de bromocresol. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para evaluar la capacidad de síntesis proteica del hígado en las enfermedades hepáticas crónicas y para la evaluación del estado nutricional (51,53).
- Pla—Proteína; c.masa: Método del biuret. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). El principal componente de las proteínas es la albúmina. Su medición es útil para evaluar los estados de deshidratación, intoxicación acuosa, síndromes

² Se describe como sistema biológico el plasma siendo la medición de las magnitudes bioquímicas en el espécimen de suero, ya que el espécimen de suero no es un sistema biológico natural en el ser humano, sino un artefacto para realizar la medición de las magnitudes bioquímicas en el laboratorio.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

de retención salina, y para el diagnóstico y seguimiento del mieloma múltiple (51,54).

- Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.: Reacción con sustrato L-alanina y 2-oxoglutarato. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades hepáticas (51,55).
- Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat.: Reacción con sustrato L-aspartato y 2-oxoglutarato. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades hepáticas. No obstante, la medición de esta magnitud debería reservarse para los casos de hepatitis alcohólica, hepatitis tóxica y cirrosis, ya que en el resto de casos sería suficiente la medición de la concentración catalítica de alanina-aminotransferasa en el plasma (51,56).
- Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.: Reacción con sustrato *p*-nitrofenilfosfato. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades hepatobiliares y de las enfermedades óseas con alteraciones de la actividad osteoblástica (51,57).
- Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.: Reacción con sustrato γ -glutamilt-3-carboxi-4 nitroanilida. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades hepatobiliares, aunque por su escasa especificidad diagnóstica, es mejor utilizarla para estudiar la causa de un aumento de la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma y para el seguimiento del alcoholismo (51,58).
- Pla—Glucosa; c.sust.: Método enzimático con glucocinasa. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para el diagnóstico y seguimiento de la diabetes mellitus y otras formas de intolerancia a la glucosa, y también para el diagnóstico de la hipoglucemia (51,59).
- Pla—Ion potasio; c.sust.: Potenciometría indirecta con electrodo selectivo. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para evaluar el

equilibrio hidroelectrolítico, tanto en las enfermedades o situaciones que la aumentan (insuficiencia renal, acidosis metabólica e hipoadosteronismo primario, entre otras) como en las que la disminuyen (pérdidas gastrointestinales, hiperaldosteronismo, alcalosis respiratoria, etc.) (51).

- Pla—Ion sodio; c.sust.: Potenciometría indirecta con electrodo selectivo. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para evaluar el equilibrio hidroelectrolítico, tanto en las enfermedades o situaciones que la aumentan (diabetes insípida e hiperaldosteronismo, entre otras) como en las que la disminuyen (insuficiencia renal aguda, tratamiento con diuréticos, pérdidas gastrointestinales, etc.) (51).
- Pla—Tirotropina; c.sust.arb.: Inmunoanálisis electroquimioluminiscente heterogéneo con micropartículas recubiertas de estreptavidina. Método tipo sándwich con un anticuerpo unido a biotina y otro anticuerpo marcado con rutenio. Analizador Modular E-170 (Roche Diagnostics). Su medición es útil para el diagnóstico y seguimiento del hipertiroidismo y del hipotiroidismo (51,60).
- Pla—Tiroxina (libre); c.sust.: Inmunoanálisis electroquimioluminiscente heterogéneo con micropartículas recubiertas de estreptavidina. Método competitivo con tiroxina unida a biotina y un anticuerpo marcado con rutenio. Analizador Modular E-170 (Roche Diagnostics). Su medición es útil para el diagnóstico y seguimiento del hipertiroidismo y del hipotiroidismo, así como para el diagnóstico de la intoxicación por sobredosis de esta hormona (51,61).
- Pla—Ferritina; c.masa: Método inmunoturbidimétrico. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para la evaluación de las reservas de hierro en el organismo, y para el diagnóstico y seguimiento de la anemia ferropénica y de la hemocromatosis (51).
- Pla—Hierro (II+III); c.sust.: Reacción con ascorbato y FerroZine. Analizador Modular DPP (Roche Diagnostics). Su medición es útil para el diagnóstico y seguimiento de la anemia ferropénica y de la hemocromatosis (51,62).

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.3 Base de datos

Los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas estudiadas en esta tesis se han obtenido del sistema informático Omega 3000 (Roche Diagnostics España SL, Sant Cugat del Vallès, Catalunya, España) del Laboratori Clínic del Hospital Universitari de Bellvitge.

Para el tratamiento estadístico de los datos se ha utilizado el programa SPSS v.17 (SPSS, Chicago, US).

3.4 Estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción

Para la estimación de los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción se han utilizado todos los datos correspondientes a los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas seleccionadas obtenidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2008.

3.4.1 Límites de alerta

Los límites de alerta que se han estimado corresponden a los percentiles: 5 y 95, 0,5 y 99,5 y 0,05 y 99,95 de los resultados de medida de cada magnitud bioquímica de este estudio; estos límites excluyen el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de los resultados de medida obtenidos para cada magnitud bioquímica, respectivamente.

Para determinadas magnitudes bioquímicas incluidas en el estudio, no tiene interés estimar los límites inferiores de alerta, ya que no existen procesos patológicos relacionados con bajas concentraciones de ellas. Es por este motivo que, para las concentraciones catalíticas de alanina-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa, fosfatasa alcalina y γ -glutamilttransferasa en el plasma, únicamente se han estimado los límites superiores de alerta que corresponden a los percentiles 90, 99 y 99,9 de los resultados de medida de estas magnitudes bioquímicas, que a su vez, excluyen el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de los resultados de medida, respectivamente.

Debido a que la distribución de frecuencias de los resultados de medida observados para la mayoría de las magnitudes bioquímicas estudiadas presenta una asimetría hacia la derecha (las frecuencias absolutas descienden más lentamente por la derecha que por la izquierda), y con el fin de disminuirla, se han transformado los resultados de medida mediante logaritmos decimales. Para evitar obtener transformaciones con signo negativo, en las magnitudes bioquímicas que pueden tener resultados de medida inferiores a 1, se ha sumado 1 a cada resultado de medida de todo el conjunto de datos.

De esta forma, se han estimado seis diferentes límites de alerta: tres correspondientes a los resultados de medida originales y tres correspondientes a las respectivas transformaciones logarítmicas:

- *LA1*: Límites de alerta que excluyen el 10 % de los resultados de medida originales.
- *LA2*: Límites de alerta que excluyen el 1 % de los resultados de medida originales.
- *LA3*: Límites de alerta que excluyen el 0,1 % de los resultados de medida originales.
- *LA1'*: Límites de alerta que excluyen el 10 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.
- *LA2'*: Límites de alerta que excluyen el 1 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.
- *LA3'*: Límites de alerta que excluyen el 0,1 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

3.4.2 Límites de cambio

Para cada magnitud bioquímica, se han estimado los límites de cambio a partir de los percentiles 90, 99 y 99,9 de las distribuciones de las diferencias relativas, expresadas en porcentaje, entre dos resultados de medida consecutivos de una misma magnitud bioquímica en un mismo paciente, obtenidos en un periodo de tiempo determinado.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la estimación de los límites de cambio, se ha tenido en cuenta el tiempo transcurrido entre los dos resultados de medida que se comparan. Para los resultados de medida de pacientes ingresados, se han incluido solo aquellos en que el tiempo transcurrido entre un resultado de medida y el inmediato anterior del mismo paciente sea inferior a 8 días, que corresponde al tiempo de estancia medio de los pacientes ingresados en el hospital. Para los resultados de medida de pacientes ambulatorios, se han incluido solo aquellos en que el tiempo transcurrido entre un resultado de medida y el inmediato anterior del mismo paciente sea inferior a 1 año.

Para el cálculo del cambio entre dos resultados de medida de una misma magnitud en un mismo paciente, se ha utilizado un cálculo en porcentaje, porque los valores absolutos pueden ser diferentes dependiendo de la concentración de cada magnitud bioquímica. Asimismo, y con el fin de evitar obtener diferencias con signo negativo, se ha utilizado la siguiente fórmula:

$$D = \left(\frac{x_a - x_b}{x_b} \right) \cdot 100$$

siendo D la diferencia relativa, x_a el resultado de medida más alto y x_b el resultado de medida más bajo (63).

Debido a que la distribución de frecuencias de las diferencias relativas observadas para la mayoría de las magnitudes estudiadas presenta una elevada asimetría hacia la derecha (las frecuencias absolutas descienden más lentamente por la derecha que por la izquierda), y con el fin de disminuirla, se han transformado, mediante logaritmos decimales, las diferencias relativas obtenidas. Para evitar obtener transformaciones con signo negativo, se ha tenido en cuenta la adición de 1 a cada diferencia relativa de todo el conjunto de datos.

$$\lg(D+1) = \lg\left(\left(\left(\frac{x_a - x_b}{x_b}\right) \cdot 100\right) + 1\right)$$

Para poder realizar el cálculo de las diferencias relativas, los resultados de medida inferiores al límite de detección se han considerado iguales al valor numérico de ese límite.

Los límites de cambio que se han estimado corresponden a los percentiles: 90, 99 y 99,9 de las diferencias relativas de cada magnitud bioquímica de este estudio; así, con estos límites se ha excluido el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de las diferencias relativas obtenidas para cada magnitud, respectivamente.

De esta forma, se han estimado seis diferentes límites de cambio: tres correspondientes a las diferencias relativas calculadas con los resultados de medida originales y tres correspondientes a las respectivas transformaciones logarítmicas:

- *LC1*: Límite de cambio que excluye el 10 % de las diferencias relativas.
- *LC2*: Límite de cambio que excluye el 1 % de las diferencias relativas.
- *LC3*: Límite de cambio que excluye el 0,1 % de las diferencias relativas.
- *LC1'*: Límite de cambio que excluye el 10 % de las diferencias relativas transformadas con logaritmos decimales.
- *LC2'*: Límite de cambio que excluye el 1 % de las diferencias relativas transformadas con logaritmos decimales.
- *LC3'*: Límite de cambio que excluye el 0,1 % de las diferencias transformadas con logaritmos decimales.

3.4.3 Límites de predicción

Los límites de predicción se han definido como el intervalo de valores dentro del cual es previsible que esté incluido el resultado de medida correspondiente a una magnitud bioquímica estimado a partir del resultado de medida de otra magnitud bioquímica con la que está relacionada fisiopatológicamente.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Para las magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente entre sí, se ha definido una variable dependiente (Y) y una variable independiente (X), siendo las siguientes:

- las concentraciones de proteína (X) y albúmina (Y) en el plasma,
- las concentraciones de aspartato-aminotransferasa (Y) y alanina-aminotransferasa (X) en el plasma,
- las concentraciones de creatinino (X) y urea (Y) en el plasma,
- las concentraciones de γ -glutamilttransferasa (X) y fosfatasa alcalina (Y) en el plasma,
- las concentraciones de tirotrópina (X) y tiroxina (libre) (Y) en el plasma,
- y las concentraciones de ferritina (X) y hierro (II+III) (Y) en el plasma *.

* Para esta pareja de magnitudes bioquímicas se han utilizado únicamente las concentraciones de ferritina en el plasma inferiores a 400 $\mu\text{g/L}$, para evitar que un proceso inflamatorio enmascare la correlación existente con la concentración de hierro (II + III) en el plasma debido a una anemia ferropénica.

Con el fin de verificar la existencia de correlación entre las magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente, se ha calculado el coeficiente de correlación de Pearson entre los resultados de medida de cada pareja de magnitudes bioquímicas.

Se ha calculado una ecuación de regresión por el método de mínimos cuadrados (64) para los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente.

Debido a que la distribución de frecuencias de los resultados de medida observados para la mayoría de las magnitudes estudiadas presenta una elevada asimetría hacia la derecha (las frecuencias absolutas descienden más lentamente por la derecha que por la izquierda), y con el fin de disminuirla, se han transformado, mediante logaritmos

decimales, los resultados de medida obtenidos y se han calculado las ecuaciones de predicción realizando una transformación con logaritmos decimales de los resultados de medida. Para evitar obtener transformaciones con signo negativo, en las magnitudes bioquímicas que pueden tener resultados de medida inferiores a 1, se ha tenido en cuenta la adición de 1 a cada resultado de medida de todo el conjunto de datos.

Las ecuaciones para estimar los límites de predicción con los resultados de medida originales y con los transformados mediante logaritmos decimales, han sido las siguientes:

$$y_i = a + b \cdot x_m - z \cdot s_r \sqrt{1 + 1/n + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

y

$$y_s = a + b \cdot x_m + z \cdot s_r \sqrt{1 + 1/n + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

$$\lg y_i = a + b \cdot \lg x_m - z \cdot s_r \sqrt{1 + 1/n + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

y

$$\lg y_s = a + b \cdot \lg x_m + z \cdot s_r \sqrt{1 + 1/n + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Siendo:

y_i = límite de predicción inferior estimado de la variable dependiente

y_s = límite de predicción superior estimado de la variable dependiente

a = ordenada en el origen

b = pendiente de la recta de regresión

x_m = valor medido de la variable independiente

z = variable para la distribución de probabilidad normal

s_r = desviación típica residual

n = número de datos

x_i = cualquier valor medido de la variable independiente incluido en la ecuación

\bar{x} = media aritmética del total de valores medidos de x_i

Dado que los valores obtenidos correspondientes a $\sqrt{1 + 1/n + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2}}$ son próximos a

1, debido a que el número de datos (n) es muy elevado para todas las magnitudes bioquímicas, la estimación final de los límites de predicción se ha realizado con las fórmulas:

$$\begin{aligned} y_b &= a + b \cdot x_m - z \cdot s_r & y & & y_a &= a + b \cdot x_m + z \cdot s_r \\ \lg y_b &= a + b \cdot \lg x_m - z \cdot s_r & y & & \lg y_a &= a + b \cdot \lg x_m + z \cdot s_r \end{aligned}$$

Se han aplicado diferentes valores de z para obtener unos límites de predicción que excluyan un porcentaje diferente de resultados:

- Ecuaciones de predicción con un intervalo de confianza del 90,0 %, con un valor z de 1,64:

$$\begin{aligned} y_i &= a + b \cdot x_m - 1,64 \cdot s_r & y & & y_s &= a + b \cdot x_m + 1,64 \cdot s_r \\ \lg y_i &= a + b \cdot \lg x_m - 1,64 \cdot s_r & y & & \lg y_s &= a + b \cdot \lg x_m + 1,64 \cdot s_r \end{aligned}$$

- Ecuaciones de predicción con un intervalo de confianza del 99,0 % con un valor z de 2,58:

$$y_i = a + b \cdot x_m - 2,58 \cdot s_r \quad \text{y} \quad y_s = a + b \cdot x_m + 2,58 \cdot s_r$$

$$\lg y_i = a + b \cdot \lg x_m - 2,58 \cdot s_r \quad \text{y} \quad \lg y_s = a + b \cdot \lg x_m + 2,58 \cdot s_r$$

- Ecuaciones de predicción con un intervalo de confianza del 99,9 % con un valor z de 3,29:

$$y_i = a + b \cdot x_m - 3,29 \cdot s_r \quad \text{y} \quad y_s = a + b \cdot x_m + 3,29 \cdot s_r$$

$$\lg y_i = a + b \cdot \lg x_m - 3,29 \cdot s_r \quad \text{y} \quad \lg y_s = a + b \cdot \lg x_m + 3,29 \cdot s_r$$

De esta forma, se han estimado seis diferentes límites de predicción: tres correspondientes a los resultados de medida originales y tres correspondientes a las respectivas transformaciones logarítmicas:

- *LP1*: Límites de predicción que excluyen el 10 % de los resultados de medida originales.
- *LP2*: Límites de predicción que excluyen el 1 % de los resultados de medida originales.
- *LP3*: Límites de predicción que excluyen el 0,1 % de los resultados de medida originales.
- *LP1'*: Límites de predicción que excluyen el 10 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.
- *LP2'*: Límites de predicción que excluyen el 1 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.
- *LP3'*: Límites de predicción que excluyen el 0,1 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.5 Comprobación de los límites de alerta, de cambio y de predicción

Para asegurar que el modelo de estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción es reproducible en el tiempo, se han aplicado los límites estimados a otro conjunto de datos y se ha verificado que el porcentaje de resultados de medida sospechosos obtenido es similar al porcentaje esperado. Para realizar esta comprobación, se han utilizado todos los datos correspondientes a los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas seleccionadas obtenidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2009.

3.6 Subgrupos de los límites de alerta y de cambio

Los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas seleccionadas se han separado en dos grupos: los resultados de medida de pacientes ingresados y los de pacientes ambulatorios.

Se han calculado los límites de alerta (*LA1*, *LA2* y *LA3*) y de cambio (*LC1*, *LC2* y *LC3*) para cada uno de estos dos grupos de resultados de medida.

3.7 Aplicación simultánea de los límites de alerta, de cambio y de predicción

Se ha realizado la aplicación simultánea de los límites de alerta, límites de cambio, y límites de predicción a los resultados de medida almacenados en el sistema informático del laboratorio clínico, obtenidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2009.

Se ha realizado una descripción de los resultados de medida en este periodo de tiempo, según el porcentaje de resultados de medida en los que:

- no son aplicables los límites de predicción porque no tienen una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente;
- no son aplicables los límites de cambio porque no tienen un resultado de medida anterior del mismo paciente en el periodo de tiempo establecido;

- son aplicables los límites de alerta, de cambio y de predicción;
- no tienen un resultado de medida anterior del mismo paciente ni una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente, y solamente se pueden aplicar los límites de alerta.

Para cada resultado de medida de cada magnitud bioquímica particular se han aplicado aquellos límites para los que se han dado las condiciones para poder hacerlo. A todos los resultados de medida se han aplicado los límites de alerta; los límites de cambio se han aplicado cuando existía un resultado de medida anterior del mismo paciente y éste se encontraba dentro del periodo de tiempo establecido, y los límites de predicción se han aplicado cuando, en el mismo informe de laboratorio clínico, existía un resultado de medida de la magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente para la que se han estimado estos límites.

A todos los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas estudiadas se han aplicado los límites de alerta *LA1*, *LA2* y *LA3* estimados para cada subgrupo de resultados de medida (ingresados o ambulatorios).

Para cada magnitud bioquímica, a los resultados de medida que tenían un resultado de medida anterior del mismo paciente dentro del periodo de tiempo establecido, se han aplicado los límites de cambio *LC1*, *LC2* y *LC3* estimados para cada subgrupo de resultados de medida (ingresados o ambulatorios).

Se han aplicado los límites de predicción a los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas estudiadas, siempre que tenían un resultado de medida de la magnitud bioquímica relacionada en el mismo informe. Se han aplicado los límites de predicción *LP1*, *LP2* y *LP3* a las parejas de magnitudes relacionadas fisiopatológicamente de concentraciones de creatinina y urea en el plasma, y concentraciones de proteína y albúmina en el plasma. Al resto de parejas de magnitudes relacionadas fisiopatológicamente se han aplicado los límites de predicción *LP1'*, *LP2'* y *LP3'*.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.7.1 Resultados de medida sospechosos

A los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas seleccionadas obtenidos durante el año 2009, se les ha aplicado conjuntamente los límites de alerta, de cambio y de predicción. De esta forma, se ha obtenido un porcentaje de resultados de medida que se han considerado como resultados de medida sospechosos.

Un resultado de medida se ha considerado como sospechoso cuando excede alguno de los límites aplicados (de alerta, de cambio o de predicción), excepto en el caso que el resultado de medida exceda los límites de alerta pero no exceda el límite de cambio (si existe un resultado de medida anterior) o en el caso que el resultado de medida exceda los límites de alerta pero no exceda el límite de predicción (si existe un resultado de medida de una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente).

Los criterios que han determinado que un resultado de medida pueda considerarse como sospechoso de ser erróneo han sido los siguientes:

Resultado de medida que excede los límites de alerta	Resultado de medida que excede los límites de cambio	Resultado de medida que excede los límites de predicción	Resultado de medida sospechoso
SI	-	-	SI
NO	-	-	NO
SI	SI	-	SI
SI	NO	-	NO
NO	SI	-	SI
NO	NO	-	NO
SI	-	SI	SI
SI	-	NO	NO
NO	-	SI	SI
NO	-	NO	NO
SI	SI	SI	SI
SI	SI	NO	SI
SI	NO	SI	SI
SI	NO	NO	NO
NO	SI	SI	SI
NO	SI	NO	SI
NO	NO	SI	SI
NO	NO	NO	NO

La aplicación de los diferentes límites estimados (tres límites de alerta, tres límites de cambio y tres límites de predicción), da lugar a 27 posibles combinaciones de estos límites que corresponden a 27 sistemas para el control de la plausibilidad.

Se ha calculado el porcentaje de resultados de medida sospechosos cuando se aplican cada uno de estos 27 sistemas para el control de la plausibilidad.

Se han calculado los porcentajes de resultados de medida sospechosos en función de los límites que exceden.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Así pues, se ha calculado el porcentaje de resultados de medida sospechosos que:

- exceden solamente los límites de alerta, y no tienen resultado de medida anterior del mismo paciente ni una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente,
- exceden solamente los límites de cambio, y no exceden los límites de predicción o no tienen una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente,
- exceden solamente los límites de predicción, y no exceden los límites de cambio o no tienen un resultado de medida anterior del mismo paciente,
- exceden los límites de alerta y de cambio, y no exceden los límites de predicción o no tienen una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente,
- exceden los límites de alerta y de predicción, y no exceden los límites de cambio o no tienen un resultado de medida anterior del mismo paciente,
- exceden los límites de cambio y de predicción,
- exceden los límites de alerta, de cambio y de predicción,

También se ha calculado el porcentaje de resultados de medida que no son sospechosos aunque excedan los límites de alerta, debido a que no excede los límites de cambio o de predicción.

3.7.2 Informes de laboratorio clínico sospechosos

Se ha considerado como *informe de laboratorio clínico sospechoso* aquel documento que contiene los resultados de medida de la muestra de un paciente, en el que al menos uno de los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas estudiadas es sospechoso de ser erróneo.

Se ha calculado el porcentaje de informes de laboratorio clínico sospechosos que se obtienen tras la aplicación de las 27 posibles combinaciones de los distintos límites de alerta, de cambio y de predicción a los datos del año 2009.

3.8 Revisión por inspección visual de los resultados de medida por facultativos especialistas

Se han seleccionado al azar 100 informes de laboratorio clínico pertenecientes a 100 pacientes diferentes que contienen todos ellos los resultados de medida de las 15 magnitudes bioquímicas estudiadas.

Los 100 informes de laboratorio clínico se han entregado a 6 facultativos especialistas en Bioquímica Clínica (con diferentes años de experiencia en la revisión de resultados de medida y expertos en diferentes áreas de la Bioquímica Clínica) con el fin de que realicen una revisión de los resultados de medida de estos informes de laboratorio clínico y seleccionen aquellos que consideren sospechosos.

La información contenida en los 100 informes de laboratorio clínico ha sido la siguiente:

- Número de identificación del informe de laboratorio clínico
- Servicio solicitante
- Origen: ingresado o ambulatorio
- Edad del paciente
- Sexo del paciente
- Descripción de las 15 magnitudes bioquímicas
- Resultados de medida de las 15 magnitudes bioquímicas
- Unidad de medida de cada magnitud bioquímica

3 MATERIAL Y MÉTODOS

- Asterisco, cuando el resultado de medida está fuera del intervalo de referencia biológico
- Intervalo de referencia biológico de cada magnitud bioquímica
- Casilla para marcar los resultados sospechosos

En la Imagen 1 se muestra un ejemplo de informe de laboratorio clínico entregado a los facultativos especialistas para su revisión.

Imagen 1.

ID		SERVICIO GASTROENTEROLOG		INGRESADO		
EDAD 50		SEXO HOMBRE		UNIDADES	INTERVALO DE REFERENCIA	<input type="checkbox"/> SOSPECHOSO
Srm—Glucosa; c.sust.	6,2	mmol/L	4,1	6,9	<input type="checkbox"/>	
Srm—Creatinino; c.sust.	87	mmol/L	0	111	<input type="checkbox"/>	
Srm—Urea; c.sust.	6,9	mmol/L	3,6	8,6	<input type="checkbox"/>	
Srm—Ion sodio; c.sust	134	mmol/L *	135	147	<input type="checkbox"/>	
Srm—Ion potasio; c.sust.	3,83	mmol/L *	3,83	5,1	<input type="checkbox"/>	
Srm—Albúmina; c.massa(CRM 470)	26	g/L *	33	50	<input type="checkbox"/>	
Srm—Proteína; c.masa	57	g/L *	64	80	<input type="checkbox"/>	
Srm—Alanino-amino transferasa; c.cat.	0,42	ukat/L	0	0,73	<input type="checkbox"/>	
Srm—Aspartato-amino transferasa; c.cat.	0,7	ukat/L *	0	0,5	<input type="checkbox"/>	
Srm—Gamma-Glutamil transferasa; c.cat.	0,64	ukat/L	0	1,11	<input type="checkbox"/>	
Srm—Fosfatasa alcalina; c.cat.	1,7	ukat/L *	0	1,5	<input type="checkbox"/>	
Srm—Ferritina; c.masa	608	ug/L *	30	400	<input type="checkbox"/>	
Srm—Hierro; c.masa	16	ukat/L	6	27	<input type="checkbox"/>	
Srm—Tiroxina (no unidaa proteina); c.sust.	17,7	pmol/L	9,7	30,9	<input type="checkbox"/>	
Srm—Tirotropina; c.sust.arb.	3,4	mint.u.L	0,48	4,36	<input type="checkbox"/>	

No se han incluido en el informe de laboratorio clínico los resultados de medida anteriores del mismo paciente para las magnitudes bioquímicas, de tal forma que los facultativos especialistas han realizado una inspección visual de los resultados de medida que solamente permite ver la información que aparece en un informe de laboratorio clínico determinado (manteniendo la privacidad de los datos de los pacientes).

Con estos datos, se ha calculado:

- el número de informes de laboratorio clínico sospechosos detectados por cada facultativo especialista,
- la concordancia en la detección de informes de laboratorio clínico sospechosos entre los distintos facultativos especialistas.

Además, se ha estudiado:

- las magnitudes bioquímicas cuyo resultado de medida se ha detectado como sospechoso por cada uno de los facultativos especialistas,
- la aplicación de las 27 combinaciones de los límites de alerta, de cambio y de predicción estudiados, a los 100 informes de laboratorio clínico, y
- se ha realizado el recuento de informes de laboratorio clínico detectados como sospechosos por cada una de estas combinaciones.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS**4.1 Estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción****4.1.1 Límites de alerta**

En la Tabla 1 se detallan las magnitudes bioquímicas incluidas en el estudio, el número de datos (n), los estadísticos que caracterizan las distribuciones de los resultados de medida originales (\bar{x} : media; s : desviación típica; CV : coeficiente de variación) y los estadísticos que caracterizan las distribuciones de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales (\bar{x}' : media; s' : desviación típica; CV' : coeficiente de variación), utilizados para la estimación de los diferentes límites de alerta.

En las Figuras 1-30 se exponen los histogramas de distribución de frecuencias de los resultados de medida originales y transformados con logaritmos decimales.

4 RESULTADOS

Tabla 1. Magnitudes bioquímicas estudiadas, número de datos, media, desviación típica y coeficiente de variación de los resultados de medida originales y de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, utilizados para la estimación de los límites de alerta.

Magnitud bioquímica (n)	\bar{x}	s	CV (%)	\bar{x}'	s'	CV (%)
Pla—Creatinino; c.sust. ($\mu\text{mol/L}$) (n = 143 100)	100	98	98	1,95	0,22	11,3
Pla—Urea; c.sust. (mmol/L) (n = 100 956)	9,2	6,6	71,7	0,89	0,25	28,1
Pla—Albúmina; c.masa (g/L) (n = 122 159)	38	7	18,4	1,57	0,1	6,4
Pla—Proteína; c.masa (g/L) (n = 39 716)	69	10	14,5	1,84	0,07	3,8
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat ($\mu\text{kat/L}$) (n = 137 402)	0,66	1,76	266,7	0,18	0,14	77,8
Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat ($\mu\text{kat/L}$) (n = 74 990)	0,79	3,81	482,3	0,2	0,15	75
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat ($\mu\text{kat/L}$) (n = 86 438)	1,88	2,14	113,8	0,42	0,16	38,1
Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat ($\mu\text{kat/L}$) (n = 116 104)	1,55	3,4	219,4	0,29	0,25	86,2
Pla—Glucosa; c.sust (mmol/L) (n = 140 222)	6,2	2,32	37,4	0,77	0,12	15,6
Pla—Ión potasio; c.sust (mmol/L) (n = 135 243)	4,47	0,54	12,1	0,65	0,05	7,7
Pla—Ión sodio; c.sust (mmol/L) (n = 135 268)	141	3,7	2,6	2,15	0,01	0,5
Pla—Tirotropina; c.sust.arb. (10^{-3} int.u./L) (n = 21 561)	3,8	11,5	302,6	0,5	0,3	60
Pla—Tiroxina (libre); c.sust. (pmol/L) (n = 18 157)	15,5	5,1	32,9	1,2	0,12	10
Pla—Ferritina; c.masa ($\mu\text{g/L}$) (n = 27 347)	307	1533	499,3	2,07	0,56	27,1
Pla—Hierro (II+III); c.sust. ($\mu\text{mol/L}$) (n = 26 209)	14	7,9	56,4	1,07	0,27	25,2

Figuras 1 y 2. Histogramas de distribución de frecuencias de los 143 100 resultados de medida de la concentración de sustancia de creatinino en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

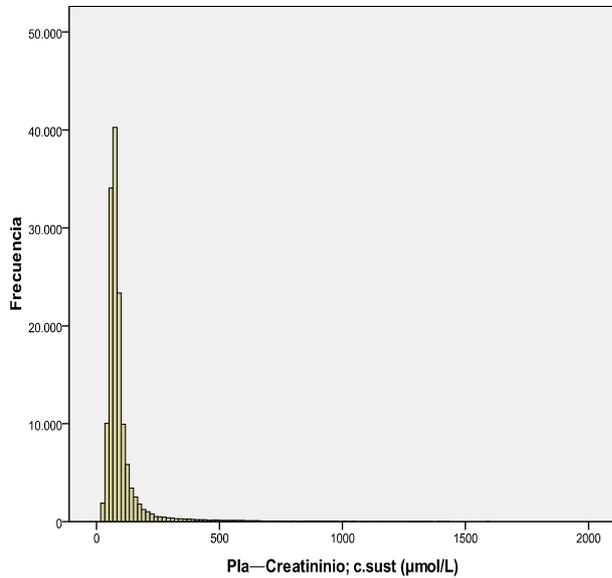


Figura 1

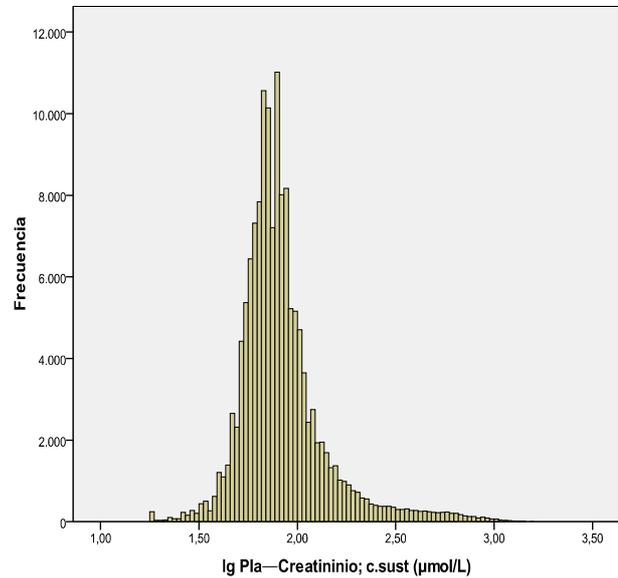


Figura 2

Figuras 3 y 4. Histogramas de distribución de frecuencias de los 100 956 resultados de medida de la concentración de sustancia de urea en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

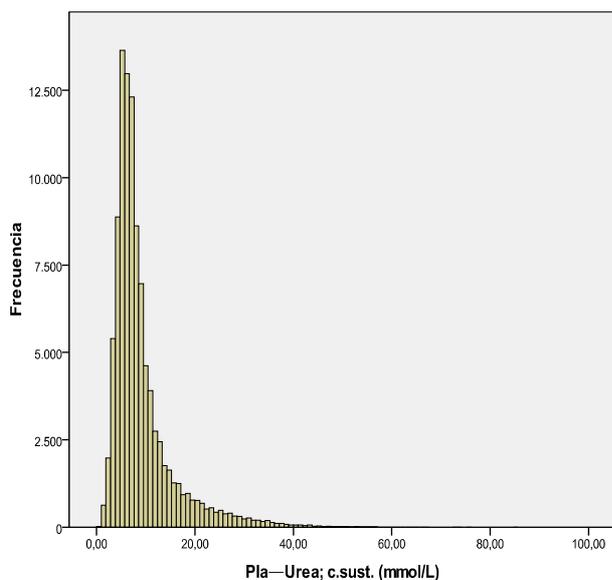


Figura 3

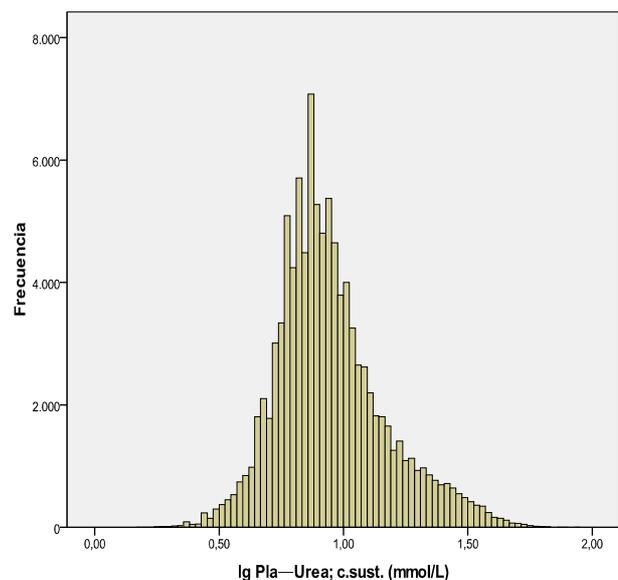


Figura 4

4 RESULTADOS

Figuras 5 y 6. Histogramas de distribución de frecuencias de los 122 159 resultados de medida de la concentración de masa de albúmina en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

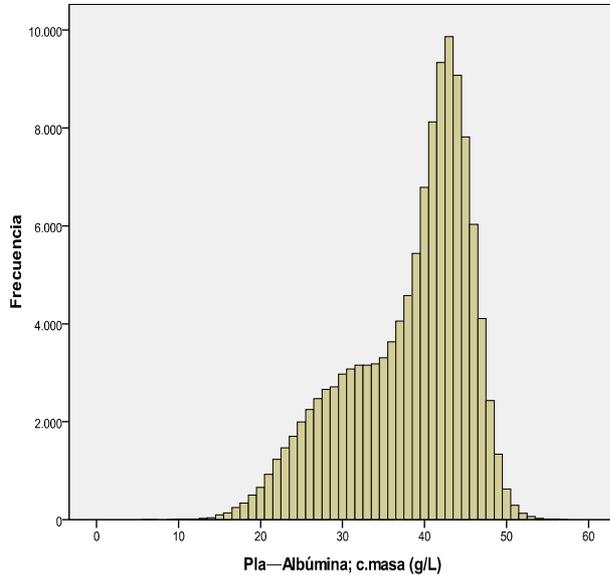


Figura 5

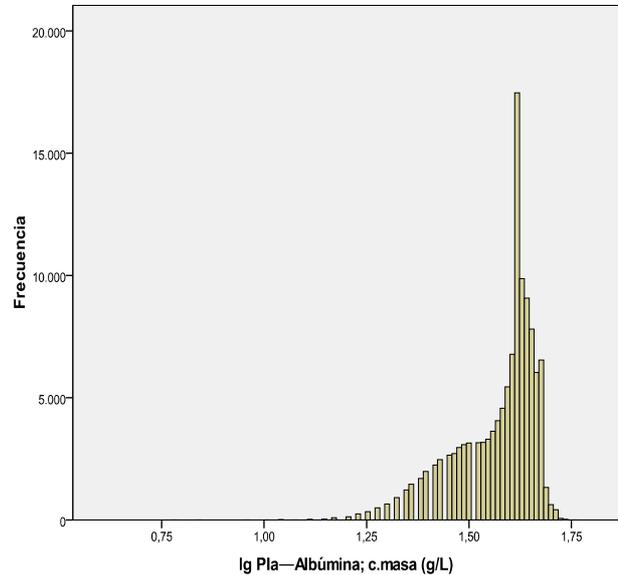


Figura 6

Figuras 7 y 8. Histogramas de distribución de frecuencias de los 39 716 resultados de medida de la concentración de masa de proteína en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

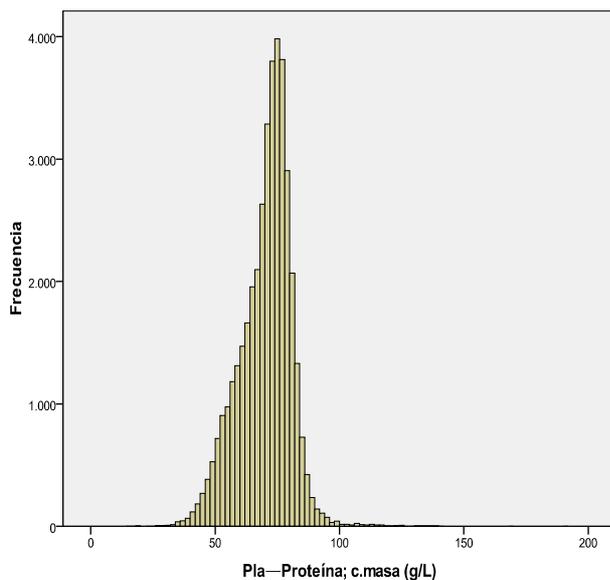


Figura 7

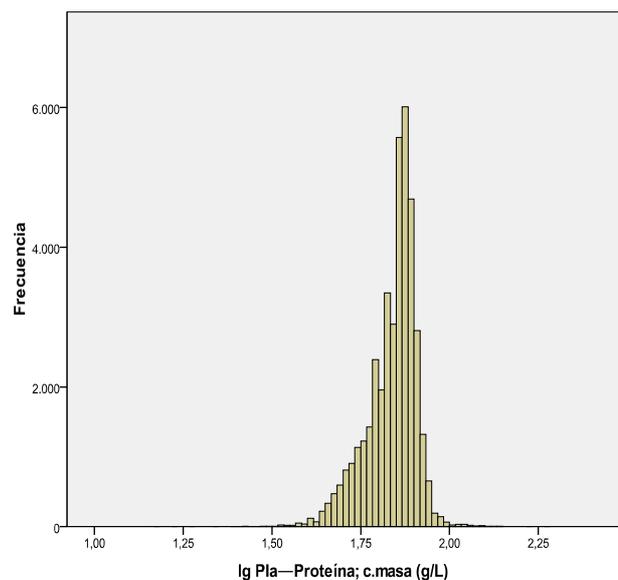


Figura 8

Figuras 9 y 10. Histogramas de distribución de frecuencias de los 137 402 resultados de medida de la concentración catalítica de alanina-aminotransferasa en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

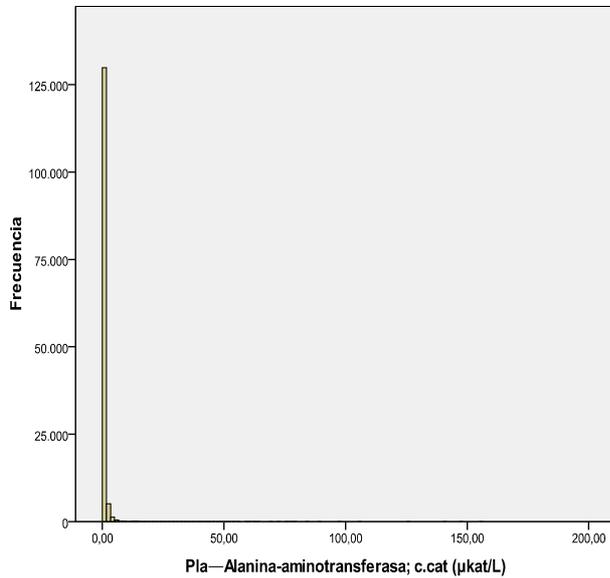


Figura 9

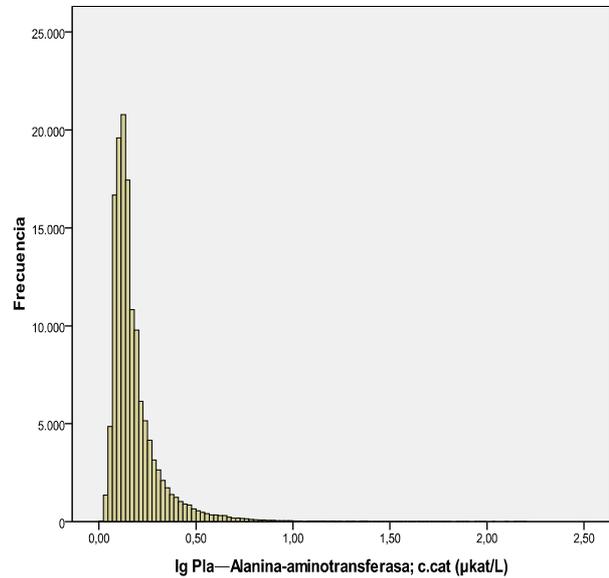


Figura 10

Figuras 11 y 12. Histogramas de distribución de frecuencias de los 74 990 resultados de medida de la concentración catalítica de aspartato-aminotransferasa en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

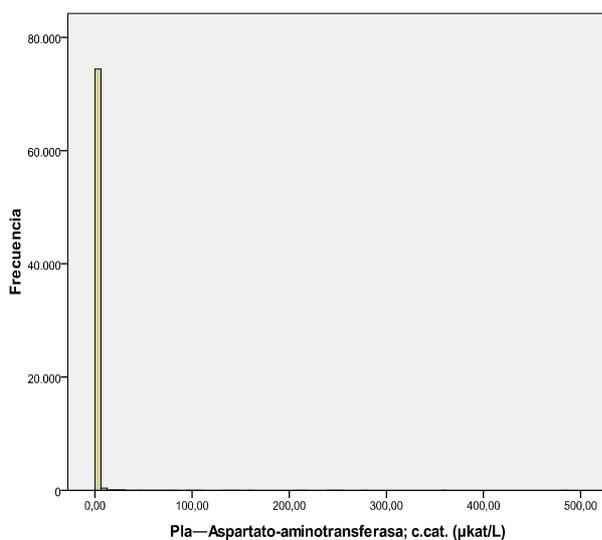


Figura 11

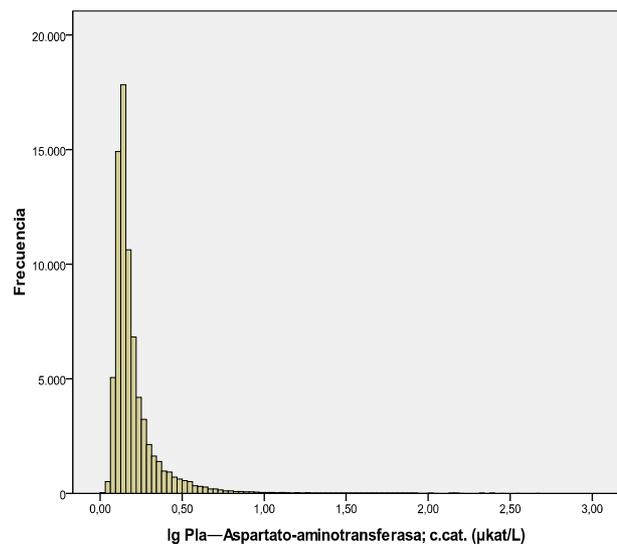


Figura 12

4 RESULTADOS

Figuras 13 y 14. Histogramas de distribución de frecuencias de los 86 438 resultados de medida de la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

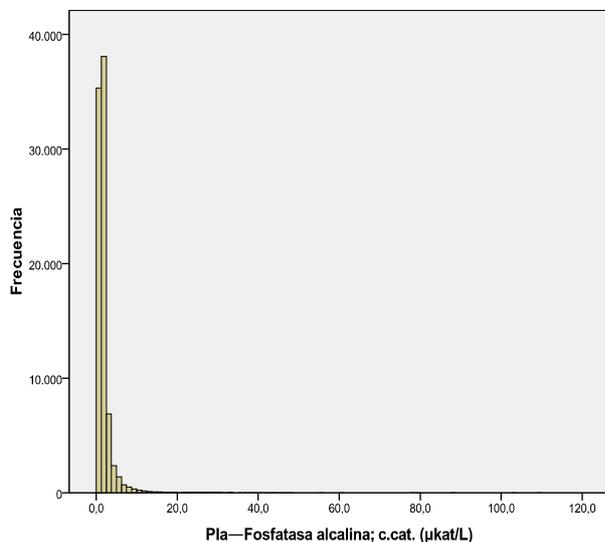


Figura 13

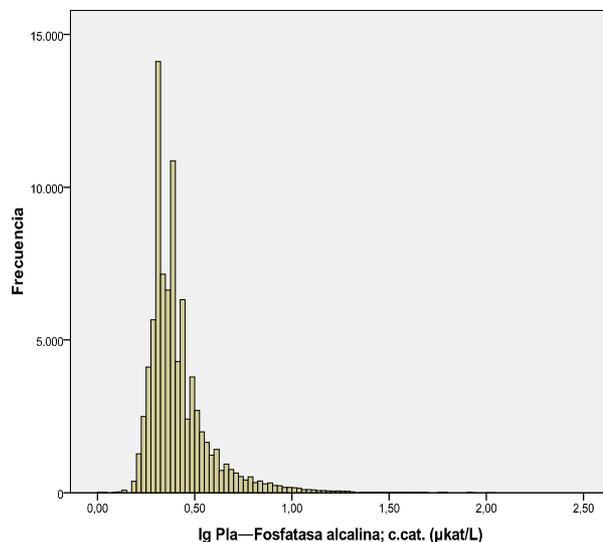


Figura 14

Figuras 15 y 16. Histogramas de distribución de frecuencias de los 116 104 resultados de medida de la concentración catalítica de γ -glutamyltransferasa en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

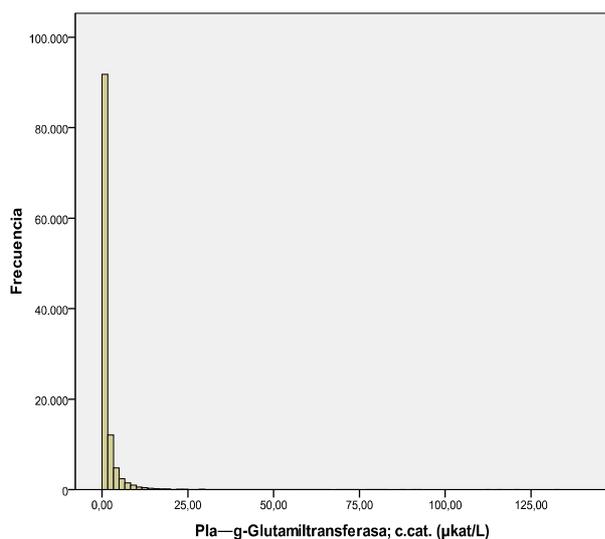


Figura 15

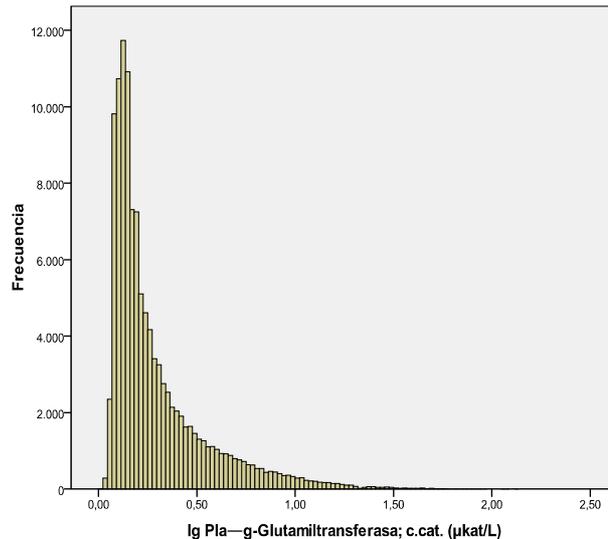


Figura 16

Figuras 17 y 18. Histogramas de distribución de frecuencias de los 140 222 resultados de medida de la concentración de sustancia de glucosa en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

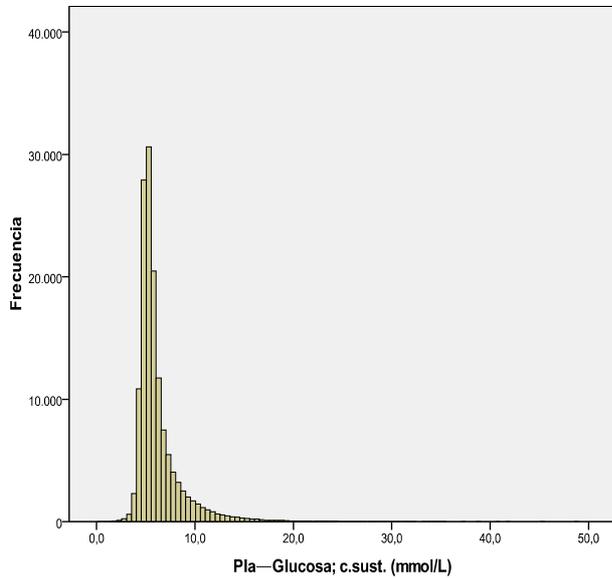


Figura 17

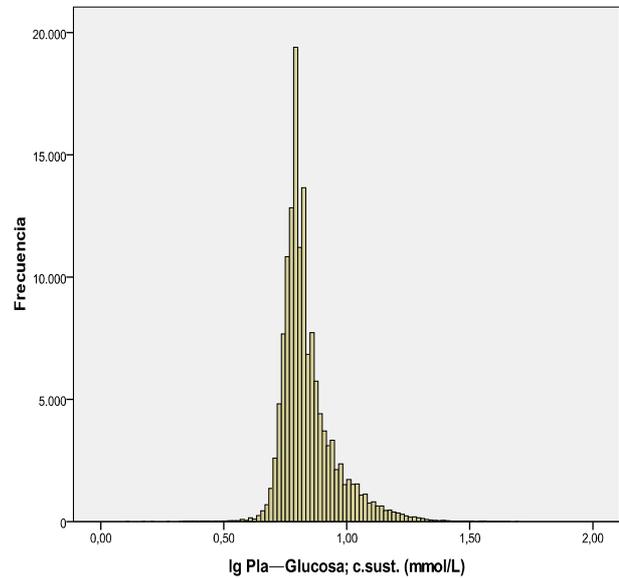


Figura 18

Figuras 19 y 20. Histogramas de distribución de frecuencias de los 135 243 resultados de medida de la concentración de sustancia de ion potasio en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

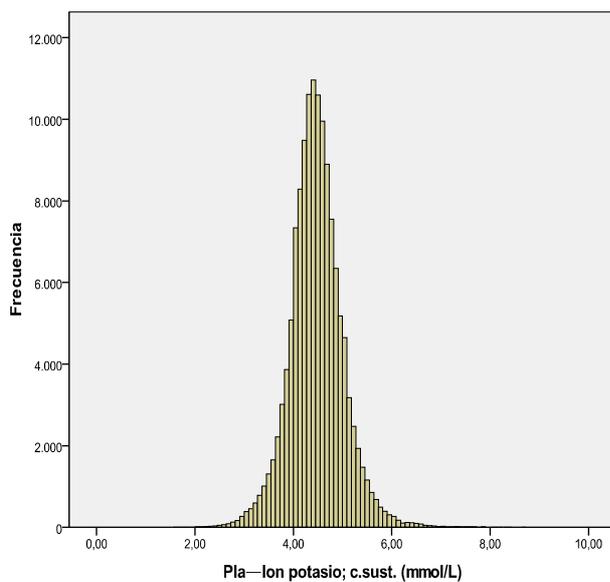


Figura 19

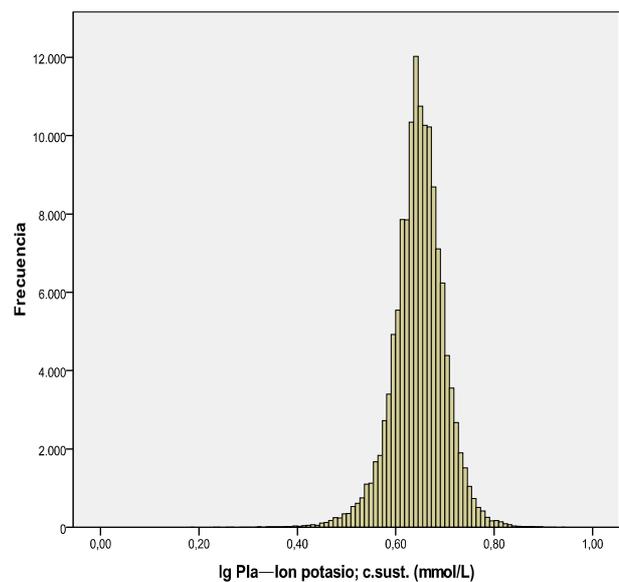


Figura 20

4 RESULTADOS

Figuras 21 y 22. Histogramas de distribución de frecuencias de los 135 268 resultados de medida de la concentración sustancia de ion sodio en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

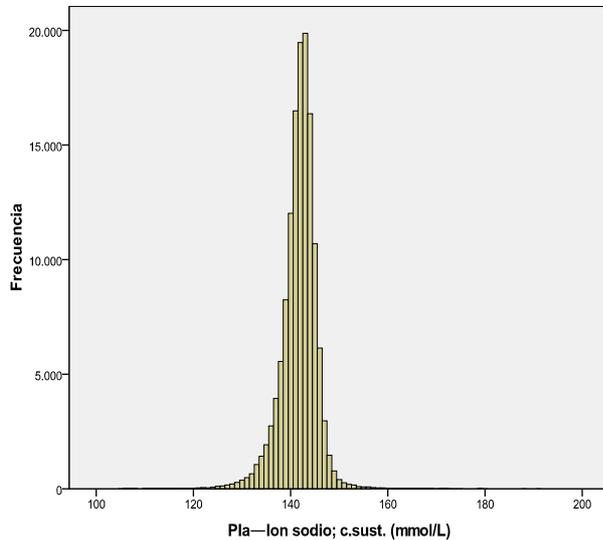


Figura 21

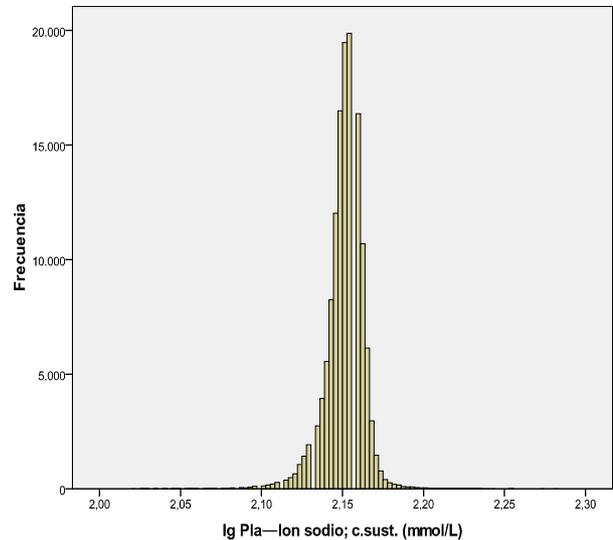


Figura 22

Figuras 23 y 24. Histogramas de distribución de frecuencias de los 21 561 resultados de medida de la concentración de sustancia arbitraria de tirotrópina en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

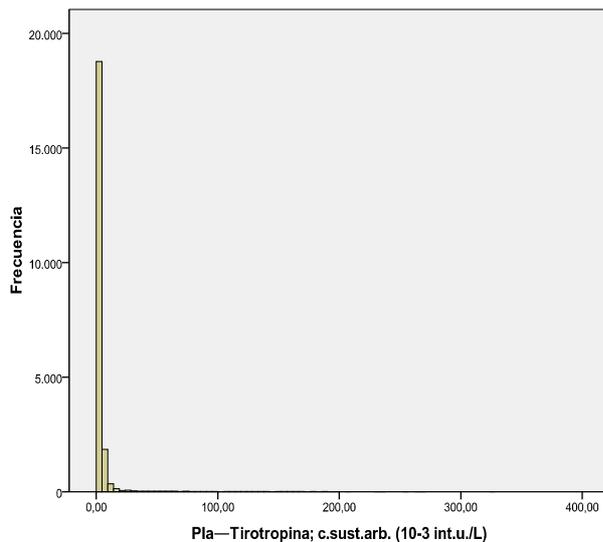


Figura 23

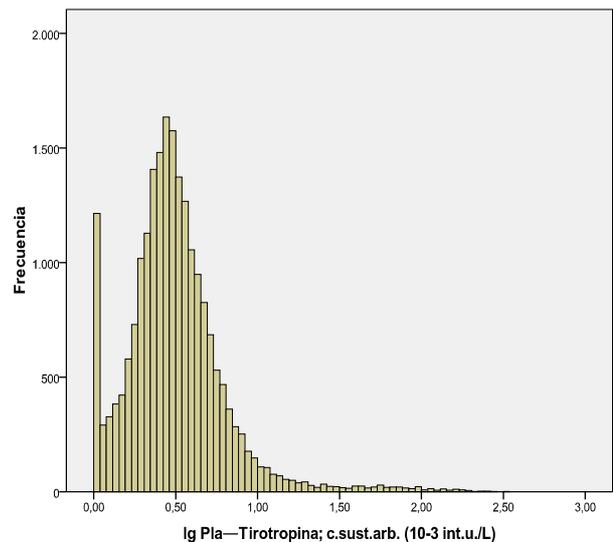


Figura 24

Figuras 25 y 26. Histogramas de distribución de frecuencias de los 18 157 resultados de medida de la concentración de sustancia de tiroxina (libre) en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

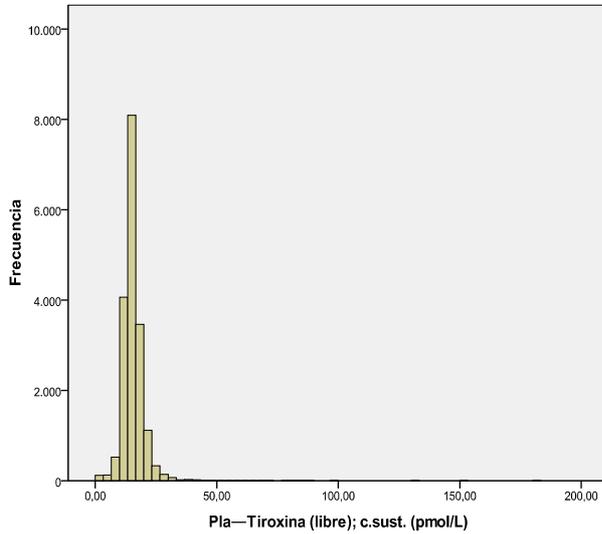


Figura 25

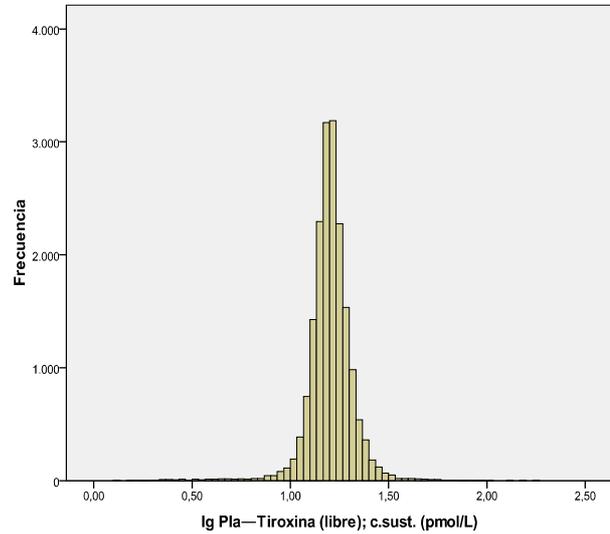


Figura 26

Figuras 27 y 28. Histogramas de distribución de frecuencias de los 27 347 resultados de medida de la concentración de masa de ferritina en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

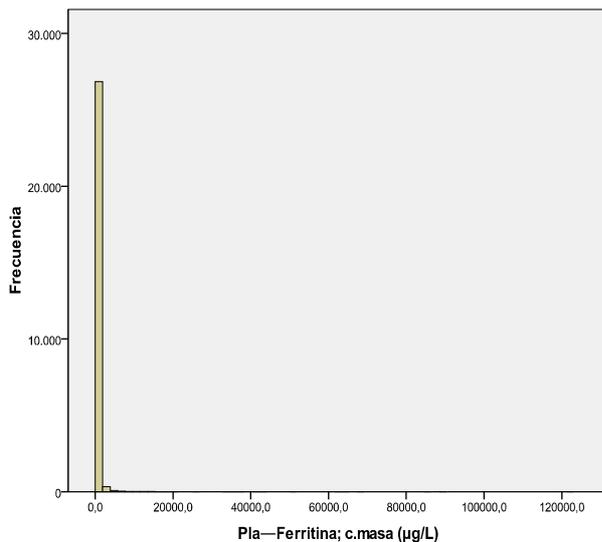


Figura 27

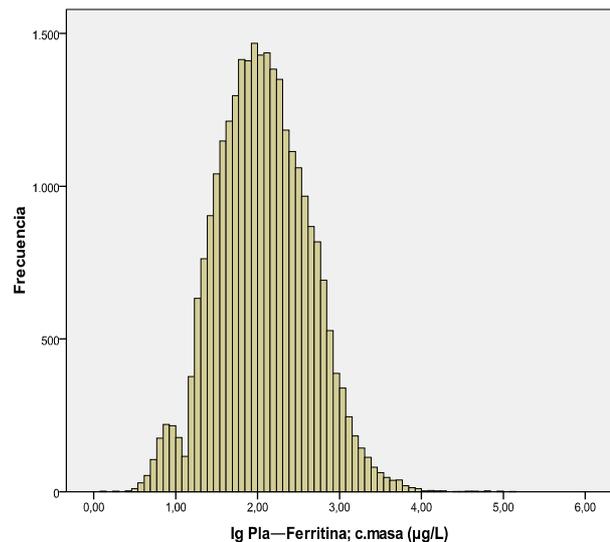


Figura 28

4 RESULTADOS

Figuras 29 y 30. Histogramas de distribución de frecuencias de los 26 209 resultados de medida de la concentración de sustancia de hierro en el plasma, utilizados para la estimación de los límites de alerta, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

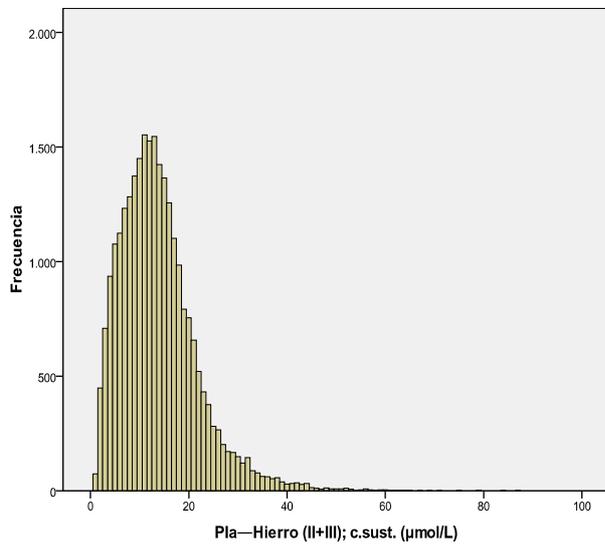


Figura 29

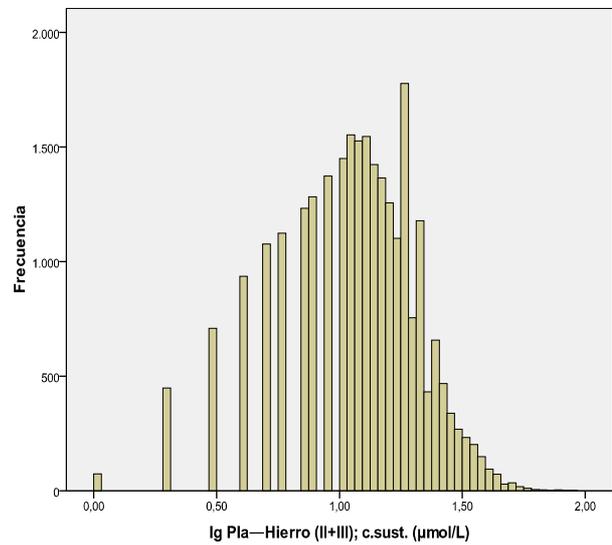


Figura 30

En la Tabla 2 se muestran los límites de alerta de las magnitudes bioquímicas estudiadas para las que, por razones clinicopatológicas, tiene interés estudiar los límites inferior y superior de alerta. Se detallan los límites de alerta $LA1$, $LA2$ y $LA3$ correspondientes a los percentiles 5,00 ($LA1 p_{5,00}$) y 95,00 ($LA1 p_{95,00}$), percentiles 0,50 ($LA2 p_{0,50}$) y 99,50 ($LA2 p_{99,50}$), percentiles 0,05 ($LA3 p_{0,05}$) y 99,95 ($LA3 p_{99,95}$), que excluyen el 10 %, el 1% y el 0,1%, respectivamente, de los resultados de medida originales. Además, se detallan los límites de alerta $LA1'$, $LA2'$ y $LA3'$ correspondientes a los percentiles 5,00 ($LA1' p_{5,00}$) y 95,00 ($LA1' p_{95,00}$), percentiles 0,50 ($LA2' p_{0,50}$) y 99,50 ($LA2' p_{99,50}$), percentiles 0,05 ($LA3' p_{0,05}$) y 99,95 ($LA3' p_{99,95}$), que excluyen el 10 %, el 1% y el 0,1%, respectivamente, de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

En la Tabla 3 se muestran los límites de alerta de las magnitudes bioquímicas estudiadas para las que, por razones clinicopatológicas, tiene interés estudiar solamente el límite superior de alerta, ya que no se describen procesos patológicos relacionados con bajas concentraciones de estas magnitudes bioquímicas en el plasma. Se detallan los límites de alerta $LA1$, $LA2$ y $LA3$, correspondientes a los percentiles 90,00, 99,00 y 99,90, que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1%, respectivamente, de los resultados de medida originales. Además, se detallan los límites de alerta $LA1'$, $LA2'$ y $LA3'$, correspondientes a los percentiles 90,00, 99,00 y 99,90, que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1%, respectivamente, de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

Tabla 2. Límites de alerta que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1% de los resultados de medida originales (*LA1*, *LA2* y *LA3*) y transformados con logaritmos decimales (*LA1'*, *LA2'* y *LA3'*) de las magnitudes bioquímicas para las que se ha definido un límite de alerta superior y un límite de alerta inferior.

Magnitud bioquímica	<i>LA1</i>		<i>LA2</i>		<i>LA3</i>		<i>LA1'</i>		<i>LA2'</i>		<i>LA3'</i>	
	<i>LA1</i>	<i>LA1</i>	<i>LA2</i>	<i>LA2</i>	<i>LA3</i>	<i>LA3</i>	<i>LA1'</i>	<i>LA1'</i>	<i>LA2'</i>	<i>LA2'</i>	<i>LA3'</i>	<i>LA3'</i>
	<i>p</i> _{5,00}	<i>p</i> _{95,00}	<i>p</i> _{0,50}	<i>p</i> _{99,50}	<i>p</i> _{0,05}	<i>p</i> _{99,95}	<i>p</i> _{5,00}	<i>p</i> _{95,00}	<i>p</i> _{0,50}	<i>p</i> _{99,50}	<i>p</i> _{0,05}	<i>p</i> _{99,95}
Pla—Creatinino;c.sust. (μmol/L)	46	228	27	753	≤ 18	1 135	1,67	2,36	1,45	2,88	≤ 1,28	3,05
Pla—Urea;c.sust. (mmol/L)	3,4	23,2	1,8	40,6	1,1	55,4	0,53	1,36	0,25	1,61	0,04	1,74
Pla—Albúmina;c.masa (g/L)	24	47	18	50	13	53	1,38	1,67	1,25	1,70	1,11	1,72
Pla—Proteína;c.masa (g/L)	50	83	40	98	30	125	1,69	1,92	1,60	1,99	1,48	2,09
Pla—Glucosa; c.sust. (mmol/L)	4,3	10,7	3,3	18,1	2,0	25,3	0,63	1,03	0,52	1,26	0,30	1,40
Pla—Ión potasio; c.sust. (mmol/L)	3,62	5,35	2,94	6,25	2,37	7,24	0,56	0,73	0,47	0,79	0,37	0,86
Pla—Ión sodio; c.sust. (mmol/L)	135	146	127	152	118	161	2,13	2,16	2,10	2,18	2,07	2,21
Pla—Tirotopina; c.sust.arb. (10 ⁻³ int.u./L)	0,25	8,72	0,02	86,89	≤ 0,01	188,25	0,097	0,990	0,008	2,220	≤ 0,004	2,280
Pla—Tiroxina (libre); c.sust (pmol/L)	10,3	22,3	2,7	40,0	0,6	82,8	1,05	1,37	0,57	1,61	0,20	1,92
Pla—Ferritina; c.masa (μg/L)	16,3	993,3	5,3	4 247,8	3,3	21 894,1	1,21	2,99	0,72	3,63	0,51	4,34
Pla—Hierro (II+III); c.sust. (μmol/L)	4	28	2	44	≤ 1	63	0,60	1,45	0,30	1,64	0,00	1,80

Tabla 3. Límites de alerta que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1% de los resultados de medida originales (*LA1*, *LA2* y *LA3*) y transformados con logaritmos decimales (*LA1'*, *LA2'* y *LA3'*) de las magnitudes bioquímicas para las que se ha definido un límite superior de alerta.

Magnitud bioquímica	<i>LA1</i>	<i>LA2</i>	<i>LA3</i>	<i>LA1'</i>	<i>LA2'</i>	<i>LA3'</i>
	<i>p</i> _{90,00}	<i>p</i> _{99,00}	<i>p</i> _{99,90}	<i>p</i> _{90,00}	<i>p</i> _{99,00}	<i>p</i> _{99,90}
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat (μkat/L)	1,14	4,59	20,48	0,33	0,75	1,33
Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat (μkat/L)	1,27	5,29	29,72	0,36	0,79	1,49
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat (μkat/L)	3,1	10,3	25,2	0,49	1,01	1,40
Pla—γ-Glutamiltransferasa; c.cat (μkat/L)	3,50	15,05	42,89	0,65	1,20	1,64

4 RESULTADOS

4.1.2 Límites de cambio

En la Tabla 4 se detallan el número de datos (n) utilizados para el cálculo de las diferencias relativas (D) para cada una de las magnitudes bioquímicas estudiadas, calculadas tal y como se describe en el apartado 3.4.2, y los estadísticos que caracterizan a la distribución de las diferencias relativas calculadas con los resultados de medida originales (\bar{x} : media; s : desviación típica; CV : coeficiente de variación), y las diferencias relativas calculadas con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales (\bar{x}' : media; s' : desviación típica; CV' : coeficiente de variación), utilizadas para la estimación de los límites de cambio.

En las Figuras 31-60 se exponen los histogramas de distribución de frecuencias de las diferencias relativas calculadas con los resultados de medida originales y transformados con logaritmos decimales.

Tabla 4. Diferencias relativas (*D*) calculadas con los resultados de medida originales y transformados con logaritmos decimales para cada una de las magnitudes bioquímicas estudiadas, número de datos, media, desviación típica y coeficiente de variación.

Magnitud bioquímica (<i>n</i>)	\bar{x}	<i>s</i>	CV (%)	\bar{x}'	<i>s'</i>	CV' (%)
<i>D</i> Pla—Creatinino;c.sust. (%) (<i>n</i> = 85 859)	15	25	167	0,98	0,44	45
<i>D</i> Pla—Urea;c.sust. (%) (<i>n</i> = 64 360)	32	45	139	1,27	0,49	39
<i>D</i> Pla—Albúmina;c.masa (%) (<i>n</i> = 77 662)	9	12	136	0,78	0,44	56
<i>D</i> Pla—Proteína;c.masa (%) (<i>n</i> = 20 353)	8	12	139	0,78	0,41	53
<i>D</i> Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat (%) (<i>n</i> = 82 185)	63	305	481	1,41	0,56	40
<i>D</i> Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat (%) (<i>n</i> = 43 893)	67	536	804	1,4	0,57	41
<i>D</i> Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat (%) (<i>n</i> = 53 913)	23	51	219	1,04	0,59	57
<i>D</i> Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat (%) (<i>n</i> = 71 594)	52	170	327	1,31	0,57	44
<i>D</i> Pla—Glucosa; c.masa (%) (<i>n</i> = 84 604)	21	42	196	1,05	0,5	48
<i>D</i> Pla—Ion potasio; c.sust. (%) (<i>n</i> = 81 161)	10	10	106	0,88	0,38	43
<i>D</i> Pla—Ion sodio; c.sust. (%) (<i>n</i> = 81 194)	2	2	106	0,37	0,24	65
<i>D</i> Pla—Tirotopina; c.sust. arb. (%) (<i>n</i> = 5 467)	6 325	71 813	1 135	1,73	0,94	54
<i>D</i> Pla—Tiroxina (libre); c.sust. (%) (<i>n</i> = 4 544)	56	514	915	1,11	0,55	50
<i>D</i> Pla—Ferritina; c.masa (%) (<i>n</i> = 10 277)	124	2 007	1 617	1,55	0,6	39
<i>D</i> Pla—Hierro (II+III); c.sust. (%) (<i>n</i> = 9 893)	68	125	183	1,46	0,65	45

4 RESULTADOS

Figuras 31 y 32. Histogramas de distribución de frecuencias de las 85 859 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales, de la concentración de sustancia de creatinino en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

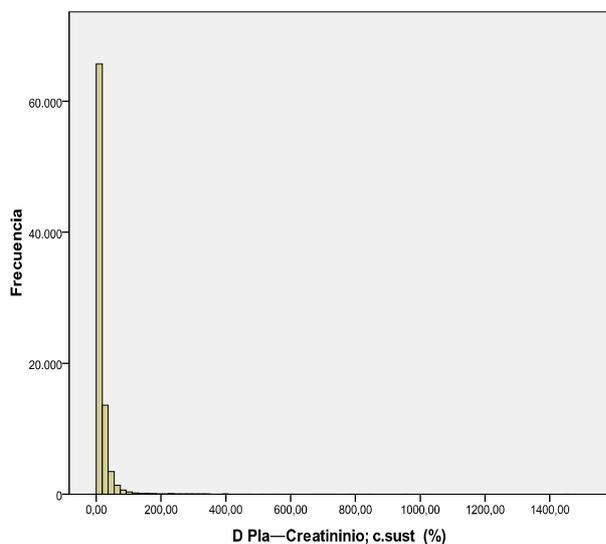


Figura 31

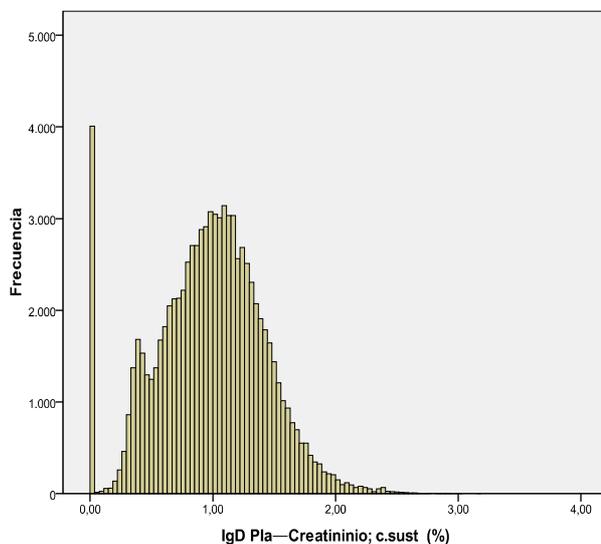


Figura 32

Figuras 33 y 34. Histogramas de distribución de frecuencias de las 64 360 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración de sustancia de urea en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

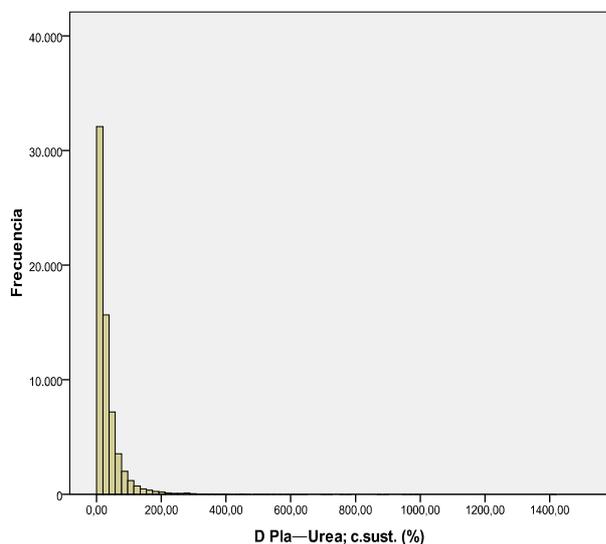


Figura 33

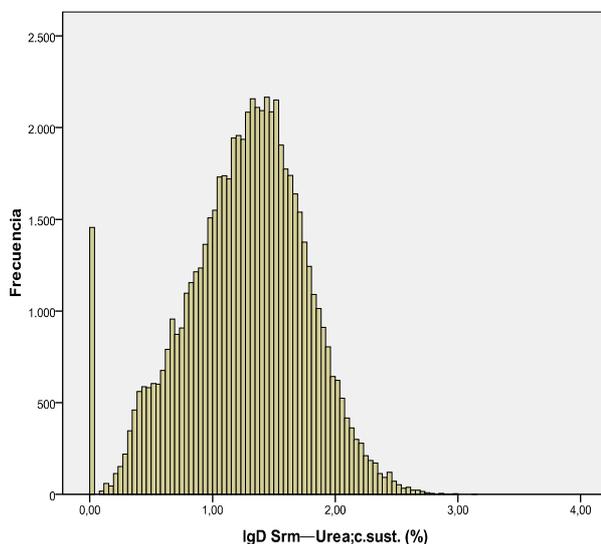


Figura 34

Figuras 35 y 36. Histogramas de distribución de frecuencias de las 77 662 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración de masa de albúmina en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

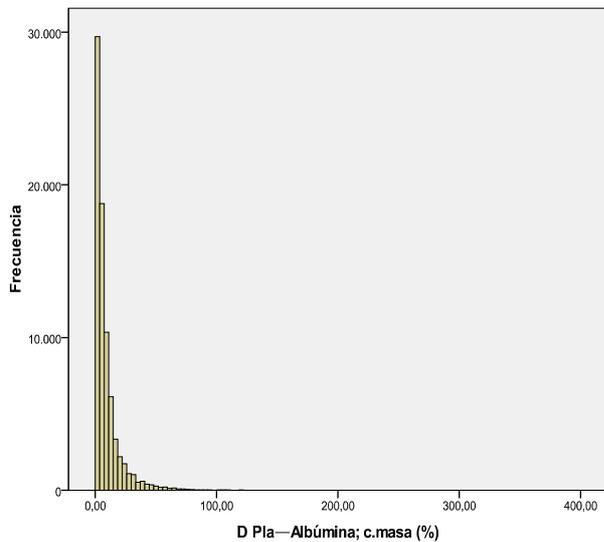


Figura 35

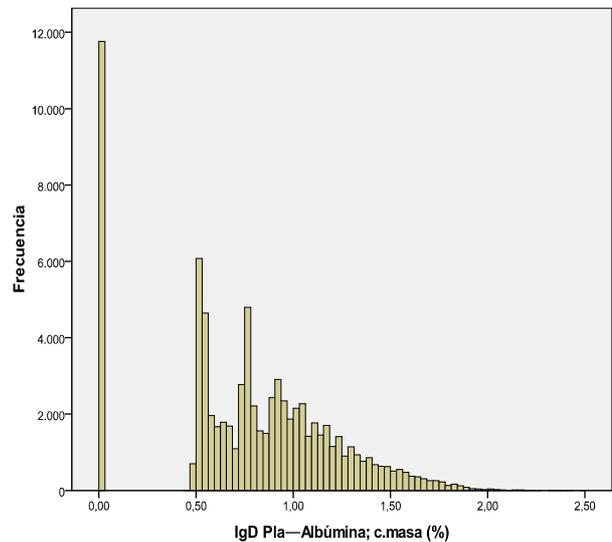


Figura 36

Figuras 37 y 38. Histogramas de distribución de frecuencias de las 20 353 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración de masa de proteína en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

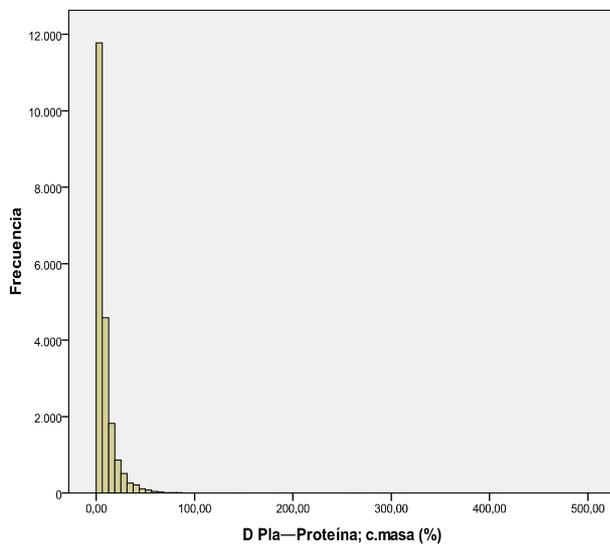


Figura 37

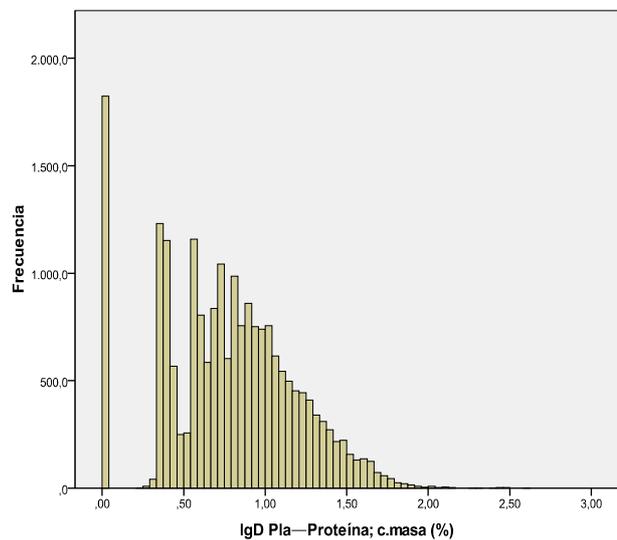


Figura 38

4 RESULTADOS

Figuras 39 y 40. Histogramas de distribución de frecuencias de las 82 185 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración catalítica de alanina-aminotransferasa en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

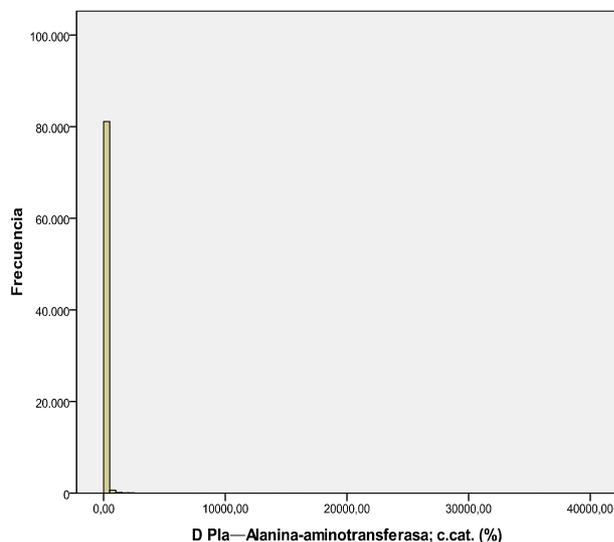


Figura 39

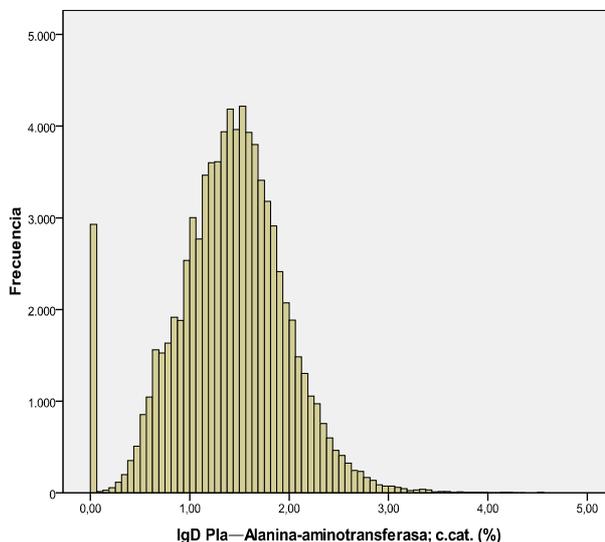


Figura 40

Figuras 41 y 42. Histogramas de distribución de frecuencias de las 43 893 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración catalítica de aspartato-aminotransferasa en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

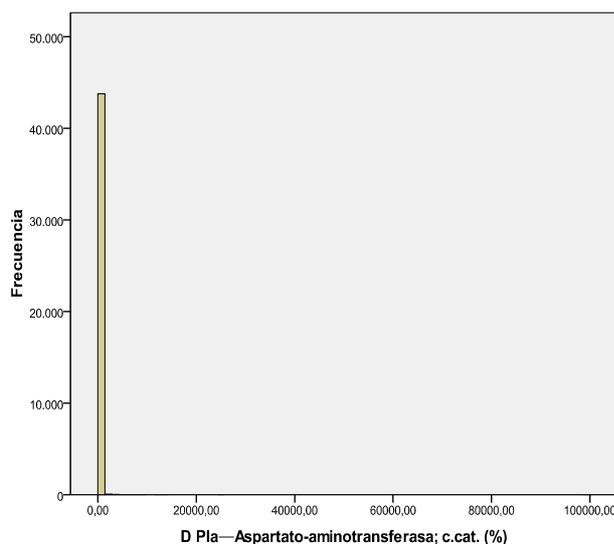


Figura 41

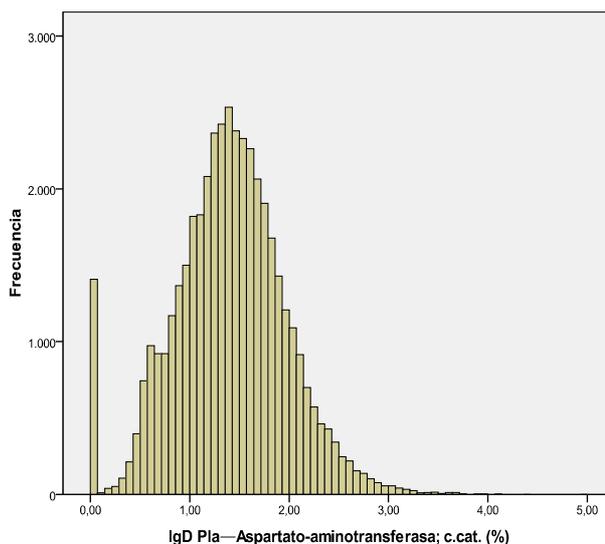


Figura 42

Figuras 43 y 44. Histogramas de distribución de frecuencias de las 53 913 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

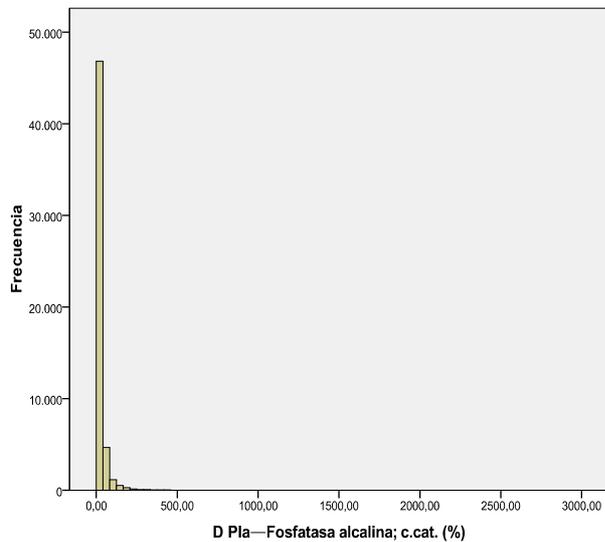


Figura 43

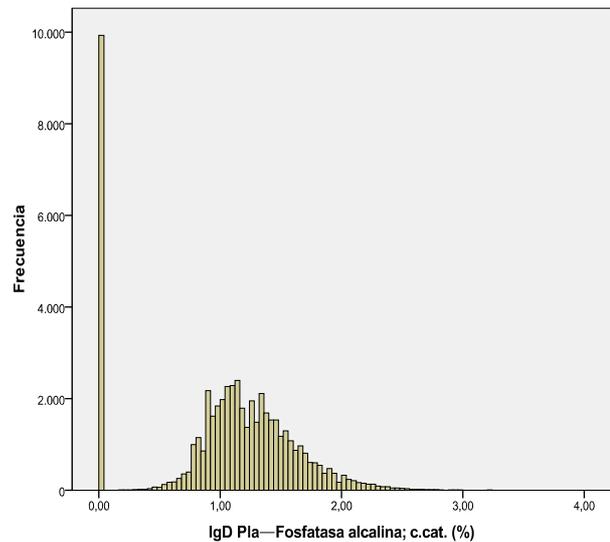


Figura 44

Figuras 45 y 46. Histogramas de distribución de frecuencias de las 71 594 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración catalítica de γ -glutamyltransferasa en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

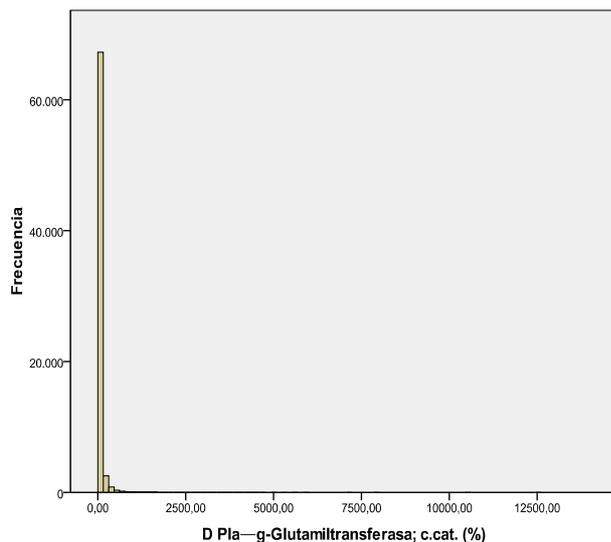


Figura 45

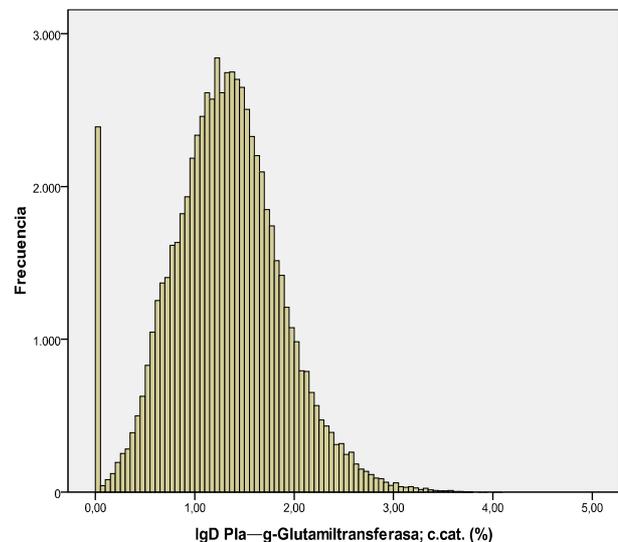


Figura 46

4 RESULTADOS

Figuras 47 y 48. Histogramas de distribución de frecuencias de las 84 604 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración de sustancia de glucosa en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

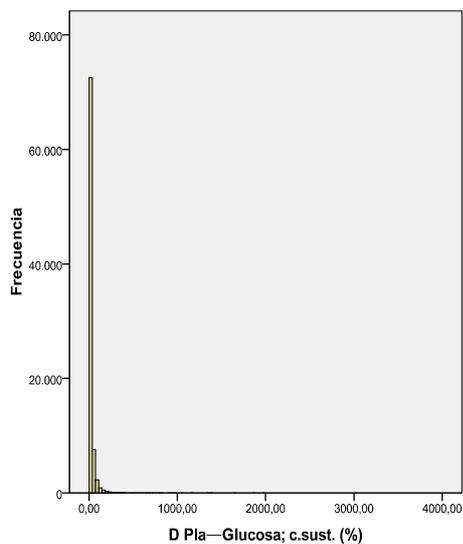


Figura 47

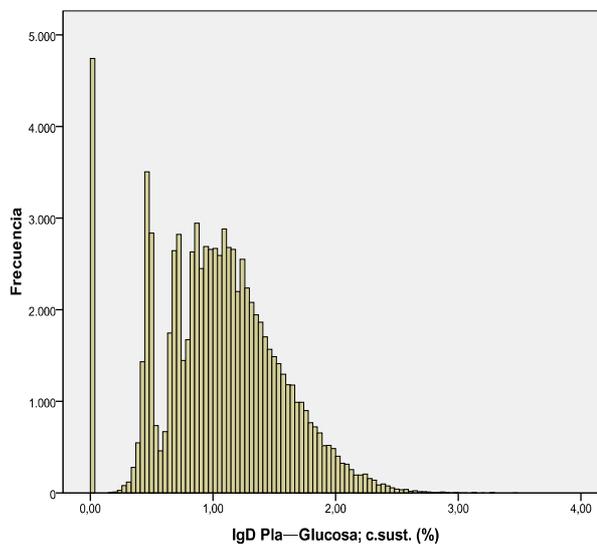


Figura 48

Figuras 49 y 50. Histogramas de distribución de frecuencias de las 81 161 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración de sustancia de ion potasio en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

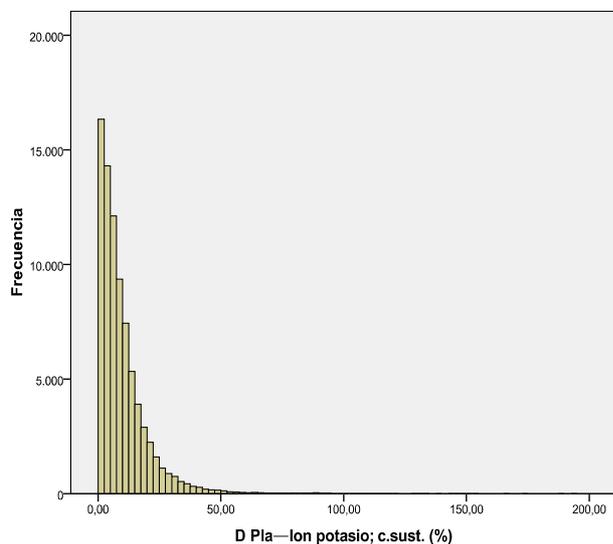


Figura 49

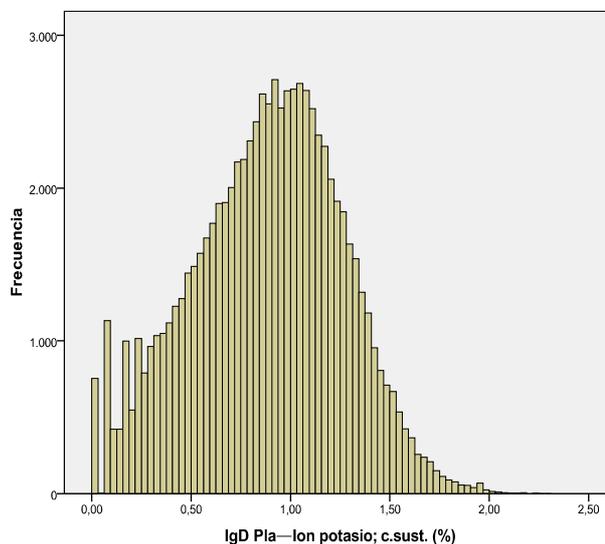


Figura 50

Figuras 51 y 52. Histogramas de distribución de frecuencias de las 81 194 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración de sustancia de ion sodio en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

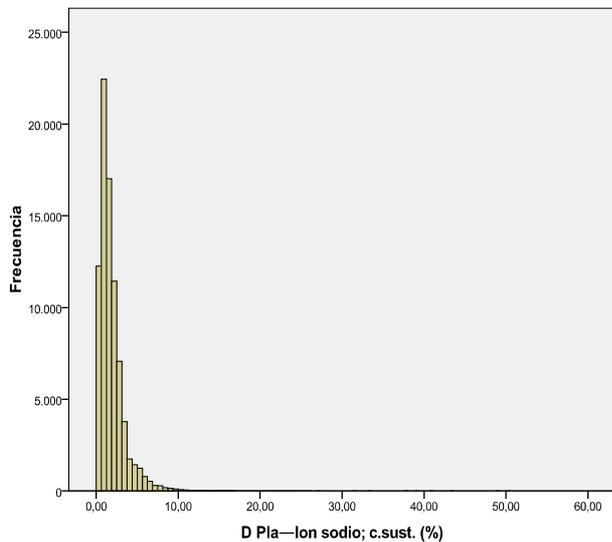


Figura 51

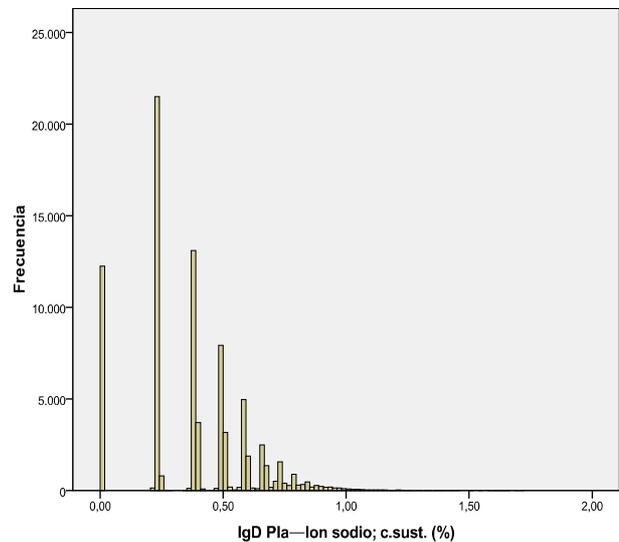


Figura 52

Figuras 53 y 54. Histogramas de distribución de frecuencias de las 5 467 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración de masa de tiotropina en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

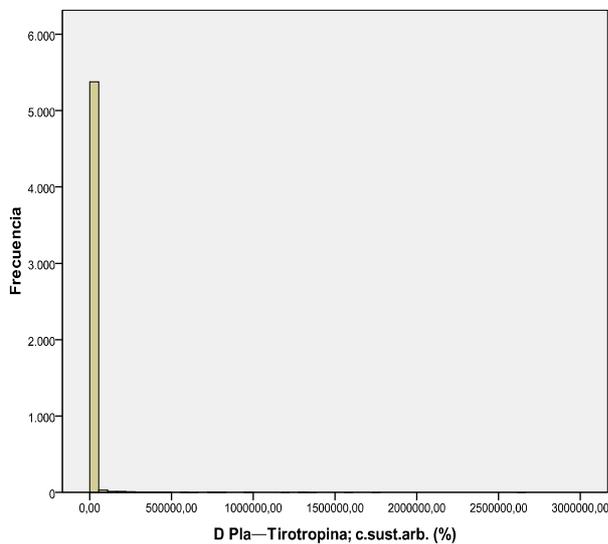


Figura 53

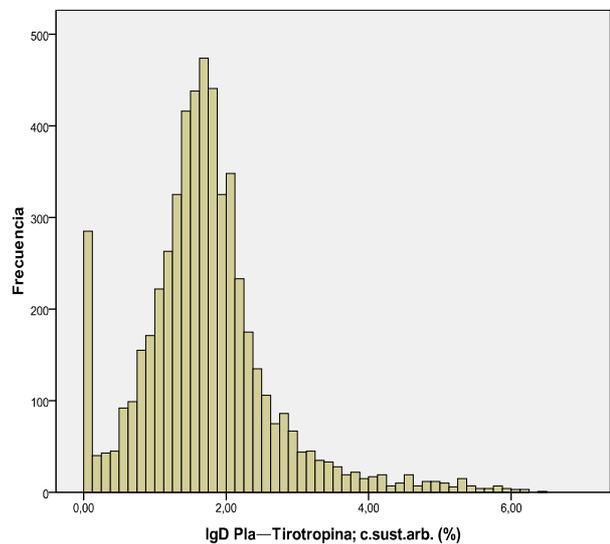


Figura 54

4 RESULTADOS

Figuras 55 y 56. Histogramas de distribución de frecuencias de las 4 544 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración de sustancia de tiroxina (libre) en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

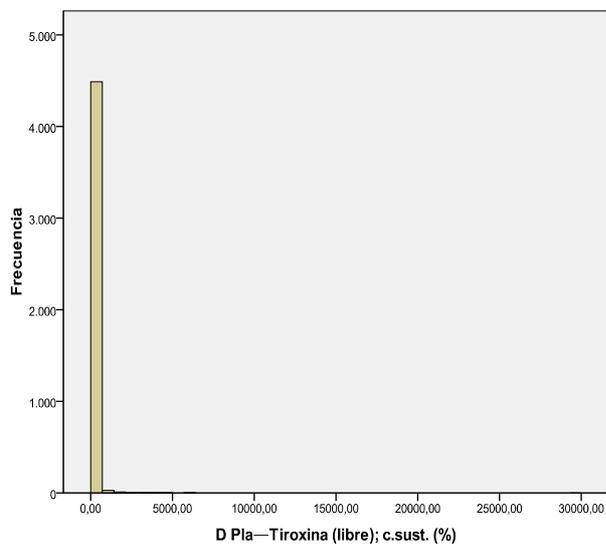


Figura 55

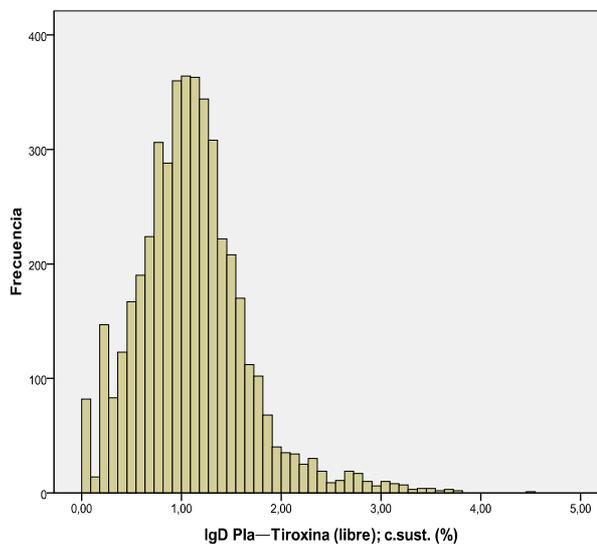


Figura 56

Figuras 57 y 58. Histogramas de distribución de frecuencias de las 10 277 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales la concentración de masa de ferritina en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

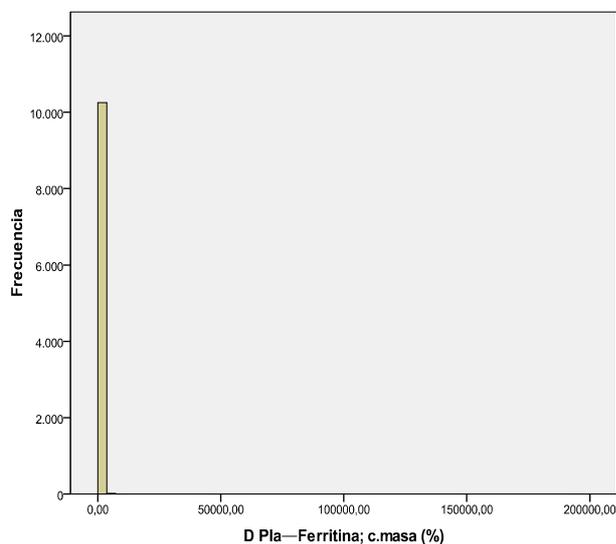


Figura 57

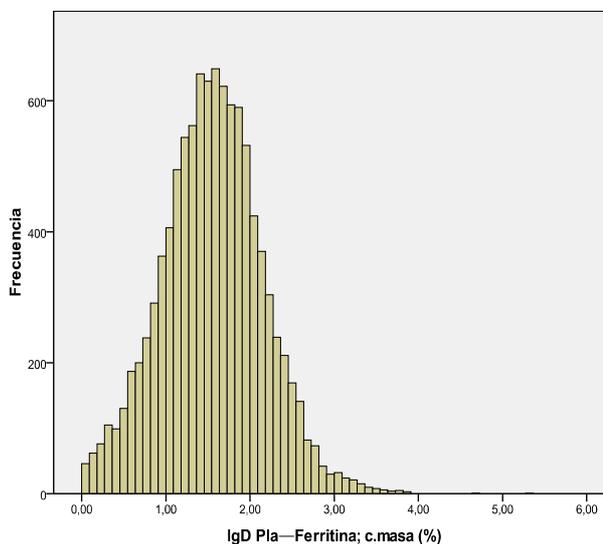


Figura 58

Figuras 59 y 60. Histogramas de distribución de frecuencias de las 9 893 diferencias relativas originales y transformadas con logaritmos decimales de la concentración de sustancia de hierro en el plasma, para la estimación de los límites de cambio.

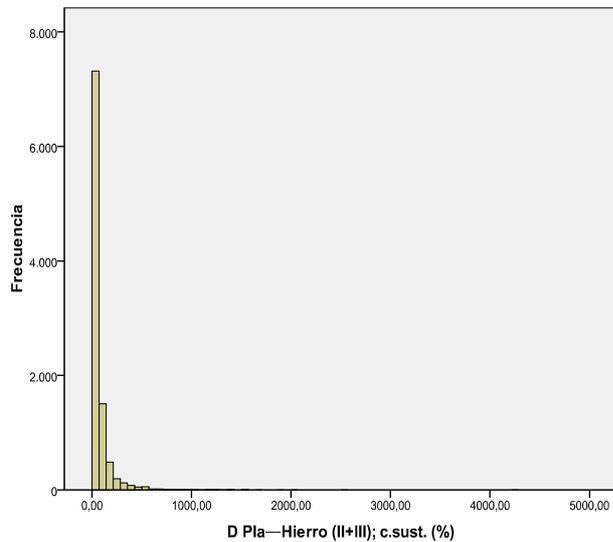


Figura 59

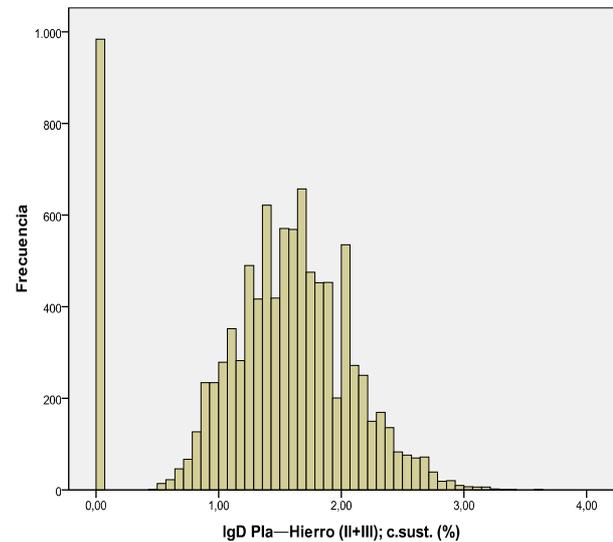


Figura 60

En la Tabla 5 se muestran los límites de cambio de las magnitudes bioquímicas estudiadas. Se detallan los límites de cambio $LC1$, $LC2$ y $LC3$, correspondientes a los percentiles 90,00, 99,00 y 99,90, que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1%, respectivamente, de las diferencias relativas calculadas con los resultados de medida originales. Además, se detallan los límites de cambio $LC1'$, $LC2'$ y $LC3'$, correspondientes a los percentiles 90,00, 99,00 y 99,90, que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1%, respectivamente, de las diferencias relativas calculadas con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

4 RESULTADOS

Tabla 5. Límites de cambio que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1% de de las diferencias relativas calculadas con los resultados de medida originales y transformados con logaritmos decimales, para cada una de las magnitudes bioquímicas estudiadas.

Magnitud bioquímica	LC1	LC2	LC3	LC1'	LC2'	LC3'
	$P_{90,00}$	$P_{99,00}$	$P_{99,90}$	$P_{90,00}$	$P_{99,00}$	$P_{99,90}$
D Pla—Creatinino;c.sust. (%)	32	107	291	1,52	2,03	2,47
D Pla—Urea;c.sust. (%)	73	216	452	1,87	2,34	2,66
D Pla—Albúmina;c.masa (%)	21	59	111	1,34	1,78	2,05
D Pla—Proteína;c.masa (%)	19	50	107	1,31	1,71	2,03
D Pla—Alanina- aminotransferasa; c.cat. (%)	120	568	2 672	0,94	3,28	10,69
D Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat. (%)	122	645	3 542	2,09	2,81	3,55
D Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat. (%)	50	191	578	1,71	2,28	2,76
D Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat. (%)	101	556	2 215	2,01	2,75	3,35
D Pla—Glucosa; c.sust. (%)	49	180	452	1,70	2,26	2,66
D Pla—Ion potasio; c.sust. (%)	23	49	91	1,35	1,70	1,96
D Pla—Ion sodio; c.sust. (%)	4	8	17	0,67	0,97	1,26
D Pla—Tirotopina; c.sust.arb. (%)	440	41 949	433	2,64	4,62	5,64
D Pla—Tiroxina (libre); c.sust. (%)	53	947	4 833	1,73	2,98	3,68
D Pla—Ferritina; c.masa (%)	203	1 175	5 423	2,31	3,07	3,73
D Pla—Hierro (II+III); c.sust. (%)	150	550	1 433	2,18	2,74	3,16

4.1.3 Límites de predicción

En la Tabla 6 se detallan las magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente (variable X y variable Y), el número de datos (n) utilizados para el cálculo de los límites de predicción y el coeficiente de correlación de Pearson junto a la significación estadística (P), calculados tanto con los resultados de medida originales (r) como con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales (r'), utilizados para la estimación de los límites de predicción.

En las Figuras 61-72 se muestran las gráficas de las correlaciones entre las magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente, tanto a partir de los resultados de medida originales como de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, para la estimación de los límites de predicción.

Tabla 6. Magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente, número de datos y coeficiente de correlación de Pearson, tanto con los resultados de medida originales como con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

Variable X	Variable Y	n	r (P)	r' (P)
Pla—Creatinino; c.sust.	Pla—Urea; c.sust.	100 966	0,67 (<0,05)	0,71 (<0,05)
Pla—Proteína; c.masa	Pla—Albúmina; c.masa	38 519	0,73 (<0,05)	0,76 (<0,05)
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat.	74 725	0,75 (<0,05)	0,81 (<0,05)
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.	Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.	81 140	0,60 (<0,05)	0,71 (<0,05)
Pla—Tirotropina; c.sust.arb.	Pla—Tiroxina (libre); c.sust.	17 698	-0,24 (<0,05)	-0,51 (<0,05)
Pla—Ferritina; c.masa	Pla—Hierro (II+III); c.sust.	18 728	0,13 (<0,05)	0,19 (<0,05)

Figuras 61 y 62. Gráficas de la correlación entre la concentración de sustancia de creatinino y la concentración de sustancia de urea en el plasma, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, para la estimación de los límites de predicción.

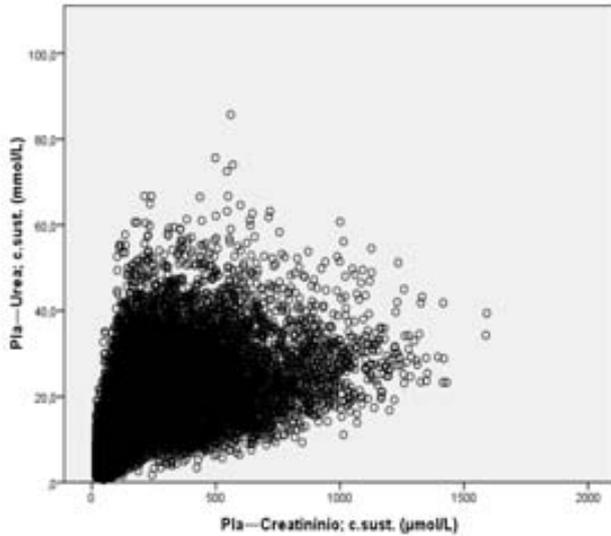


Figura 61

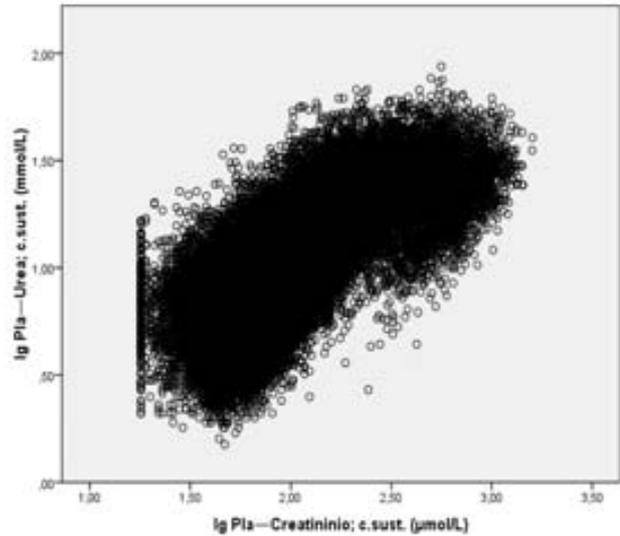


Figura 62

Figuras 63 y 64. Gráficas de la correlación entre la concentración de masa de proteína y la concentración de masa albúmina en el plasma, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, para la estimación de los límites de predicción.

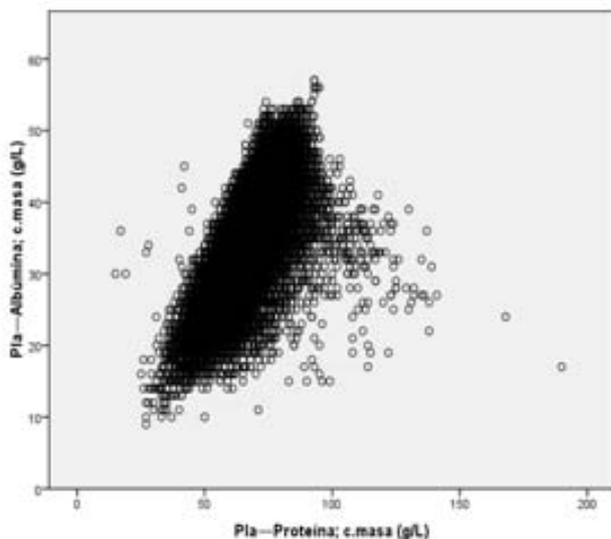


Figura 63

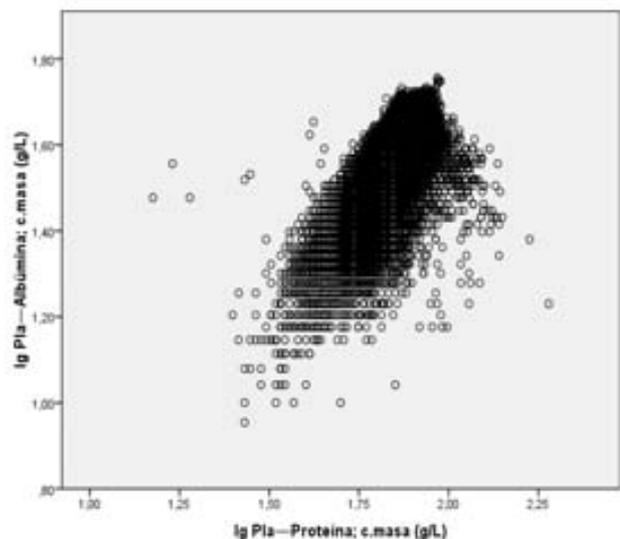


Figura 64

4 RESULTADOS

Figuras 65 y 66. Gráficas de la correlación entre la concentración catalítica de alanina-aminotransferasa y la concentración catalítica de aspartato-aminotransferasa en el plasma, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, para la estimación de los límites de predicción.

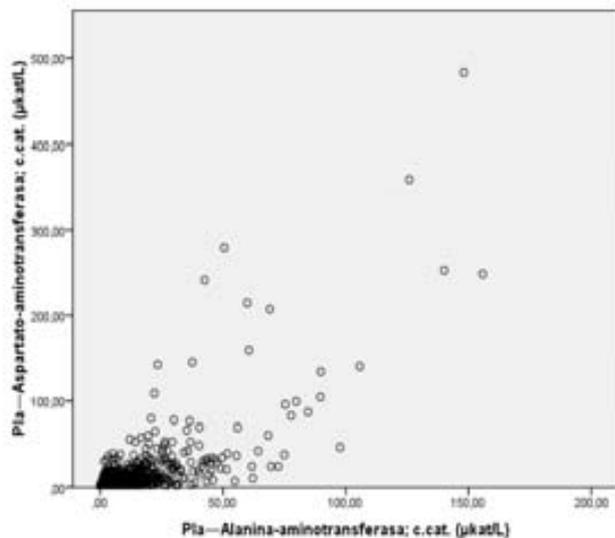


Figura 65

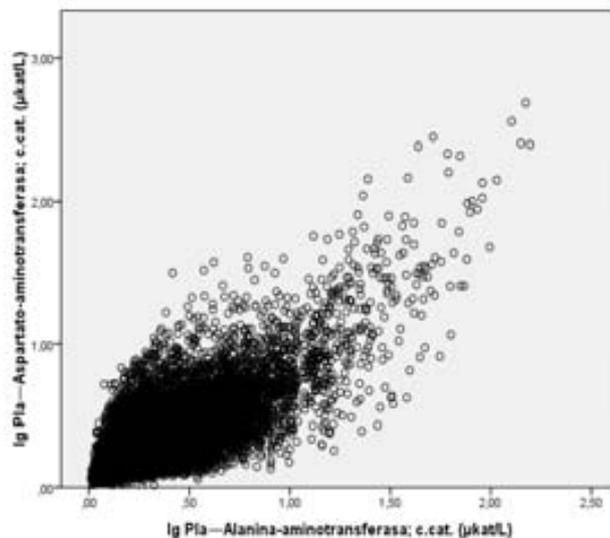


Figura 66

Figuras 67 y 68. Gráficas de la correlación entre la concentración catalítica de fosfatasa alcalina y la concentración catalítica de γ -glutamilttransferasa en el plasma, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, para la estimación de los límites de predicción.

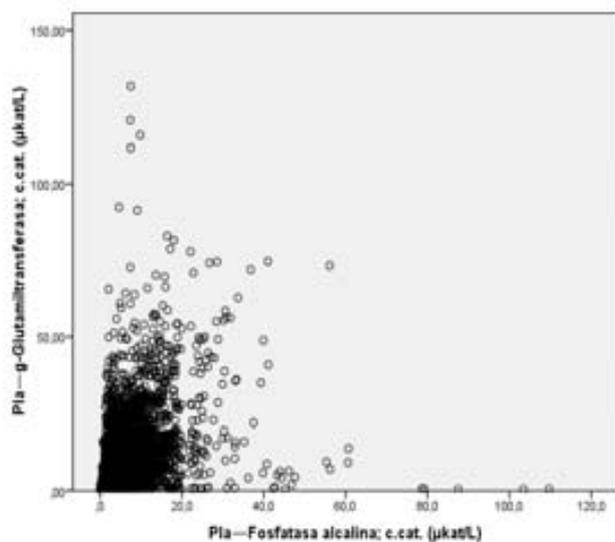


Figura 67

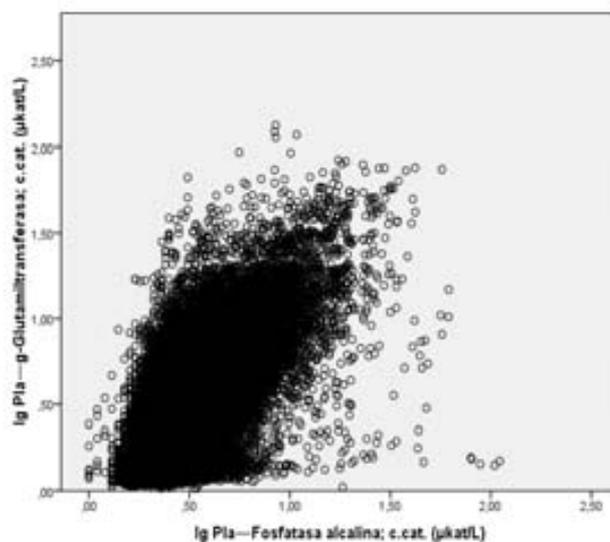


Figura 68

Figuras 69 y 70. Gráficas de la correlación entre la concentración de sustancia arbitraria de tirotropina y la concentración de sustancia de tiroxina (libre) en el plasma, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, para la estimación de los límites de predicción.

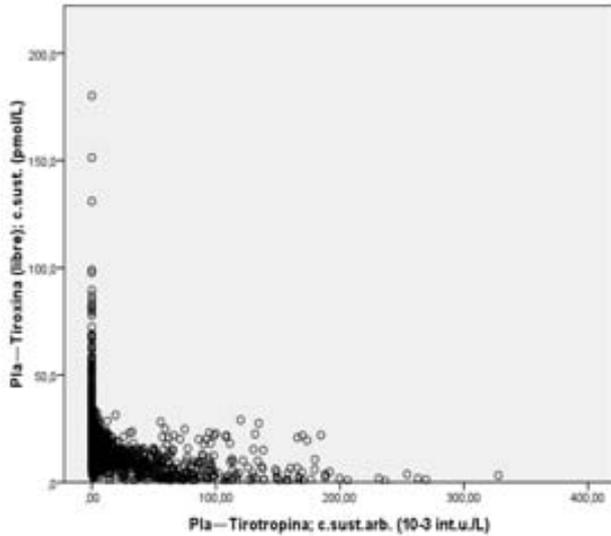


Figura 69

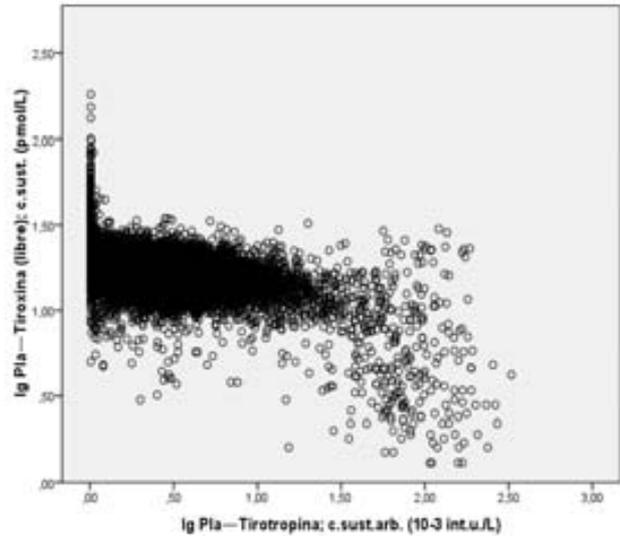


Figura 70

Figuras 71 y 72. Gráficas de la correlación entre la concentración de masa de ferritina y la concentración de sustancia de hierro en el plasma, con los resultados de medida originales y con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, para la estimación de los límites de predicción.

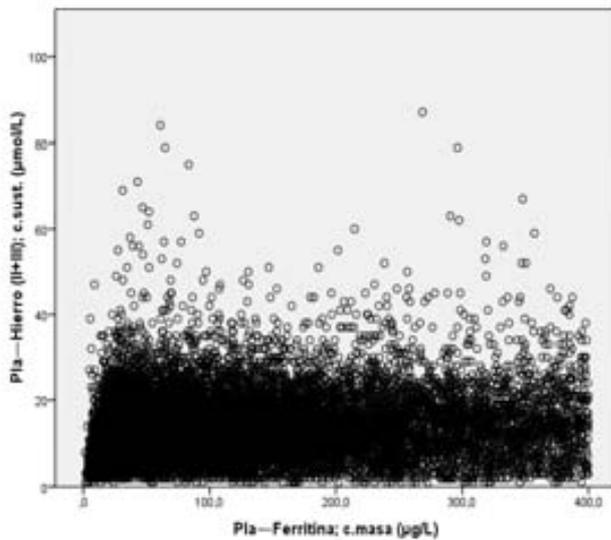


Figura 71

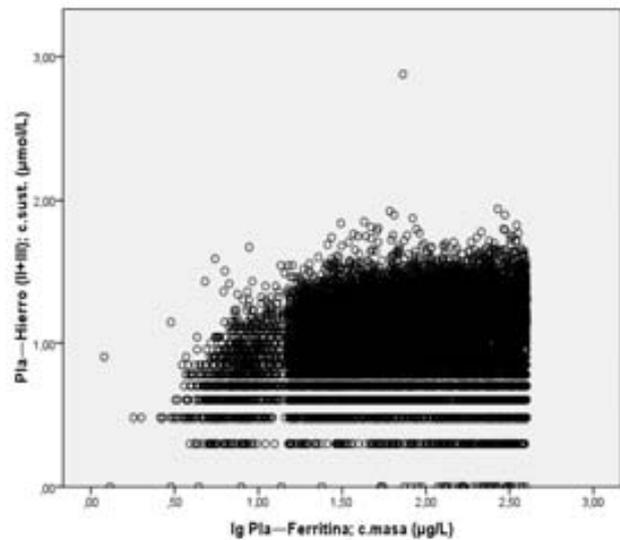


Figura 72

4 RESULTADOS

En la Tabla 7 se muestran las ecuaciones de predicción calculadas según se describe en el apartado 3.4.3 para las magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente. Se muestran las ecuaciones de predicción calculadas a partir de los resultados de medida originales (E) y a partir de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales (E'), siendo y el valor de la variable Y , x el valor de la variable X y z el valor de la variable para la distribución de probabilidad normal.

Se han calculado las ecuaciones de regresión con diferentes intervalos de confianza, para ello se han aplicado diferentes valores de z , 1,64, 2,58 y 3,29, que excluyen el 10 %, el 1% y el 0,1 % de los resultados de medida, respectivamente.

Tabla 7. Ecuaciones de predicción calculadas a partir de los resultados de medida originales y de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, para la estimación de los límites de predicción.

Variable X	Variable Y	E	E'
Pla—Creatinino;c.sust	Pla—Urea;c.sust.	$y = 3,76 + (11,43 \cdot x) \pm z \cdot 82,93$	$\lg y = 1,29 + (0,72 \cdot \lg x) \pm z \cdot 0,17$
Pla—Proteína;c.masa	Pla—Albúmina;c.masa	$y = 31,22 + (1,02 \cdot x) \pm z \cdot 7,15$	$\lg y = 0,99 + (0,54 \cdot \lg x) \pm z \cdot 0,04$
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat.	$y = 0,45 + (0,46 \cdot x) \pm z \cdot 1,52$	$\lg (y + 1) = 0,02 + [0,89 \cdot \lg (x + 1)] \pm z \cdot 0,09$
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.	Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.	$y = 1,28 + (0,33 \cdot x) \pm z \cdot 1,70$	$\lg (y + 1) = 0,28 + [0,43 \cdot \lg (x + 1)] \pm z \cdot 0,12$
Pla—Tirotropina; c.sust.arb.	Pla—Tiroxina (libre); c.sust.	$y = 19,57 + (-1,02 \cdot x) \pm z \cdot 12,05$	$\lg (y + 1) = 2,11 + [-1,34 \cdot \lg (x + 1)] \pm z \cdot 0,26$
Pla—Ferritina; c.masa	Pla—Hierro (II+III); c.sust.	$y = 97,3 + (1,41 \cdot x) \pm z \cdot 96,6$	$\lg y = 1,46 + (0,41 \cdot \lg x) \pm z \cdot 0,41$

4 RESULTADOS

4.2 Comprobación de los límites de alerta, de cambio y de predicción

La comprobación de los límites de alerta, los límites de cambio, y los límites de predicción de las magnitudes bioquímicas estudiadas se ha realizado tal y como se describe en el apartado 3.5.

4.2.1 Límites de alerta

En la Tabla 7 se detallan las magnitudes bioquímicas incluidas en el estudio, el número de datos (n), y los estadísticos que caracterizan las distribuciones de los resultados de medida originales (\bar{x} : media; s : desviación típica; CV : coeficiente de variación) y los resultados de medida transformados con logaritmos decimales (\bar{x}' : media; s' : desviación típica; CV' : coeficiente de variación), utilizados para la comprobación de los diferentes límites de alerta.

Tabla 7. Magnitudes bioquímicas estudiadas, número de datos, media, desviación típica y coeficiente de variación de los resultados de medida originales y de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, para la comprobación de los límites de alerta.

Magnitud bioquímica (n)	\bar{x}	s	CV (%)	\bar{x}'	s'	CV' (%)
Pla—Creatinino; c.sust. ($\mu\text{mol/L}$) (n = 146 260)	102	97	95,1	1,94	0,22	11,3
Pla—Urea; c.sust. (mmol/L) (n = 106 785)	9,1	6,5	71,4	0,88	0,24	27,3
Pla—Albúmina; c.masa (g/L) (n = 126 953)	38	7	18,4	1,57	0,1	6,4
Pla—Proteína; c.masa (g/L) (n = 42 312)	69	10	14,5	1,84	0,07	3,8
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat ($\mu\text{kat/L}$) (n = 141 697)	0,65	1,89	290,8	0,18	0,14	77,8
Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat ($\mu\text{kat/L}$) (n = 79 056)	0,76	3,32	436,8	0,2	0,15	75
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat ($\mu\text{kat/L}$) (n = 95 451)	1,81	1,95	107,7	0,41	0,16	39
Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat ($\mu\text{kat/L}$) (n = 120 625)	1,56	3,4	217,9	0,29	0,26	89,7
Pla—Glucosa; c.sust (mmol/L) (n = 144 390)	6,1	2,3	37,7	0,76	0,12	15,8
Pla—Ión potasio; c.sust (mmol/L) (n = 140 493)	4,45	0,54	12,1	0,65	0,05	7,7
Pla—Ión sodio; c.sust (mmol/L) (n = 140 509)	140	3	2,1	2,15	0,01	0,5
Pla—Tirotropina; c.sust.arb. (10^{-3} int.u./L) (n = 22 021)	3,9	14,16	363,1	0,5	0,3	60
Pla—Tiroxina (libre); c.sust. (pmol/L) (n = 17 933)	15,7	6	38,2	1,21	0,12	9,9
Pla—Ferritina; c.masa ($\mu\text{g/L}$) (n = 29 587)	271,1	662,3	244,3	2,08	0,54	26
Pla—Hierro (II+III); c.sust. ($\mu\text{mol/L}$) (n = 30 118)	14	8	57,1	1,07	0,26	24,3

4 RESULTADOS

En la Tabla 8 se muestran los resultados de la comprobación de los límites de alerta, para ello se expone el porcentaje de los resultados de medida originales que queda excluido de los límites de alerta estimados *LA1*, *LA2* y *LA3* (que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de los resultados de medida originales), y el porcentaje de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales que queda excluido de los límites de alerta estimados *LA1'*, *LA2'* y *LA3'* (que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales).

Tabla 8. Comprobación del porcentaje de los resultados de medida que excede los límites de alerta.

Magnitud bioquímica	<i>LA1</i>	<i>LA2</i>	<i>LA3</i>	<i>LA1'</i>	<i>LA2'</i>	<i>LA3'</i>
Pla—Creatinino;c.sust.	10,1 %	0,9 %	0,1 %	10,1 %	1,0 %	0,1 %
Pla—Urea;c.sust.	10,0 %	0,9 %	0,1 %	9,6 %	0,8 %	0,1 %
Pla—Albúmina;c.masa	15,4 %	2,2 %	0,2 %	14,0 %	1,1 %	0,1 %
Pla—Proteína;c.masa	10,8 %	1,1 %	0,1 %	8,0 %	1,0 %	0,1 %
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	9,4 %	1,0 %	0,1 %	9,4 %	1,0 %	0,1 %
Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat.	9,5 %	1,0 %	0,1 %	9,1 %	1,0 %	0,1 %
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.	9,4 %	1,0 %	0,1 %	10 %	1,2 %	0,1 %
Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.	10,0 %	1,1 %	0,1 %	10,1 %	1,1 %	0,1 %
Pla—Glucosa; c.sust.	12,4 %	1,1 %	0,1 %	10,3 %	1,0 %	0,1 %
Pla—Ión potasio; c.sust.	9,8 %	0,9 %	0,1 %	9,6 %	1 %	0,1 %
Pla—Ión sodio; c.sust.	12,0 %	1,1 %	0,1 %	14 %	0,8 %	0,1 %
Pla—Tirotopina; c.sust.arb.	12,4 %	3,7 %	2,7 %	12,3 %	2,8 %	0,1 %
Pla—Tiroxina (libre); c.sust.	10,1 %	0,9 %	0,1 %	9,5 %	0,9 %	0,1 %
Pla—Ferritina; c.masa	9,9 %	0,9 %	0,1 %	9,9 %	0,9 %	0,05 %
Pla—Hierro (II+III); c.sust.	12,6 %	2,1 %	0,3 %	8,6 %	0,8 %	0,3 %

4.2.2 Límites de cambio

En la Tabla 9 se detallan el número de datos (n) utilizados para el cálculo de las diferencias relativas (D) para cada una de las magnitudes bioquímicas estudiadas, calculadas tal y como se describe en el apartado 3.4.2, y los estadísticos que caracterizan a la distribución de las diferencias relativas calculadas con los resultados de medida originales (\bar{x} : media; s : desviación típica; CV : coeficiente de variación), y las diferencias relativas calculadas con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales (\bar{x}' : media; s' : desviación típica; CV' : coeficiente de variación), utilizadas para la comprobación de los límites de cambio.

4 RESULTADOS

Tabla 9. Diferencias relativas (*D*) calculadas con los resultados de medida originales y transformados con logaritmos decimales para cada una de las magnitudes bioquímicas estudiadas, número de datos, media, desviación típica y coeficiente de variación, para la comprobación de los límites de cambio.

Magnitud bioquímica (<i>n</i>)	\bar{x}	<i>s</i>	CV (%)	\bar{x}'	<i>s'</i>	CV' (%)
<i>D</i> Pla—Creatinino;c.sust. (%) (<i>n</i> = 90 431)	15	26	171	0,99	0,44	44
<i>D</i> Pla—Urea;c.sust. (%) (<i>n</i> = 69 054)	32	44	138	1,27	0,49	39
<i>D</i> Pla—Albúmina;c.masa (%) (<i>n</i> = 81 577)	9	12	131	0,79	0,44	56
<i>D</i> Pla—Proteína;c.masa (%) (<i>n</i> = 22 334)	8	10	120	0,78	0,4	51
<i>D</i> Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat (%) (<i>n</i> = 86 537)	62	318	510	1,41	0,56	40
<i>D</i> Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat (%) (<i>n</i> = 47 374)	66	456	688	1,39	0,57	41
<i>D</i> Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat (%) (<i>n</i> = 60 912)	23	47	206	1,03	0,6	58
<i>D</i> Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat (%) (<i>n</i> = 75 544)	52	167	322	1,32	0,56	42
<i>D</i> Pla—Glucosa; c.masa (%) (<i>n</i> = 88 940)	21	39	181	1,06	0,5	47
<i>D</i> Pla—Ion potasio; c.sust. (%) (<i>n</i> = 86 259)	10	10	105	0,87	0,38	44
<i>D</i> Pla—Ion sodio; c.sust. (%) (<i>n</i> = 86 308)	2	2	107	0,36	0,23	64
<i>D</i> Pla—Tirotopina; c.sust. arb. (%) (<i>n</i> = 5 818)	4 538	79 132	1 744	1,71	0,86	50
<i>D</i> Pla—Tiroxina (libre); c.sust. (%) (<i>n</i> = 4 562)	40	405	1 003	1,12	0,51	46
<i>D</i> Pla—Ferritina; c.masa (%) (<i>n</i> = 11 259)	102	464	453	1,56	0,6	38
<i>D</i> Pla—Hierro (II+III); c.sust. (%) (<i>n</i> = 11 958)	61	106	174	1,44	0,62	43

En la Tabla 10 se muestran los resultados de la comprobación de los límites de cambio estimados. Para ello se muestra el porcentaje de los resultados de medida originales que queda excluido de los límites de cambio $LC1$, $LC2$ y $LC3$ (que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de las diferencias relativas originales), y el porcentaje de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales que queda excluido de los límites de cambio estimados $LC1'$, $LC2'$ y $LC3'$ (que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de diferencias relativas transformadas con logaritmos decimales).

4 RESULTADOS

Tabla 10. Comprobación del porcentaje de los resultados de medida que excede los límites de cambio.

Magnitud bioquímica	LC1	LC2	LC3	LC1'	LC2'	LC3'
Pla—Creatinino;c.sust.	10,4 %	0,9 %	0,1 %	10,3 %	1,0 %	0,1 %
Pla—Urea;c.sust.	9,7 %	0,9 %	0,1 %	9,6 %	0,9 %	0,1 %
Pla—Albúmina;c.masa	10,1 %	0,9 %	0,1 %	9,9 %	0,9 %	0,1 %
Pla—Proteína;c.masa	9,7 %	0,8 %	0,03 %	9,6 %	0,8 %	0,03 %
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	9,8 %	0,9 %	0,1 %	9,8 %	1,0 %	0,1 %
Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat.	9,7 %	1,0 %	0,1 %	9,7 %	1,0 %	0,1 %
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.	9,8 %	1,0 %	0,1 %	9,0%	1,0 %	0,1 %
Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.	10,1 %	0,9 %	0,1 %	10,1 %	0,9 %	0,1 %
Pla—Glucosa; c.sust.	10,0 %	1,0 %	0,1 %	9,9 %	1,0 %	0,1 %
Pla—Ion potasio; c.sust.	9,8 %	1,0 %	0,1 %	9,6 %	1,0 %	0,1 %
Pla—Ion sodio; c.sust.	9,2 %	0,9 %	0,1 %	8,8 %	0,9 %	0,1 %
Pla—Tirotopina; c.sust.arb.	10,0 %	1,0 %	0,2 %	10,1 %	1,0 %	0,2 %
Pla—Tiroxina (libre); c.sust.	9,8 %	0,5 %	0,1 %	10,0 %	0,5 %	0,1 %
Pla—Ferritina; c.masa	10,0 %	0,9 %	0,1 %	10,0 %	0,9 %	0,1 %
Pla—Hierro (II+III); c.sust.	9,1 %	0,9 %	0,1 %	8,1 %	0,9 %	0,1 %

4.2.3 Límites de predicción

En la Tabla 11 se detallan las magnitudes relacionadas fisiopatológicamente (variable X y variable Y), el número de datos (n) utilizados para el cálculo de los límites de predicción y el coeficiente de correlación de Pearson junto a la significación estadística (P), calculado tanto con los resultados de medida originales (r) como con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales (r'), utilizados para la comprobación de los límites de predicción.

Tabla 11. Magnitudes relacionadas fisiopatológicamente, número de datos y coeficiente de correlación de Pearson, tanto con los resultados de medida originales como con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales.

Variable X	Variable Y	<i>n</i>	<i>r</i> (P)	<i>r'</i> (P)
Pla—Creatinino;c.sust.	Pla—Urea;c.sust.	106 617	0,67 (<0,05)	0,71 (<0,05)
Pla—Proteína;c.masa	Pla—Albúmina;c.masa	40 405	0,72 (<0,05)	0,75 (<0,05)
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat.	78 779	0,77 (<0,05)	0,82 (<0,05)
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.	Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.	89 620	0,65 (<0,05)	0,72 (<0,05)
Pla—Tirotropina; c.sust.arb.	Pla—Tiroxina (libre); c.sust.	17 580	-0,18 (<0,05)	-0,51 (<0,05)
Pla—Ferritina; c.masa	Pla—Hierro (II+III); c.sust.	20 492	0,14 (<0,05)	0,21 (<0,05)

4 RESULTADOS

En la Tabla 12 se muestran los resultados de la comprobación de los límites de predicción. Para ello se muestra el porcentaje de los resultados de medida originales que queda excluido de los límites de predicción estimados $LP1$, $LP2$ y $LP3$ (que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de los resultados de medida originales) y el porcentaje de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales que queda excluido de los límites de predicción estimados $LP1'$, $LP2'$ y $LP3'$ (que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales).

Tabla 12. Comprobación del porcentaje de los resultados de medida que excede los límites de predicción.

Variable X	Variable Y	LP1	LP2	LP3	LP1'	LP2'	LP3'
Pla—Creatinino;c.sust	Pla—Urea;c.sust.	4,7 %	2,7 %	2,3 %	8,8 %	3,0 %	1,5 %
Pla—Proteína;c.masa	Pla—Albúmina;c.masa	7,6 %	1,8 %	1,1 %	11,9 %	3,7 %	1,6 %
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat.	1,4 %	0,7 %	0,5 %	8,3 %	3,4 %	1,9 %
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.	Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.	7,3 %	4,4 %	3,2 %	7,8 %	2,1 %	0,9 %
Pla—Tirotopina; c.sust.arb.	Pla—Tiroxina (libre); c.sust.	2,4 %	1,6 %	1,2 %	8,9 %	2,6 %	1,0 %
Pla—Ferritina; c.masa	Pla—Hierro (II+III); c.sust.	10,2 %	2,3 %	0,0 %	8,5 %	0,3 %	0,0 %

4 RESULTADOS

4.3 Subgrupos de los límites de alerta y de cambio

En la Tabla 13 se muestran los límites de alerta para pacientes ingresados (ING) y pacientes ambulatorios (AMB), de las magnitudes bioquímicas estudiadas para las que tiene interés, por razones clinicopatológicas, estudiar los límites inferior y superior de alerta. Se detallan los límites de alerta *LA1*, *LA2* y *LA3* correspondientes a los percentiles 5,00 (*LA1* $p_{5,00}$) y 95,00 (*LA1* $p_{95,00}$), percentiles 0,50 (*LA2* $p_{0,50}$) y 99,50 (*LA2* $p_{99,50}$), percentiles 0,05 (*LA3* $p_{0,05}$) y 99,95 (*LA3* $p_{99,95}$), que excluyen el 10 %, el 1% y el 0,1%, respectivamente, de los resultados de medida originales.

En la Tabla 14 se muestran los límites de alerta para pacientes ingresados (ING) y ambulatorios (AMB), de las magnitudes bioquímicas estudiadas para las que, por razones clinicopatológicas, tiene interés estudiar únicamente el límite superior de alerta, ya que no se describen procesos patológicos relacionados con bajas concentraciones de estas magnitudes bioquímicas en el plasma. Se detallan los límites de alerta *LA1*, *LA2* y *LA3*, correspondientes a los percentiles 90,00, 99,00 y 99,90, que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1%, respectivamente, de los resultados de medida originales.

En la Tabla 15 se muestran los límites de cambio para pacientes ingresados (ING) y pacientes ambulatorios (AMB) de las magnitudes bioquímicas estudiadas. Se detallan los límites de cambio *LC1*, *LC2* y *LC3*, correspondientes a los percentiles 90,00, 99,00 y 99,90, que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1%, respectivamente, de las diferencias relativas originales.

Tabla 13. Límites de alerta que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1% de los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas para las que se ha definido un límite de alerta superior y un límite de alerta inferior, separados según el origen de los resultados de medida sea de pacientes ingresados (ING) o ambulatorios (AMB).

Magnitud bioquímica	LA1				LA2				LA3			
	LA1 p _{5,00}		LA1 p _{95,00}		LA2 p _{0,50}		LA2 p _{99,50}		LA3 p _{0,05}		LA3 p _{99,95}	
	ING	AMB	ING	AMB	ING	AMB	ING	AMB	ING	AMB	ING	AMB
Pla—Creatinino;c.sust. (μmol/L)	36	52	691	186	≤ 18	41	840	692	≤ 18	28	1 192	1 105
Pla—Urea;c.sust. (mmol/L)	2,9	3,8	27,5	18,9	1,6	2,4	45,0	34,1	1,0	1,7	60,4	47,5
Pla—Albúmina;c.masa (g/L)	21	34	43	48	16	23	47	51	11	16	51	53
Pla—Proteína;c.masa (g/L)	47	61	78	85	37	44	90	103	27	34	115	132
Pla—Glucosa; c.sust. (mmol/L)	4,2	4,4	12,1	9,7	2,9	3,7	19,3	14,8	1,7	2,5	29,4	24,0
Pla—Ion potasio; c.sust. (mmol/L)	3,35	3,85	5,34	5,36	2,72	3,27	6,38	6,16	2,19	2,67	7,46	6,99
Pla—Ion sodio; c.sust. (mmol/L)	133	138	147	147	125	133	155	150	118	118	165	157
Pla—Tirotropina; c.sust.arb. (10 ⁻³ int.u./L)	0,21	0,27	13,66	7,92	0,02	0,02	126,35	51,89	0,01	0,01	188,26	192,07
Pla—Tiroxina (libre); c.sust. (pmol/L)	8,80	10,80	23,44	21,80	1,66	5,90	47,54	33,71	0,33	0,80	98,80	67,82
Pla—Ferritina; c.masa (μg/L)	27,7	15,1	1579,8	750,7	7,8	5,0	6860,1	3455,9	4,2	3,0	80209,1	9538,8
Pla—Hierro (II+III); c.sust. (μmol/L)	2	5	25	29	1	2	42	45	1	1	68	56

4 RESULTADOS

Tabla 14. Límites de alerta que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1% de los resultados de medida de las magnitudes para las que se ha definido un límite superior de alerta, separados según el origen de los resultados de medida sea de pacientes ingresados o ambulatorios.

Magnitud bioquímica	LA1		LA2		LA3	
	$p_{90,00}$		$p_{99,00}$		$p_{99,90}$	
	ING	AMB	ING	AMB	ING	AMB
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat. ($\mu\text{kat/L}$)	1,6	0,94	7,61	3,28	37,02	10,69
Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat. ($\mu\text{kat/L}$)	1,63	1,02	7,85	3,63	49,64	14,75
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat. ($\mu\text{kat/L}$)	4,4	2,4	13,9	7,3	30,6	16,87
Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat. ($\mu\text{kat/L}$)	5,69	2,13	19,7	10,53	49,45	32,87

Tabla 15. Límites de cambio que excluyen el 10%, el 1% y el 0,1% de de las diferencias relativas de los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas estudiadas separados según el origen de los resultados de medida sea de pacientes ingresados o ambulatorios.

Magnitud bioquímica	LC1		LC2		LC3	
	$p_{90,00}$		$p_{99,00}$		$p_{99,90}$	
	ING	AMB	ING	AMB	ING	AMB
D Pla—Creatinino;c.sust. (%)	43	24	141	69	374	243
D Pla—Urea;c.sust. (%)	86	58	244	179	506	393
D Pla—Albúmina;c.masa (%)	26	15	65	52	120	100
D Pla—Proteína;c.masa (%)	23	15	55	45	136	76
D Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat. (%)	141	105	715	461	4 114	2064
D Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat. (%)	158	88	899	417	4 656	1 658
D Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat. (%)	60	40	225	171	639	495
D Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat. (%)	117	90	657	475	2 760	1 970
D Pla—Glucosa; c.sust. (%)	68	30	217	138	549	322
D Pla—Ion potasio; c.sust. (%)	26	17	57	39	98	89
D Pla—Ion sodio; c.sust. (%)	4	3	9	7	16	18
D Pla—Tirotropina; c.sust.arb. (%)	618	317	95 070	32 919	479 914	429 835
D Pla—Tiroxina (libre); c.sust. (%)	72	43	994	1 094	4 089	5 069
D Pla—Ferritina; c.masa (%)	215	203	1 304	1 124	28 134	4 578
D Pla—Hierro (II+III); c.sust. (%)	233	125	760	475	1 938	1 261

4.4 Aplicación simultánea de los límites de alerta, de cambio y de predicción

La aplicación simultánea de los límites de alerta, los límites de cambio, y los límites de predicción, se ha realizado tal y como se describe en el apartado 3.7.

Para cada resultado de medida de cada magnitud bioquímica particular se han aplicado aquellos límites para los que se han dado las condiciones para poder hacerlo. A todos los resultados de medida se han aplicado los límites de alerta; los límites de cambio se han aplicado cuando existía un resultado de medida anterior del mismo paciente dentro del periodo de tiempo establecido y los límites de predicción se han aplicado cuando en el mismo informe de laboratorio clínico existía la magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente para la que se han estimado estos límites.

4.4.1 Descripción de los resultados de medida para los que se pueden aplicar los límites de cambio y de predicción

En la Tabla 16 se muestra para cada magnitud bioquímica, el porcentaje de resultados de medida en los que:

- son aplicables los límites de alerta, de cambio y de predicción: % ($LA + LC + LP$);
- no son aplicables los límites de predicción porque no tienen una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente: % ($LA + LC$ y no LP);
- no son aplicables los límites de cambio porque no tienen un resultado de medida anterior del mismo paciente dentro del periodo de tiempo establecido: % ($LA + LP$ y no LC);
- no tienen un resultado de medida anterior del mismo paciente dentro del periodo de tiempo establecido ni una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente, y solamente se pueden aplicar los límites de alerta: % (únicamente LA).

Tabla 16. Descripción de los porcentajes de los resultados de medida para los que se han aplicado los límites de alerta, de cambio y de predicción.

Magnitud bioquímica	% (LA + LC + LP)	% (LA + LC y no LP)	% (LA + LP y no LC)	% (únicamente LA)
Pla—Creatinino;c.sust	49,4	11,9	23,6	15,1
Pla—Urea;c.sust.	61,2	0,2	38,4	0,2
Pla—Albúmina;c.masa	19,9	42,3	11,9	25,8
Pla—Proteína;c.masa	37,7	1,6	58,0	2,7
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	35,7	23,6	19,9	20,8
Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat.	51,7	0,2	47,9	0,2
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.	53,6	3,9	40,3	2,2
Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.	46,2	12,8	28,1	12,9
Pla—Glucosa; c.sust.	-	60,7	-	39,3
Pla—Ion potasio; c.sust.	-	60,7	-	39,3
Pla—Ion sodio; c.sust.	-	60,7	-	39,3
Pla—Tirotopina; c.sust.arb.	15,1	3,3	64,7	16,9
Pla—Tiroxina (libre); c.sust.	17,2	0,3	80,8	1,7
Pla—Ferritina; c.masa	24,6	3,1	58,8	13,4
Pla—Hierro (II+III); c.sust.	24,7	4,9	57,2	13,1

4.4.2 Resultados de medida sospechosos

En las Tablas 17-20 se muestra, para cada una de las magnitudes bioquímicas que tienen una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente, el porcentaje de resultados de medida sospechosos obtenidos con la aplicación simultánea de los distintos límites de alerta, de cambio y de predicción. En la Tabla 21 se muestra, para cada una de las magnitudes bioquímicas que no tienen una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente, el porcentaje de resultados de medida sospechosos obtenidos con la aplicación simultánea de los límites de alerta y de cambio. Se han considerado como resultados de medida sospechosos, aquellos resultados de medida que exceden alguno de los límites estudiados teniendo en cuenta los criterios que se describen en el apartado 3.7.1.

La aplicación simultánea de los límites de alerta, de cambio y de predicción, proporciona 27 combinaciones distintas, siendo *LA1*, *LA2* y *LA3* los límites de alerta que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de los resultados de medida, *LC1*, *LC2* y *LC3* los límite de cambio que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de las diferencias relativas, y *LP1*, *LP2* y *LP3* los límites de predicción que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % el 0,1 % de los resultados de medida.

En las Tablas 1-15 del Anexo se detalla, para todas las magnitudes bioquímicas estudiadas, el porcentaje de resultados de medida sospechosos debido a que excedan alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, y los porcentajes de resultados de medida que, aún excediendo los límites de alerta, dejan de ser sospechosos debido a que no exceden los límites de cambio o de predicción.

4 RESULTADOS

Tabla 17. Porcentaje de resultados de medida sospechosos para la concentración de creatinino, urea y albúmina en el plasma, al aplicar los límites de alerta (*LA1*, *LA2* y *LA3*), de cambio (*LC1*, *LC2* y *LC3*) y de predicción (*LP1*, *LP2* y *LP3*) simultáneamente.

Combinación de límites de alerta, cambio y predicción	% resultados de medida sospechosos		
	Pla—Creatinino; c.sust.	Pla—Urea; c.sust.	Pla—Albúmina; c.masa
<i>LA1 + LC1 + LP1</i>	10,89	11,39	11,76
<i>LA1 + LC1 + LP2</i>	9,41	9,21	10,09
<i>LA1 + LC1 + LP3</i>	9,14	8,81	9,89
<i>LA1 + LC2 + LP1</i>	5,73	6,74	6,52
<i>LA1 + LC2 + LP2</i>	4,01	4,4	4,67
<i>LA1 + LC2 + LP3</i>	3,7	3,95	4,47
<i>LA1 + LC3 + LP1</i>	5,29	6,3	6,05
<i>LA1 + LC3 + LP2</i>	3,56	3,94	4,17
<i>LA1 + LC3 + LP3</i>	3,24	3,47	3,96
<i>LA2 + LC1 + LP1</i>	10,27	11,37	8,72
<i>LA2 + LC1 + LP2</i>	8,81	9,18	7,06
<i>LA2 + LC1 + LP3</i>	8,54	8,79	6,87
<i>LA2 + LC2 + LP1</i>	5,11	6,72	3,48
<i>LA2 + LC2 + LP2</i>	3,4	4,36	1,65
<i>LA2 + LC2 + LP3</i>	3,08	3,92	1,43
<i>LA2 + LC3 + LP1</i>	4,7	6,28	3,03
<i>LA2 + LC3 + LP2</i>	2,93	3,91	1,14
<i>LA2 + LC3 + LP3</i>	2,6	3,45	0,93
<i>LA3 + LC1 + LP1</i>	10,22	11,36	8,27
<i>LA3 + LC1 + LP2</i>	8,75	9,17	6,6
<i>LA3 + LC1 + LP3</i>	8,48	8,77	6,4
<i>LA3 + LC2 + LP1</i>	5,07	6,71	3,03
<i>LA3 + LC2 + LP2</i>	3,36	4,35	1,18
<i>LA3 + LC2 + LP3</i>	3,04	3,91	0,97
<i>LA3 + LC3 + LP1</i>	4,64	6,26	2,57
<i>LA3 + LC3 + LP2</i>	2,88	3,88	0,68
<i>LA3 + LC3 + LP3</i>	2,56	3,43	0,48

Tabla 18. Porcentaje de resultados de medida sospechosos para la concentración de proteína, alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa en el plasma, al aplicar los límites de alerta (*LA1*, *LA2* y *LA3*), de cambio (*LC1*, *LC2* y *LC3*) y de predicción (*LP1*, *LP2* y *LP3*) simultáneamente.

Combinación de límites de alerta, cambio y predicción	% resultados de medida sospechosos		
	Pla—Proteína; c.masa	Pla—Alanina- aminotransferasa; c.cat.	Pla—Aspartato- aminotransferasa; c.cat.
<i>LA1 + LC1 + LP1</i>	9,82	10,60	11,71
<i>LA1 + LC1 + LP2</i>	4,46	8,28	7,44
<i>LA1 + LC1 + LP3</i>	3,87	7,81	6,60
<i>LA1 + LC2 + LP1</i>	7,66	5,94	8,60
<i>LA1 + LC2 + LP2</i>	2,02	3,31	3,79
<i>LA1 + LC2 + LP3</i>	1,41	2,76	2,81
<i>LA1 + LC3 + LP1</i>	7,55	5,60	8,34
<i>LA1 + LC3 + LP2</i>	1,88	2,89	3,46
<i>LA1 + LC3 + LP3</i>	1,26	2,34	2,46
<i>LA2 + LC1 + LP1</i>	9,67	9,67	11,71
<i>LA2 + LC1 + LP2</i>	4,32	7,36	7,43
<i>LA2 + LC1 + LP3</i>	3,73	6,91	6,58
<i>LA2 + LC2 + LP1</i>	7,52	5,05	8,59
<i>LA2 + LC2 + LP2</i>	1,88	2,40	3,80
<i>LA2 + LC2 + LP3</i>	1,27	1,86	2,80
<i>LA2 + LC3 + LP1</i>	7,40	4,69	8,32
<i>LA2 + LC3 + LP2</i>	1,73	1,98	3,46
<i>LA2 + LC3 + LP3</i>	1,11	1,42	2,44
<i>LA3 + LC1 + LP1</i>	9,65	9,65	11,71
<i>LA3 + LC1 + LP2</i>	4,29	7,33	7,44
<i>LA3 + LC1 + LP3</i>	3,71	6,86	6,58
<i>LA3 + LC2 + LP1</i>	7,51	5,02	8,58
<i>LA3 + LC2 + LP2</i>	1,87	2,37	3,80
<i>LA3 + LC2 + LP3</i>	1,26	1,82	2,80
<i>LA3 + LC3 + LP1</i>	7,39	4,65	8,34
<i>LA3 + LC3 + LP2</i>	1,73	1,95	3,48
<i>LA3 + LC3 + LP3</i>	1,10	1,39	2,46

4 RESULTADOS

Tabla 19. Porcentaje de resultados de medida sospechosos para la concentración de fosfatasa alcalina, γ -glutamilttransferasa y tiotropina en el plasma, al aplicar los límites de alerta (*LA1*, *LA2* y *LA3*), de cambio (*LC1*, *LC2* y *LC3*) y de predicción (*LP1*, *LP2* y *LP3*) simultáneamente.

Combinación de límites de alerta, cambio y predicción	% resultados de medida sospechosos		
	Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.	Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.	Pla—Tiotropina; c.sust.arb.
<i>LA1 + LC1 + LP1</i>	15,12	13,89	9,51
<i>LA1 + LC1 + LP2</i>	10,35	10,22	4,71
<i>LA1 + LC1 + LP3</i>	9,22	9,32	3,88
<i>LA1 + LC2 + LP1</i>	11,61	9,40	8,17
<i>LA1 + LC2 + LP2</i>	6,28	5,39	3,14
<i>LA1 + LC2 + LP3</i>	5,01	4,38	2,27
<i>LA1 + LC3 + LP1</i>	11,38	9,05	8,07
<i>LA1 + LC3 + LP2</i>	6,00	5,01	3,02
<i>LA1 + LC3 + LP3</i>	4,69	4,01	2,12
<i>LA2 + LC1 + LP1</i>	14,47	12,99	8,82
<i>LA2 + LC1 + LP2</i>	9,69	9,32	4,01
<i>LA2 + LC1 + LP3</i>	8,56	8,41	3,18
<i>LA2 + LC2 + LP1</i>	10,95	8,50	7,46
<i>LA2 + LC2 + LP2</i>	5,63	4,49	2,45
<i>LA2 + LC2 + LP3</i>	4,34	3,50	1,55
<i>LA2 + LC3 + LP1</i>	10,7	8,15	7,36
<i>LA2 + LC3 + LP2</i>	5,32	4,10	2,30
<i>LA2 + LC3 + LP3</i>	4,02	3,11	1,40
<i>LA3 + LC1 + LP1</i>	14,41	12,93	8,78
<i>LA3 + LC1 + LP2</i>	9,62	9,25	3,97
<i>LA3 + LC1 + LP3</i>	8,49	8,34	3,13
<i>LA3 + LC2 + LP1</i>	10,9	8,42	7,42
<i>LA3 + LC2 + LP2</i>	5,59	4,41	2,40
<i>LA3 + LC2 + LP3</i>	4,30	3,42	1,52
<i>LA3 + LC3 + LP1</i>	10,65	8,09	7,31
<i>LA3 + LC3 + LP2</i>	5,28	4,03	2,28
<i>LA3 + LC3 + LP3</i>	3,98	3,04	1,36

Tabla 20. Porcentaje de resultados de medida sospechosos para la concentración de tiroxina (libre), ferritina y hierro (II + III) en el plasma, al aplicar los límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de predicción (LP1, LP2 y LP3) simultáneamente.

Combinación de límites de alerta, cambio y predicción	% resultados de medida sospechosos		
	Pla—Tiroxina (libre); c.sust.	Pla—Ferritina; c.masa	Pla—Hierro (II+III); c.sust.
<i>LA1 + LC1 + LP1</i>	10,29	12,35	12,1
<i>LA1 + LC1 + LP2</i>	4,42	8,36	8,59
<i>LA1 + LC1 + LP3</i>	3,42	7,62	7,97
<i>LA1 + LC2 + LP1</i>	9,14	10,38	10,09
<i>LA1 + LC2 + LP2</i>	2,94	6,33	6,47
<i>LA1 + LC2 + LP3</i>	1,83	5,57	5,83
<i>LA1 + LC3 + LP1</i>	9,08	10,21	9,95
<i>LA1 + LC3 + LP2</i>	2,86	6,14	6,33
<i>LA1 + LC3 + LP3</i>	1,74	5,38	5,69
<i>LA2 + LC1 + LP1</i>	10,12	7,91	7,37
<i>LA2 + LC1 + LP2</i>	4,25	3,94	3,84
<i>LA2 + LC1 + LP3</i>	3,25	3,20	3,24
<i>LA2 + LC2 + LP1</i>	8,98	5,97	5,36
<i>LA2 + LC2 + LP2</i>	2,76	1,89	1,73
<i>LA2 + LC2 + LP3</i>	1,65	1,13	1,10
<i>LA2 + LC3 + LP1</i>	8,92	5,77	5,22
<i>LA2 + LC3 + LP2</i>	2,68	1,70	1,59
<i>LA2 + LC3 + LP3</i>	1,57	0,94	0,96
<i>LA3 + LC1 + LP1</i>	10,11	7,48	6,97
<i>LA3 + LC1 + LP2</i>	4,23	3,50	3,44
<i>LA3 + LC1 + LP3</i>	3,24	2,76	2,84
<i>LA3 + LC2 + LP1</i>	8,96	5,54	4,96
<i>LA3 + LC2 + LP2</i>	2,75	1,46	1,33
<i>LA3 + LC2 + LP3</i>	1,64	0,7	0,70
<i>LA3 + LC3 + LP1</i>	8,91	5,35	4,82
<i>LA3 + LC3 + LP2</i>	2,67	1,28	1,19
<i>LA3 + LC3 + LP3</i>	1,56	0,52	0,56

4 RESULTADOS

Tabla 21. Porcentaje de resultados de medida sospechosos para la concentración de glucosa, ion potasio e ion sodio en el plasma, al aplicar los límites de alerta (*LA1*, *LA2* y *LA3*) y de cambio (*LC1*, *LC2* y *LC3*) simultáneamente.

Combinación de límites de alerta, cambio y predicción	% resultados de medida sospechosos		
	Pla—Glucosa; c.sust.	Pla—Ion potasio; c.sust.	Pla—Ion sodio; c.sust.
<i>LA1 + LC1</i>	10,87	5,57	9,69
<i>LA1 + LC2</i>	5,34	2,80	4,71
<i>LA1 + LC3</i>	4,80	2,54	4,23
<i>LA2 + LC1</i>	6,64	3,22	5,81
<i>LA2 + LC2</i>	1,13	0,44	0,82
<i>LA2 + LC3</i>	0,58	0,17	0,35
<i>LA3 + LC1</i>	6,15	3,06	5,55
<i>LA3 + LC2</i>	0,64	0,28	0,57
<i>LA3 + LC3</i>	0,09	0,02	0,09

4.4.3 Informes de laboratorio clínico sospechosos

En la Tabla 22 se muestran los porcentajes de informes de laboratorio clínico sospechosos (que contienen al menos un resultado de medida sospechoso) cuando se aplican cada una de las combinaciones de los límites de alerta, de cambio y de predicción estimados, aplicados de forma simultánea a las 15 magnitudes bioquímicas estudiadas.

La aplicación simultánea de los límites de alerta, de cambio y de predicción, proporciona 27 combinaciones distintas, siendo *LA1*, *LA2* y *LA3* los límites de alerta que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de los resultados de medida, *LC1*, *LC2* y *LC3* los límite de cambio que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % y el 0,1 % de las diferencias relativas, y *LP1*, *LP2* y *LP3* los límites de predicción que excluyen, respectivamente, el 10 %, el 1 % el 0,1 % de los resultados de medida.

Tabla 22. Porcentaje de informes de laboratorio clínico sospechosos obtenidos con la aplicación simultánea de las diferentes combinaciones de los límites de alerta (*LA1*, *LA2* y *LA3*), de cambio (*LC1*, *LC2* y *LC3*) y de predicción (*LP1*, *LP2* y *LP3*).

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	Porcentaje de informes de laboratorio clínico sospechosos
<i>LA1 + LC1 + LP1</i>	60 %
<i>LA1 + LC1 + LP2</i>	45 %
<i>LA1 + LC1 + LP3</i>	44 %
<i>LA1 + LC2 + LP1</i>	47 %
<i>LA1 + LC2 + LP2</i>	44 %
<i>LA1 + LC2 + LP3</i>	27 %
<i>LA1 + LC3 + LP1</i>	44 %
<i>LA1 + LC3 + LP2</i>	27 %
<i>LA1 + LC3 + LP3</i>	26 %
<i>LA2 + LC1 + LP1</i>	46 %
<i>LA2 + LC1 + LP2</i>	28 %
<i>LA2 + LC1 + LP3</i>	27 %
<i>LA2 + LC2 + LP1</i>	30 %
<i>LA2 + LC2 + LP2</i>	6 %
<i>LA2 + LC2 + LP3</i>	5 %
<i>LA2 + LC3 + LP1</i>	29 %
<i>LA2 + LC3 + LP2</i>	4 %
<i>LA2 + LC3 + LP3</i>	3 %
<i>LA3 + LC1 + LP1</i>	44 %
<i>LA3 + LC1 + LP2</i>	26 %
<i>LA3 + LC1 + LP3</i>	27 %
<i>LA3 + LC2 + LP1</i>	29 %
<i>LA3 + LC2 + LP2</i>	5 %
<i>LA3 + LC2 + LP3</i>	4 %
<i>LA3 + LC3 + LP1</i>	27 %
<i>LA3 + LC3 + LP2</i>	2 %
<i>LA3 + LC3 + LP3</i>	2 %

4 RESULTADOS

4.5 Revisión por inspección visual de los resultados de medida por facultativos especialistas

En la Tabla 23 se muestra el porcentaje de informes de laboratorio clínico sospechosos, obtenidos después de la inspección visual de 100 informes de laboratorio clínico, por parte de 6 facultativos especialistas.

En la Tabla 24 se describen los porcentajes de concordancia entre los facultativos especialistas para la detección de los informes de laboratorio clínico sospechosos.

En la Tabla 25 se muestran las magnitudes bioquímicas cuyo resultado de medida ha sido considerado como sospechoso por parte de los facultativos especialistas, para cada uno de los informes de laboratorio clínico que contiene algún resultado de medida sospechoso.

En la Tabla 26 se detalla el porcentaje de informes de laboratorio clínico sospechosos que se obtiene aplicando las diferentes combinaciones de los límites de alerta, de cambio y de predicción que se han estimado anteriormente en esta tesis.

Tabla 23. Porcentaje de informes de laboratorio clínico sospechosos detectados por cada facultativo especialista.

	Porcentaje de informes de laboratorio clínico sospechosos
Especialista 1	15 %
Especialista 2	30 %
Especialista 3	16 %
Especialista 4	19 %
Especialista 5	47 %
Especialista 6	44 %

Tabla 24. Porcentaje de concordancia en la detección de informes de laboratorio clínico sospechosos por parte de los facultativos especialistas.

Detección de informes de laboratorio clínico sospechosos por los facultativos especialistas	Porcentaje de concordancia en la detección de informes de laboratorio clínico sospechosos
Todos los facultativos especialistas coinciden en detectar los mismos informes de laboratorio clínico como no sospechosos	27 %
1 facultativo especialista detecta algún informe de laboratorio clínico como sospechoso	26 %
2 facultativos especialistas coinciden en detectar los mismos informes de laboratorio clínico como sospechosos	16%
3 facultativos especialistas coinciden en detectar los mismos informes de laboratorio clínico como sospechosos	14 %
4 facultativos especialistas coinciden en detectar los mismos informes de laboratorio clínico como sospechosos	11 %
5 facultativos especialistas coinciden en detectar los mismos informes de laboratorio clínico como sospechosos	5 %
Todos los facultativos especialistas coinciden en detectar los mismos informes de laboratorio clínico como sospechosos	1%

4 RESULTADOS

Tabla 25. Magnitudes bioquímicas cuyo resultado de medida ha sido detectado como sospechoso en la inspección visual de 100 informes de laboratorio clínico por facultativos especialistas.

Informe de laboratorio	E1	E2	E3	E4	E5	E6
2	G	G			G	G
5	AL	A, AL				A, P
6		A, P			P	FO
7		U				C, U
8	T	S		T	T	T, T4
9	S		S		S	
12		C, U, S, PO, H				PO, AS
14					U	
16						C, U
17			AS			
18		S, PO, A, P, H		AS	AS	
19	AL, F		F	AL		PO, AS, FO
20					H	
21					T	FO
22		H			T	T, T4
24	T			T, T4	T, T4	T, T4
25					U	
26	T			T	T	T, T4
27		U, A, P	H	U	U, H	FO
28		PO, P			P	
29						T, T4
30						T, T4
31	F, T		F	T, T4	F, T	C, U
32	AL	GG			PO, F, H	FO
34			S			
35					A, P	
36		PO			PO	
37	F	U, GG, FO			C	FO
39			S		S	
40		A, P			A, P, F, H	A, P, H
41					U	
43					T	
46		PO		F		C, U
48	T4	C, A, P, H	A, P, T	H, T4	H, T, T4	FO, T, T4
49		S, H		H		S
50		H		H		S
51		G, H				
52						FO
53						T, T4
54	T			T	T, T4	T, T4
55					F	F, H
56	PO, AS	U, PO			U, PO, AL, T, T4	S, PO, T, T4
58			P			

Informe de laboratorio	E1	E2	E3	E4	E5	E6
59					G, T	
60					G	
61						PO, AS
62		G	G		G	G, S, PO
63					G, T	
68				T		FO, T, T4
69	AS	C, U, S	C			
70		A, P, GG	A, F, H	GG, FO, T	P	GG, FO
71		PO				
72					PO	AS
73				GG		
74				GG	U	
75						C, U
76			G		G	
79						
80		A, P			P	
81		C, U	C	T	C, T4	
82					U	U, H
84					F	F
87			G		G	
88		FO				
89		FO			P, F, H	P, GG, FO
90	AL					
91				T	PO	C, U, T, T4
92						T, T4
93					G	G, S, PO
94				T	T	C, U, T, T4
95					H	
96		A, P			A, P	
97		G	T		G, T, T4	G, T, T4
98						C, U
100				T		T, T4

E1: Especialista 1; E2: Especialista 2; E3: Especialista 3; E4: Especialista 4; E5: Especialista 5; E6: Especialista 6; C: Pla—Creatinino;c.sust.; U: Pla—Urea;c.sust.; A: Pla—Albúmina;c.masa; P: Pla—Proteína;c.masa; Al: Pla—Alanina-aminotransferasa; c. cat; As: Pla—Aspartato-aminotransferasa; c.cat; Fo: Pla—Fosfatasa alcalina; c. cat.; Gg: Pla— γ -Glutamilttransferasa; c. cat.; G: Pla—Glucosa; c. sust.; So: Pla—Ion sodio; c.sust.; Po: Pla—Ion potasio; c. sust.; T: Pla—Tirotopina c.sust.arb.; T4: Pla—Tiroxina (libre); c.sust.; F: Pla—Ferritina; c. masa; H: Pla—Hierro (II+III); c.sust.

4 RESULTADOS

Tabla 26. Porcentaje de informes de laboratorio clínico detectados como sospechosos al aplicar las diferentes combinaciones de límites de alarma (*LA1*, *LA2* y *LA3*), de cambio (*LC1*, *LC2* y *LC3*) y de predicción (*LP1*, *LP2* y *LP3*) a los informes de laboratorio clínico seleccionados para el experimento anterior.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	Porcentaje de informes de laboratorio clínico sospechosos
<i>LA1 + LC1 + LP1</i>	66 %
<i>LA1 + LC1 + LP2</i>	56 %
<i>LA1 + LC1 + LP3</i>	56 %
<i>LA1 + LC2 + LP1</i>	45 %
<i>LA1 + LC2 + LP2</i>	35 %
<i>LA1 + LC2 + LP3</i>	33 %
<i>LA1 + LC3 + LP1</i>	46 %
<i>LA1 + LC3 + LP2</i>	37 %
<i>LA1 + LC3 + LP3</i>	37 %
<i>LA2 + LC1 + LP1</i>	42 %
<i>LA2 + LC1 + LP2</i>	29 %
<i>LA2 + LC1 + LP3</i>	29 %
<i>LA2 + LC2 + LP1</i>	25 %
<i>LA2 + LC2 + LP2</i>	8 %
<i>LA2 + LC2 + LP3</i>	8 %
<i>LA2 + LC3 + LP1</i>	22 %
<i>LA2 + LC3 + LP2</i>	4 %
<i>LA2 + LC3 + LP3</i>	4 %
<i>LA3 + LC1 + LP1</i>	39 %
<i>LA3 + LC1 + LP2</i>	26 %
<i>LA3 + LC1 + LP3</i>	29 %
<i>LA3 + LC2 + LP1</i>	22 %
<i>LA3 + LC2 + LP2</i>	5 %
<i>LA3 + LC2 + LP3</i>	5 %
<i>LA3 + LC3 + LP1</i>	19 %
<i>LA3 + LC3 + LP2</i>	1 %
<i>LA3 + LC3 + LP3</i>	1 %

5 DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

En esta tesis se describe cómo establecer un control de la plausibilidad estandarizado, mediante el uso de algunas herramientas que incluyen los límites de alerta, de cambio y de predicción.

La tendencia actual de los modelos de gestión de los laboratorios clínicos es la centralización de estos con el objetivo de concentrar el mayor número de muestras. Esto provoca que cada vez los laboratorios clínicos tienden a ser más grandes, a procesar un mayor número de muestras y a generar un mayor número de resultados de medida. En estos laboratorios clínicos, es evidente que es imprescindible instaurar sistemas que permitan realizar un control de la plausibilidad de forma estandarizada. Existe escasa bibliografía sobre cómo debe realizarse el control de la plausibilidad, y las exigencias de la acreditación de los laboratorios clínicos hacen que el control de la plausibilidad deba describirse y estandarizarse (33).

Para poder aplicar el control de la plausibilidad tal y como se describe en esta tesis, el laboratorio clínico ha de mantener la estabilidad metrológica entre el periodo de tiempo en el que se obtienen los datos que se utilizan para la estimación de estos límites y el periodo de tiempo en el que se van aplicar. Esto mismo es lo que sucede con la estimación de los intervalos de referencia biológicos, donde las características metrológicas se deben mantener entre el periodo de tiempo en el que se establecen los límites de referencia biológicos y el periodo de tiempo durante el que se aplican estos límites. Para conocer y garantizar la estabilidad metrológica, los laboratorios clínicos participan en programas de evaluación externa de la calidad, que permiten controlar las propiedades metrológicas de los procedimientos de medida y procurar mantenerlas en el tiempo, y así poder garantizar la correcta aplicación de los intervalos de referencia biológicos, y los límites de alerta, de cambio y de predicción estimados para el control de la plausibilidad.

Es importante destacar que, para poder aplicar unos límites estimados según el modelo que se describe en este estudio, cuando en el laboratorio clínico se producen cambios de los sistemas de medida, éstos deben ser intercambiables con los anteriores, y en el caso de que no lo fueran, por la misma razón que se tendrían que modificar los límites de referencia biológicos, se tendrían que modificar los límites de alerta, de cambio y de

5 DISCUSIÓN

predicción. Para llevar a cabo la correcta aplicación de los límites de alerta, de cambio y de predicción, éstos también se tendrían que modificar en el caso de que cambiara la procedencia de las muestras de los pacientes (por ejemplo, en el caso de que aumentara considerablemente la procedencia de muestras de pacientes ambulatorios, o la procedencia de muestras de pacientes de un servicio determinado).

Para la estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción, se han utilizado resultados de medida que proceden de solicitudes de mediciones programadas (no urgentes). Tal y como se detalla en el apartado 3.4.2, el tiempo considerado para calcular los límites de cambio para pacientes ingresados es inferior o igual a 8 días y para pacientes ambulatorios es inferior o igual a un año. Es importante tener en cuenta que si se deseara realizar la estimación de los límites de cambio para solicitudes de laboratorio urgentes, sería necesario adecuar el periodo de tiempo para comparar un resultado de medida respecto el inmediato anterior del mismo paciente.

5.1 Límites de alerta

Como puede observarse en la Tabla 1, el número de datos a partir de los cuales se han estimado los límites de alerta es diferente para cada magnitud bioquímica. Esto es debido a que en la base de datos del sistema informático del laboratorio clínico, existe un número diferente de resultados de medida de cada magnitud bioquímica, que depende de la frecuencia con la que las mediciones de estas magnitudes son solicitadas; las mediciones de las concentraciones de creatinino, glucosa y alanina-aminotransferasa en el plasma son las más solicitadas, mientras que la medición de las concentraciones de tiroxina (libre), tirotrópina y hierro (II + III) en el plasma son las menos solicitadas. La causa principal de estas diferencias radica en que a la mayoría de pacientes se les solicita un “perfil general” (agrupación de magnitudes bioquímicas básicas para el conocimiento de la función general de los principales órganos biológicos) que incluye las magnitudes bioquímicas de las que se dispone de un mayor número de datos, mientras que las magnitudes bioquímicas menos solicitadas no están incluidas en este “perfil general” y únicamente se solicitan ante la sospecha de una alteración de la función tiroidea y una alteración del metabolismo del hierro. En la Tabla 1 se puede observar que las magnitudes bioquímicas que están sometidas a un fuerte control homeostático en el organismo, son las que muestran un coeficiente de variación menor. Este es el caso de

las concentraciones de glucosa, ion sodio e ion potasio en el plasma. A diferencia de las anteriores, las concentraciones de tirotropina y ferritina en el plasma presentan unos coeficientes de variación mayores. En el caso de la concentración de tirotropina en el plasma, existen alteraciones de la función tiroidea que dan lugar a valores muy bajos de esta hormona, incluso por debajo del límite de detección del procedimiento de medida y, por otro lado, alteraciones que dan lugar a elevadas concentraciones de esta hormona. En el caso de la concentración de ferritina en el plasma, se pueden observar concentraciones muy bajas en procesos de anemia ferropénica y también se pueden observar concentraciones muy elevadas en los procesos inflamatorios. El elevado coeficiente de variación de los resultados de medida de estas magnitudes bioquímicas indica una elevada variabilidad biológica interindividual (65).

En las Figuras 1-30 se puede observar que la mayoría de los histogramas de distribución de frecuencias correspondientes a los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas estudiadas presentan una asimetría a la derecha (las frecuencias absolutas descienden más lentamente por la derecha que por la izquierda) y, con el fin de disminuirla, se han transformado los resultados de medida mediante logaritmos decimales. Al realizar esta transformación logarítmica, se puede observar que disminuye la asimetría a la derecha en la distribución de los resultados de medida.

A la hora de establecer unos límites de alerta en el laboratorio clínico, es necesario decidir en qué magnitudes, por razones clinicopatológicas, tiene interés estudiar los límites inferior y superior de alerta, y en qué magnitudes solamente tiene interés uno de estos límites. Para algunas de las magnitudes bioquímicas incluidas en el estudio, únicamente tiene interés estimar el límite superior de alerta. Esto es debido a que no se describen procesos patológicos relacionados con bajas concentraciones de estas magnitudes bioquímicas. Este es el caso de las concentraciones catalíticas de alanina-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa, fosfatasa alcalina, ni γ -glutamilttransferasa en el plasma. Para el resto de magnitudes bioquímicas, se han estimado el límite inferior y superior de alerta debido a que se describen procesos patológicos que pueden estar relacionados con concentraciones menores o mayores a los límites del intervalo de referencia biológicos para las mismas.

5 DISCUSIÓN

Para la estimación del límite inferior de alerta, en algunas magnitudes hay que tener en cuenta que los percentiles más extremos pueden llegar a ser inferiores al límite de detección, como en el caso de las concentraciones de creatinino, tirotrina y hierro en el plasma. En estas situaciones, el límite inferior de alerta coincidiría con el límite de detección.

Como se puede observar en las Tablas 2 y 3, a medida que los límites de alerta excluyen un menor porcentaje de resultados de medida, desde un 10 %, a un 1 % y a un 0,1 % (que corresponden a los límites de alerta *LA1*, a los *LA2* y a los *LA3*, respectivamente) los valores de los límites inferiores de alerta son más bajos y valores de los límites superiores de alerta son más altos.

Como se muestra en la Tabla 8, para la mayoría de magnitudes bioquímicas el porcentaje de resultados de medida excluido por los límites de alerta es más próximo al teórico utilizando los resultados de medida originales, por este motivo se han utilizado para todas ellas los límites de alerta estimados con los resultados de medida originales.

Tal y como se observa en la Tabla 8, en la comprobación de los límites de alerta de la concentración de tirotrina en el plasma, la aplicación del *LA3*, que debería excluir el 0,1 % de los resultados de medida, ha proporcionado un 2,7 % de resultados de medida sospechosos, mientras que con la aplicación del *LA3'*, este porcentaje es del 0,1 %. Esto puede ser debido a que el límite inferior de alerta estimado con los percentiles más extremos en esta magnitud bioquímica, coincide con el límite de detección para la medición de la concentración de tirotrina en el plasma, y esto haría que no se cumpliera el modelo para la aplicación del *LA3*. En este caso, el porcentaje de resultados de medida sospechosos sería mayor al esperado, dando lugar a la revisión de un mayor número de resultados de medida.

5.2 Límites de cambio

Se ha realizado la estimación de los límites de cambio mediante el cálculo de las diferencias relativas, para evitar obtener diferencias absolutas que pueden variar según el resultado de medida de cada magnitud bioquímica. Las diferencias relativas se han

calculado restando el resultado de medida más bajo del más alto y relativizándolo al resultado de medida más bajo para evitar obtener diferencias relativas con signo negativo.

Como puede observarse en la Tabla 4, el número de datos a partir de los cuales se han estimado los límites de cambio es diferente para cada magnitud bioquímica. Esto es debido a que en la base de datos del sistema informático del laboratorio clínico existe un número diferente de resultados de medida de cada magnitud bioquímica, en función de la frecuencia con la que estas magnitudes son solicitadas, siendo las magnitudes bioquímicas que tienen con mayor frecuencia un resultado de medida anterior del mismo paciente, las concentraciones de creatinino, glucosa y alanina-aminotransferasa en el plasma, y las magnitudes bioquímicas que tienen en menos casos un resultado de medida anterior del mismo paciente, las concentraciones de tiroxina (libre), tirotropina y hierro (II + III) en el plasma. Esto coincide con las frecuencias de solicitud de las magnitudes bioquímicas que se han comentado para la estimación de los límites de alerta.

Tal y como se observa en la Tabla 4, las magnitudes bioquímicas que están sometidas a un fuerte control homeostático en el organismo tienen un coeficiente de variación de las diferencias relativas menor. Este es el caso de las concentraciones de glucosa, ion sodio e ion potasio en el plasma, mientras que para las concentraciones de tirotropina y ferritina en el plasma, los coeficientes de variación de las diferencias relativas son mayores. Los límites de cambio estimados son menores en las magnitudes bioquímicas cuya variabilidad biológica es menor y tienen unos coeficientes de variación intraindividual e interindividual menores (65). Así, la estimación de los límites de cambio a partir de los percentiles más extremos de las distribuciones de las diferencias relativas se ve influida por la variabilidad biológica intraindividual e interindividual, y también por la variabilidad patológica. En la estimación de los límites de cambio basados en la variabilidad biológica, en la que solamente se incluye la variabilidad fisiológica, se obtienen límites de cambio más bajos (27,66). Por ejemplo, para la concentración de hierro (II + III) en el plasma, el coeficiente de variación intraindividual es del 20 %, mientras que para la concentración de ion potasio en el plasma, es del 4,6 %. Si se calcula un límite de cambio basado en la variabilidad biológica (como se explica en el apartado 1.5.1.2), se obtiene un límite de cambio del 99,1 % para la concentración de hierro (II + III) en el plasma y un límite de cambio del 18,1 % para la concentración de ion potasio en el plasma. Los límites de cambio calculados en esta tesis, son de 150 % (*LC1*), 550 % (*LC2*) y 1433 % (*LC3*) para

5 DISCUSIÓN

la concentración de hierro (II + III) en el plasma, y de 23 % (LC1), 49 % (LC2) y 91 % (LC3) para la concentración de ion potasio en el plasma.

En las Figuras 31-60 se puede observar que la mayoría de los histogramas de distribución de frecuencias correspondientes a las diferencias relativas de los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas estudiadas presentan una asimetría a la derecha debido a la presencia de diferencias relativas muy amplias. Con el fin de disminuir esta asimetría, se ha estudiado la distribución de las diferencias relativas después de realizar una transformación con logaritmos decimales de estas diferencias relativas (67). Al realizar esta transformación con logaritmos decimales, se puede observar que disminuye la asimetría a la derecha. Además, existe una elevada proporción de casos con una diferencia relativa igual a cero, esto provoca que la gráfica de distribución aparezca truncada en dos poblaciones, las diferencias relativas transformadas que son iguales a cero y el resto de diferencias relativas transformadas que se distribuyen en una curva de Gauss. Aun así, en la posterior comprobación de los límites de cambio (Tabla 10) se puede observar que el porcentaje de resultados de medida excluido por los límites de cambio calculados a partir de los resultados de medida transformados con logaritmos decimales es próximo al teórico.

Como era de esperar, y como se observa en la Tabla 5, a medida los límites de cambio excluyen un menor porcentaje de resultados de medida, desde un 10 %, a un 1 % y a un 0,1 % (que corresponden a los límites de LC1, a los LC2 y a los LC3) los valores de los límites de cambio son más altos.

Como se muestra en la Tabla 10, para la mayoría de magnitudes bioquímicas, el porcentaje de resultados de medida excluido por los límites de cambio es más próximo al teórico utilizando los resultados de medida originales. Por este motivo se han utilizado para todas ellas, los límites de cambio estimados con los resultados de medida originales.

5.3 Límites de predicción

Para poder realizar la estimación de los límites de predicción de dos magnitudes bioquímicas es imprescindible que exista una relación fisiopatológica entre las dos

magnitudes, y una correlación estadísticamente significativa entre los resultados de medida de ambas magnitudes.

Para cada pareja de magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente, se han obtenido ecuaciones de predicción que permiten conocer, con un intervalo de confianza determinado, la concentración de una magnitud bioquímica a partir del resultado de medida de otra magnitud bioquímica.

En la Tabla 6 se puede observar que los coeficientes de correlación de Pearson (r) obtenidos para algunas de las parejas de magnitudes, aunque presentan significación estadística, están bastante alejados de la unidad. Esto significa que, aún existiendo entre los resultados de medida de las parejas de magnitudes bioquímicas estudiadas una clara relación fisiopatológica, los resultados de medida de algunas magnitudes bioquímicas no pueden predecirse en función de los resultados de medida de otra magnitud bioquímica. Los r más alejados a la unidad, corresponden a las correlaciones entre las concentraciones en el plasma de ferritina y hierro (II + III), y tirotropina y tiroxina (libre), no siendo útiles las ecuaciones de predicción para estas dos parejas de magnitudes bioquímicas.

La correlación entre las concentraciones de ferritina y hierro (II + III) en el plasma presenta un r de 0,13 ($P < 0,05$). Un argumento que podría explicar esta baja correlación observada entre los resultados de medida de estas dos magnitudes bioquímicas sería que un aumento de la concentración de ferritina puede ser debido a un proceso inflamatorio. A la hora de estudiar una ecuación de predicción entre estas dos magnitudes bioquímicas, se quiere estudiar la correlación por su relación en la anemia ferropénica (en la cual disminuyen las concentraciones de hierro y ferritina en el plasma), pero en ocasiones un proceso inflamatorio puede enmascarar esta correlación. Además, existen otras anemias en las que puede haber disminución de la concentración de hierro pero aumento de la concentración de ferritina, éstas son menos frecuentes, y la presencia de estos casos puede hacer que disminuya la correlación entre estas dos magnitudes bioquímicas.

Una situación similar se puede observar en la correlación entre las concentraciones de tirotropina y tiroxina (libre) en el plasma, que presenta un r de -0,51 ($P < 0,05$). En algunas alteraciones de la función tiroidea se produce un aumento de la concentración de tirotropina y paralelamente una disminución de la concentración de tiroxina (libre), en

5 DISCUSIÓN

cambio, en otras enfermedades tiroideas sucede lo contrario, una disminución de la concentración de tirotrópina con un aumento de la concentración de tiroxina (libre). Esta relación inversa es la que ocasiona que el coeficiente de correlación obtenido sea de signo negativo.

Existen excepciones, como en el hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínicos, que cursan con una disminución o aumento, respectivamente, de la concentración de tirotrópina sin que se modifique la concentración de tiroxina (libre). En otras alteraciones de la función tiroidea menos frecuentes, se puede encontrar un aumento de la concentración de tirotrópina con aumento de la concentración de tiroxina (libre) o disminución de la concentración de tirotrópina con disminución de la concentración de tiroxina (libre).

Tal y como se observa en la Tabla 12, al aplicar el límite de predicción *LP3* estimado a partir de los resultados de medida originales, que teóricamente debería excluir el 0,1% de los resultados de medida, el resultado de medida obtenido se aleja del porcentaje teórico esperado. Una posible explicación a este fenómeno podría ser que las ecuaciones de predicción estimadas, no son adecuadas para concentraciones altas de las magnitudes bioquímicas, lo que requeriría diferentes ecuaciones para diferentes intervalos de concentraciones. Para simplificar el modelo, en las ecuaciones de predicción entre las concentraciones de creatinina y urea, y entre las concentraciones de proteína y albúmina en el plasma, se han aceptado estas desviaciones respecto al modelo teórico, ya que lo que ocurriría en estos casos, sería que se considerarían como resultados de medida sospechosos un porcentaje mayor de resultados de medida.

Para las parejas de magnitudes formadas por las concentraciones de tirotrópina y tiroxina (libre), alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa, fosfatasa alcalina y γ -glutamilttransferasa, y ferritina y hierro (II+III) en el plasma, se han adoptado las ecuaciones de predicción calculadas con los resultados de medida transformados con logaritmos decimales, ya que las desviaciones respecto al porcentaje teórico de exclusión con las ecuaciones calculadas con ellos es menor y el coeficiente de correlación de Pearson se aproxima más a la unidad (como puede observarse en la Tabla 12).

En la comprobación de las ecuaciones de predicción entre las concentraciones de ferritina y hierro (II+III) en el plasma, se ha obtenido un porcentaje de resultados de medida que excede el *LP3* del 0 %. Esto se debe a que se ha obtenido un *r* muy alejado de la unidad

entre estas dos magnitudes bioquímicas y además, las ecuaciones de predicción se han calculado para una concentración máxima de ferritina de 400 µg/L para evitar introducir resultados de medida de ferritina muy altos que corresponderían al efecto de un proceso inflamatorio. Por ello, el $p_{99,9}$ (calculado con un valor de z de 3,29) no sería útil para la detección de resultados de medida sospechosos en esta pareja de magnitudes bioquímicas.

5.4 Subgrupos de los límites de alerta y de cambio

La estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción, se ha realizado en un conjunto de datos que incluye resultados de medida de pacientes de diferentes procedencias asistenciales, como pueden ser diferentes servicios hospitalarios, y pacientes ingresados y ambulatorios. Cabe pensar que los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas de los pacientes ingresados estén más alejados de los límites de referencia biológicos que los de los pacientes ambulatorios, así como también que en estos pacientes se produzcan entre dos muestras sucesivas unas mayores variaciones de los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas (68).

En base a estas reflexiones, se ha separado el conjunto de datos para la estimación de los límites de alerta y de cambio en dos grupos: uno de pacientes ingresados y otros de pacientes ambulatorios. Se ha realizado esta separación para poner en evidencia las diferencias en los límites de alerta y de cambio en estos dos grupos de resultados de medida, que se pueden observar en las Tablas 13, 14 y 15.

En general, al realizar la estimación de los límites de alerta separando los resultados de medida según el origen sea de pacientes ingresados y ambulatorios, se puede observar que los límites de alerta son más extremos cuando los resultados de medida proceden de pacientes ingresados. Es decir, que si los resultados de medida proceden de pacientes ingresados, los límites inferiores de alerta son más bajos y los límites superiores de alerta son más altos, que si los resultados de medida proceden de pacientes ambulatorios. Esto es lógico que sea así, ya que los pacientes que están ingresados llegan al hospital con mayores alteraciones de los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas y su tratamiento produce mayores cambios en los resultados de medida de un mismo paciente entre dos muestras sucesivas.

5 DISCUSIÓN

Para algunas magnitudes no se cumple la premisa anterior; como es el caso de la concentración de albúmina en el plasma. Para esta magnitud bioquímica los límites superiores de alerta estimados a partir de resultados de medida que provienen de pacientes ingresados son inferiores a los pacientes de origen ambulatorio. Esto es debido a que la concentración de albúmina en el plasma no se eleva en ninguna alteración fisiopatológica habitual, de hecho, en pacientes ingresados habitualmente las concentraciones de albúmina en el plasma están disminuidas, debido frecuentemente a alteraciones hepáticas y nutricionales.

En las concentraciones de proteína, tirotrópina y hierro en el plasma, alguno de los límites superiores de alerta estimados a partir de resultados de medida de pacientes ingresados son inferiores a los de origen ambulatorio. Esto se puede deber a que las alteraciones que producen un aumento de la concentración de estas magnitudes bioquímicas no suponen un peligro inminente para la salud del paciente y no existen tantos pacientes ingresados con estas alteraciones.

Otra excepción a la premisa anteriormente citada, sucede con la concentración de ferritina en el plasma, en la que los límites inferiores de alerta estimados a partir de resultados de medida de pacientes ingresados son más altos a los que provienen de pacientes de origen ambulatorio. Esto puede explicarse porque la ferritina es una proteína reactante de fase aguda que puede aumentar su concentración en procesos inflamatorios, siendo estos más frecuentes en pacientes ingresados.

En general, para todas las magnitudes bioquímicas estudiadas, al realizar la estimación de los límites de cambio separando los resultados de medida según el origen sea de pacientes ingresados y ambulatorios, se puede observar que los límites de cambio son más extremos cuando los resultados de medida proceden de pacientes ingresados. Es decir, que los límites de cambio corresponden a diferencias relativas más altas cuando son estimados a partir de resultados de medida que pertenecen a pacientes ingresados. Esto es lógico que sea así, ya que es durante la estancia en el hospital cuando las acciones terapéuticas que se realizan provocan respuestas inmediatas en estos pacientes, con enfermedades agudas, con la consecuente modificación de los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas.

Se observan una excepción a este fenómeno, en la concentración de tiroxina (libre) en el plasma los límites de cambio más extremos calculados a partir de los percentiles 99 y 99,9, son más altos cuando son estimados a partir de resultados de medida que provienen de pacientes ambulatorios. Esto es atribuible a que el seguimiento de los pacientes con alteraciones de la función tiroidea puede realizarse de forma ambulatoria, sin que haya un peligro inminente para la salud de estos pacientes.

5.5 Aplicación simultánea de los límites de alerta, de cambio y de predicción

Cada laboratorio clínico puede tener una proporción diferente de resultados de medida en los que pueda aplicar los límites de cambio y de predicción y, en cada caso, la aplicación de los tres límites estudiados proporcionaría un porcentaje de resultados de medida sospechosos diferente.

En esta tesis, para realizar la aplicación simultánea de los límites de alerta, de cambio y de predicción, se han aplicado aquellos límites para los que se han dado las condiciones para poder hacerlo. Se han aplicado a todos los resultados de medida los límites de alerta; los límites de cambio se han aplicado cuando existía un resultado de medida anterior del mismo paciente y los límites de predicción se han aplicado cuando en el mismo informe de laboratorio clínico existía la magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente para la que se habían estimado estos límites.

Es importante que cada laboratorio clínico conozca la proporción de resultados de medida en los que se pueden aplicar unos u otros límites, ya que, en función de ellos la proporción de resultados de medida sospechosos debido a que excedan alguno de estos límites va a ser diferente.

En la Tabla 16, se puede observar que para las magnitudes bioquímicas en las que no se pueden aplicar los límites de predicción (concentraciones de glucosa, ion sodio e ion potasio en el plasma), en un 39 % de los resultados de medida solamente son aplicables los límites de alerta. Esto supone que, al no poder aplicar los límites de cambio en un elevado porcentaje de resultados de medida, los resultados de medida sospechosos detectados por la aplicación de los límites de cambio va a ser menor que en otras magnitudes bioquímicas.

5 DISCUSIÓN

Para el resto de las magnitudes bioquímicas estudiadas, en las que se han calculado los límites de alerta, de cambio y de predicción, se puede observar que, en una elevada proporción de casos se pueden aplicar como mínimo dos tipos de límites. En un bajo porcentaje de casos, solamente se pueden aplicar los límites de alerta porque los resultados de medida no tengan ningún resultado de medida anterior del mismo paciente y no tenga ninguna magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente. Las magnitudes bioquímicas a las que en un porcentaje elevado de resultados de medida solamente se pueden aplicar los límites de alerta, son las concentraciones de albúmina y alanina-aminotransferasa en el plasma. Las magnitudes bioquímicas en las que, en una menor proporción de resultados de medida, solamente se puede aplicar los límites de alerta, son las concentraciones de urea y aspartato-aminotransferasa en el plasma, ya que estas dos magnitudes bioquímicas suelen solicitarse junto a la medición de las concentraciones de creatinino y alanino-aminotransferasa en el plasma, respectivamente.

También puede observarse, en la Tabla 16, que la proporción de resultados de medida en los que se pueden aplicar los límites de cambio es mayor en la concentración de urea y albúmina en el plasma, mientras que esta proporción es menor en las concentraciones de tirotropina y tiroxina (libre) en el plasma.

Además, la proporción de resultados de medida en los que se pueden aplicar los límites de predicción es mayor en la concentración de urea y aspartato-aminotransferasa en el plasma, mientras que esta proporción es menor en las concentraciones de albúmina y alanina-aminotransferasa en el plasma.

En las Tablas 18-22, puede observarse como varía el porcentaje de resultados de medida sospechosos para cada magnitud bioquímica, cuando se aplican las distintas combinaciones de límites de alerta, de cambio y de predicción.

En las Tablas 18-22, se puede observar que, manteniendo el mismo límite de alerta, a medida que la estimación de los límites de cambio excluye un menor porcentaje de resultados de medida, desde un 10 %, a un 1 % y a un 0,1 % (que corresponden a los límites de *LC1*, a los *LC2* y a los *LC3*), el porcentaje de resultados de medida sospechosos es menor. Asimismo, manteniendo el mismo límite de alerta, a medida que la estimación de los límites de predicción excluye un menor porcentaje de resultados de

medida, desde un 10 %, a un 1 % y a un 0,1 % (que corresponden a los límites de *LP1*, a los *LP2* y a los *LP3*), el porcentaje de resultados de medida sospechosos también es menor.

En estas tablas también se muestra que, manteniendo el mismo límite de alerta, la proporción de resultados de medida sospechosos que más varía cuando se pasa de *LP1* a *LP2* coincide con aquellas magnitudes en las que, en una mayor proporción de resultados de medida, han sido aplicables los límites de predicción (concentración de tirotrópina y tiroxina (libre) en el plasma). En cambio, la proporción de resultados de medida sospechosos que menos varía cuando se pasa de *LP1* a *LP2* coincide con aquellas magnitudes en las que, en una menor proporción de resultados de medida, han sido aplicables los límites de predicción (concentraciones de albúmina y alanina-aminotransferasa en el plasma).

Asimismo, la proporción de resultados de medida sospechosos que más varía cuando se pasa de *LC1* a *LC2* coincide con aquellas magnitudes en las que, en una mayor proporción de resultados de medida, han sido aplicables los límites de cambio (concentraciones de albúmina y alanina-aminotransferasa en el plasma).

En las Tablas 1-15 del Anexo, se muestran los porcentajes de los resultados de medida sospechosos cuando se excede alguno de los límites de alerta, de cambio y de predicción de forma detallada para cada una de las diferentes situaciones que se pueden presentar, según se hayan podido aplicar o no los límites de cambio y de predicción.

En estas tablas, se puede observar que el porcentaje de resultados de medida que exceden solamente los límites de alerta no coincide con el porcentaje teórico de resultados de medida excluidos según el percentil estudiado, ya que solamente se han aplicado los límites de alerta a una proporción de los resultados de medida, entre el 0,2 % y el 39,3 %, dependiendo de cada magnitud bioquímica. De esta manera, se observa que, para las magnitudes bioquímicas que tienen una menor proporción de resultados de medida en los que solamente se puede aplicar los límites de alerta, se obtiene una menor proporción de resultados de medida sospechosos (como es el caso de las concentraciones de urea y aspartato-aminotransferasa en el plasma).

5 DISCUSIÓN

En las tablas del Anexo, puede observarse que el porcentaje de resultados de medida que exceden los límites de cambio, pero no exceden los límites de alerta, ni los límites de predicción, es mayor en las magnitudes bioquímicas que tienen una mayor proporción de resultados de medida en los que son aplicables los límites de cambio (como es el caso de las concentraciones de urea y albúmina en el plasma).

De la misma forma, el porcentaje de resultados de medida que exceden los límites de predicción, pero no exceden los límites de alerta, ni los límites de cambio, es mayor en las magnitudes bioquímicas que tienen una mayor proporción de resultados de medida en los que son aplicables los límites de predicción (como es el caso de la concentración tiroxina (libre) en el plasma).

Se observa también en estas tablas que el porcentaje de resultados de medida que exceden los límites de alerta y no exceden los límites de cambio o límites de predicción es mayor para aquellas magnitudes que tienen un porcentaje más alto de resultados de medida en los que se pueden aplicar los límites de cambio (como es el caso de las concentraciones de urea y albúmina en el plasma), o que se pueden aplicar los límites de predicción (como es el caso de las concentraciones de tirotrópina y tiroxina (libre) en el plasma).

En la mayoría de los laboratorios clínicos, la revisión de resultados de medida por los facultativos especialistas suele realizarse teniendo en cuenta diferentes áreas de conocimiento o áreas tecnológicas que agrupan las magnitudes bioquímicas, de tal forma que, generalmente, no se realiza la revisión de resultados de medida de magnitudes bioquímicas aisladas. Por esto, al aplicar un control de la plausibilidad basado en estrategias estadísticas, en el cual se han estimado unos límites de alerta, de cambio y de predicción a partir de los percentiles más extremos de las distribuciones de los datos, es importante evaluar la proporción de informes de laboratorio clínico sospechosos que agrupan más de una magnitud bioquímica.

Al aplicar los límites de alerta, de cambio y de predicción a los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas contenidas en los informes de laboratorio clínico, al aumentar el número de magnitudes bioquímicas incluidas en estos, aumenta la probabilidad de que el resultado de medida de alguna de las magnitudes bioquímicas supere alguno de los límites de alerta, de cambio y de predicción. Esto supondría que la proporción de informes

de laboratorio clínico sospechosos sería superior al esperado, respecto a si se aplicaran los límites a las magnitudes bioquímicas individualmente.

Por razones probabilísticas, cuando en un informe de laboratorio clínico contiene n magnitudes bioquímicas, la probabilidad de observar al menos un resultado sospechoso es $1-P^n$, siendo P la probabilidad de obtener un resultado de medida no sospechoso para una magnitud bioquímica (35,36).

Al aplicar la combinación de límites $LA1$, $LC1$ y $LP1$, según las Tablas 17 – 20 se obtiene, dependiendo de cada magnitud bioquímica, entre un 5 – 15 % de resultados de medida sospechosos, dependiendo de cada magnitud bioquímica. Teniendo en cuenta la fórmula $1-P^n$, al aplicar esta combinación de límites a informes de laboratorio clínico que incluyeran las 15 magnitudes bioquímicas, la probabilidad de obtener un informe de laboratorio clínico sospechoso sería entre un 54 % y un 91 %.

En la realidad, no todos los informes de laboratorio clínico contienen las 15 magnitudes bioquímicas, y este porcentaje es más bajo, del 60 %, como se muestra en la Tabla 22. Así, el porcentaje de informes de laboratorio clínico sospechosos puede variar en función del número de magnitudes bioquímicas que contiene cada informe de laboratorio clínico.

En los datos de la Tabla 22, se muestran unos porcentajes de informes de laboratorio clínico sospechosos que pueden servir de guía para decidir qué combinación de límites de alerta, de cambio y de predicción es más idóneo para realizar el control de la plausibilidad.

La estandarización del control de la plausibilidad en los laboratorios clínicos permite establecer un sistema objetivo, homogéneo y reproducible para la detección de resultados de medida sospechosos de ser erróneos. La información sobre qué porcentaje de informes de laboratorio clínico son sospechosos con cada combinación de límites de alerta, de cambio y de predicción puede ser útil para adoptar una de estas combinaciones, teniendo en cuenta los recursos humanos y tiempo para dedicar a la revisión de los resultados de medida que disponga cada laboratorio clínico. A la hora de seleccionar estos límites e implantar esta estrategia de control de la plausibilidad, es importante que en el laboratorio clínico estén estandarizadas las fases premetrológica y metrológica, donde se asegure que no llegan muestras en mal estado, que en los informes de laboratorio clínico no aparecen resultados de medida con alarmas de los analizadores, ni

5 DISCUSIÓN

contaminaciones evidentes de las muestras y con un sistema de control de la calidad implantado que asegure que los procedimientos de medida son correctos.

Es destacable mencionar que, en el proceso de control de la plausibilidad que se describe en esta tesis, algunos de los factores que se señalan en el documento del Clinical and Laboratory Standards Institute publicado el año 2006 (45) se han obviado. En general, en el momento de realizar el control de la plausibilidad, no existen alarmas en los sistemas de medida, ni hemólisis visible en las muestras, etc., ya que estos aspectos tienen que haberse detectado y corregido en una fase anterior (también conocida coloquialmente como “validación/verificación técnica”). En el control de la plausibilidad se da por supuesto que no existen resultados de medida con alarmas de los sistemas de medida, ni contaminaciones evidentes, así como se asume que la extracción de la muestra se ha realizado correctamente.

La elección de unos límites de alerta, de cambio y de predicción, que excluyan un determinado porcentaje de resultados de medida, puede realizarse en función de que se quiera dar mayor o menor relevancia a un tipo de límite o a otro, y de que este porcentaje de resultados de medida sospechosos se adecue a cada laboratorio clínico.

En el laboratorio clínico en el que se han calculado los límites descritos en esta tesis, en caso de que deseara realizar la revisión del 50 % de los informes de laboratorio clínico, se debería utilizar la combinación de límites $LA1 + LC1 + LP2$ o $LA1 + LC2 + LP1$, que excluyen de los límites de alerta, de cambio y de predicción, el 45 % y 47 % respectivamente. La diferencia entre una combinación de límites y la otra está en que, en la primera, se utilizan unos límites de predicción que excluyen una menor proporción de resultados de medida ($LP2$) y, en la segunda, se utilizan unos límites de cambio que excluyen una menor proporción de resultados de medida ($LC2$). La elección de una u otra combinación de límites podría estar basada en darle más relevancia a la detección de resultados de medida sospechosos obtenidos con los límites de predicción (en la combinación de límites $LA1 + LC2 + LP1$) o de cambio (en la combinación de límites $LA1 + LC1 + LP2$).

En el caso de que el objetivo sea realizar la revisión del 10 % de los informes de laboratorio clínico, la aplicación de la combinación de límites $LA2 + LC2 + LP2$ sería la adecuada, ya que es la combinación de límites de alerta, de cambio y de predicción que

aporta un porcentaje de informes de laboratorio clínico que más se aproxima al 10 % escogido en esta tesis, utilizando unos límites de alerta, de cambio y de predicción menos extremos.

Es importante mencionar que existe la posibilidad de realizar un mayor número de subgrupos a partir de los datos según el servicio solicitante (por ejemplo, para la concentración en plasma de creatinina se podría diferenciar entre los pacientes que provienen del servicio de nefrología del resto de pacientes), según el diagnóstico (por ejemplo, para un diagnóstico determinado aplicar unos límites de alerta y de cambio diferentes al resto de diagnósticos), según el sexo y edad de los pacientes, e incluso individualizar cada uno de estos límites para cada paciente, aunque actualmente es inviable, debido a las limitaciones de las posibilidades de los sistemas informáticos disponibles hoy en día en los laboratorio clínicos.

Además, aunque no se han estudiado otros tipos de correlación para la estimación de los límites de predicción, puede ser interesante evaluar otras ecuaciones que ayuden a correlacionar los resultados de medida de las magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente.

5.6 Revisión por inspección visual de los resultados de medida por facultativos especialistas

Es importante destacar que el experimento de la revisión de los resultados de medida por los facultativos especialistas mediante la inspección visual de los informes de laboratorio clínico, sin herramientas informáticas, se ha llevado a cabo sin mostrar a los facultativos especialistas participantes los resultados de medida anteriores de las magnitudes bioquímicas incluidas en cada informe de laboratorio clínico.

El experimento realizado pone en evidencia la gran variabilidad que existe a la hora de detectar informes de laboratorio clínico sospechosos, obteniendo entre un 15 % y un 47 % de informes de laboratorio clínico sospechosos, dependiendo del facultativo especialista de laboratorio clínico (Tabla 23).

5 DISCUSIÓN

Como se observa en la Tabla 24, únicamente en un 1% de los casos los facultativos especialistas coinciden en clasificar un mismo informe como informe sospechoso, y aún así, no coinciden en detectar los resultados de las mismas magnitudes bioquímicas como sospechosos. Es importante destacar que en el 27% de los casos, no existe coincidencia en ninguno de los informes de laboratorio clínico que han detectado como sospechosos.

Si se analizan las magnitudes bioquímicas cuyo resultado de medida ha sido detectado como sospechoso por cada facultativo especialista, en la Tabla 25, se observa también una gran variabilidad. Es decir, que aunque varios facultativos especialistas coincidan en la detección de algunos informes de laboratorio clínico como sospechosos, no coinciden en detectar como sospechoso el resultado de medida de las mismas magnitudes bioquímicas.

El motivo por el cual existe una elevada variabilidad en la detección de informes de laboratorio clínico sospechosos es que cada facultativo especialista utiliza subjetivamente sus propios criterios para la revisión de los resultados de medida y no existe uniformidad de estos criterios entre los distintos facultativos especialistas. La experiencia de cada facultativo especialista en las diferentes áreas de conocimiento del laboratorio clínico hace que los criterios sean más o menos restrictivos a la hora de detectar resultados de medida sospechosos (inseguridad, falta de conocimiento, poca experiencia, poco tiempo, cansancio, etc.).

La finalidad de realizar este experimento es poner en evidencia qué está ocurriendo cuando los facultativos especialistas de laboratorio clínico realizan la revisión de resultados de medida mediante la inspección visual. En ningún momento la finalidad es comparar lo que hacen los facultativos especialistas con lo que hace un sistema de control de la plausibilidad estandarizado como el que propone esta tesis. No tiene sentido hacer esta comparación, ya que, debido a la elevada heterogeneidad de los resultados de medida considerados como sospechosos por los facultativos especialistas, no se puede establecer un consenso que nos indique cuáles son los resultados de medida erróneos.

6 CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

- 1) En esta tesis se ha estudiado un sistema para el control de la plausibilidad de algunas magnitudes bioquímicas frecuentemente medidas en los laboratorios clínicos, basado en el establecimiento de unos límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción, que permiten detectar los posibles resultados de medida sospechosos de ser erróneos.
- 2) Los percentiles 5 y 95, 0,5 y 99,5 y 0,05 y 99,95 de los resultados de medida almacenados en una base de datos de un laboratorio clínico permiten establecer unos **límites de alerta** para la detección de resultados de medida sospechosos.
- 3) Los percentiles 90, 99 y 99,9 de las diferencias relativas entre dos resultados de medida consecutivos pertenecientes a un mismo paciente, obtenidos de una base de datos de un laboratorio clínico, permiten establecer unos **límites de cambio** para la detección de resultados de medida sospechosos.
- 4) La estimación de ecuaciones de predicción entre los resultados de medida de dos magnitudes bioquímicas relacionadas fisiopatológicamente, a partir de una base de datos de un laboratorio clínico, permite establecer, para algunas magnitudes bioquímicas, unos **límites de predicción** (con un intervalo de confianza del 90 %, 99 % y 99,9 %) para la detección de resultados de medida sospechosos.
- 5) La **separación de los límites de alerta y de cambio**, según el origen sea de pacientes ingresados o ambulatorios, permite adecuar estos límites para cada población en los que se apliquen.
- 6) La **aplicación conjunta de los límites de alerta, de cambio y de predicción** ofrece la posibilidad de detectar resultados de medida sospechosos, siendo útiles cada uno de estos límites para este fin.
- 7) La **aplicación conjunta de los límites de alerta, de cambio y de predicción** ofrece la posibilidad de detectar informes de laboratorio clínico sospechosos, siendo útiles para ello cada uno de estos límites.

6 CONCLUSIONES

- 8) Para **seleccionar los percentiles** utilizados en la estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción, cada laboratorio clínico ha de establecer qué carga de trabajo, derivada de la aplicación de este control de la plausibilidad, puede asumir.

- 9) El **control de la plausibilidad** realizado mediante la **inspección visual** de los resultados de medida por los facultativos especialistas presenta una variabilidad interindividual elevada en la detección de resultados de medida sospechosos.

7 ANEXO

ANEXO

En las siguientes tablas se muestran, para todas las magnitudes bioquímicas estudiadas, los porcentajes de los resultados de medida sospechosos debido a que:

- exceden solamente los límites de alerta, y no tienen resultado de medida anterior del mismo paciente dentro del periodo de tiempo establecido ni una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente, % ($\varnothing LA + No LC + No LP$) o % ($\varnothing LA + No LC$)
- exceden solamente los límites de cambio, y no exceden los límites de predicción o no tienen una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente, % [$\subset LA + \varnothing LC + (\subset LP$ o $No LP)$] o % ($\subset LA + \varnothing LC$)
- exceden solamente los límites de predicción, y no exceden los límites de cambio o no tienen un resultado de medida anterior del mismo paciente dentro del periodo de tiempo establecido, % [$\subset LA + \varnothing LP + (\subset LC$ o $No LC)$]
- exceden los límites de alerta y de cambio, y no exceden los límites de predicción o no tienen una magnitud bioquímica relacionada fisiopatológicamente, % [$\varnothing LA + \varnothing LC + (\subset LP$ o $No LP)$] o % ($\varnothing LA + \varnothing LC$)
- exceden los límites de alerta y de predicción, y no exceden los límites de cambio o no tienen un resultado de medida anterior del mismo paciente dentro del periodo de tiempo establecido, % [$\varnothing LA + \varnothing LP + (\subset LC$ o $No LC)$]
- exceden los límites de cambio y de predicción, % ($\subset LA + \varnothing LC + \varnothing LP$)
- exceden los límites de alerta, de cambio y de predicción, % ($\varnothing LA + \varnothing LC + \varnothing LP$)

También se muestran los resultados de medida que no son sospechosos aunque, excediendo los límites de alerta, dejan de ser sospechosos debido a que no exceden los límites de cambio o de predicción, % ($\varnothing LA + \subset LC$ o $\subset LP$) o % ($\varnothing LA + \subset LC$).

7 ANEXO

Tabla 1. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración de sustancia de creatinino en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (α LA + No LC + No LP)	% [\leq LA + α LC + (\leq LP o No LP)]	% [\leq LA + α LP + (\leq LC o No LC)]	% [α LA + α LC + (\leq LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (\leq LC o No LC)]	% (\leq LA + α LC + α LP)	% (α LA + α LC + α LP)	% (α LA + \leq LC o \leq LP)
LA1 + LC1 + LP1	0,69	4,71	2,42	0,91	1,34	0,54	0,28	5,13
LA1 + LC1 + LP2	0,69	4,93	1,28	0,97	1,00	0,31	0,23	5,46
LA1 + LC1 + LP3	0,69	4,98	1,07	0,98	0,94	0,26	0,22	5,53
LA1 + LC2 + LP1	0,69	0,32	2,88	0,14	1,56	0,08	0,06	5,90
LA1 + LC2 + LP2	0,69	0,36	1,54	0,15	1,19	0,04	0,04	6,28
LA1 + LC2 + LP3	0,69	0,36	1,30	0,16	1,11	0,04	0,04	6,35
LA1 + LC3 + LP1	0,69	0,02	2,94	0,01	1,61	0,01	0,01	6,02
LA1 + LC3 + LP2	0,69	0,03	1,58	0,02	1,22	0,01	0,01	6,41
LA1 + LC3 + LP3	0,69	0,03	1,33	0,02	1,15	0,01	0,01	6,49
LA2 + LC1 + LP1	0,08	5,47	3,44	0,15	0,31	0,76	0,06	0,31
LA2 + LC1 + LP2	0,08	5,75	1,97	0,15	0,31	0,49	0,06	0,31
LA2 + LC1 + LP3	0,08	5,81	1,70	0,15	0,31	0,43	0,06	0,31
LA2 + LC2 + LP1	0,08	0,41	4,08	0,04	0,36	0,13	0,01	0,41
LA2 + LC2 + LP2	0,08	0,46	2,37	0,04	0,36	0,08	0,01	0,41
LA2 + LC2 + LP3	0,08	0,47	2,06	0,04	0,35	0,07	0,01	0,41
LA2 + LC3 + LP1	0,08	0,04	4,19	0,00	0,37	0,02	0,00	0,45
LA2 + LC3 + LP2	0,08	0,04	2,44	0,00	0,36	0,01	0,00	0,45
LA2 + LC3 + LP3	0,08	0,04	2,11	0,00	0,36	0,01	0,00	0,45
LA3 + LC1 + LP1	0,03	5,58	3,75	0,04	0,00	0,82	0,00	0,12
LA3 + LC1 + LP2	0,03	5,86	2,28	0,04	0,00	0,54	0,00	0,12
LA3 + LC1 + LP3	0,03	5,92	2,01	0,04	0,00	0,48	0,00	0,12
LA3 + LC2 + LP1	0,03	0,44	4,44	0,02	0,00	0,14	0,00	0,14
LA3 + LC2 + LP2	0,03	0,49	2,73	0,02	0,00	0,09	0,00	0,14
LA3 + LC2 + LP3	0,03	0,50	2,41	0,02	0,00	0,08	0,00	0,14
LA3 + LC3 + LP1	0,03	0,04	4,55	0,00	0,00	0,02	0,00	0,16
LA3 + LC3 + LP2	0,03	0,04	2,80	0,00	0,00	0,01	0,00	0,16
LA3 + LC3 + LP3	0,03	0,04	2,48	0,00	0,00	0,01	0,00	0,16

Tabla 2. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración de sustancia de urea en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (α LA + No LC + No LP)	% [\leq LA + α LC + (\leq LP o No LP)]	% [\leq LA + α LP + (\leq LC o No LC)]	% [α LA + α LC + (\leq LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (\leq LC o No LC)]	% (\leq LA + α LC + α LP)	% (α LA + α LC + α LP)	% (α LA + \leq LC o \leq LP)
LA1 + LC1 + LP1	0,04	4,13	3,58	0,99	2,00	0,44	0,21	6,65
LA1 + LC1 + LP2	0,04	4,28	2,07	1,05	1,32	0,30	0,15	7,33
LA1 + LC1 + LP3	0,04	4,31	1,84	1,07	1,15	0,27	0,13	7,51
LA1 + LC2 + LP1	0,04	0,32	3,96	0,15	2,18	0,06	0,03	7,49
LA1 + LC2 + LP2	0,04	0,34	2,33	0,17	1,46	0,04	0,02	8,22
LA1 + LC2 + LP3	0,04	0,35	2,07	0,17	1,27	0,03	0,02	8,40
LA1 + LC3 + LP1	0,04	0,02	4,01	0,01	2,20	0,01	0,01	7,63
LA1 + LC3 + LP2	0,04	0,03	2,36	0,02	1,47	0,01	0,01	8,37
LA1 + LC3 + LP3	0,04	0,03	2,10	0,02	1,28	0,00	0,00	8,56
LA2 + LC1 + LP1	0,01	4,95	5,36	0,17	0,22	0,63	0,03	0,55
LA2 + LC1 + LP2	0,01	5,14	3,24	0,19	0,15	0,43	0,02	0,62
LA2 + LC1 + LP3	0,01	5,19	2,87	0,19	0,13	0,38	0,02	0,64
LA2 + LC2 + LP1	0,01	0,42	5,89	0,05	0,25	0,09	0,01	0,68
LA2 + LC2 + LP2	0,01	0,46	3,62	0,05	0,16	0,06	0,00	0,76
LA2 + LC2 + LP3	0,01	0,47	3,20	0,05	0,14	0,05	0,00	0,78
LA2 + LC3 + LP1	0,01	0,03	5,97	0,00	0,25	0,02	0,00	0,72
LA2 + LC3 + LP2	0,01	0,04	3,67	0,01	0,17	0,01	0,00	0,80
LA2 + LC3 + LP3	0,01	0,04	3,24	0,01	0,14	0,01	0,00	0,83
LA3 + LC1 + LP1	0,00	5,08	5,55	0,04	0,03	0,65	0,01	0,06
LA3 + LC1 + LP2	0,00	5,28	3,37	0,05	0,02	0,45	0,00	0,06
LA3 + LC1 + LP3	0,00	5,33	2,97	0,05	0,02	0,40	0,00	0,06
LA3 + LC2 + LP1	0,00	0,45	6,11	0,02	0,03	0,10	0,00	0,08
LA3 + LC2 + LP2	0,00	0,49	3,76	0,02	0,02	0,06	0,00	0,09
LA3 + LC2 + LP3	0,00	0,50	3,32	0,02	0,02	0,05	0,00	0,09
LA3 + LC3 + LP1	0,00	0,03	6,18	0,00	0,03	0,02	0,00	0,10
LA3 + LC3 + LP2	0,00	0,04	3,81	0,00	0,02	0,01	0,00	0,11
LA3 + LC3 + LP3	0,00	0,04	3,36	0,00	0,02	0,01	0,00	0,11

7 ANEXO

Tabla 3. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración de masa de albúmina en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (α LA + No LC + No LP)	% [\leq LA + α LC + (\leq LP o No LP)]	% [\leq LA + α LP + (\leq LC o No LC)]	% [α LA + α LC + (\leq LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (\leq LC o No LC)]	% (\leq LA + α LC + α LP)	% (α LA + α LC + α LP)	% (α LA + \leq LC o \leq LP)
LA1 + LC1 + LP1	3,56	4,53	1,79	1,21	0,39	0,15	0,13	7,54
LA1 + LC1 + LP2	3,56	4,64	0,39	1,31	0,12	0,04	0,03	7,81
LA1 + LC1 + LP3	3,56	4,66	0,23	1,31	0,09	0,02	0,02	7,84
LA1 + LC2 + LP1	3,56	0,33	1,92	0,17	0,49	0,02	0,03	8,58
LA1 + LC2 + LP2	3,56	0,34	0,42	0,19	0,15	0,00	0,01	8,92
LA1 + LC2 + LP3	3,56	0,35	0,25	0,20	0,11	0,00	0,00	8,96
LA1 + LC3 + LP1	3,56	0,01	1,94	0,02	0,51	0,00	0,01	8,72
LA1 + LC3 + LP2	3,56	0,01	0,42	0,03	0,15	0,00	0,00	9,08
LA1 + LC3 + LP3	3,56	0,01	0,25	0,03	0,11	0,00	0,00	9,12
LA2 + LC1 + LP1	0,53	5,51	2,12	0,23	0,05	0,25	0,03	0,87
LA2 + LC1 + LP2	0,53	5,70	0,49	0,26	0,02	0,06	0,00	0,91
LA2 + LC1 + LP3	0,53	5,72	0,31	0,26	0,01	0,04	0,00	0,91
LA2 + LC2 + LP1	0,53	0,44	2,34	0,06	0,07	0,03	0,01	1,04
LA2 + LC2 + LP2	0,53	0,47	0,55	0,07	0,02	0,01	0,00	1,09
LA2 + LC2 + LP3	0,53	0,47	0,35	0,07	0,01	0,00	0,00	1,09
LA2 + LC3 + LP1	0,53	0,02	2,37	0,02	0,08	0,00	0,01	1,08
LA2 + LC3 + LP2	0,53	0,02	0,55	0,02	0,02	0,00	0,00	1,14
LA2 + LC3 + LP3	0,53	0,02	0,35	0,02	0,01	0,00	0,00	1,14
LA3 + LC1 + LP1	0,07	5,71	2,17	0,03	0,01	0,27	0,01	0,08
LA3 + LC1 + LP2	0,07	5,91	0,51	0,04	0,00	0,07	0,00	0,09
LA3 + LC1 + LP3	0,07	5,93	0,32	0,04	0,00	0,04	0,00	0,09
LA3 + LC2 + LP1	0,07	0,49	2,40	0,02	0,01	0,04	0,00	0,10
LA3 + LC2 + LP2	0,07	0,52	0,56	0,02	0,00	0,01	0,00	0,11
LA3 + LC2 + LP3	0,07	0,52	0,36	0,02	0,00	0,00	0,00	0,11
LA3 + LC3 + LP1	0,07	0,03	2,44	0,01	0,01	0,01	0,00	0,11
LA3 + LC3 + LP2	0,07	0,03	0,57	0,01	0,00	0,00	0,00	0,12
LA3 + LC3 + LP3	0,07	0,03	0,37	0,01	0,00	0,00	0,00	0,12

Tabla 4. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración de masa de proteína en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (α LA + No LC + No LP)	% [α LA + α LC + (α LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (α LC o No LC)]	% [α LA + α LC + (α LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (α LC o No LC)]	% (α LA + α LC + α LP)	% (α LA + α LC o α LP)	% (α LA + α LC o α LP)
LA1 + LC1 + LP1	0,16	1,81	3,12	0,45	3,83	0,11	0,34	5,65
LA1 + LC1 + LP2	0,16	1,91	0,17	0,67	1,42	0,01	0,12	8,06
LA1 + LC1 + LP3	0,16	1,91	0,04	0,70	0,97	0,00	0,09	8,52
LA1 + LC2 + LP1	0,16	0,06	3,22	0,05	4,13	0,00	0,04	6,06
LA1 + LC2 + LP2	0,16	0,06	0,18	0,08	1,53	0,00	0,01	8,65
LA1 + LC2 + LP3	0,16	0,06	0,04	0,09	1,06	0,00	0,00	9,13
LA1 + LC3 + LP1	0,16	0,00	3,22	0,00	4,17	0,00	0,00	6,11
LA1 + LC3 + LP2	0,16	0,00	0,18	0,00	1,54	0,00	0,00	8,73
LA1 + LC3 + LP3	0,16	0,00	0,04	0,00	1,06	0,00	0,00	9,21
LA2 + LC1 + LP1	0,01	2,23	6,24	0,03	0,71	0,34	0,11	0,16
LA2 + LC1 + LP2	0,01	2,49	1,14	0,09	0,46	0,08	0,05	0,41
LA2 + LC1 + LP3	0,01	2,52	0,59	0,10	0,42	0,05	0,04	0,45
LA2 + LC2 + LP1	0,01	0,11	6,56	0,01	0,79	0,02	0,02	0,18
LA2 + LC2 + LP2	0,01	0,12	1,21	0,02	0,51	0,00	0,01	0,47
LA2 + LC2 + LP3	0,01	0,13	0,64	0,03	0,46	0,00	0,00	0,52
LA2 + LC3 + LP1	0,01	0,00	6,58	0,00	0,81	0,00	0,00	0,19
LA2 + LC3 + LP2	0,01	0,00	1,21	0,00	0,51	0,00	0,00	0,49
LA2 + LC3 + LP3	0,01	0,00	0,64	0,00	0,46	0,00	0,00	0,54
LA3 + LC1 + LP1	0,00	2,27	6,87	0,00	0,07	0,43	0,01	0,00
LA3 + LC1 + LP2	0,00	2,57	1,55	0,01	0,04	0,12	0,00	0,03
LA3 + LC1 + LP3	0,00	2,60	0,98	0,01	0,03	0,09	0,00	0,05
LA3 + LC2 + LP1	0,00	0,12	7,27	0,00	0,08	0,03	0,01	0,00
LA3 + LC2 + LP2	0,00	0,14	1,67	0,00	0,05	0,01	0,00	0,04
LA3 + LC2 + LP3	0,00	0,15	1,07	0,01	0,03	0,00	0,00	0,05
LA3 + LC3 + LP1	0,00	0,00	7,31	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00
LA3 + LC3 + LP2	0,00	0,00	1,68	0,00	0,05	0,00	0,00	0,04
LA3 + LC3 + LP3	0,00	0,00	1,07	0,00	0,03	0,00	0,00	0,05

7 ANEXO

Tabla 5. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración catalítica de alanina-aminotransferasa en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (α LA + No LC + No LP)	% [α LA + α LC + (α LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (α LC o No LC)]	% [α LA + α LC + (α LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (α LC o No LC)]	% (α LA + α LC + α LP)	% (α LA + α LC o α LP)	% (α LA + α LC o α LP)
LA1 + LC1 + LP1	0,95	3,98	1,61	1,04	2,29	0,15	0,58	4,49
LA1 + LC1 + LP2	0,95	4,10	0,43	1,32	1,15	0,03	0,30	5,63
LA1 + LC1 + LP3	0,95	4,11	0,28	1,40	0,83	0,02	0,22	5,95
LA1 + LC2 + LP1	0,95	0,19	1,75	0,19	2,71	0,00	0,15	5,34
LA1 + LC2 + LP2	0,95	0,20	0,46	0,25	1,35	0,00	0,10	6,70
LA1 + LC2 + LP3	0,95	0,20	0,30	0,27	0,97	0,00	0,07	7,08
LA1 + LC3 + LP1	0,95	0,01	1,75	0,02	2,85	0,00	0,02	5,51
LA1 + LC3 + LP2	0,95	0,01	0,46	0,03	1,43	0,00	0,01	6,92
LA1 + LC3 + LP3	0,95	0,01	0,30	0,03	1,04	0,00	0,01	7,32
LA2 + LC1 + LP1	0,04	4,91	3,50	0,11	0,39	0,58	0,14	0,18
LA2 + LC1 + LP2	0,04	5,26	1,29	0,16	0,28	0,23	0,10	0,29
LA2 + LC1 + LP3	0,04	5,34	0,88	0,18	0,23	0,16	0,08	0,34
LA2 + LC2 + LP1	0,04	0,32	4,00	0,06	0,47	0,09	0,07	0,23
LA2 + LC2 + LP2	0,04	0,36	1,48	0,09	0,34	0,05	0,04	0,36
LA2 + LC2 + LP3	0,04	0,37	0,99	0,10	0,28	0,04	0,04	0,42
LA2 + LC3 + LP1	0,04	0,01	4,08	0,02	0,52	0,00	0,02	0,28
LA2 + LC3 + LP2	0,04	0,01	1,53	0,02	0,37	0,00	0,01	0,43
LA2 + LC3 + LP3	0,04	0,01	1,03	0,03	0,30	0,00	0,01	0,49
LA3 + LC1 + LP1	0,00	5,01	3,86	0,01	0,04	0,71	0,02	0,02
LA3 + LC1 + LP2	0,00	5,40	1,55	0,02	0,03	0,32	0,01	0,02
LA3 + LC1 + LP3	0,00	5,50	1,08	0,02	0,03	0,22	0,01	0,03
LA3 + LC2 + LP1	0,00	0,38	4,42	0,01	0,05	0,15	0,01	0,02
LA3 + LC2 + LP2	0,00	0,44	1,78	0,01	0,04	0,09	0,01	0,03
LA3 + LC2 + LP3	0,00	0,46	1,24	0,01	0,03	0,07	0,01	0,03
LA3 + LC3 + LP1	0,00	0,02	4,55	0,01	0,05	0,01	0,01	0,02
LA3 + LC3 + LP2	0,00	0,03	1,86	0,01	0,04	0,01	0,00	0,03
LA3 + LC3 + LP3	0,00	0,03	1,30	0,01	0,04	0,01	0,00	0,03

Tabla 6. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración catalítica de aspartato-aminotransferasa en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (\neq LA + No LC + No LP)	% [$<$ LA + \neq LC + ($<$ LP o No LP)]	% [$<$ LA + \neq LP + ($<$ LC o No LC)]	% [\neq LA + \neq LC + ($<$ LP o No LP)]	% [\neq LA + \neq LP + ($<$ LC o No LC)]	% ($<$ LA + \neq LC + \neq LP)	% (\neq LA + \neq LC + \neq LP)	% (\neq LA + $<$ LC o $<$ LP)
LA1 + LC1 + LP1	0,01	2,63	3,96	0,77	3,07	0,61	0,66	4,81
LA1 + LC1 + LP2	0,01	2,95	1,16	1,05	1,59	0,30	0,38	6,28
LA1 + LC1 + LP3	0,01	3,03	0,74	1,14	1,18	0,21	0,29	6,70
LA1 + LC2 + LP1	0,01	0,16	4,53	0,13	3,59	0,04	0,14	5,45
LA1 + LC2 + LP2	0,01	0,17	1,42	0,19	1,89	0,03	0,08	7,14
LA1 + LC2 + LP3	0,01	0,18	0,92	0,20	1,40	0,03	0,07	7,64
LA1 + LC3 + LP1	0,01	0,01	4,57	0,01	3,71	0,01	0,02	5,56
LA1 + LC3 + LP2	0,01	0,01	1,45	0,02	1,96	0,00	0,01	7,31
LA1 + LC3 + LP3	0,01	0,01	0,95	0,02	1,46	0,00	0,01	7,81
LA2 + LC1 + LP1	0,00	3,29	6,67	0,11	0,36	1,11	0,17	0,30
LA2 + LC1 + LP2	0,00	3,83	2,50	0,17	0,26	0,57	0,10	0,40
LA2 + LC1 + LP3	0,00	3,98	1,70	0,19	0,21	0,42	0,08	0,44
LA2 + LC2 + LP1	0,00	0,22	7,67	0,07	0,45	0,11	0,07	0,34
LA2 + LC2 + LP2	0,00	0,26	3,00	0,10	0,32	0,08	0,04	0,46
LA2 + LC2 + LP3	0,00	0,27	2,05	0,11	0,27	0,07	0,03	0,52
LA2 + LC3 + LP1	0,00	0,01	7,77	0,01	0,50	0,01	0,02	0,39
LA2 + LC3 + LP2	0,00	0,01	3,07	0,02	0,35	0,00	0,01	0,55
LA2 + LC3 + LP3	0,00	0,01	2,11	0,02	0,29	0,00	0,01	0,61
LA3 + LC1 + LP1	0,00	3,39	7,00	0,01	0,03	1,26	0,02	0,03
LA3 + LC1 + LP2	0,00	3,98	2,74	0,02	0,02	0,67	0,01	0,04
LA3 + LC1 + LP3	0,00	4,15	1,90	0,02	0,01	0,49	0,01	0,05
LA3 + LC2 + LP1	0,00	0,28	8,08	0,01	0,03	0,17	0,01	0,03
LA3 + LC2 + LP2	0,00	0,34	3,30	0,02	0,02	0,11	0,01	0,04
LA3 + LC2 + LP3	0,00	0,36	2,31	0,02	0,01	0,09	0,01	0,05
LA3 + LC3 + LP1	0,00	0,02	8,24	0,01	0,04	0,02	0,01	0,03
LA3 + LC3 + LP2	0,00	0,03	3,40	0,01	0,02	0,01	0,01	0,05
LA3 + LC3 + LP3	0,00	0,03	2,39	0,01	0,01	0,01	0,01	0,06

7 ANEXO

Tabla 7. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (α LA + No LC + No LP)	% [α LA + α LC + (α LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (α LC o No LC)]	% [α LA + α LC + (α LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (α LC o No LC)]	% (α LA + α LC + α LP)	% (α LA + α LC o α LP)	% (α LA + α LC o α LP)
LA1 + LC1 + LP1	0,72	3,20	4,43	0,57	4,72	0,44	1,04	2,42
LA1 + LC1 + LP2	0,72	3,52	1,14	0,85	3,24	0,12	0,76	3,90
LA1 + LC1 + LP3	0,72	3,59	0,46	0,95	2,78	0,05	0,67	4,37
LA1 + LC2 + LP1	0,72	0,18	4,83	0,07	5,59	0,04	0,18	2,92
LA1 + LC2 + LP2	0,72	0,20	1,25	0,10	3,86	0,01	0,14	4,65
LA1 + LC2 + LP3	0,72	0,21	0,51	0,12	3,31	0,01	0,13	5,19
LA1 + LC3 + LP1	0,72	0,01	4,87	0,01	5,73	0,00	0,04	2,98
LA1 + LC3 + LP2	0,72	0,01	1,26	0,01	3,97	0,00	0,03	4,74
LA1 + LC3 + LP3	0,72	0,01	0,51	0,01	3,41	0,00	0,03	5,30
LA2 + LC1 + LP1	0,06	3,72	8,61	0,05	0,54	1,31	0,18	0,07
LA2 + LC1 + LP2	0,06	4,31	3,84	0,06	0,54	0,71	0,17	0,07
LA2 + LC1 + LP3	0,06	4,48	2,71	0,06	0,53	0,55	0,17	0,07
LA2 + LC2 + LP1	0,06	0,23	9,74	0,02	0,68	0,18	0,04	0,10
LA2 + LC2 + LP2	0,06	0,28	4,44	0,02	0,67	0,12	0,04	0,11
LA2 + LC2 + LP3	0,06	0,30	3,15	0,02	0,67	0,10	0,04	0,11
LA2 + LC3 + LP1	0,06	0,01	9,90	0,00	0,70	0,02	0,01	0,12
LA2 + LC3 + LP2	0,06	0,01	4,53	0,00	0,69	0,02	0,01	0,13
LA2 + LC3 + LP3	0,06	0,01	3,23	0,00	0,69	0,02	0,01	0,13
LA3 + LC1 + LP1	0,01	3,76	9,11	0,01	0,04	1,46	0,02	0,01
LA3 + LC1 + LP2	0,01	4,35	4,33	0,01	0,04	0,86	0,02	0,01
LA3 + LC1 + LP3	0,01	4,52	3,20	0,01	0,04	0,69	0,02	0,01
LA3 + LC2 + LP1	0,01	0,24	10,36	0,01	0,06	0,21	0,01	0,01
LA3 + LC2 + LP2	0,01	0,30	5,05	0,01	0,06	0,15	0,01	0,01
LA3 + LC2 + LP3	0,01	0,32	3,76	0,01	0,06	0,13	0,01	0,01
LA3 + LC3 + LP1	0,01	0,01	10,54	0,00	0,06	0,03	0,00	0,02
LA3 + LC3 + LP2	0,01	0,01	5,17	0,00	0,06	0,03	0,00	0,02
LA3 + LC3 + LP3	0,01	0,02	3,86	0,00	0,06	0,03	0,00	0,02

Tabla 8. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración catalítica de γ -glutamilttransferasa en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (α LA + No LC + No LP)	% [\leq LA + α LC + (\leq LP o No LP)]	% [\leq LA + α LP + (\leq LC o No LC)]	% [α LA + α LC + (\leq LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (\leq LC o No LC)]	% (\leq LA + α LC + α LP)	% (α LA + α LC + α LP)	% (α LA + \leq LC o \leq LP)
LA1 + LC1 + LP1	0,98	4,06	4,13	0,81	3,13	0,36	0,42	4,36
LA1 + LC1 + LP2	0,98	4,29	1,47	0,96	2,11	0,14	0,27	5,39
LA1 + LC1 + LP3	0,98	4,34	0,95	1,01	1,72	0,09	0,23	5,77
LA1 + LC2 + LP1	0,98	0,27	4,46	0,11	3,47	0,03	0,08	5,07
LA1 + LC2 + LP2	0,98	0,29	1,60	0,13	2,32	0,01	0,06	6,22
LA1 + LC2 + LP3	0,98	0,29	1,04	0,13	1,89	0,00	0,05	6,64
LA1 + LC3 + LP1	0,98	0,02	4,49	0,01	3,53	0,00	0,02	5,16
LA1 + LC3 + LP2	0,98	0,02	1,61	0,02	2,36	0,00	0,02	6,33
LA1 + LC3 + LP3	0,98	0,02	1,04	0,02	1,93	0,00	0,02	6,76
LA2 + LC1 + LP1	0,08	4,79	6,77	0,08	0,49	0,70	0,08	0,28
LA2 + LC1 + LP2	0,08	5,16	3,17	0,09	0,41	0,34	0,07	0,36
LA2 + LC1 + LP3	0,08	5,25	2,30	0,09	0,37	0,25	0,07	0,40
LA2 + LC2 + LP1	0,08	0,36	7,38	0,02	0,55	0,09	0,02	0,34
LA2 + LC2 + LP2	0,08	0,40	3,46	0,02	0,46	0,05	0,02	0,43
LA2 + LC2 + LP3	0,08	0,41	2,51	0,02	0,42	0,04	0,02	0,47
LA2 + LC3 + LP1	0,08	0,03	7,46	0,00	0,56	0,01	0,01	0,35
LA2 + LC3 + LP2	0,08	0,03	3,50	0,00	0,47	0,01	0,01	0,45
LA2 + LC3 + LP3	0,08	0,04	2,54	0,00	0,43	0,01	0,01	0,49
LA3 + LC1 + LP1	0,01	4,86	7,20	0,01	0,06	0,78	0,01	0,03
LA3 + LC1 + LP2	0,01	5,24	3,52	0,01	0,06	0,41	0,00	0,03
LA3 + LC1 + LP3	0,01	5,33	2,62	0,01	0,06	0,31	0,00	0,03
LA3 + LC2 + LP1	0,01	0,37	7,86	0,00	0,07	0,11	0,00	0,03
LA3 + LC2 + LP2	0,01	0,41	3,86	0,00	0,06	0,07	0,00	0,04
LA3 + LC2 + LP3	0,01	0,42	2,87	0,00	0,06	0,06	0,00	0,04
LA3 + LC3 + LP1	0,01	0,03	7,96	0,00	0,07	0,02	0,00	0,04
LA3 + LC3 + LP2	0,01	0,03	3,91	0,00	0,06	0,02	0,00	0,04
LA3 + LC3 + LP3	0,01	0,04	2,91	0,00	0,06	0,02	0,00	0,04

7 ANEXO

Tabla 9. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta o de cambio, para la concentración de sustancia de glucosa en el plasma.

Combinación de los límites de alerta y de cambio	% (\neq LA + No LC)	% ($<$ LA + \neq LC)	% (\neq LA + \neq LC)	% (\neq LA + $<$ LC)
LA1 + LC1	4,74	3,98	2,15	6,47
LA1 + LC2	4,74	0,22	0,38	8,23
LA1 + LC3	4,74	0,01	0,05	8,56
LA2 + LC1	0,52	5,56	0,56	0,38
LA2 + LC2	0,52	0,44	0,17	0,77
LA2 + LC3	0,52	0,02	0,04	0,90
LA3 + LC1	0,03	6,07	0,05	0,01
LA3 + LC2	0,03	0,58	0,03	0,03
LA3 + LC3	0,03	0,05	0,01	0,05

Tabla 10. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta o de cambio, para la concentración de sustancia de ion potasio en el plasma.

Combinación de los límites de alerta y de cambio	% (\neq LA + No LC)	% ($<$ LA + \neq LC)	% (\neq LA + \neq LC)	% (\neq LA + $<$ LC)
LA1 + LC1	2,53	2,11	0,93	6,31
LA1 + LC2	2,53	0,12	0,15	7,10
LA1 + LC3	2,53	0,00	0,01	7,24
LA2 + LC1	0,17	2,86	0,19	0,51
LA2 + LC2	0,17	0,21	0,06	0,63
LA2 + LC3	0,17	0,00	0,00	0,69
LA3 + LC1	0,01	3,03	0,02	0,04
LA3 + LC2	0,01	0,26	0,01	0,05
LA3 + LC3	0,01	0,01	0,00	0,05

Tabla 11. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta o de cambio, para la concentración de sustancia de ion sodio en el plasma.

Combinación de los límites de alerta y de cambio	% (\neq LA + No LC)	% ($<$ LA + \neq LC)	% (\neq LA + \neq LC)	% (\neq LA + $<$ LC)
LA1 + LC1	4,16	3,14	2,39	7,02
LA1 + LC2	4,16	0,21	0,34	9,07
LA1 + LC3	4,16	0,01	0,06	9,35
LA2 + LC1	0,28	5,04	0,49	0,49
LA2 + LC2	0,28	0,36	0,18	0,80
LA2 + LC3	0,28	0,03	0,04	0,94
LA3 + LC1	0,02	5,48	0,05	0,03
LA3 + LC2	0,02	0,52	0,03	0,05
LA3 + LC3	0,02	0,06	0,01	0,07

Tabla 12. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración de sustancia arbitraria de tirotopina en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (α LA + No LC + No LP)	% [\leq LA + α LC + (\leq LP o No LP)]	% [\leq LA + α LP + (\leq LC o No LC)]	% [α LA + α LC + (\leq LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (\leq LC o No LC)]	% (\leq LA + α LC + α LP)	% (α LA + α LC + α LP)	% (α LA + \leq LC o \leq LP)
LA1 + LC1 + LP1	0,83	0,89	2,30	0,57	4,44	0,08	0,40	5,87
LA1 + LC1 + LP2	0,83	0,96	0,17	0,76	1,76	0,01	0,22	8,55
LA1 + LC1 + LP3	0,83	0,97	0,03	0,83	1,07	0,00	0,15	9,25
LA1 + LC2 + LP1	0,83	0,02	2,38	0,10	4,72	0,00	0,12	6,35
LA1 + LC2 + LP2	0,83	0,02	0,19	0,13	1,89	0,00	0,08	9,18
LA1 + LC2 + LP3	0,83	0,02	0,04	0,16	1,16	0,00	0,06	9,91
LA1 + LC3 + LP1	0,83	0,00	2,38	0,02	4,80	0,00	0,04	6,43
LA1 + LC3 + LP2	0,83	0,00	0,19	0,02	1,94	0,00	0,04	9,29
LA1 + LC3 + LP3	0,83	0,00	0,04	0,04	1,19	0,00	0,02	10,04
LA2 + LC1 + LP1	0,13	1,31	5,98	0,15	0,76	0,38	0,11	2,72
LA2 + LC1 + LP2	0,13	1,53	1,57	0,19	0,36	0,16	0,07	3,12
LA2 + LC1 + LP3	0,13	1,59	0,80	0,20	0,30	0,10	0,06	3,18
LA2 + LC2 + LP1	0,13	0,09	6,28	0,03	0,81	0,07	0,05	2,84
LA2 + LC2 + LP2	0,13	0,11	1,69	0,04	0,39	0,05	0,04	3,26
LA2 + LC2 + LP3	0,13	0,13	0,87	0,05	0,32	0,02	0,03	3,33
LA2 + LC3 + LP1	0,13	0,01	6,34	0,00	0,84	0,01	0,03	2,86
LA2 + LC3 + LP2	0,13	0,01	1,72	0,01	0,40	0,01	0,02	3,30
LA2 + LC3 + LP3	0,13	0,02	0,89	0,01	0,33	0,00	0,02	3,37
LA3 + LC1 + LP1	0,09	1,35	6,42	0,11	0,32	0,45	0,04	2,22
LA3 + LC1 + LP2	0,09	1,59	1,82	0,13	0,11	0,21	0,02	2,43
LA3 + LC1 + LP3	0,09	1,66	1,02	0,13	0,08	0,14	0,01	2,46
LA3 + LC2 + LP1	0,09	0,10	6,75	0,02	0,34	0,11	0,01	2,32
LA3 + LC2 + LP2	0,09	0,13	1,96	0,02	0,12	0,07	0,01	2,54
LA3 + LC2 + LP3	0,09	0,16	1,11	0,02	0,08	0,05	0,01	2,58
LA3 + LC3 + LP1	0,09	0,01	6,83	0,00	0,34	0,03	0,01	2,33
LA3 + LC3 + LP2	0,09	0,02	2,01	0,00	0,12	0,03	0,01	2,56
LA3 + LC3 + LP3	0,09	0,03	1,14	0,00	0,08	0,01	0,01	2,59

7 ANEXO

Tabla 13. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración de sustancia de tiroxina (libre) en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (α LA + No LC + No LP)	% [α LA + α LC + (α LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (α LC o No LC)]	% [α LA + α LC + (α LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (α LC o No LC)]	% (α LA + α LC + α LP)	% (α LA + α LC o α LP)	% (α LA + α LC o α LP)
LA1 + LC1 + LP1	0,18	0,61	6,25	0,61	1,96	0,30	0,38	6,53
LA1 + LC1 + LP2	0,18	0,80	1,28	0,77	1,06	0,11	0,22	7,43
LA1 + LC1 + LP3	0,18	0,83	0,66	0,87	0,68	0,08	0,12	7,81
LA1 + LC2 + LP1	0,18	0,01	6,54	0,07	2,31	0,01	0,02	7,07
LA1 + LC2 + LP2	0,18	0,01	1,37	0,09	1,27	0,01	0,01	8,12
LA1 + LC2 + LP3	0,18	0,01	0,73	0,09	0,80	0,01	0,01	8,59
LA1 + LC3 + LP1	0,18	0,00	6,55	0,01	2,33	0,00	0,01	7,14
LA1 + LC3 + LP2	0,18	0,00	1,39	0,01	1,27	0,00	0,01	8,20
LA1 + LC3 + LP3	0,18	0,00	0,74	0,01	0,80	0,00	0,01	8,67
LA2 + LC1 + LP1	0,01	1,04	8,00	0,18	0,21	0,57	0,11	0,60
LA2 + LC1 + LP2	0,01	1,35	2,21	0,22	0,13	0,26	0,07	0,68
LA2 + LC1 + LP3	0,01	1,44	1,23	0,26	0,11	0,17	0,03	0,70
LA2 + LC2 + LP1	0,01	0,03	8,56	0,05	0,30	0,01	0,02	0,73
LA2 + LC2 + LP2	0,01	0,03	2,45	0,06	0,19	0,01	0,01	0,84
LA2 + LC2 + LP3	0,01	0,03	1,39	0,06	0,14	0,01	0,01	0,89
LA2 + LC3 + LP1	0,01	0,00	8,57	0,01	0,32	0,00	0,01	0,77
LA2 + LC3 + LP2	0,01	0,00	2,46	0,01	0,19	0,00	0,01	0,89
LA2 + LC3 + LP3	0,01	0,00	1,40	0,01	0,14	0,00	0,01	0,95
LA3 + LC1 + LP1	0,00	1,20	8,18	0,02	0,03	0,66	0,02	0,01
LA3 + LC1 + LP2	0,00	1,55	2,31	0,02	0,02	0,32	0,01	0,01
LA3 + LC1 + LP3	0,00	1,67	1,32	0,03	0,02	0,19	0,01	0,01
LA3 + LC2 + LP1	0,00	0,07	8,81	0,00	0,05	0,03	0,00	0,02
LA3 + LC2 + LP2	0,00	0,09	2,61	0,00	0,03	0,02	0,00	0,03
LA3 + LC2 + LP3	0,00	0,09	1,50	0,00	0,03	0,02	0,00	0,04
LA3 + LC3 + LP1	0,00	0,01	8,84	0,00	0,05	0,01	0,00	0,02
LA3 + LC3 + LP2	0,00	0,01	2,62	0,00	0,03	0,01	0,00	0,03
LA3 + LC3 + LP3	0,00	0,01	1,51	0,00	0,03	0,01	0,00	0,04

Tabla 14. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración de masa de ferritina en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (\geq LA + No LC + No LP)	% [$<$ LA + \geq LC + ($<$ LP o No LP)]	% [$<$ LA + \geq LP + ($<$ LC o No LC)]	% [\geq LA + \geq LC + ($<$ LP o No LP)]	% [\geq LA + \geq LP + ($<$ LC o No LC)]	% ($<$ LA + \geq LC + \geq LP)	% (\geq LA + \geq LC + \geq LP)	% (\geq LA + $<$ LC o $<$ LP)
LA1 + LC1 + LP1	4,86	1,67	3,31	0,48	1,89	0,06	0,08	2,88
LA1 + LC1 + LP2	4,86	1,72	0,41	0,53	0,81	0,00	0,03	3,96
LA1 + LC1 + LP3	4,86	1,72	0,04	0,54	0,44	0,00	0,02	4,33
LA1 + LC2 + LP1	4,86	0,16	3,36	0,04	1,96	0,00	0,00	3,32
LA1 + LC2 + LP2	4,86	0,16	0,42	0,05	0,84	0,00	0,00	4,44
LA1 + LC2 + LP3	4,86	0,16	0,04	0,05	0,46	0,00	0,00	4,83
LA1 + LC3 + LP1	4,86	0,01	3,36	0,01	1,97	0,00	0,00	3,36
LA1 + LC3 + LP2	4,86	0,01	0,42	0,01	0,84	0,00	0,00	4,48
LA1 + LC3 + LP3	4,86	0,01	0,04	0,01	0,46	0,00	0,00	4,86
LA2 + LC1 + LP1	0,43	2,08	4,98	0,07	0,22	0,12	0,01	0,16
LA2 + LC1 + LP2	0,43	2,18	1,05	0,07	0,17	0,03	0,01	0,20
LA2 + LC1 + LP3	0,43	2,19	0,40	0,08	0,08	0,02	0,00	0,29
LA2 + LC2 + LP1	0,43	0,19	5,10	0,01	0,23	0,01	0,00	0,21
LA2 + LC2 + LP2	0,43	0,19	1,08	0,01	0,18	0,00	0,00	0,26
LA2 + LC2 + LP3	0,43	0,19	0,42	0,01	0,08	0,00	0,00	0,36
LA2 + LC3 + LP1	0,43	0,01	5,10	0,00	0,23	0,00	0,00	0,22
LA2 + LC3 + LP2	0,43	0,01	1,08	0,00	0,18	0,00	0,00	0,27
LA2 + LC3 + LP3	0,43	0,01	0,42	0,00	0,08	0,00	0,00	0,37
LA3 + LC1 + LP1	0,01	2,15	5,18	0,00	0,01	0,13	0,00	0,00
LA3 + LC1 + LP2	0,01	2,24	1,21	0,00	0,01	0,03	0,00	0,00
LA3 + LC1 + LP3	0,01	2,26	0,46	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00
LA3 + LC2 + LP1	0,01	0,20	5,31	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01
LA3 + LC2 + LP2	0,01	0,20	1,24	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01
LA3 + LC2 + LP3	0,01	0,20	0,48	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01
LA3 + LC3 + LP1	0,01	0,02	5,31	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01
LA3 + LC3 + LP2	0,01	0,02	1,24	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01
LA3 + LC3 + LP3	0,01	0,02	0,48	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01

7 ANEXO

Tabla 15. Porcentaje de resultados de medida que excede alguno de los límites de alerta, de cambio o de predicción, para la concentración de sustancia de hierro (II + III) en el plasma.

Combinación de los límites de alerta, cambio y predicción	% (α LA + No LC + No LP)	% [α LA + α LC + (α LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (α LC o No LC)]	% [α LA + α LC + (α LP o No LP)]	% [α LA + α LP + (α LC o No LC)]	% (α LA + α LC + α LP)	% (α LA + α LC o α LP)	% (α LA + α LC o α LP)
LA1 + LC1 + LP1	5,27	1,67	3,73	0,50	0,81	0,10	0,02	4,02
LA1 + LC1 + LP2	5,27	1,75	0,74	0,52	0,28	0,03	0,00	4,55
LA1 + LC1 + LP3	5,27	1,77	0,28	0,52	0,13	0,00	0,00	4,71
LA1 + LC2 + LP1	5,27	0,09	3,83	0,06	0,84	0,00	0,00	4,45
LA1 + LC2 + LP2	5,27	0,09	0,76	0,06	0,29	0,00	0,00	5,00
LA1 + LC2 + LP3	5,27	0,09	0,28	0,06	0,13	0,00	0,00	5,16
LA1 + LC3 + LP1	5,27	0,00	3,83	0,01	0,84	0,00	0,00	4,51
LA1 + LC3 + LP2	5,27	0,00	0,76	0,01	0,29	0,00	0,00	5,06
LA1 + LC3 + LP3	5,27	0,00	0,28	0,01	0,13	0,00	0,00	5,22
LA2 + LC1 + LP1	0,54	2,08	4,46	0,09	0,08	0,12	0,00	0,41
LA2 + LC1 + LP2	0,54	2,17	0,97	0,09	0,04	0,03	0,00	0,45
LA2 + LC1 + LP3	0,54	2,20	0,39	0,09	0,02	0,00	0,00	0,48
LA2 + LC2 + LP1	0,54	0,14	4,58	0,01	0,09	0,00	0,00	0,49
LA2 + LC2 + LP2	0,54	0,14	1,00	0,01	0,04	0,00	0,00	0,53
LA2 + LC2 + LP3	0,54	0,14	0,39	0,01	0,02	0,00	0,00	0,55
LA2 + LC3 + LP1	0,54	0,00	4,58	0,01	0,09	0,00	0,00	0,49
LA2 + LC3 + LP2	0,54	0,00	1,00	0,01	0,04	0,00	0,00	0,53
LA2 + LC3 + LP3	0,54	0,00	0,39	0,01	0,02	0,00	0,00	0,56
LA3 + LC1 + LP1	0,14	2,15	4,51	0,01	0,03	0,13	0,00	0,18
LA3 + LC1 + LP2	0,14	2,25	1,00	0,01	0,01	0,03	0,00	0,19
LA3 + LC1 + LP3	0,14	2,28	0,41	0,01	0,00	0,00	0,00	0,20
LA3 + LC2 + LP1	0,14	0,15	4,64	0,00	0,03	0,00	0,00	0,19
LA3 + LC2 + LP2	0,14	0,15	1,03	0,00	0,01	0,00	0,00	0,20
LA3 + LC2 + LP3	0,14	0,15	0,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21
LA3 + LC3 + LP1	0,14	0,01	4,64	0,00	0,03	0,00	0,00	0,19
LA3 + LC3 + LP2	0,14	0,01	1,03	0,00	0,01	0,00	0,00	0,20
LA3 + LC3 + LP3	0,14	0,01	0,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21

8 BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. NCCLS. Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard — Fifth Edition. 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA; 2003.
2. NCCLS. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline — Third Edition. 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA; 2004.
3. NCCLS. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard — Fifth Edition. 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA; 2003.
4. Guia per a la revisió final dels resultats de mesura en el laboratori clínic. Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic *In vitro veritas* 2008;9<<http://www.acclc.cat/invitroveritas/vol9/art102.pdf>>.
5. Harm K, Wegener M, Dieckvoß E, Nage I H, Voigt K. Plausibility control in clinical chemistry results. *Fesenius Z Anal Chem.* 1982;311:320.
6. Büttner J. Plausibilitätskontrolle. A: Greiling H, Gressner AM, dir. *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie.* Stuttgart: Schattauer. 1995;74–7.
7. 15189 UNE-EN-ISO. Asociación Española de Normalización y Certificación. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia. AENOR. 2013;
8. Barwick V, Prichard E. *Eurachem Guide: Terminology in Analytical Measurement - Introduction to VIM 3.* 1st edition. Eurachem. 2011.
9. Lundberg G. Critical (panic) value notification: an established laboratory practice policy (parameter). *JAMA.* 1990;263–709.
10. Pérez Contreras M, Blanco Font A, Fuentes Arderiu X. Resultats inversemblants i la norma ISO 15189. *In vitro veritas.* 2006. p. 7.

8 BIBLIOGRAFÍA

11. 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(10):525–8.
12. Sociedad Española de Química Clínica, Comité Científico. Comisión Valores de Referencia. Concepto de valores de referencia en Química Clínica. *Química Clínica.* 1983;2 (I):39–41.
13. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem.* 2010;47:101–10.
14. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem.* 1997;43(8):1348–51.
15. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem.* 2007;53(7):1338–42.
16. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(6):750–9.
17. García Santamarina S, Cocchiararo A, Fuentes Arderiu X. Transcriptions and ISO 15189. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(7):907.
18. Valdiguié P, Rogarl E, Philippe H. VALAB: Expert system for validation of biochemical data. *Clin Chem.* 1992;38:83–7.
19. De Graeve JS, Cambus JP, Gruson A, Valdiguié PM. Automated technical validation - a real time expert system for decision support. *Clin Chim Acta.* 1996;248(1):39–49.
20. De Smet D, Nanos N, Martens GA, Smet L, Damiaens S, Van Moer G, et al. Automated validation of clinical laboratory test results: do we get what we expect? *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(3):379–80.
21. Oosterhuis WP, Ulenkate HJ, Goldschmidt HM. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. *Clin Chem.* 2000;46(11):1811–7.

22. Fuentes Arderiu X, Basart Arraut M, Bosch Ferrer A, Castiñeiras Lacambra M, López Martínez R, Miro Balagué J. Proposed guidelines for the final review of measurement results in the clinical laboratory. *Accred Qual Assur.* 2008;13:537–42.
23. Fuentes Arderiu X, Castro Castro MJ, Sánchez Navarro L, Dot Bach D. Validació i control de la plausibilitat dels resultats. *In vitro veritas* 2013; 14:31-37.
24. 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(12):643–7.
25. Lacher DA. Relationship between delta checks for selected chemistry tests. *Clin Chem.* 1990;36(12):2134–6.
26. Young DS, Harris EK, Cotlove E. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. IV. Results of a study designed to eliminate long-term analytic deviations. *Clin Chem.* 1971;17(5):403–10.
27. Ladenson JH. Patients as their own controls: use of the computer to identify “laboratory error”. *Clin Chem.* 1975;21(11):1648–53.
28. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a “reference change” for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem.* 1983;29(1):25–30.
29. Fuentes Arderiu X. Bio-Metrological uncertainty in Clinical. *Laboratory Sciences.eJIFCC* 2006;17:<<http://www.ifcc.org/ejifcc/vol17no1/170103200602.htm>>.
30. Wheeler LA SL. Delta check tables for the Technicon SMA 6 continuous-flow analyzer. *Clin Chem.* 1977;23(216-19).
31. Lacher D a, Connelly DP. Rate and delta checks compared for selected chemistry tests. *Clinical chemistry* [Internet]. 1988;34(10):1966–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3168205>
32. Sheiner LB, Wheeler LA, Moore JK. The performance of delta check methods. *Clin Chem.* 1979;25(12):2034–7.

8 BIBLIOGRAFÍA

33. Gómez Rioja R, Alvarez V, Ventura M, Alsina MJ, Barba N, Cortés M, et al. Current status of verification practices in clinical biochemistry in Spain. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1739–46.
34. Deetz CO, Nolan DK, Scott MG. An examination of the usefulness of repeat testing practices in a large hospital clinical chemistry laboratory. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(1):20–5.
35. Healy MJR. Rao's paradox concerning multivariate tests of significance. *Biometrics*. 1969;25:411–3.
36. Rao CR. Covariance adjustment and related problems in multivariate analysis. In: Krishnaiah PE, editor. *Multivariate Analysis*. New York: Academic Press; 1966. p. 87–103.
37. Torke N, Boral L, Nguyen T, Perri A, Chakrin A. Process Improvement and Operational Efficiency through Test Result Autoverification. *Clin Chem*. 2005;51(12):2404–6.
38. Rieta CP BR. Evaluation of turn-around-time (TAT) of emergency department specimens alter computerized autoverification. *Clin Biochem*. 2008;41:1263–87.
39. Johnstone LM. A practical approach to the implementation of autoverify. *Accred Quality Assurance [Internet]*. 2004;9(3):155–8.
40. Fraser CG HPS and IMK. Biological variation data are necessary prerequisites for objective autoverification of clinical laboratory data. *Accred Qual Assur*. 2002;7:455–60.
41. Auxter-Parham S. Taking autoverification to the next level: new tools make it easier to increase efficiency. *Clin Lab News*. 2003;29(11).
42. Dunikoski LK. The advantages of autoverification. *Medical Laboratory Professionals*. 2003;15(25).
43. Wytze P. Oosterhuis, Herman J.L.M. Ulenkate HM. Goldschmidt. Evaluation of LabRespond, a New Automated Validation System for clinical Laboratory Test Results. *Clin Chem*. 2000;46:1811–7.

44. Strathmann FG, Baird GS, Hoffman NG. Simulations of delta check rule performance to detect specimen mislabeling using historical laboratory data. *Clin Chim Acta*. Elsevier B.V. 2011;412(21-22):1973–7.
45. CLSI document AUTO10-A [ISBN 1-56238-620-4]. Autoverification of clinical laboratory test results. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA 2006.
46. Goldschmidt HMJ. A review of autovalidation software in laboratory medicine. *Accred Qual Assur*. 2002;7(11):431–40.
47. Guidi GC, Poli G, Bassi A, Giobelli L, Benetollo PP, Lippi G. Development and implementation of an automatic system for verification, validation and delivery of laboratory test results. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(11):1355–60.
48. Fuentes Arderiu X, Castineiras Lacambra MJ, Panadero Garcia M. Evaluation of the VALAB expert system. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997;35:711–4.
49. Ulenkate HJ, Oosterhuis WP, Goldschmidt HM. Design of “RESPOND”: an automated validation system for clinical laboratory test results [Abstract]. *Ned Tijdschr Klin Chem*. 1997;22:153–4.
50. Fabiny DL, Ertinghausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the Centrifichem. *Clin Chem*. 1971;17:696–700.
51. Tietz. *Fundamentals of clinical chemistry*. Sixth edit. St. Louis Missouri: Saunders Elsevier; 2008.
52. Sampson EJ, Baird MA, Burtis CA, Smith EM, Witte DL, Bayse DD. A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum: Optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. *Clin Chem*. 1980;26:816–26.
53. Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta*. 1971;31:87–96.
54. Weichselbaum TE. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Amer J Clin Path*. 1946;16:40.

8 BIBLIOGRAFÍA

55. Schumann G, Al E. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37°C – Part 4. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Alanine Aminotransferase. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(7):718–24.
56. Bergmeyer H, Hørder M, Rej R. Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1986;24:497–510.
57. Hausamen TU. Optimal conditions for the determination of serum alkaline phosphatase by a new kinetic method. *Clin Chim Acta.* 1967;15:241.
58. Schumann G. Primary Reference Procedures for the Procedures, FCC Primary Reference Enzymes, Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Measurement, at 37°C - Part 6. Reference Procedure for the Chem, of Catalytic Concentration of γ -Glutamyltransferase. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(7):734–8.
59. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999.
60. Surks M, Chopra I, Mariash C, Al E. American Thyroid Association Guidelines for the Use of Laboratory Tests in Thyroid Disorders. *JAMA.* 1990;263:1529–32.
61. Ekins R. Measurement of free hormones in blood. *Endocr Rev.* 1990;11(1):5–46.
62. Siedel J, Wahlefeld A, Ziegenhorn J. A new iron ferrozine reagent without deproteinization. *Clin Chem.* 1984;30:975.
63. Sampson L, Rehak N, Sokol I J, Ruddel E, Gerhardt A, Remaley T. Time adjusted sensitivity analysis: a new statistical test for the optimization of delta check rules. *J Clin Ligand Assay.* 2007;30:44–54.
64. Strike P. Statistical methods in laboratory medicine. Butterworth-Heinemann, Oxford. 1991.

65. Sebastián Gámbaro M, Lirón Hernández FJ, Fuentes Arderiu X. Intra- and inter-individual biological variability data bank. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997;35(11):845–52.
66. Lacher DA, Connelly DP. Rate and delta checks compared for selected chemistry tests. *Clin Chem.* 1988;34(10):1966–70.
67. Yamashita T, Ichihara K, Miyamoto A. A novel weighted cumulative delta-check method for highly sensitive detection of specimen mix-up in the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(4):781–9.
68. Sang HP, So-Young K, Woochang L, Sail C, Won-Ki M. New decision criteria for selecting delta check methods based on the ratio of the delta difference to the width of the reference range can be generally applicable for each clinical chemistry test item. *Annals of laboratory medicine.* 2012;32(5):345–54.

9 PUBLICACIONES

Use of prediction equations for reviewing measurement results in the clinical laboratory

María José Castro-Castro · Beatriz Candás-Estébanez ·
Gemma Solé-Enrech · Xavier Fuentes-Arderiu

Received: 9 March 2009 / Accepted: 9 June 2009 / Published online: 27 June 2009
© Springer-Verlag 2009

Abstract In the clinical laboratory, one of the most objective ways to perform the final review of measurement results is the use of the so-called *plausibility control* (i.e., set of procedures used to decide if a measurement result is valid or not according to established clinical and biological criteria). The present study is focused on the estimation of several prediction equations derived from pairs of biological quantities having a pathophysiological relationship and statistically correlated to detect objectively doubtful results in the context of plausibility control. These prediction intervals, that may be used alone or combined with other procedures involved in the plausibility control, are a very useful tool for the improvement of the final review of the laboratory results.

Keywords Plausibility control · Validation of results · Prediction interval

Introduction

In the clinical laboratory, the final review of measurement results is the process by which the personnel evaluates and releases, if appropriate, these results according to established criteria. This review is usually done by high degree university clinical laboratory professionals according to their personal experience. However, this process may be

done in a more objective way using the so-called *plausibility control*, which may be defined as the set of procedures used to decide if a measurement result is valid or not according to established clinical and biological criteria [1].

There are different procedures involved in the plausibility control; the more frequent are: (a) detection of measurement results falling outside the *alert limits*, which define an interval where a large proportion of patient's results can be expected to be found; (b) detection of measurement results which are not in agreement with the previous result of the patient under consideration; (c), detection of results which are not in agreement with other results obtained with the same sample; and (d) detection of results which are not consistent with the diagnosis, if known, or the origin of the request, though this last criterion is (not rare) very weak and the derived decisions may be too permissive [1].

The present study is focused on the point *c* of the previous ones. In order to detect the results mentioned in point *c*, it is necessary to estimate intervals of prediction derived from the regression equations between pairs of biological quantities having a pathophysiological relationship [2]. The aim of this study is to estimate several intervals of this kind to objectively detect doubtful results, and to verify their usefulness in the context of plausibility control.

Materials and methods

Data were captured from the database maintained in the laboratory information system Omega 3000 (Roche Diagnostics España S.L., Sant Cugat del Vallès, Catalonia, Spain). These data correspond to pairs of biochemical

M. J. Castro-Castro · B. Candás-Estébanez · G. Solé-Enrech ·
X. Fuentes-Arderiu (✉)
Laboratori Clínic, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat, Feixa Llarga s/n,
08907 Catalonia, Spain
e-mail: xfa@bellvitgehospital.cat; xfa@csub.scs.es

Table 1 Coefficients of correlation (r), and its statistical degree of significance (P), of several pairs of biochemical quantities (x and y) having a pathophysiological relationship

Variable y	Variable x	n	Coefficient of correlation (original data)	Coefficient of correlation (Napierian logarithm transformation)
S—Protein; mass c. (g/L)	S—Albumin; mass c. (g/L)	38542	$r = 0.70; P < 0.0001$	$r = 0.90; P < 0.0001$
S—Aspartate aminotransferase; cat.c. ($\mu\text{cat/L}$)	S—Alanine aminotransferase; cat.c. ($\mu\text{cat/L}$)	60253	$r = 0.77; P < 0.0001$	$r = 0.73; P < 0.0001$
S—Bilirubin (esterified); subst.c. ($\mu\text{mol/L}$)	S—Bilirubin (“total”); subst.c. ($\mu\text{mol/L}$)	29616	$r = 0.99; P < 0.0001$	$r = 0.96; P < 0.0001$
S—Creatininium; subst.c. ($\mu\text{mol/L}$)	S—Urea; subst.c. (mmol/L)	63392	$r = 0.67; P < 0.0001$	$r = 0.75; P < 0.0001$
Pt(U)—Protein excretion; mass rate (g/d)	Pt(U)—Albumin excretion; mass rate (g/d)	2157	$r = 0.91; P < 0.0001$	$r = 0.90; P < 0.0001$
U—Protein/Creatininium; mass/subst. ratio (1)	U—Albumin/Creatininium; mass/subst. (1)	1755	$r = 0.83; P < 0.0001$	$r = 0.91; P < 0.0001$

The abbreviations are according to IFCC and IUPAC

S serum, Pt patient, U urine, cat.c. catalytic concentration, subst.c. substance concentration; n the number of pairs of results taken into account

quantities having a pathophysiological relationship. The pairs of quantities selected were: concentrations of protein and albumin in serum, concentrations of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in serum, concentrations of bilirubin (“total”) and bilirubin (esterified) in serum, concentrations of creatininium¹ and urea in serum, rates of urinary excretion of protein and albumin and the mass/substance ratio between protein and creatininium in urine, and between albumin and creatininium in urine. All measurements were done in a RD/Hitachi Modular Analytics system with the corresponding reagents and calibrators (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

In order to verify the existence of correlation, Pearson’s coefficient of correlation was estimated in original and mathematically transformed measurement results of each pair of biochemical quantities [2]. Mathematical transformations were: inverse, squared root, and Napierian logarithm. Taking into account that the robustness of linear regression and correlation statistics, and the great number of pairs of data (between 1700 and 64000, as shown in Table 1), we have assumed both Gaussianity and linearity, especially for Napierian logarithmic transformations.

The parameters of the corresponding regression functions were estimated by the least squares method (2). With this parameters, both lower (y_{lower}) and upper (y_{upper}) limits of the prediction intervals were estimated (with a confidence interval of 95%) using the following equations:

$$y_{\text{lower}} = a + bx_{\text{measured}} - 1.96s_r \times \left[1 + (1/n) + \left((x_{\text{measured}} - \bar{x})^2 / \sum (x_i - \bar{x})^2 \right)^2 \right]^{0.5}$$

$$y_{\text{upper}} = a + bx_{\text{measured}} + 1.96s_r \times \left[1 + (1/n) + \left((x_{\text{measured}} - \bar{x})^2 / \sum (x_i - \bar{x})^2 \right)^2 \right]^{0.5}$$

where a is the y -intercept and b the slope of the regression line; x_{measured} is any result of the measured variable; s_r is the residual standard deviation; n is the number of pairs of results taken into account; \bar{x} is the arithmetic mean of the whole of x_i values; and x_i is any value of x included in the regression equation. All these statistics may be calculated with any standard statistical software package. For each pair, the quantity corresponding to the x values is that whose measurement is less frequently requested in the clinical laboratory.

In order to check the estimated prediction intervals, they were applied to 1000 different pairs of measurement results contained in our database. This 1000 pair of data were different from the data that we used to make the prediction equations. As the intervals were calculated with a 95% confidence interval, this percentage of data fell out of the prediction interval, approximately.

To check the usefulness of the prediction intervals in the plausibility control, both prediction intervals and alert limits were applied. If the doubtful cases detected by both were the same, it would mean that one of them would be unnecessary. On the other hand, if the cases detected by the two procedures were different, they would be complementary tools in the plausibility control.

¹ According to IUPAC and IFCC, creatininium is the set of creatinine and ion creatininium in equilibrium in a solution.

Results

The highest Pearson's coefficients of correlation observed correspond to original non-transformed data or to Napierian logarithmic transformation; these coefficients of correlation and their significance are shown in Table 1. Note that in both cases coefficients of correlation are very similar. Thus, the prediction intervals were estimated for non-transformed data and for Napierian logarithmic transformation (Table 2).

Table 3 shows the number and percentage of doubtful results obtained when the prediction equations (transformed and non-transformed) were applied to 1000

different pairs of data from the Omega 3000 database. Also shown are the number and percentage of new doubtful results identified by the prediction intervals which had not been detected using just the alert limits.

Discussion

The final review of the examination results—and the possible interpretative comments—is the last crucial step to assure the quality of the clinical laboratory products. When examination results are measurement results the plausibility

Table 2 Prediction equations for pairs of correlated biochemical quantities, using original and Napierian-logarithm transformed (ln) data

Variable <i>y</i>	Variable <i>x</i>	Prediction equation	Prediction equation (Napierian logarithm)
S—Protein; mass c. (g/L)	S—Albumin; mass c. (g/L)	$y = 31.73 + (0.97x) \pm 14.13$	$\ln y = 2.34 + (0.52 \ln x) \pm 0.21$
S—Aspartate aminotransferase; cat.c. (μcat/L)	S—Alanine aminotransferase; cat.c. (μcat/L)	$y = 0.5 + (0.45x) \pm 3.51$	$\ln (y + 1) = [0.04 + (0.91 \ln (x + 1)) \pm 0.45]$
S—Bilirubin (esterified); subst.c. (μmol/L)	S—Bilirubin (“total”); subst.c. (μmol/L)	$y = -4.61 + (0.76x) \pm 15.09$	$\ln y = -1.46 + (1.19 \ln x) \pm 0.70$
S—Creatininium; subst.c. (μmol/L)	S—Urea; subst.c. (mmol/L)	$y = -0.36 + (12.9x) \pm 178$	$\ln y = 3.04 + (0.73 \ln x) \pm 0.78$
Pt(U)—Protein excretion; mass rate (g/d)	Pt(U)—Albumin excretion; mass rate (g/d)	$y = 0.167 + (0.001x) \pm 1.274$	$\ln y = -3.5 + (0.54 \ln x) \pm 0.94$
U—Protein/Creatininium; mass/subst. ratio (1)	U—Albumin/Creatininium; mass/subst. (1)	$y = 25 + (1.40x) \pm 244.81$	$\ln (y + 1) = [1.85 + (0.72 \ln (x + 1)) \pm 0.99]$

The abbreviations are according to IFCC and IUPAC

S serum, Pt patient, U urine, cat.c. catalytic concentration, subst.c. substance concentration

Table 3 Number (*n*) and percentage (%) of data out of the prediction limits after applying the prediction equation to original and Napierian-logarithm transformed data

Variable <i>y</i>	Variable <i>x</i>	Equation with original data		Equation with data with Napierian logarithm transformation	
		Data out of prediction limits (<i>n</i> and %)	Data out of prediction limits not detected with alert limits (<i>n</i> and %)	Data out of prediction limits (<i>n</i> and %)	Data out of prediction limits not detected with alert limits (<i>n</i> and %)
S—Protein; mass c.	S—Albumin; mass c.	42 (4.2)	28 (67)	44 (4.4)	31 (70)
S—Aspartate aminotransferase; cat.c.	S—Alanine aminotransferase; cat.c.	12 (1.2)	12 (100)	60 (6.0)	60 (100)
S—Bilirubin (esterified); subst.c.	S—Bilirubin (“total”); subst.c.	45 (4.5)	45 (100)	46 (4.6)	38 (83)
S—Creatininium; subst.c.	S—Urea; subst.c.	49 (4.9)	39 (80)	69 (6.9)	28 (41)
Pt(U)—Protein excretion; mass rate	Pt(U)—Albumin excretion; mass rate	39 (3.9)	2 (5)	63 (6.3)	38 (60)
U—Protein/Creatininium; mass subst. ratio	U—Albumin/Creatininium; mass subst. ratio	3 (0.3)	3 (100)	27 (2.7)	27 (100)

The abbreviations are according to IFCC and IUPAC

S serum, Pt patient, U urine, cat.c. catalytic concentration, subst.c. substance concentration

control described here, especially if it is applied with a computer, may improve its reliability.

In this study, several prediction intervals derived from pairs of biochemical quantities having a pathophysiological relationship and statistically correlated was used (and verified) for plausibility control. When a significant statistical correlation between each pair of quantities included in our study was demonstrated, the corresponding equations to predict the measurement results of some quantities from the measurement results from other ones could be established. As the estimated prediction intervals include the 95% of results, the remaining 5% of results will be considered doubtful in the plausibility control. This percentage is arbitrary and may be substituted by another one, just changing the factor 1.96 in the equations given in the “[Materials and methods](#)” section by the selected one. Each clinical laboratory may establish this percentage according to their capacity of dealing with doubtful results.

As described in the “[Introduction](#)” section, the so-called *alert limits*, which can be established according to different arbitrary criteria may be used for plausibility control. Examples of criteria to establish these limits are:

1. fractiles 0.5 and 99.5, 0.05 and 99.95, or 0.005 and 99.995, etc., estimated from a very large series of measurement results produced previously in the own laboratory) [3],
2. the lower and upper values, which are not outliers, of a very large series of measurement results produced in the own laboratory [4],
3. a multiple of one physiological reference limit.

When both alert limits and prediction equations are applied, the usefulness of the prediction interval will depend on the percentage of doubtful results detected using alert limits. That is, if the range of alert is very narrow many results will appear as doubtful, and the prediction equation will have no utility because most doubtful results will be detected by the alert limits. On the other hand, if the alert limits define a very wide interval, only few results will appear as doubtful and the prediction equation will be very useful. Therefore, in order to verify the utility of both

plausibility control procedures, fractiles 0.5 and 99.5 as alert limits and 95% for prediction intervals were arbitrarily selected. Thus, the percentage of data out of the prediction limits has to be closely to 5% for the proper working of the prediction equations.

Table 3 shows the percentage of doubtful results obtained applying both original and transformed equations.

Bearing in mind that the ideal percentage of doubtful results is 5%, we can not recommend the use of one of them (original or transformed equations) for all cases. However, we can say that this percentage depends on each pair of quantities, so a different equation can be selected for each pair according to this percentage.

We have also noticed that when the prediction equations were applied, we obtained new doubtful results that had not been detected using just the alert limits. Between 40 and 100% of doubtful results detected by the prediction limits (obtained with transformed data) were not detected by the alert limits. This fact confirms the usefulness of this new method of plausibility control.

We want to remark that before implementing a new rule for the plausibility control described in this article, the number of results which may be revised “manually” according to the staff possibilities should be decided; then, the alert limits must be defined in order to make useful prediction intervals.

References

1. Fuentes-Arderiu X, Basart-Arraut M, Bosch-Ferrer À, Castiñeiras-Lacambra MJ, López-Martínez R, Miró-Balagué J (2008) Proposed guidelines for the final review of measurement results in the clinical laboratory. *Accred Qual Assur* 13:537–542
2. Strike P (1991) *Statistical methods in laboratory medicine*. Butterworth-Heinemann, Oxford
3. Suárez-Vega I, Fuentes-Arderiu X (2005) Reportable interval of patient examination results and ISO 15189. *Clin Chem Lab Med* 43:1278
4. Pérez Contreras ME, Blanco Font A, Fuentes Arderiu X (2006) Resultats inversemblants i la norma ISO 15189. *In vitro veritas* 7. <http://www.acclcat.invitroveritas/vol7/art89.html>

Estimation of alert and change limits and its application in the plausibility control

María José Castro-Castro · Dolors Dot-Bach ·
Beatriz Candás-Estébanez · Ruth Cano-Corres ·
Xavier Fuentes-Arderiu

Received: 1 February 2011 / Accepted: 23 September 2011 / Published online: 30 October 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract In the clinical laboratory, one of the most objective ways to perform the final review of patients' measured values is the use of computerized *plausibility control* (i.e., set of procedures used to decide whether a patient's measured value is valid according to established clinical and biological criteria). This study is focused on the estimation of alert and change limits to be applied to detect doubtful patients' measured values. These limits are useful to improve the final review of patients' measured values since these limits are produced objectively and are selected according to the clinical laboratory needs, letting the clinical laboratory professional staff to save time and effort.

Keywords Plausibility control · Validation of measured values · Alert limits · Change limits · Deltacheck

Introduction

The final review of patients' measured values (commonly called *validation*) is usually done manually by clinical laboratory university specialized staff. In this process, it is decided whether each patient's measured value may be issued (*validated*), or it should be retained for a more detailed revision (*doubtful* or *non-validated*). This process has many subjective steps and, consequently, great interindividual variation, which degree depends on the experience of the mentioned professionals and the criteria used.

Probably, the most efficient way to eliminate the interindividual variation of the final review is its computerization that, in addition, makes the process more efficient.

The *plausibility control* can be defined as the set of procedures used to decide whether a patient's measured value is valid or not according to clinical and biological criteria previously established [1]. This is a useful tool to detect doubtful measured values, which, despite of belonging to a series of measurements accepted by the internal quality control, can be erroneous due to different reasons such as sampling errors, typing errors, interferences, and so on.

In order to automate this process, some tools can be used to detect doubtful measured values: (1) detection of measured values exceeding some alert limits, which define an interval where a large proportion of such a values can be expected to be found; (2) detection of measured values that are not in agreement with the corresponding preceding one using a change limit (commonly called *deltacheck*); (3) detection of patients' measured values that are not in agreement with measured values of other quantities obtained in the same sample [2]; and (4) detection of measured values that are not consistent with the diagnosis, if known, or the origin of the request, though the derived decisions may be too permissive [1].

The alert limits are usually values far from the biological reference limits and can be set in different ways. Although there are not a lot of publications on this topic, there are some sources that have been used to set these limits: (1) unlikely limits (limits defining when a measured value has a very small or zero probability of corresponding to a patient), (2) alarm or critical limits (limits indicating when a patient's measured value means an immediate danger to the patient), (3) decision limits given by clinical

M. J. Castro-Castro (✉) · D. Dot-Bach ·
B. Candás-Estébanez · R. Cano-Corres · X. Fuentes-Arderiu
Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge,
Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat,
Catalonia, Spain
e-mail: mjcastro@bellvitgehospital.cat

practice guidelines, and finally, (4) limits based on the clinicians' opinion.

The change limits are those from which is considered that the change in a patient's measured value regarding the corresponding preceding one is suspected of being erroneous. There is not much literature on this subject. Several approaches have been used for this purpose: (1) data based on intraindividual (within-subject) biological variability [3], (2) percentiles of the population distribution of the differences [4, 5], or (3) opinion of experts [6].

The computerized final review of measured values applying the plausibility control should detect previously unnoticed errors produced in any process of the clinical laboratory [1] and should ensure the consistency of these values with the available clinical and biological information.

The aims of this article are to propose a model to estimate alert and change limits and to study their application to detect doubtful measured values in the plausibility control process.

Materials and methods

In order to estimate the alert and change limits, measured values from the year 2008 were taken from the database maintained in our laboratory information system Omega 3000 (Roche Diagnostics España S.L., Sant Cugat del Vallès, Catalonia, Spain): 141703 measured values of serum creatininium concentration, 140223 of serum glucose concentration, and 21561 of serum thyrotropin concentration. In order to verify the suitability of the proposed model, patients' measured values from the year 2009 were taken from the same database: 146260 measured values of serum creatininium concentration, 144197 of serum glucose concentration, and 22021 of serum thyrotropin concentration.

Serum creatininium and glucose concentrations were measured using Jaffé and hexokinase methods, respectively, in a Modular Hitachi analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), whereas serum thyrotropin concentration was measured by the immuno-electrochemiluminescent method in a Modular E170 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). During the years 2008 and 2009, the two measuring systems were metrologically stable.

The possible alert and change limits were the percentiles that exclude 10 % or 1 % or 0.1 % of the patients' original measured values, or their logarithmic transformations (after the addition of 1 to every measured value of the entire set, when some value, x_i , is $0 < x_i < 1$, independently of the unit of measurement used). These percentiles were chosen in an arbitrary way but using professional consensus among the authors.

In order to define the alert limits, percentiles 5.00 and 95.00, 0.50 and 99.50, and 0.05 and 99.95 of original and

logarithmically transformed data from the year 2008 were estimated.

All data were processed with the software SPSS v.17 (SPSS, Chicago, US).

For each quantity, a change is the relative difference of a measured value with regard to its preceding one. This relative difference (D), expressed in percent (%), is calculated taking into account the highest (x_h) and lowest (x_l) values [7]:

$$D = \frac{x_h - x_l}{x_l} \cdot 100$$

Logarithmic transformations of the relative differences were also calculated with the addition of 1 to avoid negative results from differences lower than 1.

$$\lg(D + 1) = \lg\left(\left(\frac{x_h - x_l}{x_l} \cdot 100\right) + 1\right)$$

In this way, from the year 2008, we obtained 85859 pairs of measured values of serum creatininium concentration, 84604 of serum glucose concentration, and 5467 of serum thyrotropin concentration.

To estimate change limits, measured values lower than the corresponding limit of detection have been considered to be equal to the numerical value of that limit.

For each quantity, in order to verify the suitability of the estimated alert limits (for both, original and transformed data), the percent (%) of measured values from the year 2009 excluded by these limits was calculated. The same procedure was using the change limits.

The criteria applied to decide when a measured value is doubtful were the following: (1) for those measured values having not a preceding one, only the comparison with alert limits may produce doubtful measured values, obviously; (2) for those measured values having a preceding one, only change limits are accepted to produce doubtful measured values.

The fractions (in %) of the number of measured values excluded by alert or change limits (doubtful measured values) were calculated applying together these limits to measured values from the year 2009. Since three alert limits and three different change limits have been estimated, nine combinations giving nine different possibilities were obtained for each quantity.

Alert and change limits were also estimated separating measured values of the year 2008 in two subpopulations: inpatients and outpatients, both without measured values corresponding to emergency requests. To estimate the change limits of inpatients, a time of searching back of 8 days, corresponding to the time average of hospitalization in our hospital, was selected. The time of searching back arbitrarily selected for outpatients was one year.

To verify the suitability of the proposed model in these two separate subpopulations, measured values from the year 2009 were also separated into inpatients and outpatients, then the global alert and change limits (both obtained using all patients' measured values) and alert and change limits corresponding to each specific population were applied.

Results

In all tables, quantities are described according to the IUPAC-IFCC recommended syntax [8]. Table 1 shows alert limits for serum creatininium, glucose, and thyrotropin concentrations estimated from original and logarithmically transformed data of the year 2008, corresponding to percentiles 0.05, 0.50, 5.00, 95.00, 99.50, and 99.95, whereas Table 2 shows, for the same quantities and for the same year, the change limits of relative differences (for non-transformed and logarithmically transformed data) corresponding to percentiles 90.0, 99.0, and 99.9.

Tables 3 and 4 show, respectively, the fraction (in %) of non-transformed and logarithmically transformed data of the year 2009 excluded by alert limits and change limits.

Table 1 Alert limits estimated with measured values from the year 2008

Percentile	Q_1	$\lg Q_1$	Q_2	$\lg Q_2$	Q_3	$\lg Q_3$
$p_{0.05}$	≤18	≤1.28	2.0	0.48	≤0.01	≤0.0043
$p_{0.50}$	27	1.45	3.3	0.63	≤0.01	≤0.0043
$p_{5.00}$	46	1.67	4.3	0.72	0.07	0.029
$p_{95.00}$	228.8	2.36	10.7	1.07	8.53	0.98
$p_{99.50}$	753	2.88	18.1	1.28	86.09	1.94
$p_{99.95}$	1135.44	3.05	25.3	1.42	188.22	2.28

Q_1 , P—Creatininium; subst.c., when measured in $\mu\text{mol/L}$; Q_2 , P—Glucose; subst.c., when measured in mmol/L ; Q_3 , P—Thyrotropin; arb.subst.c., when measured in 10^{-3} int unit/L; p , percentile having the order indicated by the subindex

Table 2 Change limits estimated with measured values from the year 2008

Percentile	DQ_1	$\lg DQ_1$	DQ_2	$\lg DQ_2$	DQ_3	$\lg DQ_3$
$p_{90.0}$	31.82	1.52	48.94	1.69	588.43	2.77
$p_{99.0}$	106.83	2.03	180.34	2.26	130386	5.11
$p_{99.9}$	291.41	2.47	452.25	2.65	1310348	6.12

DQ_1 , relative difference of P—Creatininium; subst.c.; DQ_2 , relative difference of P—Glucose; subst.c.; DQ_3 , relative difference of P—Thyrotropin; arb.subst.c.; $\lg DQ_i$, decadic logarithm of the relative difference of a quantity value; p , percentile having the order indicated by the subindex

Derived from these results, in the case of alert limits, logarithmically transformed data have been selected for serum glucose and thyrotropin concentrations, but not for serum creatininium concentration. In the case of change limits, original relative differences (without transformation) have been selected for the three quantities.

Table 5 shows, for the three quantities studied, the fraction (in %) of the number of doubtful measured values of the year 2009 detected applying both alert and change. All fractions (in %) are expressed regarding to the total number of measured values studied.

Table 6 shows the increase or decrease in doubtful measured values of serum creatininium and glucose concentrations using alert and change limits from Tables 1 and 2 instead of alert and change limits specific for inpatients or outpatients (not shown).

Discussion

There are many clinical laboratories around the world producing thousands of patients' measured values every day. For these measured values, the classical manual final review (commonly called validation) is difficult, or not

Table 3 Fraction (in %) of the number of measured values from the year 2009 excluded by alert limits

	Q_1	$\lg Q_1$	Q_2	$\lg Q_2$	Q_3	$\lg Q_3$
Excluded by $p_{5.00}$ and $p_{95.00}$	10.2	9.7	12.4	10.3	9.9	9.8
Excluded by $p_{0.50}$ and $p_{99.50}$	1.0	1.0	1.1	0.9	3.1	0.4
Excluded by $p_{0.05}$ and $p_{99.95}$	0.2	0.2	0.1	0.1	2.7	0.1

Q_1 : P—Creatininium; subst.c.; Q_2 : P—Glucose; subst.c.; Q_3 : P—Thyrotropin; arb.subst.c.; p , percentile having the order indicated by the subindex

Table 4 Fraction (in %) of the number of measured values from the year 2009 excluded by change limits

	DQ_1	$\lg DQ_1$	DQ_2	$\lg DQ_2$	DQ_3	$\lg DQ_3$
Excluded by $p_{90.0}$	10.5	10.3	10	10.2	8.5	8.5
Excluded by $p_{99.0}$	1	1	1	1	0.6	0.7
Excluded by $p_{99.9}$	0.1	0.1	0.1	0.1	0.03	0.03

DQ_1 , relative difference of P—Creatininium; subst.c.; DQ_2 , relative difference of P—Glucose; subst.c.; DQ_3 , relative difference of P—Thyrotropin; arb.subst.c.; $\lg DQ_i$, decadic logarithm of the relative difference of a quantity value; p , percentile having the order indicated by the subindex

Table 5 Fraction (in %) of the number of doubtful measured values found applying alert and change limits to measured values (original or logarithmically transformed; see “Results” section), having or not a preceding one, from the year 2009

Alert and change limits applied	Serum creatininium concentration	Serum glucose concentration	Serum thyrotropin concentration
AL1 or CL1	8.10	9.20	7.50
AL1 or CL2	2.30	3.70	5.50
AL1 or CL3	1.76	3.15	5.30
AL2 or CL1	6.60	6.50	2.50
AL2 or CL2	0.33	0.72	0.50
AL2 or CL3	0.21	0.35	0.20
AL3 or CL1	6.45	6.22	2.22
AL3 or CL2	0.81	0.66	0.21
AL3 or CL3	0.12	0.08	0.01

AL1 alert limits corresponding to $p_{5.00}$ and $p_{95.00}$, AL2 alert limits corresponding to $p_{0.50}$ and $p_{99.50}$, AL3 alert limits corresponding to $p_{0.05}$ and $p_{99.95}$, CL1 change limit corresponding to $p_{90.0}$, CL2 change limit corresponding to $p_{99.0}$, CL3 change limit corresponding to $p_{99.9}$

Table 6 Increase or decrease (in %) in doubtful measured values of serum creatininium and glucose concentrations using alert and change limits from Tables 1 and 2 instead of alert and change limits specific for inpatients or outpatients

Alert and change limits applied	Serum creatininium concentration		Serum glucose concentration	
	Inpatients (n = 47510)	Outpatients (n = 92936)	Inpatients (n = 47270)	Outpatients (n = 91686)
AL1 or CL1	42.0	-95.2	27.5	-67.8
AL1 or CL2	50.9	-120.1	0.5	-50.0
AL1 or CL3	53.5	-117.8	-12.8	-44.7
AL2 or CL1	38.5	-86.45	35.8	-96.6
AL2 or CL2	45.8	-27.0	25.4	-80.0
AL2 or CL3	48.4	-21.2	2.0	-109.1
AL3 or CL1	38.4	-84.3	37.0	-92.7
AL3 or CL2	45.3	-144.0	33.8	-150.0
AL3 or CL3	40.0	-125.0	25.0	-75.0

AL1 alert limits corresponding to $p_{5.00}$ and $p_{95.00}$, AL2 alert limits corresponding to $p_{0.50}$ and $p_{99.50}$, AL3 alert limits corresponding to $p_{0.05}$ and $p_{99.95}$, CL1 change limit corresponding to $p_{90.0}$, CL2 change limit corresponding to $p_{99.0}$, CL3 change limit corresponding to $p_{99.9}$, n number of patients

practically possible to apply. As an alternative, the final automated review of measured values could be limited to the review of those considered doubtful, delivering automatically to the requester those measured values considered acceptable, with no doubt according to unambiguous defined rules. For these clinical laboratories, the computerized plausibility control allows laboratory professional staff a more objective review, saving time and

increasing their effectiveness in detecting doubtful measured values, as has been previously demonstrated for some computerized plausibility control systems (e.g., VALAB system) [9, 10].

To perform the plausibility control, applying the alert and change limits is necessary to develop a way to establish these limits. The proposed model provides different fractions (in %) of the number of doubtful measured values, excluded by the alert or change limits, depending on the percentiles applied; these doubtful measured values would not be automatically validated. Thus, each laboratory may choose the appropriate alert or change limits, that is, the appropriate percentiles to obtain a fraction (in %) of doubtful measured values that the clinical laboratory professionals can manually review. In spite of this, it should be remarked that, as stated in the introduction section, the aim of this study is to propose a model for establishing change and alert limits, but the clinical relevance of the doubtful patients' measured values is not under the scope of this article.

Regarding to the way of estimating the limits, a logarithmic transformation was also taken into account. The selection between original or logarithmically transformed data was based on the closeness to the theoretical percentage of measured values that should be excluded by alert or change limits (10, 1 and 0.1%) and the actual percentage. In the case of alert limits, logarithmic transformation was considered more appropriate for serum glucose and thyrotropin concentrations, but not for serum creatininium concentration. Regarding the change limits, original (without transformation) data were the more appropriated.

In some cases, the lower alert limit was equal to or lower than the detection limit of the measuring system, as in the case of percentile 0.05 of serum creatininium concentration and percentiles 0.05 and 0.50 of serum thyrotropin concentration. This may be the reason why the fraction (in %) of measured values excluded by the alert limit was far from the expected theoretical percentage of measured values, as specially observed in serum thyrotropin concentration (Table 3).

For serum creatininium and glucose concentrations, applying to inpatients subpopulation alert and change limits obtained from all patients generally provided more doubtful measured values than the specific limits (obtained from inpatients subpopulation). However, when alert and change limits obtained from all patients were applied, less doubtful measured values were obtained (Table 6). From this measured values, it can be concluded that it is advisable to use different alert and change limits for inpatients or outpatients whenever possible. However, in some cases, it may be difficult to establish this separation, because there are not enough measured values to estimate alert or change

limits (the minimum number of measured values should be one that allows estimate those percentiles that have been chosen).

This study shows how to set alert and change limits to be used in an automated plausibility control with suitable software. The fraction (in %) of the number of doubtful measured values obtained after the combined application of different alert and change limits can guide clinical laboratory to choose which combinations are the most appropriate for each quantity. The selection of these combinations should allow the computerized plausibility control to replace the classical manual review of patients' measured values done by laboratory professional staff, leaving time for other tasks and improving the objectivity and homogeneity of such a review.

As said before, this study is focused on two tools used in the plausibility control: alert and change limits. Nevertheless, the use of another tool applicable to the plausibility control—detection of patients' measured values that are not in agreement with measured values of other pathophysiologically related quantities obtained in same sample—has been published by some of the present authors [2]. These series of studies will be finished (as a doctoral thesis) putting together all these tools and comparing the outcomes of the computerized plausibility control with the specialized professionals of clinical laboratory.

References

1. Fuentes-Arderiu X, Basart-Arraut M, Bosch-Ferrer A, Castiñeiras-Lacambra MJ, López-Martínez R, Miró-Balagué J (2008) Proposed guidelines for the final review of measurement results in the clinical laboratory. *Accred Qual Assur* 13:537–542
2. Castro-Castro MJ, Candás-Estébanez B, Solé-Enrech G, Fuentes-Arderiu X (2009) Use of prediction equations for reviewing measurement measured values in the clinical laboratory. *Accred Qual Assur* 10:525–528
3. Ladenson JH (1975) Patients as their own controls: use of the computer to identify “laboratory error”. *Clin Chem* 21:1648–1653
4. Wheeler LA, Sheiner LB (1977) Delta check tables for the Technicon SMA 6 continuous-flow analyzer. *Clin Chem* 23:216–219
5. Lacher DA (1990) Relationship between Delta checks for selected chemistry tests. *Clin Chem* 36:2134–2136
6. Whitehurst P, DeSilvio TV, Boyadjian G (1975) Evaluation of discrepancies in patients' measured values—an aspect of computer-assisted quality control. *Clin Chem* 21:87–92
7. Sampson L, Rehak N, Sokoll J, Ruddle E, Gerhardt A, Remaley T (2007) Time adjusted sensitivity analysis: a new statistical test for the optimization of delta check rules. *J Clin Ligand Assay* 30:44–54
8. International Union of Pure and Applied Chemistry, International Federation of Clinical Chemistry (1995) Properties and units in the clinical laboratory sciences-I. Syntax and semantic rules (Recommendations 1995). *Pure Appl Chem* 67:1563–1574
9. Valdiguié PM, Rogari E, Philippe H (1992) VALAB: Expert system for validation of biochemical data. *Clin Chem* 38:83–87
10. Fuentes-Arderiu X, Castiñeiras-Lacambra MJ, Panadero-García MT (1997) Evaluation of the VALAB expert system. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35:711–714