

Estimación de la incertidumbre y de la variabilidad total en el laboratorio clínico

Palabras clave: Acreditación, ISO 15189, incertidumbre, relevancia médica, variabilidad total, variabilidad biológica, variabilidad analítica, error estándar, error total.

Key words: Accreditation, ISO 15189, uncertainty, medical relevance, total variability, biological variability, analytical variability, standard error, total error.

Recibido: 08/12/2006
Aceptado: 11/12/2006

Arturo M Terrés-Speziale*

* Director de JAR Quality SA de CV. Representante de WASPaLM ante OPS. Coeditor de la Revista Mexicana de Patología Clínica.

Correspondencia:
Arturo M Terrés Speziale
www.qualitat.com.mx
aterres@qualitat.com

Resumen

Antecedentes: La Norma-15189 que se intitula «Manejo de Calidad en el Laboratorio Médico», que recién entró en vigor para la evaluación, mejora de la calidad y acreditación de los laboratorios clínicos, abarca todo el proceso analítico, desde la etapa pre hasta la post examen, dando importancia a la medición de la incertidumbre, la evaluación de la variabilidad biológica y analítica para poder demostrar la relevancia médica de los resultados.

Objetivo: Revisar y documentar los principios y las herramientas bioestadísticas para la medición de incertidumbre que son aplicables al laboratorio clínico, incluyendo al error estándar, el coeficiente de variación relativo, el índice de desviación estándar y al error total como indicadores fundamentales del control de calidad.

Material y métodos: Se trata de un artículo de revisión de la literatura en el que se presentan definiciones, fórmulas y ejemplos prácticos sobre los indicadores de variabilidad total e incertidumbre para el control de calidad analítico.

Resultados: La utilidad de las pruebas de laboratorio depende de múltiples factores, los cuales deben ser conocidos, vigilados, y en la medida de lo posible, controlados por el responsable y el equipo del laboratorio a lo largo de todo el proceso analítico.

Abstract

Background: ISO 15189 «Quality Management in the Medical Laboratory» has been developed for clinical laboratories evaluation, quality improvement and accreditation. This standard involves analytical process completely, from pre to post examination stage, giving importance to biological and analytical variability in addition to methodological traceability, test validation and the measurement of uncertainty and medical relevance.

Objective: To clearly and briefly review and document uncertainty biostatistical principles that are applicable to the clinical laboratory including standard error, relative coefficient of variation, standard deviation index and total error as fundamental indicators of quality control.

Material and methods: This is a review article of the scientific literature in which definitions, formulas and practical exercises on uncertainty indicators and total variability in analytical control of quality are documented.

Results: It is clearly demonstrated that the utility of laboratory tests depend on multiple factors, which must be known, supervised and controlled as far as possible through analytical process.

Discusión: La aplicación rutinaria de los indicadores es muy factible en todas y cada una de las pruebas que se realizan conforme una programación adecuada de las fórmulas, partiendo de elementos simples como son el nombre de la prueba, las unidades de medición y los límites de referencia. Posteriormente, se calculan los elementos de la variabilidad biológica y analítica descritos en este trabajo. Con la estimación diaria de los indicadores de incertidumbre se puede lograr un gran impacto en la mejora de la calidad de los resultados de laboratorio, al conocer, y en consecuencia, controlar mejor la variabilidad total.

Discussion: The utility of these concepts depends on the routine application of quality indicators, which at the present time is highly feasible, since personal computers are already common tools in almost every clinical laboratory worldwide. Daily estimation of these formulas is actually quite simple leading to a dramatic positive impact on quality improvement of laboratory data when knowledge can be applied in order to control uncertainty.

Introducción

La Norma-15189 que se intitula *Manejo de calidad en el laboratorio médico*, y que recién entró en vigor para todo el mundo para evaluación y acreditación de los laboratorios clínicos, permitirá demostrar que las actividades de prueba son sistematizadas y confiables con resultados rastreables y defendibles.¹⁻³

A partir de 1995, un grupo internacional de expertos en laboratorio clínico, denominado Comité Técnico TC/212, desarrolló la Norma 15189, la cual enfatiza la relevancia médica del laboratorio clínico, al que, como se puede observar desde su título original en inglés, literalmente ahora se denomina Laboratorio Médico. La norma internacional, recientemente aprobada, abarca todo el proceso analítico, desde la etapa pre hasta la pos examen, dando importancia a las medidas de seguridad e higiene y aspectos de bioética, sin dejar de lado la evaluación de la variabilidad biológica y analítica, además de la trazabilidad, la validación y la medición de la incertidumbre de los resultados. En la nueva norma se indica que los servicios del laboratorio médico, además de incluir la evaluación de los pacientes en casos de consulta, deben fomentar la participación activa en la prevención de enfermedades y en el diagnóstico y manejo de los pacientes. Finalmente, se enfatiza que cada servicio debe proporcionar educación adecuada y oportunidades científicas para el personal académico y técnico.⁴

Incertidumbre

El indeterminismo es un principio filosófico que expresa la idea de que no existe una certeza absoluta de los acontecimientos. Un físico alemán, Werner Heisenberg (1901-1976), aplicó la mecánica cuántica al estudio del átomo y formuló el principio de la indeterminación por el que obtuvo el Premio Nobel de Física en 1932. Según ese principio, es imposible determinar la posición y la cantidad de movimiento de las partículas de dimensiones atómicas en forma simultánea.

Importancia en el laboratorio clínico

Para que una prueba de laboratorio sea útil para el médico y el paciente, debe ser verdadera,^{5,6} por lo que es indispensable reducir el nivel de la incertidumbre al cumplir una serie de requisitos por etapas, por lo que la prueba debe estar bien:

1. Justificada
2. Seleccionada
3. Indicada
4. Solicitada
5. Obtenida la muestra
6. Procesada
7. Controlada
8. Informada
9. Interpretada

Existen muchas razones por las que se solicitan estudios de laboratorio; algunas de ellas son

muy legítimas, otras no tanto. Dentro del primer grupo se encuentran:

- Detectar una enfermedad
- Confirmarla
- Clasificarla
- Seguir la evolución

Aparte de las cuatro razones antes mencionadas, existen otras menos claras, aunque no por ello menos comunes, entre las que destacan:

- La curiosidad médica
- El miedo a las demandas
- Cumplir con protocolos
- Cumplir con los deseos de los pacientes
- Razones económicas

Un estudio de laboratorio es verdaderamente útil cuando influye en el manejo del paciente. Si el tratamiento del paciente no es afectado de modo alguno por los resultados, se puede cuestionar seriamente sobre la decisión de haber solicitado los estudios. Las tres resultantes lógicas de un estudio bien indicado, realizado y reportado son:

- Establecimiento de un diagnóstico o pronóstico.
- Indicación o modificación de un tratamiento.
- Ordenamiento de nuevas pruebas o procedimientos.

Variabilidad total

La variabilidad observada en el laboratorio clínico es la suma de todos los factores biológicos que operan desde antes de la toma de la muestra, combinados con los factores analíticos que intervienen durante su estudio en el laboratorio.⁷⁻⁹

De esta manera, conforme al teorema de Pitágoras, la variabilidad total (VT) es la raíz cuadrada de la suma del cuadrado de la variabilidad biológica (VB) más el cuadrado de la variabili-

dad analítica (VA) (figura 1). En el cuadro 1 se pueden observar los múltiples factores que intervienen en todo el conjunto.

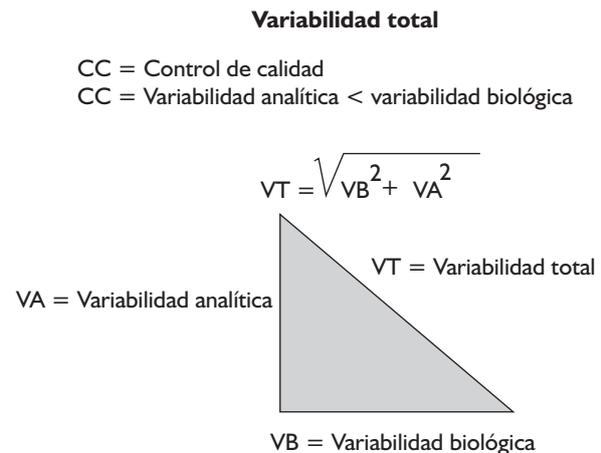


Figura 1. Determinación de la variabilidad total conforme al teorema de Pitágoras.

Cuadro 1. Factores que influyen en la variabilidad de los resultados que genera el laboratorio clínico.

| Variabilidad total | | | |
|-------------------------------|----------------|---|--------------|
| Variabilidad biológica | | Variabilidad analítica | |
| Edad | Pre-examen | Postura | |
| Sexo | | Punción arterial | |
| Salud | | Punción venosa | |
| Embarazo | | Torniquete | |
| Dieta | | Anticoagulante | |
| Ejercicio | | Transporte | |
| Fármacos | | Temperatura | |
| Tabaco | | Hemólisis | |
| Alcohol | | Examen | Calibradores |
| | | | Reactivos |
| | Controles | | |
| | Analizadores | | |
| | Interferencias | | |
| | Pos-examen | Cálculos | |
| | | Unidades de medición | |
| | | Límites de referencia Interpretación | |

Variabilidad biológica

Es la resultante de todos los factores que interactúan en y entre los individuos y de esta manera condicionan el estado de salud o enfermedad.¹⁰⁻¹²

Didácticamente, la variabilidad biológica se ha clasificado como:

- Hereditaria: factores congénitos.
- Fisiológica: factores ambientales.
- Reactiva: respuesta a la agresión.
- Iatrogénica: secundaria a intervención médica.

Existen dos niveles de variabilidad biológica:

- VBI: variabilidad biológica individual
- VBG: variabilidad biológica grupal.

De tal manera que podemos definir al estado de salud como aquél en el que la variabilidad individual es menor que la variabilidad grupal, dando como consecuencia que los resultados de las pruebas realizadas se encuentren dentro de los límites de referencia que se denominan como “cifras normales”.

$$VBI < VBG$$

Existen muchos estudios que demuestran que la variación individual es menor que la variación interindividuos en cuando menos 50%.

Vigilancia de la variabilidad biológica

Hasta hace unas tres décadas se sabía muy poco sobre la variabilidad, destacando sobre todo los factores relacionados a la edad, el sexo y la nutrición. Gran parte de lo conocido se basaba en la intuición. El médico intentaba comparar los resultados obtenidos en sus pacientes con los que los laboratorios observaban en muestras de individuos supuestamente sanos (cifras “norma-

les”); sin embargo, se olvidaba que los “límites de referencia” contra los que se deseaba comparar al paciente se habían obtenido en condiciones ideales en las que se había controlado al máximo la variabilidad biológica.¹³⁻¹⁷

Para obtener el máximo beneficio de los resultados de laboratorio es indispensable tomar en consideración la variación biológica, conociendo y vigilando los factores preanalíticos, dentro de los que hay algunos que no son modificables, como la edad y el sexo, además de los que se consideran controlables y que incluyen el ejercicio, el estado nutricional, la dieta y el uso de medicamentos.

Edad y sexo

El envejecimiento se inicia desde antes del nacimiento. Muchas de las variables de laboratorio cambian aun desde la vida intrauterina. Los neonatólogos conocen bien estos fenómenos. No es lógico esperar los mismos límites de referencia en la infancia, la adolescencia, la vida adulta y la senilidad. Un buen ejemplo es el de la fosfatasa alcalina que en la niñez se encuentra en cifras muy superiores a las de la edad adulta, particularmente en cuanto a la fracción ósea (termolábil). En muchas pruebas hormonales, los cambios de la edad se relacionan al sexo, particularmente en la pubertad, la menopausia y la andropausia. Algunas pruebas varían por la constitución corporal (creatinina en orina, CPK).

Ritmos biológicos

Ciertos analitos tienen cambios periódicos dependientes de los ritmos circadianos, menstruales y otros ritmos biológicos.

- Variación diaria: cortisol, prolactina, hormona de crecimiento.
- Variación mensual: FSH, LH, progesterona.
- Variación estacional: vitamina D, calcio.

Dieta

El paciente debe tener un ayuno de 10 + 2 h. Un ayuno prolongado, además de hipoglucemia, produce cambios en diversos analitos, particularmente en el funcionamiento hepático: hiperbilirrubinemia, hipoproteinemia, incremento de ácidos grasos y de aminoácidos.

Por otra parte, la ingesta reciente de alimentos produce leucocitosis, hiperglicemia, elevación de fosfatasa alcalina, potasio y triglicéridos. Adicionalmente, la hiperquilomicronemia produce interferencia en múltiples analitos.

Ciertos alimentos producen cambios interesantes. El consumo de grasas insaturadas y fibra disminuye el colesterol. El vino tinto y el aceite de oliva incrementan los niveles de lipoproteínas de alta densidad. Una dieta rica en carnes y purinas eleva las cifras de urea. La ingestión de plátanos incrementa los niveles de ácido 5 hidroxindolacético. El consumo de café libera catecolaminas, y modifica la glicemia y los ácidos grasos. El consumo de alcohol es particularmente interesante ya que modifica uratos, lactatos, osmolalidad, cetonas y múltiples enzimas.

Drogas

Los fármacos, drogas y medicamentos pueden interferir de muchas maneras con los resultados de laboratorio. Sin embargo, son dos los grandes grupos que debemos considerar: la interferencia *in vivo*, o interferencia biológica, y la interferencia *in vitro*, o analítica.

Para ejemplificar un poco: se conocen más de 2,000 referencias sobre más de 15,000 interacciones de ambos tipos.

Ejercicio

Es una fuente importante de variabilidad, por lo que se recomienda que las pruebas de laboratorio se realicen después del reposo:

- Aumenta enzimas musculares: TGO, CPK, DHL, aldolasa.
- Modifica el balance energético: glucosa, lípidos, ácidos grasos, lactato, aminoácidos.

Acondicionamiento físico

Los cambios más notables que se pueden observar en los individuos que han logrado una buena condición física son:

1. Aumento de su capacidad aeróbica: llega a ser de 60 a 70 mL/kg/min de O₂, lo que se traduce en una mejor oxigenación a nivel celular, manifestándose clínicamente como una menor frecuencia cardíaca (bradicardia menor de 60 pulsaciones por minuto).
2. Lípidos sanguíneos: cada 10 mg/dL de disminución en las cifras de colesterol se asocian a una reducción de 20% en la frecuencia de infarto agudo del miocardio (IAM).
3. Carbohidratos: los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se ejercitan logran un mayor control de su problema al mejorar su relación glucosa/insulina.
4. Coagulación: se observa una disminución en la viscosidad sanguínea con reducción en el riesgo de trombosis y embolia.
5. Metabolismo basal: al aumentarlo, se logra que los sujetos entrenados controlen su peso más fácilmente que las personas sedentarias en condiciones semejantes de ingesta calórica.

189

Variabilidad analítica

Son todos los factores que intervienen en la obtención de un resultado de laboratorio, desde la toma de la muestra hasta el reporte de los resultados.

Etapa pre-examen

Para obtener el máximo beneficio de los estudios, el médico y el laboratorio se deben asegurar de

que el paciente esté en condiciones tan controladas como sea posible para lograr de esta manera que los resultados sean útiles.

Horarios y ayunos

Idealmente, los estudios deben hacerse en ayuno de aproximadamente 10 horas, en reposo, sin medicamentos y en horarios matutinos. Los límites de referencia o cifras normales se establecen con grupos en tales condiciones. Cumplir con estos requisitos aumenta la utilidad de las pruebas y elimina fuentes de error. En los casos de pruebas urgentes (casos agudos de pacientes graves), dado que las condiciones preanalíticas no se cumplen, se debe tener mucho cuidado con la interpretación de los resultados. En ocasiones se piensa que laboratorios “de urgencias” no son confiables, olvidándose que los factores preanalíticos y la variabilidad biológica pueden ser los responsables de los supuestos errores.

190

Dietas especiales

Algunos estudios, tales como la curva de tolerancia a la glucosa, requieren de una preparación dietética de por lo menos tres días. Esto aumenta la confiabilidad de los resultados y reduce los riesgos en el paciente.

Toma de muestra

La calidad de la muestra que se toma incide directamente en la calidad de los resultados que se obtienen. La postura, el tipo (arterial o venoso), la duración de la venopunción, el uso del torniquete, la contaminación de especímenes por anticoagulantes y microorganismos, problemas de transporte y almacenamiento de la muestra, hemólisis... todos estos son factores que influyen también.

Medición de la variabilidad analítica en el laboratorio

La variabilidad y la incertidumbre son inherentes a todos los fenómenos observados. Tomando esto en consideración, el laboratorio debe tratar de controlar tales fenómenos para establecer límites de referencia de salud y de enfermedad.¹⁵⁻¹⁸

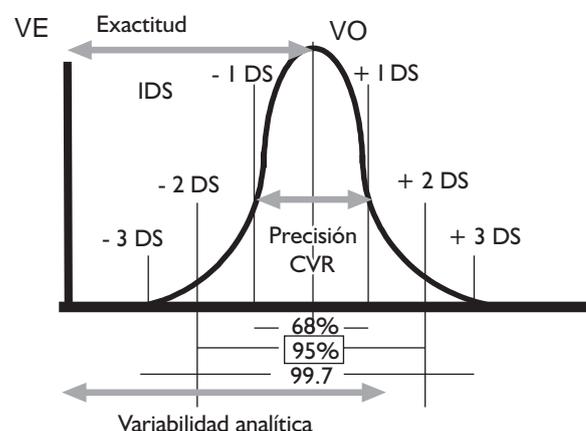
Confiabilidad

Para que un resultado de laboratorio pueda ser considerado como confiable, es indispensable que sea preciso y exacto como se puede apreciar en la figura 2.

Precisión

Llamamos precisión a la repetibilidad o reproducibilidad de resultados que se logra de manera intra o interlaboratorios. La reproducibilidad se cuantifica por lo general en el laboratorio clínico a

Confiabilidad = precisión + exactitud



VE = Valor esperado, VO = Valor observado, IDS = Índice de desviación estándar, CVR = Coeficiente de variación relativo.

Figura 2. Confiabilidad de una prueba de laboratorio dependiente de la imprecisión medida como coeficiente de variación porcentual y de la inexactitud estimada como índice de desviación estándar.

través del coeficiente de variación porcentual, independientemente de que se trate de un fenómeno analítico o biológico.

$$CV \% = (\text{Desviación estándar}/\text{media}) * 100$$

Para evaluar la variabilidad total en el laboratorio clínico, el primer paso es el de medir la imprecisión. Supongamos, por ejemplo, que obtenemos una serie de muestras de cinco individuos en un lapso de tiempo determinado para evaluar sodio en suero. Al realizar las pruebas, tendríamos una serie de resultados semejantes pero nunca idénticos, por el fenómeno de la variabilidad total. No hay que olvidar que el proceso de medición por sí mismo es capaz de introducir variación al fenómeno observado. La confiabilidad es inversamente proporcional a la variabilidad. A la variación que se observa en un solo sujeto se le conoce como “Va-

riación individual”, la cual, como se puede observar en el *cuadro II* fue mayor en el caso E, mientras que la mostrada entre los cinco individuos es la “Variación grupal” y que, como se distingue en nuestro ejemplo, fue más alta el viernes.

Error estándar

Se trata de la medición de la incertidumbre en la media de los datos. Para estimar el error estándar se utiliza la siguiente fórmula que parte de la desviación estándar entre la raíz cuadrada del número de datos incluidos:

$$ES = DS/\text{Raíz cuadrada de } N$$

Obsérvese en el ejemplo del *cuadro II* que aunque la media de los datos individuales y grupales es la misma (140.3 mEq/L) la incertidumbre de

Cuadro II. Estimación de la variabilidad biológica individual y grupal en el laboratorio.

| Sodio | Individuos en el estudio | | | | | Variabilidad grupal | | |
|--|--|-------|-------|-------|-------|---------------------|-----|------|
| | A | B | C | D | E | Media | DS | CV |
| Lunes | 146 | 138 | 142 | 139 | 140 | 141.0 | 3.2 | 2.2% |
| Martes | 141 | 137 | 144 | 141 | 135 | 139.6 | 3.6 | 2.6% |
| Miércoles | 149 | 139 | 143 | 142 | 138 | 142.2 | 4.3 | 3.0% |
| Jueves | 143 | 140 | 140 | 138 | 134 | 139.0 | 3.3 | 2.4% |
| Viernes | 146 | 138 | 139 | 137 | 132 | 138.4 | 5.0 | 3.6% |
| Sábado | 145 | 141 | 145 | 140 | 138 | 141.8 | 3.1 | 2.2% |
| Media | 145.0 | 138.8 | 142.2 | 139.5 | 136.2 | 140.3 | 3.4 | 2.4% |
| DS | 2.8 | 1.5 | 2.3 | 1.9 | 3.0 | 1.6 | | |
| CV | 1.9% | 1.1% | 1.6% | 1.3% | 2.2% | 1.1% | | |
| Media | Biológica grupal = Biológica individual | | | | | 140.3 mEq/L | | |
| DSBG | Desviación estándar biológica grupal | | | | | 3.4 | | |
| DSBI | Desviación estándar biológica individual | | | | | 1.6 | | |
| VBI/VBG | Proporción de la variabilidad individual/grupal | | | | | 0.5 | | |
| XVBG | Promedio de la variabilidad biológica grupal | | | | | 2.4% | | |
| XVBI | Promedio de la variabilidad biológica individual | | | | | 1.1% | | |
| VBI/VBG | Proporción de la variabilidad individual/grupal | | | | | 0.5% | | |
| Límite de referencia individual: 140.3 ± 1.6 (137.1 a 143.5 mEq/L) | | | | | | | | |
| Límite de referencia grupal: 140.3 ± 3.4 (133.5 a 147.1 mEq/L) | | | | | | | | |

los datos grupales es mayor que la de los individuales (*cuadro III*).

Límites de referencia

Independientemente de que se utilice o no una prueba de laboratorio, en todos los casos en los que el médico desee establecer un diagnóstico clínico, resulta indispensable marcar un límite entre lo normal y lo patológico, lo cual debe fundamentarse en un enfoque no sólo estadístico sino epidemiológico. El concepto de límites de referencia, aceptado desde 1979 por el panel de expertos de la IFCC, ha hecho obsoleto el uso de viejos términos, tales como "cifras normales", "valores normales", "rango normal", "límites normales", etcétera.¹⁴⁻¹⁸

En el establecimiento de un límite entre lo normal y lo patológico influyen de manera definitiva:

1. Las características intrínsecas del grupo de pacientes que se va a estudiar: edad, sexo, nutrición, cultura, nacionalidad, etcétera.
2. La incidencia y la frecuencia epidemiológica de un padecimiento determinado.
3. La precisión, exactitud, sensibilidad y especificidad de los métodos empleados.

Los estudios cronobiológicos han demostrado que los límites de referencia son susceptibles a enormes variaciones y dependen de múltiples factores, entre los que sobresale la edad. El tiempo influye en las pruebas de laboratorio a lo largo del día por efecto de los ritmos circadianos, así

Cuadro III. Incertidumbre de la media grupal e individual medida con base en la media \pm 2 error estándar.

| Incertidumbre de la media | Media | DS | ES | Intervalo $\bar{X} \pm 2ES$ | |
|---------------------------|-------|-----|-----|-----------------------------|-------|
| | | | | -2ES | +2ES |
| Grupal | 140.3 | 1.6 | 0.7 | 139.0 | 141.6 |
| Individual | 140.3 | 3.4 | 1.4 | 137.5 | 143.1 |
| Individual/grupal | 1.0 | 2.1 | 2.1 | 1.0 | 1.0 |

como de ritmos más amplios como el menstrual y, por supuesto, cambios a lo largo de todo el ciclo vital, desde la infancia hasta la senectud.¹⁹⁻²⁶

Relación de la variabilidad analítica y biológica en estado de salud y enfermedad

La importancia de correlacionar los fenómenos de variabilidad biológica y analítica, es frecuentemente subestimada. Ambos fenómenos siempre están íntimamente relacionados debido a que son en buena medida interdependientes.

Estado de salud

Desde el punto de vista analítico, se puede definir a un individuo como sano cuando la variabilidad individual de todas sus pruebas de laboratorio es inferior que la variabilidad grupal de las mismas, dando como consecuencia que los resultados de las pruebas realizadas se encuentren dentro de los límites de referencia.

$$VBI < VBG$$

Control de calidad analítico

Se puede definir que existe un estado de control cuando los procedimientos establecidos en el laboratorio permiten lograr que la variabilidad analítica sea menor que la variabilidad biológica individual y grupal, dando como consecuencia que la variabilidad de los resultados de los estudios realizados a los pacientes sea confiable.

$$VA < VBI < VBG$$

Coefficiente de variación relativo

Además del coeficiente de variación porcentual, existen otras mediciones que resultan muy útiles

para comprender la incertidumbre y la variabilidad biológica individual y grupal. La correlación de los coeficientes de variación biológicos con el coeficiente de variación analítico recibe el nombre de coeficiente de variación relativo:

$$CVR = CVA/CVB$$

Para su interpretación, se han desarrollado diversos criterios. Uno de los más ampliamente aceptados es el descrito por Tonks en 1958, y establece que la variabilidad analítica debe ser de 50% de la variabilidad biológica individual y 25 % de la grupal. Años más tarde, el criterio fue modificado por E. Cotlove y aceptado en la conferencia del Colegio Americano de Patólogos que se

llevó a cabo en Aspen Colorado en 1977. Ambos criterios (VBG y VBI) se redujeron a la mitad en función del desarrollo tecnológico y la reducción de la imprecisión como consecuencia del surgimiento de los métodos automatizados, quedando en menos de 25.0 % para la variabilidad grupal y en menos de 12.5 % para la individual.

Es bien conocido y fácilmente demostrable que el coeficiente de variación relativo no es el mismo en las pruebas hematológicas que en las bioquímicas, inmunológicas, etc. (cuadro V). Del mismo modo, es claro que estos coeficientes varían desde el punto de vista analítico, dependiendo de que se trate de programas internos de control de calidad (PICC) o de esquemas de evaluación externa de la calidad (EEEC). No obstante, se conside-

Cuadro IV. Medición de la variabilidad biológica e individual de la glicemia basal en ayuno en condiciones de salud y enfermedad.

| Condición | Mín | Media | Máx | Rango | DS | CV% |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Diabetes mellitus inestable | 71.2 | 360.0 | 648.8 | 577.6 | 144.4 | 40.1 |
| Diabetes mellitus | 104.0 | 180.0 | 256.0 | 80.0 | 38.0 | 21.1 |
| Variabilidad biológica grupal | 70.0 | 90.0 | 110.0 | 40.0 | 10.0 | 11.1 |
| Variabilidad biológica individual | 79.5 | 90.0 | 100.5 | 21.1 | 5.3 | 5.8 |
| Variabilidad analítica | 84.5 | 90.0 | 95.5 | 10.0 | 2.8 | 3.1 |

Cuadro V. Coeficiente de variación relativo en seis analitos de diferentes especialidades del laboratorio clínico. Los datos de la variabilidad analítica fueron obtenidos de diez laboratorios participantes en un grupo piloto que participó en un esquema de evaluación externa de la calidad en el mes de noviembre de 2006.

| Analito | Unidades | Límites de referencia | | Variabilidad biológica | | | | Variabilidad analítica | | | | |
|-------------|----------|-----------------------|---------|------------------------|-------|-------|-------|------------------------|------|-------|------|-----|
| | | Mín | Máx | \bar{X} | Rango | DSB | CVB % | \bar{X} | DSA | CVA % | VT % | CVR |
| Hemoglobina | g/dL | 13.5 | 18.0 | 15.8 | 4.5 | 1.1 | 7.1 | 12.8 | 0.2 | 1.4 | 7.3 | 0.2 |
| Glucosa | mg/dL | 70.0 | 110.0 | 90.0 | 40.0 | 10.0 | 11.1 | 82.5 | 1.8 | 2.1 | 11.3 | 0.2 |
| IGG | mg/dL | 700.0 | 1,600.0 | 1,150.0 | 900.0 | 225.0 | 19.6 | 881.2 | 15.1 | 1.7 | 19.6 | 0.1 |
| AST (TGO) | U/L | 14.0 | 37.0 | 25.5 | 23.0 | 5.8 | 22.5 | 39.8 | 2.1 | 5.3 | 23.2 | 0.2 |
| Sodio | mEq/L | 136.0 | 145.0 | 140.5 | 9.0 | 2.3 | 1.6 | 145.4 | 2.2 | 1.5 | 2.2 | 0.9 |
| TSH | uU/mL | 0.3 | 3.4 | 1.9 | 3.1 | 0.8 | 41.9 | 1.7 | 0.1 | 5.9 | 42.3 | 0.1 |
| PSA | ng/mL | 0.1 | 4.0 | 2.3 | 4.3 | 1.1 | 47.8 | 1.5 | 0.2 | 12.1 | 49.3 | 0.3 |
| | | | | | | | 21.7 | | | 4.3 | 0.2 | 0.3 |

ra que en todos y cada uno de estos casos, para que una prueba de laboratorio se encuentre en control, el CVR siempre deberá ser de menos de 1.0, ya que de otra manera se presentarán resultados falsos, positivos y negativos.

Índice de desviación estándar (IDS)

Este índice es muy útil en la evaluación de la exactitud, ya que nos permite ubicar un dato en función de la curva de Gauss conforme al número de desviaciones estándar que se aleja de la media

$$\text{IDS} = (\text{valor observado} - \text{valor esperado}) / \text{desviación estándar}$$

Existen dos aplicaciones para este índice:

1. La calificación "Zeta" es muy útil en control de calidad

$$Z = (\text{valor esperado} - \text{valor observado}) / \text{desviación estándar analítica}$$

2. La calificación "T" es muy útil para ubicar un resultado o punto de vista médico, de tal manera que puede ser empleado para calcular la relevancia médica.

$$T = (\text{resultado} - X \text{ de intervalo de referencia}) / \text{desviación estándar biológica}$$

Error total

En los resultados de laboratorio, como ya ha sido mencionado, dentro de la variabilidad analítica son dos las incertidumbres que se deben medir por separado y en conjunto:

1. Imprecisión = Coeficiente de variación relativo (CVR < 1.0)

2. Inexactitud = Índice de desviación estándar (IDS < 1.0)

Las cuales en conjunto nos permiten estimar el error total (figura 3).

$$\text{ET} = \text{Raíz cuadrada} [(\text{CVR})^2 + (\text{IDS})^2]$$

Para ejemplificar la aplicabilidad de todos estos conceptos, se presenta el cuadro VI.

Cuadro VI. Comportamiento de la glucosa dentro del programa de control de calidad, antes (Error total = 2.8) y después (Error total = 0.9) de lograr mantener la confiabilidad analítica recomendada.

| Elemento | Sin control | En control |
|---|--------------|------------|
| Nombre de la prueba: | Glicemia | |
| Unidades de medición | mg / dL | |
| Límites de referencia | 70.0 a 110.0 | |
| Rango | 40.0 | |
| Desviación estándar biológica = Cuartel | 10.0 | |
| Coeficiente de variación biológico = Tonks | 11.1 % | |
| Coeficiente de variación seleccionado = Aspen | 5.6% | |
| Número de controles | 26 | |
| Valor esperado del control | 250.0 | |
| Promedio del valor observado | 220.0 | 255.0 |
| Desviación estándar analítica | 25.0 | 7.0 |
| Coeficiente de variación analítico | 2.7 % | 2.7 % |
| Precisión = Coeficiente de variación relativo | 2.6 | 0.6 |
| Exactitud = Índice de desviación estándar | -1.2 | 0.7 |
| Error total = | 2.8 | 0.9 |

Nota: se considera que una prueba de laboratorio se encuentra totalmente bajo control cuando el coeficiente de variación relativo, el índice de desviación estándar y el error total son todos y cada uno < 1.0

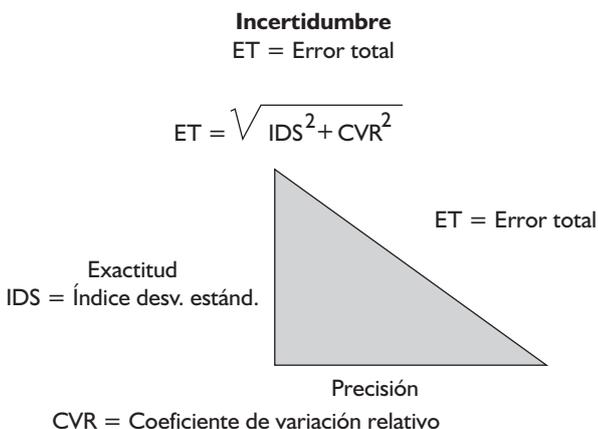


Figura 3. Determinación del Error total conforme al teorema de Pitágoras.

Discusión

El objetivo de este trabajo es el de describir y demostrar la importancia de la variabilidad biológica en relación al control de calidad analítico y en la relevancia médica.

Como se puede observar en el ejemplo de la glucosa (*cuadro VI*), la evaluación simultánea de la variabilidad biológica y de la analítica, además de la precisión y de la exactitud, permite lograr la cuantificación del error total, de manera simple y confiable.

Vale la pena destacar que, en la mayoría de los laboratorios clínicos, se manejan de forma rutinaria los límites de referencia y se cuantifican los coeficientes de variación analíticos; sin embargo, raramente se correlacionan estos datos, ya que son muy pocos los que cuantifican el coeficiente de variación biológico, los índices de desviación estándar y el coeficiente de variación relativo, por lo que se ven imposibilitados para integrar todo el control de calidad, medir el error total, y de esta manera, conocer su nivel de incertidumbre.

La utilidad de estos conceptos depende de la aplicación rutinaria de sus indicadores, lo que en la actualidad es altamente factible, debido a que ahora las computadoras personales son ya herramientas comunes en prácticamente todos los la-

boratorios clínicos. La estimación diaria de estas fórmulas resulta verdaderamente simple, con lo que se puede lograr un impacto dramático en la mejora de la calidad de los resultados del laboratorio, al conocer, y en consecuencia controlar mejor, la incertidumbre.²⁸

Es claro que el laboratorio clínico es un subsistema inmerso en el sistema de salud y juega un papel de suma importancia en la medicina, no sólo en el establecimiento del diagnóstico, sino en el pronóstico y vigilancia del tratamiento, influyendo también, de manera significativa, en la salud pública y la medicina preventiva.²⁸⁻³⁰

Es indudable que la importancia y el impacto del laboratorio seguirá creciendo conforme al desarrollo científico y tecnológico, generando múltiples retos que deberemos afrontar en este tercer milenio, no sólo desde la dimensión tecnológica y la perspectiva económica, sino, sobre todo, desde el punto de vista humano, en el cual la capacitación continua, la asesoría y la asistencia técnica juegan un papel fundamental en la mejora continua de la calidad.^{31,32}

Referencias

1. ISO/TC 212/WG 1 N41. Diciembre 1998. *Organización Internacional de Estandarización ISO/TC 212/WG 1, Manejo de Calidad en el Laboratorio Médico.*
2. Kaplan LA. Determination and application of desirable analytical performance goals: The ISO/TC 212 approach. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 479-482.
3. IFCC-WASPaLM. Acreditación de Laboratorio Clínico: Declaración de Política. *Rev Mex Patol Clin* 2006; 53(3): 174-177
4. Terrés-Speziale AM. Importancia de la Variabilidad Biológica y de la Relevancia Médica en ISO 15189. *Rev Mex Patol Clin* 2003; 50: 3.
5. Castillo SML, Fonseca YME et al. Criterios de desempeño, control y evaluación. En: *Mejoría Continua de la Calidad. Guía para los laboratorios clínicos de América Latina.* México: Médica Panamericana, 1995: 53-85.
6. Terrés-Speziale AM. Utilidad de los estudios de laboratorio en el individuo supuestamente sano. *Rev Mex Pat Clin* 1987; 32: 2.
7. Terrés-Speziale AM et al. Importancia de los criterios analíticos en el control de calidad. *Rev Mex Pat Clin* 1985; 32: 3.
8. Barnett RN. *Clinical laboratory statistics.* Boston: Little Brown, 1971.
9. Whitehead TP. *Quality control in clinical chemistry.* NY: John Wiley and Sons, 1977: 135.

10. Petersen PH, Fraser CG, Kallner A, Kenny D. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 7.
11. Westgard JO. The need for a system of quality standards for modern quality management. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 483-486.
12. Ricos C, Álvarez F, Cava F et al. Current databases on biological variation: Pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 491-500.
13. Heuck C, Nageh EL. Quality specifications of clinical laboratory procedures: Developing country needs. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 559-562.
14. Winkel P, Statland BE. Interpreting laboratory results: Reference values and decision making. In: Bernard HJ. *Clinical diagnosis & management by laboratory methods*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991.
15. IFCC Expert Panel on Theory of Reference Values. Part 1. The concept of reference values. *Clin Chem* 1979; 25: 1506.
16. IFCC Expert Panel on Theory of Reference Values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 20: 841.
17. IFCC Expert Panel on Theory of Reference Values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 749.
18. Statland BE. Clinical decision levels for laboratory tests. NJ: *Medical Economic Books*, 1983.
19. Dean W. Biological aging measurement. *Geronto Geriatrics* 1998; 1: 64-85.
20. Terrés-Speziale AM. Influencia de la edad en los valores de referencia del antígeno específico de la próstata en población mexicana. *Rev Mex Patol Clin* 1998; 45: 85-95.
21. Terrés-Speziale AM, Alcántara GLE. Glicemia. Límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica. *Rev Mex Patol Clin* 1999; 46: 133-143.
22. Terrés-Speziale AM, Razo MD. Fórmula roja: Límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica. *Rev Med IMSS* 2000; 38(4): 313-321.
23. Terrés-Speziale AM, Martínez ME. Cronobiología: Niveles hormonales en mujeres mexicanas. *Rev Med IMSS* 2000; 37 (5): 341-348.
24. Terrés-Speziale AM. Marcadores biológicos de envejecimiento. *Rev Mex Patol Clin* 2000; 47 (2): 119-120.
25. Terrés-Speziale AM. Lípidos: Aplicación de niveles de decisión clínica. Cronobiología en México. *Rev Med IMSS* 2001; 39 (2): 97-104.
26. Terrés-Speziale AM. Marcadores biológicos de envejecimiento en el hombre mexicano. *Rev Med IMSS* 2001; 39 (3): 199-206.
27. Terrés-Speziale AM. Implications of informatics on health problems in Mexico. *Baylor Univ Med Cent Proceedings* 1989; 2: 2.
28. Terrés-Speziale AM. Impacto de la patología clínica y de la biología molecular en el futuro de la medicina. *Rev Med IMSS* 1998; 36: 341-343.
29. Terrés-Speziale AM. Medicina del tercer milenio. *Rev Med IMSS* 1998; 36: 245-252.
30. Terrés-Speziale AM. Humanismo en el tercer milenio. *Rev Med IMSS* 2001; 38: 405-415.
31. Terrés-Speziale AM. Reingeniería de los Programas de Calidad. *Rev Mex Patol Clin* 2006; 53(1): 3-15
32. Terrés-Speziale AM. Requisitos para proveedores de esquemas de evaluación externa de la calidad. *Rev Mex Patol Clin* 2006; 53(1): 3-15