

25

Control de Calidad Estadístico

En los dos capítulos anteriores de control de calidad se han desarrollado los dos primeros pasos de control, a saber, primero se deben calibrar todos los instrumentos del laboratorio para poder avanzar hacia el siguiente paso, calibrar todos los métodos de medición usados en la rutina diaria. En ese punto, cuando todo está ajustado y controlado, se empieza a trabajar. A medida que pasa el tiempo, es de esperar la aparición de fluctuaciones indeseables que alteren los resultados. Es aquí donde aparece la necesidad de la tercera etapa de control de calidad: *la estadística*, donde cada día se controla que las rutinas se mantengan dentro de un rango de calidad aceptable. Para esto se utilizan las llamadas *cartas de control de calidad* derivadas de la solución del mismo problema en la industria: Las cartas de Shewhart de la década del 30. Para un laboratorio de análisis clínicos, Levey-Jennings presentaron en la década del 50 el método más usado por los laboratorios en la actualidad. En la década del 80 Westgard le agrega una serie de reglas y la técnica de las sumas acumulativas para retroalimentar la información. En nuestro país, la Asociación Bioquímica Argentina (ABA) ha modificado ligeramente el trabajo de Westgard, para adaptar estas reglas a la realidad local. En todos los casos, la idea básica es preparar una gráfica con un valor central y dos bandas de tolerancia por encima y por debajo de la misma. Cada tanto se mide una muestra de control con la rutina diaria, si éste valor cae fuera de las zonas y/o reglas de aceptación se debe revisar el sistema, que así se considera fuera de control. Mientras en USA recomiendan una medición de control cada veinte de rutina, la ABA sugiere una por día. Con el advenimiento de las computadoras, otras técnicas más sofisticadas como las del análisis de tendencia son más accesibles para la mayoría que en el pasado.

Además de éste tipo de control de calidad dentro del laboratorio, existen programas de control entre laboratorios. Para este tipo de programas se reparten muestras ciegas a los participantes, quienes deben medirlas y enviar sus resultados al laboratorio de referencia, el que se encarga de evaluarlas y remitirles las conclusiones, el ranking entre los demás participantes y una serie de informaciones útiles.

25.1 Conceptos básicos

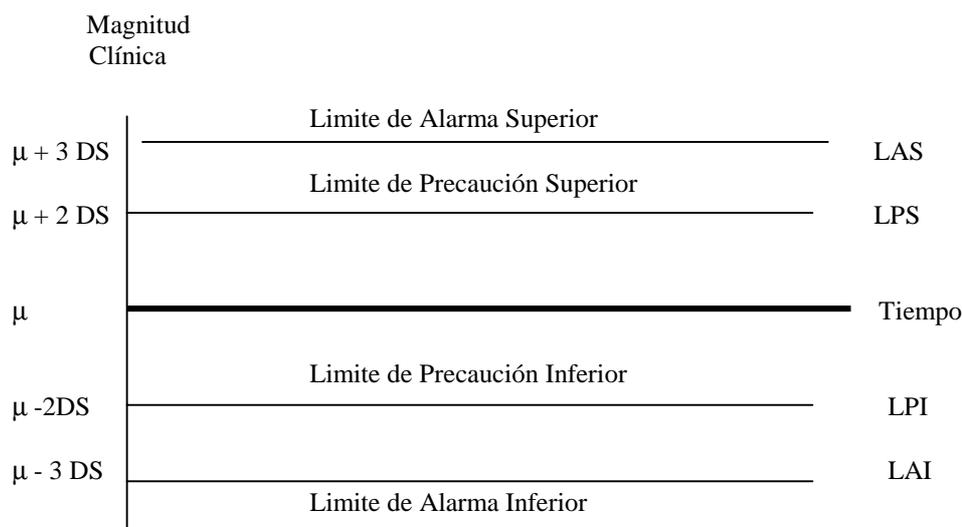
Las técnicas de medias y espectro emplean una gráfica de sentido horizontal en el eje de ordenadas se coloca en el centro el valor esperado μ (valor certificado del suero control), por encima de este se grafican tres líneas a 1, 2 y 3 DS, lo mismo se hace por debajo de μ . En el eje de abscisas se coloca el tiempo (en días), o bien, el número de corridas que se van efectuando. En la Figura 25.1 siguiente se muestra un esquema de este tipo.

Los límites de las zonas de control dentro de las Cartas se definen como sigue:

Límites de precaución: Están dados por la relación ($\mu \pm 2 DS$).

Límites de alarma: Están dados por la relación ($\mu \pm 3 DS$).

Figura 25.1: Diseño básico de las cartas de control.



En términos generales, cuando un valor medido cae por fuera de la franja de alarma es decir fuera del intervalo (LAS, LAI), significa que el sistema está fuera de control. Entonces, debe ser detenido y hasta que no se corrija el problema no se puede seguir con la rutina diaria. En cambio, cuando el valor del suero control medido ese día, cae dentro de la zona comprendida entre los límites de precaución y alarma; entonces se toma un primer aviso de que algo puede llegar a ocurrir y sacar al sistema de control. Finalmente, si el valor cae dentro de (LPS, LPI) se interpreta como que el sistema está controlado y se puede seguir.

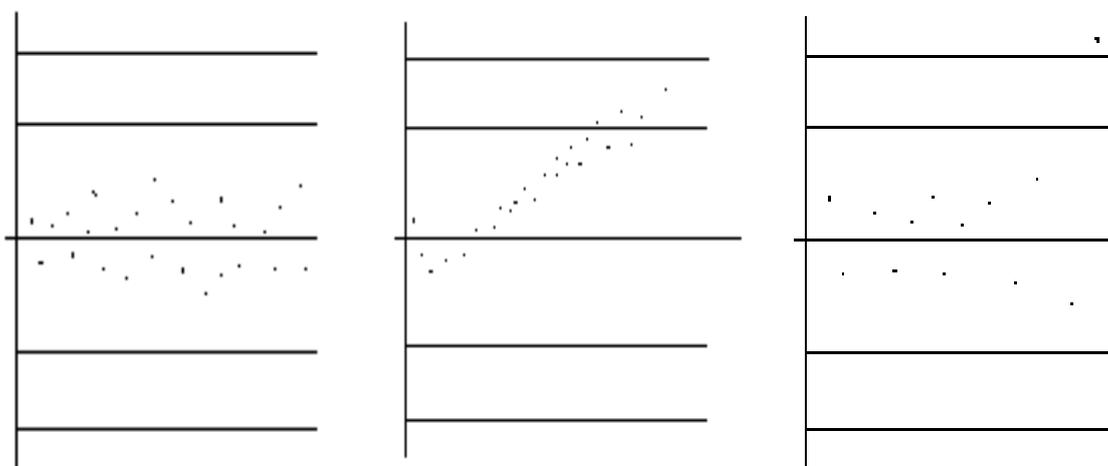
Hay una serie de reglas para interpretar algunas situaciones dadas por la ABA, como se explicará más adelante. Además de todas ellas, también se pueden detectar tendencias mirando la gráfica diaria. Existe el peligro de los falsos rechazos y de las falsas aceptaciones. O sea, valores que hacen detener el proceso, cuando en realidad no debiera ser así y viceversa. Una vez más, se tiene el cuadro de situación ya visto en el tema de índices clínicos, en el Tema 4. Lo ideal es que la carta de control posea unas reglas de trabajo que minimicen éste problema.

La idea general es que el valor del DS es una estimación del verdadero valor de σ en la población. Entonces, se trabaja con los límites poblacionales. Sin embargo, una objeción fue presentada en un trabajo anterior. Si se mira bien, lo que se está haciendo es una estimación de la media de las mediciones y los límites deberían ser DS / \sqrt{n} . Pero, esto angostaría la franja de aceptación de las cartas, cosa que no parece ser del agrado de los usuarios finales.

25.2 Cartas de control de Levey-Jennings

Estas cartas se interpretan de acuerdo a ciertas reglas simples como se explicó más arriba. Se considera al sistema bajo control cuando, el valor medido ese día, de las muestras patrones (suero control en viales medidos con la rutina diaria) caen en la zona de aceptación delimitada por ambos límites de precaución. Es decir, si el valor medido de glucosa por ejemplo es g , y al colocarlo en la gráfica $g \in (LPS, LPI)$ entonces, la glucosa está controlada y se puede comenzar a medir a los pacientes del día. Esta situación se muestra en el caso (a) de la Figura 25.2. Cuando los valores de control de dos días consecutivos, se encuentran entre el límite de precaución y de alarma, y del mismo lado, el sistema se considera fuera de control. Por lo tanto hay que detenerse y revisar el sistema para corregir el defecto, como se muestra en el caso (b) de la Figura 25.2. La otra situación de fuera de control, ocurre cuando un solo valor cae fuera de los límites de alarma, como se muestra en el caso (c) de la Figura 25.2. Para los niveles de precaución, la probabilidad de un falso rechazo, aumenta con el número de determinaciones N . Por ejemplo, si $N = 1$ la probabilidad es 0,05; para $N = 2$ es 0,09; para $N = 3$ es 0,14; etc. En cambio cuando se rechaza fuera de los límites de alarma, los valores de falso rechazo están entre 0,01 y 0,02 para valores de N comprendidos entre 8 y 10.

Fig. 25.2 Ejemplos de cartas de control



(a) Sistema bajo control

(b) Fuera de control

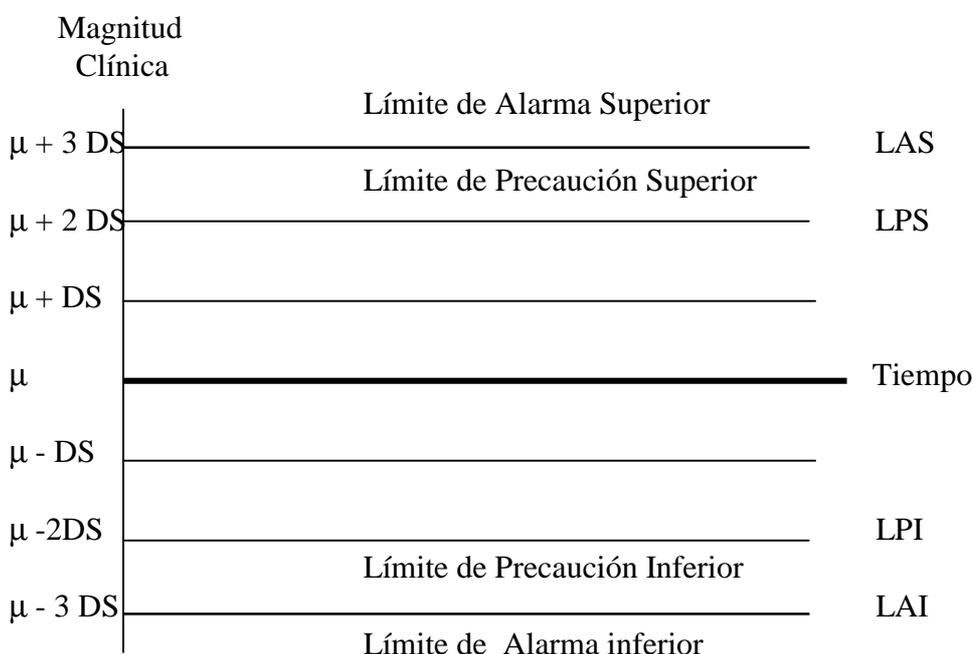
(c) Fuera de control

Además de esas reglas, mirando el gráfico se pueden interpretar una serie de cosas, por ejemplo en el caso (b) anterior: A simple vista se nota una cierta tendencia del sistema a salirse de control mucho antes de llegar al caso de corte. Si se ven varios valores sucesivos, por encima (o por debajo) del promedio, aunque se mantengan dentro del control, habrá una fuerte sospecha de un error de tipo sistemático que por el momento no llega a ser significativo. Un Bioquímico prudente se pondrá a investigar que está pasando antes de salirse de control. El hecho de tener oscilaciones bruscas en ambos sentidos, en forma consecutiva, alerta sobre la posible presencia de un error de tipo casual. Cuando ambos errores empiezan a actuar en conjunto, en forma progresiva, la tendencia de los puntos en el tiempo comienza a cambiar en forma apreciable en la carta de control.

25.3 Cartas de control Westgard

Estas cartas se denominan también “multiregla”. Son más útiles para el bioquímico sin mucha experiencia en la detección de problemas mirando los datos de la carta, pues se analizan con una serie de reglas y una serie de cambios más sutiles que los vistos en el punto anterior. Los datos de control y las cartas se presentan al estilo de Levey-Jennings, pero ahora se agrega otras líneas de control al nivel $\pm 1 DS$.

Figura 25.3: Carta de Control de Westgard



El grupo de reglas recomendado por la Asociación Bioquímica Argentina es:

Regla 1 : 3 DS Se debe detener el sistema cuando un punto cae por fuera de la zona de alarma.

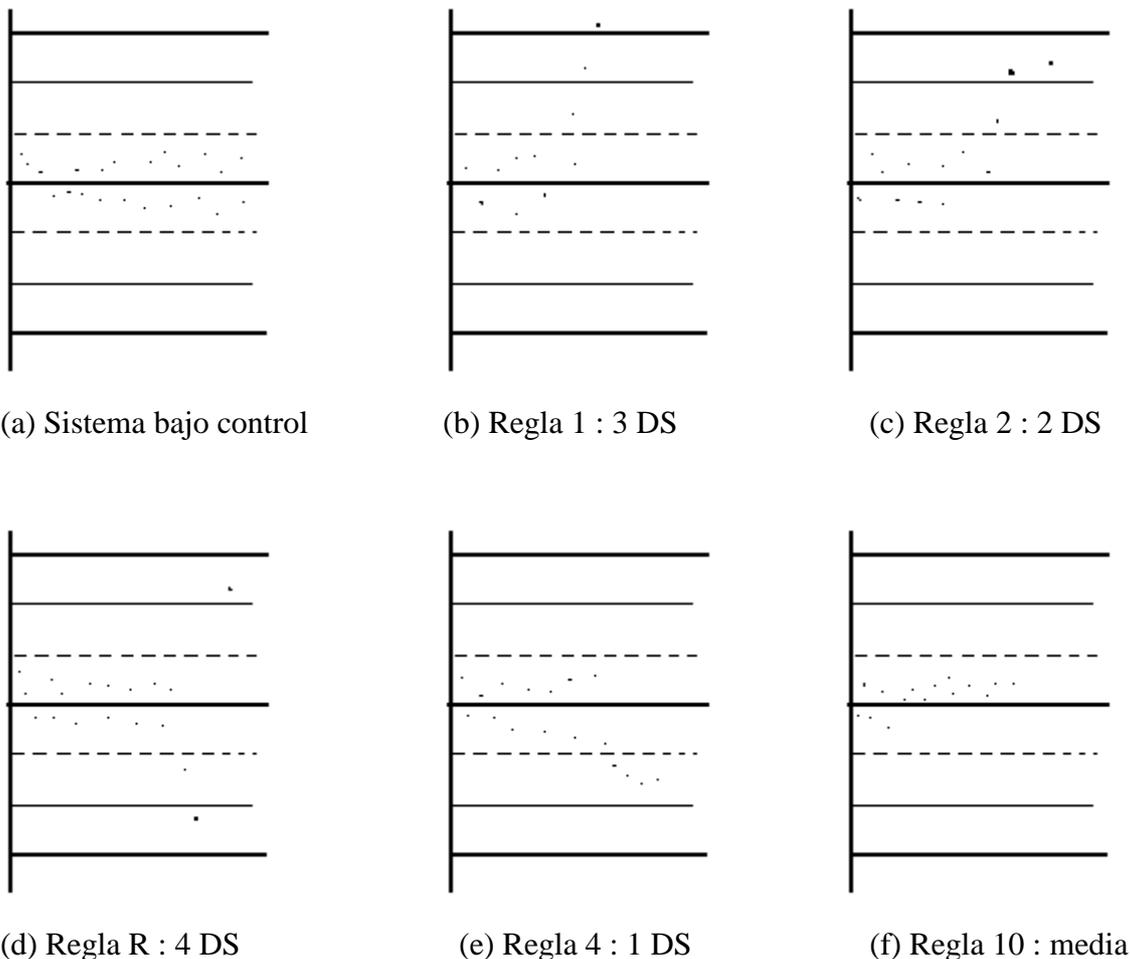
Regla 2 : 2 DS Cuando 2 observaciones consecutivas, caen entre los límites de precaución y de alarma, del mismo lado, se considera al sistema fuera de control.

Regla R : 4 DS Se debe detener al sistema cuando dos observaciones sucesivas, están separadas entre sí por 4DS o más.

Regla 4 : 1 DS Si cuatro mediciones consecutivas caen en la zona definida entre 1 DS y 2 DS del mismo lado, se debe considerar al sistema fuera de control.

Regla 10 : Media Si 10 mediciones consecutivas, se ubican por encima (o por debajo) del valor promedio, aún cuando estén dentro de los límites aceptables, se debe parar al sistema.

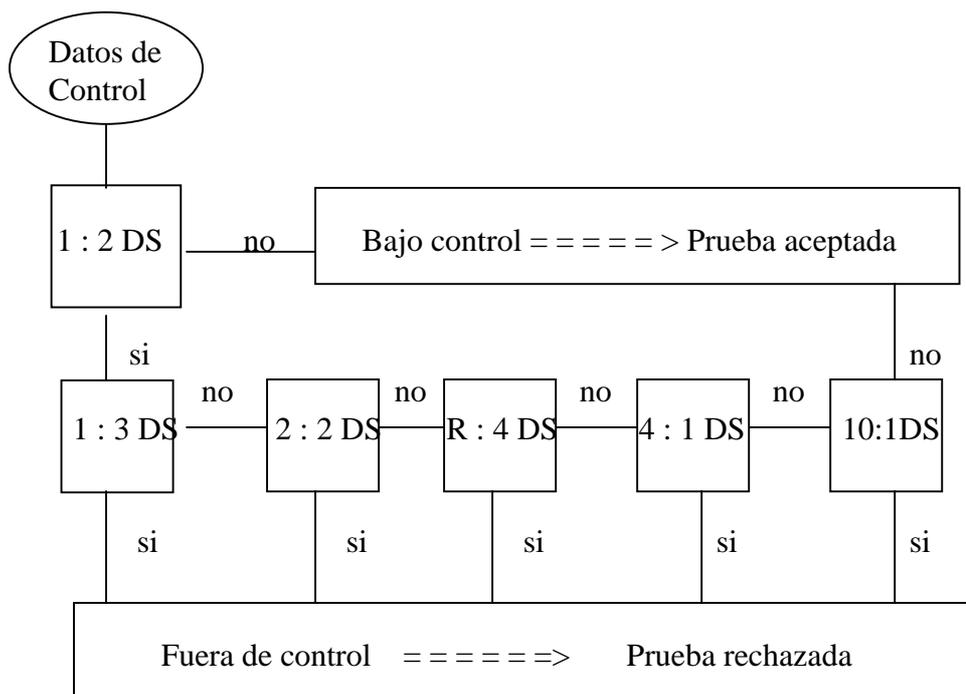
Fig. 25.4 Ejemplos de las reglas de la ABA.



En la Figura 25.4 puede verse una ilustración de las reglas de la ABA. En el caso (a) todos los puntos están dentro de la zona de control y no se ha violado ninguna regla, por que se puede decir que el sistema está *bajo control estadístico* de calidad. En el caso (b) la regla 1: 3 DS ha sido violada, porque el último punto está encima del LAS, en este caso deben detenerse las mediciones y arreglar el sistema antes de continuar. El consejo de la ABA, es realizar de inmediato una nueva medición con el suero control, para asegurarse que realmente esté fuera de control y que no se trate de un accidente fortuito. Si de nuevo cae por fuera de los LAS, entonces sí hay que detener el sistema. En el caso (c) no se cumple la regla 2 : 2DS, porque las dos últimas mediciones seguidas están en la zona comprendida entre los LPS y LAS. También en este caso, la ABA aconseja repetir la última medición. En el caso (d) el anteúltimo valor cae por debajo del LPI y el siguiente, por encima del LPS, están separados por una distancia mayor a los 4DS y se viola la regla R : 4 DS. En el caso (e) las últimas 4 mediciones están por encima de 1 DS, aunque por debajo del LPS, de todas formas se viola la regla 4 : 1 DS y hay que detener el sistema. La evidencia de la aparición de un error sistemático por exceso es suficiente para parar. Por último, en el caso (f) hay 10 valores por encima del valor de referencia. En este caso en particular, la ABA sugiere detener el sistema con solo 9 casos. Se considera que se ha roto la regla 10 : media y hay que detener al sistema. Todos estos casos, debe ir acompañados por una medida prudente de realizar una nueva medición antes de detener totalmente el sistema. La prudencia, aconseja ir analizando diariamente la tendencia de los puntos en la carta, para prevenir sorpresas.

En la Figura 25.5 se presenta un esquema lógico, a seguir para tomar las decisiones apropiadas, según las reglas anteriores. Es un diagrama de flujo como el de programación en Análisis de Sistemas o programación de computadoras. Ayuda a facilitar la comprensión de las reglas de Westgard en las decisiones a tomar. Fue presentado por este autor en su trabajo referido en la bibliografía de este capítulo.

Figura 25.5 Diagrama lógico de las reglas de Westgard.



Cuando se mide un dato de control se procede siguiendo el diagrama lógico de arriba. Se supone que el sistema está bajo control estadístico. La primera cuestión es ver si cae fuera de los límites de precaución. Si la respuesta es no, el sistema sigue bajo control. Si la respuesta es sí, entonces se deben controlar las reglas de Westgard. Lo primero es ver si no supera los límites de alarma (regla 1 : 3 DS), si la respuesta es si entonces se debe detener al sistema, se lo considera *fuera de control* y se rechaza la prueba. Se sigue verificando si el punto no es el segundo en caer por encima del mismo límite de precaución (regla 2 : 2 DS), o bien si la distancia con la medición de control anterior, no supera los 4 DS (regla R : 4 DS). Cada vez que la respuesta sea si, el sistema de medición se detiene. La otra cuestión es ver si no se ha violado la regla 4 : 1 DS, esto es que no sea el cuarto punto seguido en caer por encima de 1 DS, del mismo lado. Por último se debe verificar que no sea el décimo (o noveno) punto en caer por encima, o por debajo de la media (regla 10 : media). Si la respuesta sigue siendo no, entonces se considera al sistema bajo control hasta la próxima medición de control.

Además de lo visto, este método multiregla se puede usar con repetición. Esto es, en lugar de una sola carta de control por magnitud, trabajar con dos. Una de ellas, con valores de control cercanos al valor referencial superior de la magnitud clínica en la población. Por ejemplo, en el caso de la glucosa, trabajar con un valor de 1 mg/dl, pues el valor de referencia es 1,06 mg/dl. La

otra carta de control se hace con un suero control con valor cercano al límite inferior de referencia en la población. De esta manera, se puede estudiar mejor el comportamiento del método de medición, en las proximidades de los valores de *alarma médica*. Se debe recordar que en realidad, esos son los valores más importantes en lugar de uno intermedio. La riqueza de información lograda mejora mucho la prestación de laboratorio de análisis clínicos. Como contrapartida, se aumenta el costo del servicio de control de calidad.

Otra forma de trabajar, es usando una carta para los valores promedio de la magnitud en la población y otra carta con los valores diluidos para la zona inferior de referencia, o aumentados para la parte superior. Esto, de acuerdo a la magnitud clínica en cuestión y a la disponibilidad de fondos del laboratorio.

25.4 Cartas corregidas

Este tipo de cartas, reutilizan la información que se recoge diariamente en los controles de calidad, para mejorar la carta con los nuevos datos. El procedimiento a seguir puede ser descrito como sigue:

Paso 1) Suponiendo que el sistema haya sido calibrado y ajustado con los métodos descritos en los dos capítulos anteriores, el primer paso es conseguir una cantidad de suero control o “pool” de sueros calibrado, suficiente como para seis meses de trabajo.

Paso 2) Para construir la primer carta de control, se deben hacer por lo menos veinte mediciones repetidas seguidas del suero control y con estos datos se calculan la media y el desvío estándar.

Paso 3) Cada día, o cada 20 mediciones de rutina, se mide un valor control que se vuelca en la carta. Se sigue el diagrama lógico explicado en el punto anterior para determinar si el sistema sigue bajo control estadístico de calidad.

Paso 4) A medida que pasa el tiempo se van juntando datos y la idea es aprovechar esta información extra. Por ejemplo, se realizaron veinte mediciones de control rutinario y en ese momento se tienen cuarenta valores del mismo suero control, realizadas con la misma metodología. Con todos los valores reunidos, se recalculan la media y el desvío estándar. Cuanto más mediciones se tengan, más confiable es la estimación realizada. Y con esa información se construye la segunda carta de control, corregida con los datos extra.

Paso 5) Se repite el proceder visto en el *Paso 3* hasta juntar otros veinte datos. Ahora con los sesenta datos disponibles, se repite el *Paso 4*. Se construye la segunda carta de control corregida. Y así sucesivamente, hasta terminar con el stock del suero control.

Como durante todo este proceso, se dispone de una técnica clínica calibrada y controlada, conceptualmente es lo mismo que tener un aparato de medición de referencia, entonces se la puede emplear para calibrar un nuevo “pool” de sueros fabricado en el mismo laboratorio. De esta forma, usando los sobrantes diarios del suero de los pacientes tratados en el día, se puede ir acumulando una gran cantidad de suero representativo de la población que concurre a atenderse

en el laboratorio. Solo se necesita un congelador para mantener a -7°C el “pool” que se va juntando. Una vez que se acumularon varios litros de suero se procede a fabricar más suero control.

Al tener un volumen suficiente para un semestre, se descongela todo el stock acumulado de una sola vez. Se mezcla y homogeneiza de la mejor manera posible y luego se llenan varios miles de viales con el suero. Cada vial se cierra herméticamente y se vuelve a guardar en el congelador, excepto veinte de ellos por cada magnitud clínica a controlar, que se separan para calibrarlos con el método usual calibrado disponible, como se vio en el *Paso 2* anterior.

Con los valores de calibración de este nuevo stock de sueros se completa la fase de fabricación. Entonces, se lo almacena hasta que se termine el stock del suero control anterior y se requiera al nuevo recién fabricado.

De esta manera, un laboratorio de análisis clínicos puede autoabastecerse a bajo costo de sueros calibrados para el control de calidad estadístico.

Ejemplo) Los datos acumulados en el control de calidad por un laboratorio se presentan en la tabla siguiente. Se pide calcular los nuevos valores para ir corrigiendo las cartas de control.

Mes	Cantidad	Promedio	Desvío estándar
0		100,5	2,1
1	20	100,5	2,1
2	20	101,1	2,5
3	20	100,6	2,4
4	20	100,4	2,2
5	20	100,7	2,6

Acumulado	Promedio corregido	Desvío est. corregido
0		
20	100,5	2,10
40	100,3	2,31
60	100,4	2,34
80	100,4	2,31
100	100,5	2,37

Las técnicas de control explicadas hasta ahora se conocen como *Métodos de media y Espectro* para diferenciarlas de una nueva propuesta: *Análisis de tendencias*. Cambrowski propuso en 1975 la idea de agregar la información lograda en el control diario de a una por una, en lugar de esperar veinte de ellas para poder corregir la carta de control. Acá la idea es hacer una nueva carta, cada vez que se mide un valor de control. Mediante el empleo de cálculo exponencial se pueden obtener nuevas estimaciones de la media y el desvío estándar, pero con una característica muy interesante: *Se le da más peso a las últimas mediciones que a las primeras*. Esto es, las mediciones más antiguas van perdiendo importancia a medida que pasa el tiempo, en forma gradual. Esto parece aplicar mejor la idea de “actualización” de las cartas de control. A primera vista, esto puede aparentar ser muy laborioso, pero desde la irrupción de las computadora de mesa tipo PC, se hace sencillo el fabricar estas cartas con un programa adecuado.

Finalmente, se debe recordar que un análisis más profundo de las características de una serie de mediciones, se puede realizar con los modelos de ANOVA. Con esos modelos se puede salvar la limitación más grande de estas cartas: *Solo se puede controlar un factor por vez*. En cambio, con el ANOVA se podría analizar el efecto de más de un factor interactuando con las muestras. Por ejemplo, estudiar la incidencia del factor humano controlando varios operadores, ver el efecto de diferentes marcas comerciales de kits, varios tipos de instrumentos, etc.

25.5 Especificaciones del error en mediciones clínicas

En el supuesto de que el sistema de medición clínica tenga un comportamiento estable, la forma de tratar el error más común en esta época es considerar al error total de la medición, como la suma de los errores sistemáticos y casuales. Lo que se puede resumir en la ecuación siguiente:

$$TE \geq ES + 2 DS$$

Donde: TE : Error total; ES : error sistemático y 2 DS error casual con un 95% de confianza. Este supuesto tiene dos componentes: uno para la exactitud y otro para la precisión de acuerdo a los conceptos desarrollados previamente. Sin embargo, en la literatura clínica de hoy los términos usados cambian ligeramente, a saber:

Imprecisión (I%): Se refiere a la dispersión entre mediciones repetidas de la misma muestra y se calcula con el desvío estándar de 20 o más mediciones de un material estable. Se prefiere el término imprecisión antes que el de precisión, porque el desvío estándar o el coeficiente de variación, describe el error o dispersión entre las mediciones. También el término error casual se usa indistintamente, y otros términos como: imprecisión estable, error casual estable o imprecisión inherente. Estos se refieren al comportamiento estable del sistema de medición. Al principio este valor se calcula con las mediciones repetidas, pero después se estiman con las mediciones efectuadas para las cartas de control de calidad del mismo material de control. El valor 2 DS se relaciona con un intervalo de confianza del 95% pero también se pueden usar 3 DS para el 99,9% y ocasionalmente 4 DS para tener el más alto valor de confianza (casi el 100%). Este último valor se recomienda usar para poner un valor más ajustado a la carta de control y tener un margen de seguridad apropiado en las cartas modernas.

Sesgo o Bias (B%): Se refiere a la cercanía del valor medio de las 20 mediciones efectuadas con el valor de referencia o control. En inglés se usa el término "Inaccuracy" o "bias" para describir el mismo concepto visto antes como error sistemático (ES). El término inexactitud estable se usa para aclarar que se trata de un sistema que está trabajando apropiadamente en condiciones estables. Cuando se comparan dos métodos, el que se venía usando y uno nuevo (cambio del pool de sueros etc.), la primera estimación de la inexactitud se calcula con la diferencia de media entre ambos, o a través de la regresión estadística para las concentraciones ciertas magnitudes clínicas. Esta primer estimación se compara con el error máximo admisible para juzgar si es aceptable en la rutina del laboratorio. Más adelante, cuando se tiene trabajando a la carta de control, se la puede calcular como la diferencia entre el promedio de los valores control de la carta y el valor promedio calculado al principio con las 20 mediciones repetidas del material de control.

Error Total (TE%): Describe la combinación de los dos términos anteriores como una suma algebraica de los mismos, cuando ambos se combinan para dar el peor de los casos posibles en una medición clínica individual. Conceptualmente es la suma de los errores casuales y sistemáticos. Suponiendo que no hay error sistemático, el valor $z = 1,65$ incluye el 90% de confianza en un ensayo de dos colas, y para $z = 2, 3$ o 4 se incluyen el 95%, 99,9%. En cambio, cuando la inexactitud sea lo suficientemente grande, es como tener un ensayo de una cola y los valores de z serán 1,65, 2, 3 o 4 para tener un 95%, 97%, 99,9 y casi el 100% respectivamente. Por ejemplo, para que una medición de colesterol sea aceptable debería tener un 3% de error sistemático y 3% de coeficiente de variación, para que el total máximo admisible sea del 9%.

Cuadro 25.1: Imprecisión, Inexactitud y Error total admisible en Europa. Los valores mostrados son los propuestos y entre paréntesis los interinos. Expresados como el CV% a un nivel de 95%

Analito	I%	B%	TE%
Acid phosphatase	4.5	2.1 (9.0)	9.5 (16.4)
Alanine aminotransferase	13.6	13.6	36.0
Albumin	1.4 (1.8)	1.1 (2.8)	3.4 (5.8)
Alkaline phosphatase	3.4	6.4	12.0
Amylase	3.7	6.5 (7.4)	12.6 (13.5)
Aspartate aminotransferase	7.2	6.2	18.0
Bicarbonate	2.3 (4.9)	1.6 (4.6)	5.4 (12.7)
Bilirubins	11.3	9.8	28.4
Calcium	0.9 (1.5)	0.7 (1.8)	2.2 (4.3)
Chloride	0.7 (1.0)	0.5 (1.4)	1.7 (3.0)
Cholesterol	2.7	4.1	8.6
Creatine kinase	20.7	19.8	54.0
Creatinine	2.2	2.8 (4.4)	6.4 (8.0)
Digoxin	3.8 (4.7)	3.9	10.2 (11.7)
Gamma-Glutamyl transferase	7.4	21.8	34.0
Glucose	2.2	1.9 (4.4)	5.5 (8.0)
IgA	2.2 (3.8)	12.5	16.1 (18.8)
IgG	1.9 (3.7)	5.0	8.1 (11.1)
IgM	2.3 (5.4)	12.7	16.5 (21.6)
Iron	15.9	8.9	35.1
Lactate dehydrogenase	3.9	4.1 (7.8)	10.5 (14.2)
Lithium	3.6	4.2	10.1
Magnesium	1.1 (2.6)	1.6 (2.2)	3.4 (6.5)
Phosphate	4.0	3.1 (8.0)	9.7 (14.6)
Potassium	2.4	1.6 (4.8)	5.6 (8.4)
Proteins	1.4	1.5 (2.8)	3.8 (5.1)
Thyroxine (total)	3.4 (4.1)	4.1 (6.8)	9.7 (13.6)
Transferrin	2.4 (4.0)	2.3 (4.8)	6.3 (11.4)
Triacylglycols	11.5	15.6	34.6
Triiodothyronine	4.0 (4.7)	5.5 (8.0)	12.1 (15.8)
Urate	4.2	4.0 (8.4)	10.9 (15.3)
Urea	6.3	5.3	15.7

Ref: Fraser, C.G. et al., Proposed quality specifications for imprecision and inaccuracy of analytical systems for Clinical chemistry, *Eur J Clin Clin Biochem*, 1992: **30**: 311-317

Este modelo presentado solo se usa para una situación estable del sistema de medición y no puede ser usado para planear o seleccionar un sistema de control de calidad porque no incluye un componente derivado del control de calidad. O sea: *este modelo supone que no se necesita hacer control de calidad*. Lo cual no parece razonable dado que la evidencia acumulada en los últimos años, muestran que los sistemas de medición no son estables, incluso esto sería contradictorio con las recomendaciones de las autoridades sanitarias que recomiendan el uso de carta de control. Un modelo más realista necesita incluir la información de las cartas de control para testear los procedimientos habituales y eso se logra con el modelo siguiente:

25.5.1 El error en sistemas no estables.

En el supuesto de que el sistema de medición clínica no tenga un comportamiento estable, se debería incluir la información del control de calidad en la ecuación anterior. Agregando dos términos más a la ecuación, de manera de usar la capacidad de detección del sistema de control para los errores sistemáticos ΔES y casuales ΔRE , como sigue:

$$TE \geq ES + \Delta ES \cdot DS + 1,65 DS \cdot \Delta RE \quad (95\%)$$

El Control de Calidad puede contribuir a la variabilidad total que tiene un test cuando trabaja en condiciones no estables, porque tiene una cierta capacidad de detección del error., por ejemplo: el tamaño de la muestra que se necesita para poder detectarlos. Este tamaño puede variar de acuerdo a las reglas de control adoptadas en cada caso particular. Los nuevos valores en la ecuación anterior significan:

ΔES : La contribución aleatoria en el error sistemático (ES) que es detectable por un sistema de Control de Calidad

ΔRE : La contribución aleatoria en el error casual que es detectable por el Control de Calidad.

El factor $z = 1,65$ permite obtener un promedio máximo de defectuosos del 95% cuando se declara fuera de control al proceso. Este valor depende de las reglas adoptadas y del número de controles usados en el procedimiento.

Si se toman en cuenta otros factores el modelo es aún más complicado. Cuando se incorpora el concepto de componentes pre-analíticos y analíticos, se deben incluir las variabilidades debidas al tipo de espécimen o su condición, las ocasionadas por el muestreo y las debidas a la propia variación biológica del sujeto analizado. La idea general es sumar algebraicamente los diferentes tipos de errores sistemáticos, y para el error casual se calcula el valor de $z = 1,65$ multiplicado por la raíz cuadrada de la suma de las varianzas componentes del error casual.

$$TE \geq [ES + \Delta ES \cdot DS + ES_m] + 1,65 [(DS \cdot \Delta RE)^2 + (DS^2_{dentro}) + (DS^2_{entre})]^{1/2}$$

Donde ES_m : es el error sistemático debido al muestreo.

DS^2_{dentro} : el la varianza dentro de los sujetos por la variación biológica.

DS^2_{entre} : el la varianza entre los sujetos por la variación muestral.

Por ejemplo, si la variabilidad biológica de un paciente alrededor del valor verdadero homeostático de 200 mg/dL es $DS^2_{entre} = 6,5\%$ para el colesterol, entonces hay un 95% CI(174 ; 226). Lo cual significa que más de la mitad del intervalo de aceptación recomendado, se consume con la variabilidad biológica del paciente. Por lo tanto, el resto de las variabilidades se debe ajustar al intervalo remanente. La variabilidad biológica dentro del paciente $DS^2_{dentro} = 6,5\%$ es más grande que el desvío máximo admisible del 3%. Por lo tanto, la variabilidad biológica predomina sobre las demás y esto complica la interpretación clínica de los resultados. La variabilidad combinada del los componentes biológicos y analíticos se espera que sea del 7,2%, lo cual es un incremento muy pequeño sobre la parte biológica del 6,5% esperada.

Tabla 25.1: Especificaciones deseables europea de la variabilidad clínica

Analito	Variación Biológica		Especificación deseable		
	CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
11-Desoxycortisol	21.3	31.5	10.7	9.5	27.1
17-Hydroxyprogesterone	19.6	52.4	9.8	14.0	30.2
5'Nucleotidase	23.2	19.9	11.6	7.6	26.8
5'-Hidroxiindolacetate, concentration, 24 h	20.3	33.2	10.2	9.7	26.5
a1-Acid Glycoprotein	11.3	24.9	5.7	6.8	16.2
a1-Antichymotrypsin	13.5	18.3	6.8	5.7	16.8
a1-Antitrypsin	5.9	16.3	3.0	4.3	9.2
a1-Globulins	11.4	22.6	5.7	6.3	15.7
a1-Microglobulin, concentration, first morning	33.0	58.0	16.5	16.7	43.9
a2-Antiplasmin	6.2	---	3.1	---	---
a2-Globulins	10.3	12.7	5.2	4.1	12.6
a2-Macroglobulin	3.4	18.7	1.7	4.8	7.6
a2-Microglobulin output, overnight	29.0	32.0	14.5	10.8	34.7
a-Amylase	9.5	29.8	4.8	7.8	15.7
a-Amylase (pancreatic)	11.7	29.9	5.9	8.0	17.7
a-Amylase concentration, random	94.0	46.0	47.0	26.2	103.7
a-Carotene	35.8	---	17.9	---	---
a-Tocopherol	13.8	13.3	6.9	4.8	16.2
Acid phosphatase	8.9	8.0	4.5	3.0	10.3
Acid phosphatase tartrate resistant	10.8	13.3	5.4	4.3	13.2
Acid phosphatase activity, prostatic (PAP)	33.8	---	16.9	---	---
Activated partial thromboplastine time	2.7	8.6	1.4	2.3	4.5
Adenosine deaminase	11.7	25.5	5.9	7.0	16.7
Alanine aminopeptidase	4.1	---	2.1	---	---
Alanine aminotransferase	24.3	41.6	12.2	12.0	32.1
Albumin	3.1	4.2	1.6	1.3	3.9
Albumin, concentration, first morning	36.0	55.0	18.0	16.4	46.1
Aldosterone	29.4	40.1	14.7	12.4	36.7
Aldosterone, concentration	32.6	39.0	16.3	12.7	39.6
Alkaline phosphatase	6.4	24.8	3.2	6.4	11.7
Alkaline phosphatase, bone isoform	6.6	35.6	3.3	9.1	14.5
Alkaline phosphatase, placental	19.1	---	9.6	---	---
Ammonia, output	24.7	27.3	12.4	9.2	29.6
Androstendione	11.5	51.1	5.8	13.1	22.6
Angiotensin converting enzyme	12.5	27.7	6.3	7.6	17.9
Antithrombin III	5.2	15.3	2.6	4.0	8.3
Apolipoprotein A1	6.5	13.4	3.3	3.7	9.1
Apolipoprotein B	6.9	22.8	3.5	6.0	11.6
Ascorbic Acid	25.8	22.9	12.9	8.6	29.9
Aspartate aminotransferase	11.9	17.9	6.0	5.4	15.2
β2-Microglobulin	5.9	15.5	3.0	4.1	9.0
Basophile, count	28.0	54.8	14.0	15.4	38.5
β-Carotene	36.0	39.0	18.0	13.3	43.0
β-Criptoxantin	36.7	---	18.4	---	---
β-Globulins	10.1	9.1	5.1	3.4	11.7
Bilirubin total	25.6	30.5	12.8	10.0	31.1
Bilirubin conjugated	36.8	43.2	18.4	14.2	44.5
CA 125 antigen	13.6	46.5	6.8	12.1	23.3
CA 15.3 antigen	5.7	42.9	2.9	10.8	15.5

Tabla 25.1: Especificaciones deseables europea de la variabilidad clínica

Analito	Variación Biológica		Especificación deseable		
	CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
CA 19.9 antigen	24.5	93.0	12.3	24.0	44.3
CA 549 antigen	9.1	33.4	4.6	8.7	16.2
Calcium	1.9	2.8	1.0	0.8	2.4
Calcium, concentration	27.5	36.6	13.8	11.4	34.1
Calcium, output	26.2	27.0	13.1	9.4	31.0
Carbohydrate deficient transferrin	7.1	38.7	3.6	9.8	15.7
Carcinoembryonic antigen	9.3	55.6	4.7	14.1	21.8
Ceruloplasmin	5.7	11.1	2.9	3.1	7.8
Chloride	1.2	1.5	0.6	0.5	1.5
Cholesterol	6.0	15.2	3.0	4.1	9.0
Cholinesterase	7.0	10.4	3.5	3.1	8.9
Cholinesterase, catalitic activity	5.4	10.3	2.7	2.9	7.4
Cholinesterasa, immunoreactive	6.4	---	3.2	---	---
C3 complement	5.2	15.6	2.6	4.1	8.4
C4 complement	8.9	33.4	4.5	8.6	16.0
Copper	8.0	19.0	4.0	5.2	11.8
Copper	4.9	13.6	2.5	3.6	7.7
Cortisol	20.9	45.6	10.5	12.5	29.8
C Peptide	9.3	13.3	4.7	4.1	11.7
C-Propeptide type I procollagen	8.2	17.6	4.1	4.9	11.6
C-Reactive protein	52.6	84.4	26.3	24.9	68.3
C-Telopeptide type I collagen/creatinine, first urine	35.1	---	17.6	---	---
C-Telopeptide type I procollagen	8.0	28.8	4.0	7.5	14.1
Creatine kinase	22.8	40.0	11.4	11.5	30.3
Creatine kinase MB, %	6.9	42.8	3.5	10.8	16.5
Creatine kinase MB, activity	19.7	24.3	9.9	7.8	24.1
Creatine kinase MB, mass	18.4	61.2	9.2	16.0	31.2
Creatinine	4.3	12.9	2.2	3.4	6.9
Creatinine clearance	13.6	13.5	6.8	4.8	16.0
Creatinine, concentration	24.0	24.5	12.0	8.6	28.4
Creatinine, output	11.0	23.0	5.5	6.4	15.4
Cystein	5.9	12.3	3.0	3.4	8.3
Dehydroepiandrosterone sulfate	3.4	30.0	1.7	7.5	10.4
Deoxypyridinoline/creatinine	14.7	15.1	7.4	5.3	17.4
Dipeptidyl-peptidase IV	8.2	14.5	4.1	4.2	10.9
Elastase-PI	13.6	16.4	6.8	5.3	16.5
Eosinophils, count	21.0	76.4	10.5	19.8	37.1
Epinephrine	25.3	---	12.7	---	---
Epinephrine	48.3	---	24.2	---	---
Erythrocytes, count	3.2	6.1	1.6	1.7	4.4
Estradiol	30.4	---	15.2	---	---
Estradiol	22.6	24.4	11.3	8.3	27.0
Factor V coagulation	3.6	---	1.8	---	---
Factor VII coagulation	6.8	19.4	3.4	5.1	10.7
Factor VIII coagulation	4.8	19.1	2.4	4.9	8.9
Factor X coagulation	5.9	---	3.0	---	---
Ferritine	14.9	13.5	7.5	5.0	17.3
Fibrinogen	10.7	15.8	5.4	4.8	13.6

Tabla 25.1: Especificaciones deseables europea de la variabilidad clínica

Analito	Variación Biológica		Especificación deseable		
	CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
Follicle stimulating hormone	10.1	32.0	5.1	8.4	16.7
Free estradiol	22.8	---	11.4	---	---
Free estradiol	38.6	---	19.3	---	---
Free testosterone	9.3	---	4.7	---	---
Free testosterone	51.7	---	25.9	---	---
Free thyroxine (F14)	7.6	12.2	3.8	3.6	9.9
Free Triiodothyronine (FT3)	7.9	---	4.0	---	---
Fructosamine	3.4	5.9	1.7	1.7	4.5
γ-Globulins	14.6	12.3	7.3	4.8	16.8
γ-glutamyltransferase	13.8	41.0	6.9	10.8	22.2
Globulins, total	5.5	12.9	2.8	3.5	8.0
Glucose	4.9	7.7	2.5	2.3	6.3
Glucose-6-phosphate-1-dehydrogenase	32.8	31.8	16.4	11.4	38.5
Glutathione peroxidase	7.2	21.7	3.6	5.7	11.7
Glycated albumin	5.2	10.3	2.6	2.9	7.2
Glycated total protein	0.9	11.6	0.5	2.9	3.7
Glycohemoglobin	5.6	---	2.8	---	---
Haptoglobin	20.4	36.4	10.2	10.4	27.3
Hematocrit	2.8	6.4	1.4	1.7	4.1
Hemoglobin	2.8	6.6	1.4	1.8	4.1
HDL cholesterol	7.1	19.7	3.6	5.2	11.1
HDL 1 cholesterol	5.5	27.2	2.8	6.9	11.5
HDL 2 cholesterol	15.7	40.7	7.9	10.9	23.9
HDL 3 cholesterol	7.0	14.3	3.5	4.0	9.8
Hydroibutyrate dehydrogenase	8.8	---	4.4	---	---
Hydroxipropine/minute, night urine	36.1	38.8	18.1	13.2	43.0
Homocysteine	7.7	29.9	3.9	7.7	14.1
Immunoglobulin A	5.0	36.8	2.5	9.3	13.4
Immunoglobulin G	4.5	16.5	2.3	4.3	8.0
Immunoglobulin M	5.9	47.3	3.0	11.9	16.8
Immunoglobulins K chain	4.8	15.3	2.4	4.0	8.0
Immunoglobulins λ chain	4.8	18.0	2.4	4.7	8.6
Insulin	21.1	58.3	10.6	15.5	32.9
Interferon receptor	14.0	20.0	7.0	6.1	17.7
Iron	26.5	23.2	13.3	8.8	30.7
Lactate dehydrogenase 1 isoform	6.3	10.2	3.2	3.0	8.2
Lactate dehydrogenase 2 isoform	4.9	4.3	2.5	1.6	5.7
Lactate dehydrogenase 3 isoform	4.8	5.5	2.4	1.8	5.8
Lactate dehydrogenase 4 isoform	9.4	9.0	4.7	3.3	11.0
Lactate dehydrogenase 5 isoform	12.4	13.4	6.2	4.6	14.8
Lactate	27.2	16.7	13.6	8.0	30.4
Lactate dehydrogenase	6.6	14.7	4.3	4.3	11.4
Lactoferrin	11.8	23.7	5.9	6.6	16.4
Leukocytes, count	10.9	19.6	5.5	5.6	14.6
LDL Cholesterol	8.3	25.7	4.2	6.8	13.6
LDL Cholesterol (direct)	6.5	---	3.3	---	---
LDL receptor mRNA	21.5	13.6	10.8	6.4	24.1
Lipase	23.1	33.1	11.6	10.1	29.1
Lipoprotein (a)	8.5	85.8	4.3	21.6	28.8

Tabla 25.1: Especificaciones deseables europea de la variabilidad clínica

Analito	Variación Biológica		Especificación deseable		
	CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
Lutein	23.7	---	11.9	---	---
Luteinizing hormone	14.5	27.8	7.3	7.8	19.8
Lycopene	43.1	---	21.6	---	---
Magnesium	5.6	11.3	2.8	3.2	7.8
Magnesium	18.3	16.4	9.2	6.1	21.2
Magnesium	3.6	6.4	1.8	1.8	4.8
Magnesium, concentration	45.4	37.4	22.7	14.7	52.2
Magnesium, output	38.3	37.6	19.2	13.4	45.0
Mucinous carcinoma-associated antigen	10.1	39.3	5.1	10.1	18.5
Mean corpuscular hemoglobin	1.6	5.2	0.8	1.4	2.7
Mean corpuscular hemoglobin concentration	1.7	2.8	0.9	0.8	2.2
Mean corpuscular volume	1.3	4.8	0.7	1.2	2.3
Mean platelet volume	4.3	8.1	2.2	2.3	5.8
Myoglobin	13.9	29.6	7.0	8.2	19.6
Monocytes, count	17.8	49.8	8.9	13.2	27.9
N-Acetyl Glucosaminidase, concentration	42.2	18.1	21.1	11.5	46.3
N-Acetyl Glucosaminidase, output	42.4	18.2	21.2	11.5	46.5
Neutrophils, count	15.1	32.8	8.1	9.1	22.4
Nitrogen, output	13.9	24.2	7.0	7.0	18.4
Norepinephrine	9.5	---	4.8	---	---
Norepinephrine	19.5	---	9.8	---	---
N- Propeptide type I procollagen	7.4	---	3.7	---	---
N- Telopeptide type I collagen /creatin, 1°urine	23.1	---	11.6	---	---
Osmolality	1.3	1.2	0.7	0.4	1.5
Osteocalcin	6.3	23.1	3.2	6.0	11.2
Oxalate, concentration	44.0	18.0	22.0	11.9	48.2
Oxalate, output	42.5	19.9	21.3	11.7	46.8
pCO2	4.8	5.3	2.4	1.8	5.7
pH [H+]	3.5	2.0	1.8	1.0	3.9
pH (pH units)	0.2	---	0.1	---	---
Phosphate	8.5	9.4	4.3	3.2	10.2
Phosphate, concentration	26.4	26.5	13.2	9.4	31.1
Phosphate, output	18.0	22.6	9.0	7.2	22.1
Phospholipids	6.5	11.1	3.3	3.2	8.6
Potassium	13.6	13.4	6.8	4.8	16.0
Potassium	4.8	5.6	2.4	1.8	5.8
Potassium, concentration	27.1	23.2	13.6	8.9	31.3
Potassium, output	24.4	22.2	12.2	8.2	28.4
Plasminogen	7.7	---	3.9	---	---
Platelet, count	9.1	21.9	4.6	5.9	13.4
Platelet distribution wide	2.8	---	1.4	---	---
Plateletcrit	11.9	---	6.0	---	---
Prealbumin	10.9	19.1	5.5	5.5	14.5
Prolactin (men)	6.9	61.2	3.5	15.4	21.1
Prolyl endopeptidase	16.8	13.9	8.4	5.5	19.3
Protein C	5.8	55.2	2.9	13.9	18.7
Protein S	5.8	63.4	2.9	15.9	20.7
Protein, concentration	39.6	17.8	19.8	10.9	43.5

Tabla 25.1: Especificaciones deseables europea de la variabilidad clínica

Analito	Variación Biológica		Especificación deseable		
	CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
Protein, output	35.5	23.7	17.8	10.7	40.0
Protein, total	2.7	4.0	1.4	1.2	3.4
Prostatic specific antigen (PSA)	14.0	72.4	7.0	18.4	30.0
Prothrombin time	4.0	6.8	2.0	2.0	5.3
Phosphate tubular reabsorption	2.7	3.3	1.4	1.1	3.3
Pyridinoline/creatinine, morning spot	8.7	17.6	4.4	4.9	12.1
Pyruvate	15.2	13.0	7.6	5.0	17.5
Red cell distribution wide	3.5	5.7	1.8	1.7	4.6
Retinol	14.8	18.3	7.4	5.9	18.1
Rheumatoid factor	8.5	24.5	4.3	6.5	13.5
SCC antigen	39.4	35.7	19.7	13.3	45.8
Selenium	12.0	14.0	6.0	4.6	14.5
Selenium	12.0	12.0	6.0	4.6	14.5
Sex hormone binding globulin (SHBG)	12.1	42.7	6.1	11.1	21.1
Sodium	1.8	12.4	0.9	3.1	4.6
Sodium	51.0	36.4	25.5	15.7	57.7
Sodium	0.7	1.0	0.4	0.3	0.9
Sodium, concentration	24.0	26.8	12.0	9.0	28.8
Sodium, output	28.7	16.7	14.4	8.3	32.0
Superoxide dismutase	17.1	10.5	8.6	5.0	19.1
Superoxide dismutase	12.3	4.9	6.2	3.3	13.5
T3-uptake	4.5	4.5	2.3	1.6	5.3
Testosterone	8.8	21.3	4.4	5.8	13.0
Testosterone	17.3	22.8	8.7	7.2	21.4
Testosterone	25.0	---	12.5	---	---
Thyroglobulin	13.0	25.0	6.5	7.0	17.8
Tissue polypeptide antigen (TPA)	28.7	40.4	14.4	12.4	36.1
Tissue polypeptide specific antigen (TPS)	36.1	108.0	18.1	28.5	58.3
Thyroid stimulating hormone (TSH)	19.7	27.2	9.9	8.4	24.6
Thyroxin binding globulin (TBG)	6.0	6.0	3.0	2.1	7.1
Thyroxine (T4)	6.0	12.1	3.0	3.4	8.3
Transferrin	3.0	4.3	1.5	1.3	3.8
Triglyceride	20.9	37.2	10.5	10.7	27.9
Total catecholamines, concentration	24.0	32.0	12.0	10.0	29.8
Triiodothyronine (T3)	8.7	14.4	4.4	4.2	11.4
Vanilmandelic Acid concentration	22.2	47.0	11.1	13.0	31.3
Urate	8.6	17.2	4.3	4.8	11.9
Urate, concentration	24.7	22.1	12.4	8.3	28.7
Urate, output	18.5	14.4	9.3	5.0	21.1
Urea	12.3	18.3	6.2	5.5	15.7
Urea, concentration	22.7	25.9	11.4	8.6	27.3
Urea, output	17.4	25.4	8.7	7.7	22.1
VLDL Colesterol	27.6	---	13.6	---	---
Von Willebrand factor	0.001	28.3	0.0005	7.1	7.4
Water	3.1	0.1	1.6	0.8	3.3
Zeaxanthine	34.7	---	17.4	---	---
Zinc	11.0	14.0	5.5	4.5	13.5
Zinc	9.3	9.4	4.7	3.3	11.0

Ref: Ricós, C., Alvarez V., Cava F. et al; Desiderable especifications for Total Error, Imprecisión and Bias, derived from biological variation; *Scand J Clin lab Invest*; **59**, 491-500, 1999

25.6 Requerimientos de CLIA para la calidad

Los requerimientos en USA para la calidad analítica de los Análisis Clínicos se expresan como los criterios para testear la capacidad de una prueba clínica (“proficiency testing criteria”) y decidir si tiene un comportamiento aceptable. En el Registro Federal de USA, fueron publicados el 28/02/92; tomo 57 (40): páginas 7002/186. Estas especificaciones pueden ser aplicadas en las cartas de control de Westgard como los *Requerimientos de calidad analítica*. Y se presentan en la tabla siguiente:

Tabla 25.2 Requerimientos de la CLIA

Test o Analito	Performance acceptable
Química de rutina	
Alanine aminotransferase	control \pm 20%
Albumin	control \pm 10%
Alkaline phosphatase	control \pm 30%
Amylase	control \pm 30%
Aspartate aminotransferase (AST)	control \pm 20%
Bilirubin, total	control \pm 0.4 mg/dL o \pm 20% (mayor)
Blood gas pO2	control \pm 3 SD
Blood gas pCO2	control \pm 5 mm Hg o \pm 8% (mayor)
Blood gas pH	control \pm 0.04
Calcium, total	control \pm 1.0 mg/dL
Chloride	control \pm 5%
Cholesterol, total	control \pm 10%
Cholesterol, high dens. lipoprotein	control \pm 30%
Creatine kinase	control \pm 30%
Creatine kinase isoenzymes	MB elevado (presente o ausente) o control \pm 3 SD Creatinine
Creatinine	control \pm 0.3 mg/dL o \pm 15% (mayor)
Glucose	control \pm 6 mg/dL o \pm 10% (mayor)
Iron, total	control \pm 20%
Lactate dehydrogenase (LDH)	control \pm 20%
LDH isoenzymes	LDH1/LDH2 (+ o -) o control \pm 30%
Magnesium	control \pm 25%
Potassium	control \pm 0.5 mmol/L
Sodium	control \pm 4 mmol/L
Total protein	control \pm 10%
Triglycerides	control \pm 25%
Urea Nitrogen	control \pm 2 mg/dL o \pm 9% (mayor)
Uric acid	control \pm 17%
Toxicología	
Theophylline	control \pm 25%
Tobramycin	control \pm 25%
Procainamide (and metabolite)	control \pm 25%
Quinidine	control \pm 25%
Valproic acid	control \pm 25%

Tabla 25.2 Requerimientos de la CLIA (continuación)

Hematología	
Cell identification	90% o mayor consenso en identificación
White cell differentiation	control \pm 3 SD (% de diferentes tipos de células blancas)
Erythrocyte count	control \pm 6%
Hematocrit	control \pm 6%
Hemoglobin	control \pm 7%
Leukocyte count	control \pm 15%
Platelet count	control \pm 25%
Fibrinogen	control \pm 20%
Partial thromboplastin time	control \pm 15%
Prothrombin time	control \pm 15%
Endocrinología	
Cortisol	control \pm 25%
Free thyroxine	control \pm 3 SD
Human chorionic gonadotropin	control \pm 3 SD o (positivo o negativo)
T3 uptake	control \pm 3 SD por método
Triiodothyronine	control \pm 3 SD
Thyroid stimulating hormone	control \pm 3 SD
Thyroxine	control \pm 20% o 1.0 mcg/dL (mayor)
Inmunología General	
Alpha-1 antitrypsin	control \pm 3 SD
Alpha-fetoprotein	control \pm 3 SD
Antinuclear antibody	control \pm 2 dilución o (pos. o neg.)
Antistreptolysin O	control \pm 2 dilución o (pos. o neg.)
Anti-Human Immunodeficiency virus	Reacción o no reactiva
Complement C3	control \pm 3 SD
Complement C4	control \pm 3 SD
Hepatitis (HBsAg, anti-HBc, HBeAg)	Reactiva (positivo) o no reactiva (negativo)
IgA	control \pm 3 SD
IgE	control \pm 3 SD
IgG	control \pm 25%
IgM	control \pm 3 SD
Infectious mononucleosis	control \pm 2 dilución o (pos. o neg.)
Rheumatoid factor	control \pm 2 dilución o (pos. o neg.)
Rubella	control \pm 2 dilución o (pos. o neg.)