

Control de calidad analítico en el laboratorio clínico

Sr. Claudio Lartiga M.

Coordinador Técnico.

Laboratorio Clínica Santa María

clartiga@csm.cl

Abstract

The clinical laboratory work is essential to support clinical diagnosis, monitoring and control of patients. In addition, it supports part of the work performed in the control of nosocomial infections, the Dairy Dietary Services and the Enteral Formulas Center. This role makes it necessary to apply the concepts of quality management in all phases of the laboratory's actions which in turn must be in synchrony with the quality program at the clinic. This paper aims at observing our own experience in analytical quality control as a clinical laboratory, a process that is part of quality management. Analytical errors do occur at any time and at any stage of an analytical procedure, although staffed with experienced, well trained and the most modern technologies. This study shows graphs and diagrams with estimates of total error obtained for some analytes in the laboratory, its comparison with international requirements and the use of various computer programs.

Keywords: Clinical laboratory, Errors in Clinical laboratory, Laboratory quality.

Resumen

El laboratorio clínico tiene como labor fundamental apoyar a los clínicos en el diagnóstico, seguimiento y control de los pacientes. Adicionalmente efectúa labores de apoyo en el control de infecciones intrahospitalarias, al Servicio Dietético de Leche (Sedile) y a la Central de Fórmulas Enterales (CEFE). Este rol hace necesario aplicar los conceptos de gestión de calidad en todas las fases del accionar del laboratorio lo que a su vez debe ir en sincronía con el programa de calidad de la Clínica. El objetivo de este trabajo es referirnos a nuestra experiencia en el control de calidad analítica del Laboratorio de la Clínica, proceso que forma parte de la gestión de

calidad. En resumen, los errores analíticos ocurren en cualquier momento y en cualquier etapa de un procedimiento analítico, aunque se cuente con un personal con experiencia, bien entrenado y con las más modernas tecnologías. En este estudio se muestran cuadros con cálculos de error total obtenidos de algunos analitos del laboratorio, su comparación con requisitos internacionales y el uso de diversos programas computacionales.

Palabras clave: Errores en laboratorio clínico, Laboratorio clínico, Laboratorio de calidad.

El laboratorio clínico tiene como labor fundamental apoyar a los clínicos en el diagnóstico, seguimiento y control de los pacientes. Adicionalmente efectúa labores de apoyo en el control de infecciones intrahospitalarias, al Servicio Dietético de Leche (Sedile) y a la Central de Fórmulas Enterales (CEFE).

El incremento de la demanda, los avances tecnológicos de los equipos y técnicas empleadas, así como, los progresos en computación y automatización han permitido exámenes cada vez más sensibles y específicos, con disminución de los tiempos de respuesta, lo que ha permitido mejorar la eficacia y eficiencia en la atención en salud.

Este rol hace necesario aplicar los conceptos de gestión de calidad en todas las fases del accionar del laboratorio lo que a su vez debe ir en sincronía con el programa de calidad de la Clínica. Para concretar las acciones de calidad el laboratorio ha debido coordinar sus acciones con el personal de salud que está en contacto con los pacientes: enfermeras, matronas, médicos, e internamente en la selección y capacitación de personal profesional y técnico, equipamiento, métodos de trabajo, procedimientos, planta física e infraestructura.

El objetivo de este trabajo es referirnos a nuestra experiencia en el control de calidad analítica del laboratorio de la Clínica, proceso que forma parte

de la gestión de calidad.

Al control de calidad se lo puede entender como "el método de control en el cual la calidad ocupa el primer lugar en importancia en la dirección de las actividades y la toma de decisiones" y se inicia con el compromiso de las personas que dirigen el laboratorio y posteriormente los individuos que trabajen en ese lugar.

Lo que conocemos hoy como control de calidad en el laboratorio clínico se inicia en los años 40 del siglo pasado, época en que se cuestionaba la veracidad de sus resultados, hecho que fue corroborado por varios estudios de evaluación de la calidad entre laboratorios (Belk and Sunderman, 1947; Shuey and Cebel, 1949). A raíz de estos resultados se diseñaron los primeros ensayos de evaluación de la calidad.

Levey y Jennings⁽¹⁾ en los años 50 propusieron la adaptación de procedimientos de control de calidad industrial, empleados por Walter A. Shewhart, un empleado estadístico de Bell Telephone Laboratories, constituyéndose así en las primeras "cartas de control" en el área del laboratorio clínico⁽²⁾.

En el año 1952, Henry y Segalove⁽³⁾ introdujeron preparaciones estándares y muestras de pacientes determinadas en duplicado para la elaboración de cartas de control según Levey y Jennings⁽¹⁾.

Westgard y col., en el año 1974^(4,5) organiza y propone "reglas de control" capaces de detectar errores aleatorios (imprecisión) y sistemáticos (saltos y tendencias). Otros autores han propuesto otras reglas de control, pero, en la actualidad, las Multirreglas de Westgard son las más usadas en el quehacer de control de calidad analítico del laboratorio⁽⁶⁾.

Aunque el objetivo primario del control de calidad analítico es detectar errores, averiguar sus causas, adoptar medidas correctivas e implementarlas, en la práctica su impacto va más allá y de hecho nos permite seleccionar aquellas técnicas y equipos más confiables. Más aun, esta metodología con el apoyo de programas informáticos nos permite la gestión de los datos y la creación de objetivos de calidad basados en requisitos internacionales.

Como es sabido, en toda medición hay un factor de error. Además, al medir una variable biológica, se deben considerar la variabilidad individual que está afectada por ritmos biológicos como edad, sexo, etc. y otra correspondiente a la variación de resultados entre sujetos de una misma especie, variable interindividual.

El funcionamiento clásico de un laboratorio clínico comprende tres fases interrelacionadas: pre-analítica, analítica y post-analítica. Las variaciones en la etapa pre-analítica están dadas, entre otras

causas, por:

- Variabilidad biológica individual.
- Factores en el momento de la toma de muestra como efecto postural, tiempo de aplicación del torniquete, tubos, etc.
- Factores de la muestra como hemólisis, lipemia, medicamento.
- Errores de identificación y de transcripción.

En la fase analítica la variabilidad en el resultado puede deberse a:

a) Características o propiedades del método analítico usado, tales como:

- Sensibilidad
- Especificidad
- Linealidad
- Interferentes
- Límite de detección
- Intervalo analítico

b) Equipos y reactivos de medición: especificaciones técnicas, sistemas operativos, estabilidad.

c) El operador.

Para minimizar el error en esta fase, el laboratorio debe adquirir equipos analíticos y reactivos de fabricantes y/o proveedores reconocidos, validados por organismos internacionales que regulan la actividad. Además, deberá implementar métodos analíticos autorizados y/o validados por organizaciones científicas tales como la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica), NCCLS (Comité de Normalización y Estandarización de Laboratorios Clínicos). Junto a ello debe implementar un programa de control de calidad interno que sea capaz de detectar variaciones diarias (errores aleatorios y sistemáticos) y programas de control de calidad externo que reflejen nuestro grado de cercanía a un valor dado ya sea generado por un método de referencia o por consenso entre varios laboratorios. Este programa de control de calidad externo puede ser local, regional, nacional o internacional.

En cuanto a errores producidos por el operador, estos se minimizarán contando con personal con conocimientos, habilidades, debidamente capacitado y comprometido con su actividad.

Por último, en la fase post analítica, las equivocaciones y/o errores detectables se refieren por ejemplo, a entrega de informes a un paciente distinto de quien se realizó el examen, pérdida de información o de registros, conservación de muestras ya procesadas en forma inadecuada, etc. que se minimizan cuando se cuenta con sistemas informáticos seguros, personal capacitado, manteniendo bajo control aquellos aspectos que puedan afectar las muestras, etc.

El principio del control de calidad analítico se basa en que al medir en forma repetida y en las mismas condiciones un material de control (suero, plasma, orina) la precisión y exactitud que se obtenga es la que se tendrá en la medición de las muestras de los pacientes.

La precisión se define como el grado de dispersión o concordancia entre una serie de resultados hallados sobre la misma muestra, con el mismo método, con el mismo equipo de medición y en el mismo día o en días distintos. Es inherente a los métodos analíticos y se puede minimizar eligiendo el método y cuidando los aspectos de la técnica, pero no se puede evitar del todo. Este grado de dispersión se debe a errores aleatorios que afectan a la reproducibilidad de la medición (los resultados caen a ambos lados de la media). A mayor imprecisión mayor variabilidad de resultados, mayor dispersión.

El valor estadístico que define la precisión es la desviación estándar (SD) y/o el coeficiente de variación porcentual (CV) llamado también desviación estándar relativa a la media.

La exactitud es el grado de concordancia o discrepancia entre un resultado y el valor real que se debería haber obtenido. Es decir, compara dos resultados, el hallado en el laboratorio y el valor que "realmente" tiene la muestra. Para obtener este último se emplea un método de referencia o consenso entre varios laboratorios. Las fuentes de inexactitud se relacionan básicamente con el proceso de calibración de una técnica.

El valor estadístico que define la exactitud es la media aritmética y su respectivo índice de desvío estándar (IDS).

La existencia de una inexactitud constante se denomina sesgo y se debe a motivos sistemáticos (baño mal regulado, micropipeta mal calibrada, longitud de onda mal seleccionada, factores de conversión mal asignados, etc).

La exactitud y la precisión son términos independientes, por lo que los resultados pueden ser precisos y exactos, precisos e inexactos, imprecisos y exactos, imprecisos e inexactos.

En resumen, los errores analíticos ocurren en cualquier momento y en cualquier etapa de un procedimiento analítico, aunque se cuente con un personal con experiencia, bien entrenado y con las más modernas tecnologías.

El Laboratorio de Clínica Santa María hoy en día tiene implementado un sistema de control de calidad que cubre más de 100 analitos cuantitativos y cualitativos de todas las áreas (Anexo 1).

Los datos cuantitativos obtenidos al realizar estos controles son analizados mediante programas

computacionales día a día para verificar que no existan desviaciones y, en el caso que las hubiese, analizar e introducir medidas correctivas.

Cada tres meses los datos acumulados son analizados para conocer nuestro "Error Total" de medición, concepto que integra la variabilidad aleatoria y la sistemática, es decir aquellos fallos al azar que se producen en un momento concreto y por una causa concreta, que afectan la reproducibilidad de los resultados y aquellos fallos persistentes que se repiten en el tiempo. Matemáticamente el Error Total tiene la siguiente expresión:

$$ET = ES + EA$$

Donde ET es el error total, ES el error sistemático y EA el error aleatorio.

Una vez conocido el Error Total de la medición comparamos éste con el ERROR MAXIMO ACEPTABLE o admitido. Estos requerimientos de calidad o *performance standard* son especificaciones acerca de la tasa de error que puede ser permitida en un método analítico sin invalidar la utilidad clínica del resultado. Se puede expresar como Máximo Error Sistemático Tolerable, Máximo Error Aleatorio Tolerable, Máximo Error Tolerable o Desvío Relativo Porcentual Aceptable (DRPA), especificaciones que se han establecido de distintas formas:

- Por requerimientos médicos.
- Por intervalos de referencia (Criterio de Tonks).
- Requerimientos regulatorios tales como la agencia gubernamental de Estados Unidos: Clinical Laboratory Improvement Amendments del año 1988 (CLIA '88).
- Por especificaciones propias del fabricante del método de medición.
- Por organismos tales como NCCLS, Rilibäck, SEQC (Sociedad Española de Química Clínica), entre otras.

En nuestro país, el Instituto de Salud Pública ha adoptado el criterio de Tonks y el cálculo de DRPA para evaluar la calidad analítica de los laboratorios que participan en el Programa Evaluación Externa de Calidad (PEEC).

Actualmente se está comenzando a usar requisitos de calidad analíticos basados en la variabilidad biológica y en los requerimientos médicos o clínicamente importantes denominados intervalos de decisión clínica (Dint).

A continuación se muestran cuadros con cálculos de error total obtenidos de algunos analitos del laboratorio, su comparación con requisitos internacionales y el uso de diversos programas computacionales.

Cuadro 1. Valores de Variación Biológica permitidos para una serie de analitos. En forma destacada podemos ver los valores para la hormona estimulante del tiroides (TSH):

Desirable Analytical Quality Specifications for Imprecision, Bias and Total Error Upon Biological Variation

The following values are provided as a service to Bio-Rad Customers and are based upon desirable performance. The values are derived from Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Mininchela J, Perich C, Simon M. "Current databases on biologic variation: pros, cons and progress" Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491-500. These values are updated/modified with the most recent specifications made available in 2010.

S = serum; U = urine; P = plasma; B = blood

CV_w = within-subject biological variation; CV_b = between-subject biological variation; Imp = imprecision; TE_a = total allowable error

	ANALYTE	BIOLOGICAL VARIATION		DESIRABLE SPECIFICATIONS			
		CV _w	CV _b	Imp (%)	Bias (%)	TE _a (%) p<0.05	TE _a (%) p<0.01
S	Thyroid peroxidase antibody	11.3	147.0	5.7	36.9	46.2	50.0
S	Thyroid stimulating hormone (TSH)	19.3	24.6	9.7	7.8	23.7	30.3
S	Thyrotropin receptor antibody	4.8		2.4			
S	Thyroxine binding globulin (TBG)	4.4	12.6	2.2	3.3	7.0	8.5
S	Thyroxine (T4)	4.9	10.9	2.5	3.0	7.0	8.7
S	Tissue polypeptide antigen (TPA)	28.7	40.4	14.4	12.4	36.1	45.8
U	Total catecholamines, concentration, 24 h	24.0	32.0	12.0	10.0	29.8	38.0
S	Transferrin	3.0	4.3	1.5	1.3	3.8	4.8
S	Triglyceride	20.9	37.2	10.5	10.7	27.9	35.0
S	Triiodothyronine (T3)	8.7	17.2	4.4	4.8	12.0	15.0
S	Troponin-I	14.0	63.0	7.0	16.1	27.7	32.4

Cuadro 2. El valor para el Error Total de la TSH en el laboratorio de la Clínica es de 10.96% con un coeficiente de variación porcentual (CV) de 5.89% el que está muy por debajo del requisito de la Rilibäk (Alemania) como así mismo por lo permitido como Variabilidad Biológica expresada en el cuadro 1.

Cálculo de Errores					
	CV %	Error Aleatorio %	Error Sistemático %	Error Total %	Error Total
Error de la Inscripción	5,89	9,59	1,37	10,96	0,168
CLIA					
RilibÄK 2008				24,00	0,368
Variabilidad Biológica (Mínimo)	14,48	23,88	10,34	34,23	0,524
Variabilidad Biológica (Deseable)	9,65	15,92	6,89	22,82	0,350
Variabilidad Biológica (Óptimo)	4,83	7,96	3,45	11,41	0,175
Error Máximo Propio				30,00	0,460
Máximo Seleccionado				22,82	0,350

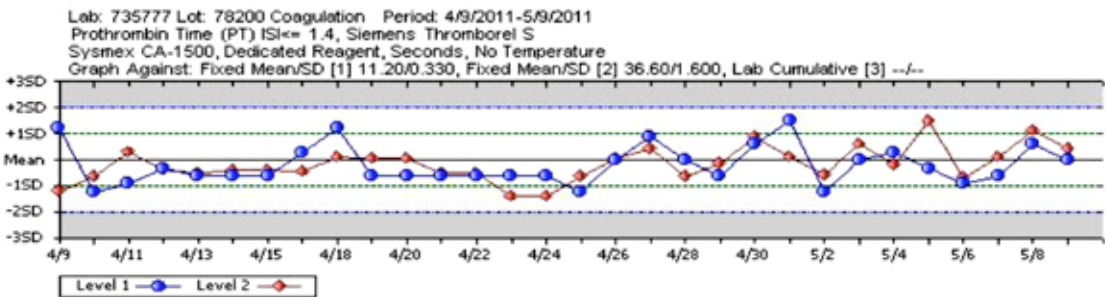
Cuadro 3. Requisitos de variabilidad Biológica para creatinina.

	ANALYTE	BIOLOGICAL VARIATION		DESIRABLE SPECIFICATIONS			
		CV _w	CV _b	Imp (%)	Bias (%)	TE _a (%) p<0.05	TE _t (%)
S	CK MB, activity	19.7	24.3	9.9	7.8	24.1	30.0
S	CK MB, mass	18.4	61.2	9.2	16.0	31.2	37.0
P	Copper	8.0	19.0	4.0	5.2	11.8	14.0
S	Copper	4.9	13.6	2.5	3.6	7.7	9.0
S	Cortisol	20.9	45.6	10.5	12.5	29.8	36.0
S	C-Reactive protein	42.2	76.3	21.1	21.8	56.6	71.0
S	Creatine kinase	22.8	40.0	11.4	11.5	30.3	38.0
S	Creatinine	5.3	14.2	2.7	3.8	8.2	10.0
U	Creatinine	24.0	24.5	12.0	8.6	28.4	36.0

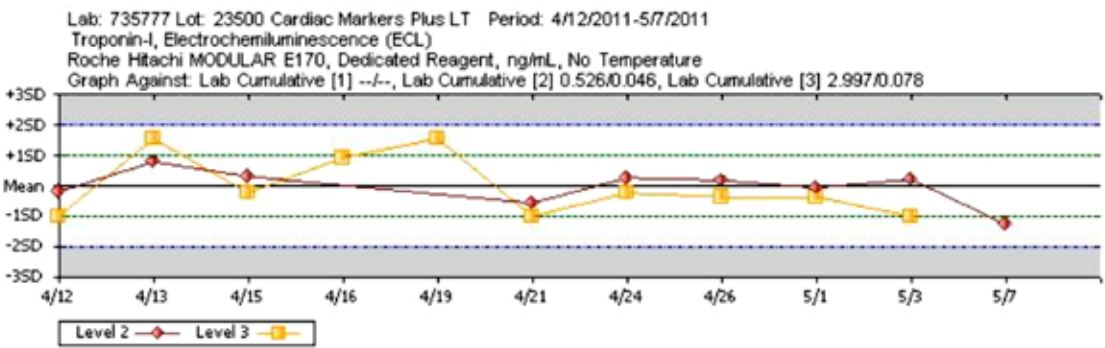
Cuadro 4. Resultados en Laboratorio de CSM muestran a la creatinina con valores muy por debajo de lo permitido por CLIA, Rilibäk y Variabilidad Biológica.

Cálculo de Errores					
	CV %	Error Aleatorio %	Error Sistemático %	Error Total %	Error Total
Error de la Inscripción	2,37	3,90	0,34	4,24	0,038
CLIA				33,78	0,300
RilibÄK 2008				20,00	0,178
Variabilidad Biológica (Mínimo)	3,98	6,56	5,68	12,24	0,109
Variabilidad Biológica (Deseable)	2,65	4,37	3,79	8,16	0,072
Variabilidad Biológica (Óptimo)	1,33	2,19	1,89	4,08	0,036
Error Máximo Propio				30,00	0,266
Máximo Seleccionado				10,02	0,089

Cuadro 5. Comportamiento de dos niveles de control de calidad para el tiempo de protrombina, durante 30 días. La media para un nivel normal es de 11.2 segundos con un desviación estándar (SD) de 0.33 y, para un nivel patológico o para pacientes en tratamiento anticoagulante es de 36.6 segundos con un SD de 1.60 (curva de Levey y Jennings).



Cuadro 6. Comportamiento de la troponina I durante el último mes, Se observa que los dos niveles se han mantenido dentro de los dos DS (curva de Levey y Jennings).





PEEC
PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE CALIDAD
LABORATORIOS CLÍNICOS



ISP
INSTITUTO DE SALUD
PÚBLICA DE CHILE

SUB-PROGRAMA QUÍMICA SANGÜÍNEA (QS)
INFORME ACEPTABILIDAD DE RESULTADOS
Evaluación QS87 / Noviembre-2010

Laboratorio: 24 - 5347

Constituyente (Unidad)	Método	Instrumento	Reactivo	Resultado	DRP	DRPA	Aceptabilidad
Albumina (g/dL)	1101	5930	4910	3.00	3.45	+/- 10 %	Satisfactoria
Bilirrubina T. (mg/dL)	1204	5930	4910	4.38	-0.45	+/- 20 %	Satisfactoria
Calcio (mg/dL)	1303	5930	4910	11.60	-1.69	+/- 10 %	Satisfactoria
Córea (mmol/L)	1404	5930	4910	87.6	3.79	+/- 7 %	Satisfactoria
Colesterol (mg/dL)	1502	5930	4910	105.0	1.94	+/- 10 %	Satisfactoria
Creatinina (mg/dL)	1601	5930	4910	5.63	-1.23	+/- 15 %	Satisfactoria
Fosfato (mg/dL)	1701	5930	4910	7.24	0.56	+/- 12 %	Satisfactoria
Glucosa (mg/dL)	1805	5930	4910	294.0	1.03	+/- 8 %	Satisfactoria
Hierro (µg/dL)	1901	5930	4910	63.8	-0.47	+/- 20 %	Satisfactoria
Potasio (mmol/L)	2003	5930	4910	6.39	1.43	+/- 6 %	Satisfactoria
Proteínas T. (g/dL)	2101	5930	4910	4.35	-1.14	+/- 8 %	Satisfactoria
Sodio (mmol/L)	2202	5930	4910	131.1	2.42	+/- 4 %	Satisfactoria
Triglicéridos (mg/dL)	2304	5930	4910	94.0	0.53	+/- 15 %	Satisfactoria
Ureico (mg/dL)	2406	5930	4910	9.38	0.95	+/- 15 %	Satisfactoria
Urea (mg/dL)	2505	5930	4910	101.2	-0.78	+/- 15 %	Satisfactoria
ALT / GPT (U/L, 37°C)	2601	5930	4910	96.0	-1.03	+/- 20 %	Satisfactoria
AST / GOT (U/L, 37°C)	2801	5930	4910	179.0	-0.56	+/- 20 %	Satisfactoria
F. Alcalina (U/L, 37°C)	3002	5930	4910	324.1	-0.89	+/- 20 %	Satisfactoria

DRP: Desvío Relativo Porcentual; DRPA: Desvío Relativo Porcentual Aceptable.
El DRPA es el rango dentro del cual el DRP puede variar para que el resultado sea Satisfactorio.
El DRP fue calculado con la media de su Método y tipo de Instrumento que aparece en el cuadro correspondiente de "Resultados según Constituyente, Método e Instrumento" adjunto.
(Mejor información en CD Instructivo PEEC2010, Química Sanguínea).



BG. René Gómez Lagos
Sección Química Clínica

Av. Maratón 1.000 Ñuñoa, Santiago - Chile - Teléfono 575 5100 - 575 5101
www.ispch.cl

Cuadro 7. Último informe del ISP (noviembre del 2010) para los exámenes químicos, muestra resultados satisfactorios para 18 analitos.

Anexo 1:**Programas de Control de Calidad Analítico, Laboratorio CSM**

InterQC es un programa de control interno y de comparación entre laboratorios de distintos países. Mediante éste, el laboratorio controla diariamente las áreas de Química, Hormonas y Marcadores Tumorales.

BIORAD es un programa de control interno y de comparación entre laboratorios profusamente usado en EE.UU., además de otros países. Con él se controla analitos tales como marcadores cardíacos, hemoglobina glicosilada, analitos medidos en orina, niveles plasmáticos de inmunosupresores tales como ciclosporina. También bilirrubina neonatal y pruebas de coagulación.

RIQAS es un programa de control externo de frecuencia quincenal, de origen europeo para las áreas de química, incluyendo pH y gases sanguíneos, hormonas, marcadores tumorales y HbA1c.

INSIGHT es un programa de control interno y de comparación entre laboratorios; diseñado por ROCHE y sólo para uso en equipos hematológicos marca Sysmex.

El área de inmunología recientemente ha implementado el programa Inmuno Concepts, control externo periódico y cualitativo para pruebas de autoinmunidad.

El área de microbiología controla diariamente en forma interna las pruebas químicas del examen orina completa, además ha implementado controles para sus análisis microbiológicos, virus respiratorios, sexológicos, medios de cultivo y mediante cepas ATCC (American Type Culture Collection) controla la calidad de sus antibiogramas.

Además se participa en el Programa de Evaluación Externa de Calidad implementado por el Instituto de Salud Pública de Chile para todas las áreas del Laboratorio (PEEC).

Comentario

La buena práctica de realizar controles de calidad nos ha permitido asegurar nuestros resultados, adquirir nuevos equipos y explorar metodologías que vayan en directo beneficio de nuestros usuarios. Este control de calidad analítico es parte de un proceso más general que es la gestión de calidad y la mejora continua lo que implica implementar acciones en las otras etapas del Laboratorio.

Si bien es cierto estos controles nos permiten asegurar resultados confiables no debemos olvidar que existen otras variables (no analíticas) que influyen en el resultado final.

Hoy podemos decir que la mayoría de los parámetros controlados en el Laboratorio cumplen con requisitos internacionales de calidad que le da seguridad al clínico en la atención de sus pacientes.

Por último, el Laboratorio ha mantenido programas de control de calidad analítico durante varios años y lo seguirá haciendo y expandiendo

a otros analitos en la medida que se cuente con programas apropiados.

Bibliografía

1. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. *Am J Clin Pathol* 1950; 20: 1059-1066.
2. Shewhart WA. *Economic Control of Quality of Manufactured Product*. New York; D. Van Nostrand Company, Inc., 1931.
3. Henry RJ, Segalove M. The running of standards in clinical chemistry and the use of the control chart. *J Clin Pathol* 1952; 27: 493-501.
4. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, Falk H, deVerdier C-H. Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection. *Clin Chem* 1977; 23: 1857-1867.
5. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem* 1981; 27: 493-501.
6. Westgard JO, Barry PL. *Cost-Effective Quality Control: Managing the Quality and Productivity of Analytical Processes*. Washington, DC: AACC Press, 1986.