

Control de la calidad total

¿Qué debo hacer para implementarlo?

Dr. Gabriel Milgiarino, G Milgiarino Consultores

Introducción

La norma ISO 15189 (1) es reconocida como una herramienta de valor para asegurar servicios de laboratorio de alta calidad y promover la armonización de los programas de acreditación para el laboratorio clínico. El foco de este estándar es la seguridad del paciente y se busca a partir de la verificación del sistema de gestión de la organización. La forma de hacerlo es definiendo responsabilidades y la calidad técnica requerida para las pruebas considerando su uso previsto, siempre con una orientación hacia la mejora continua (2), (3) y trabajando sobre la mitigación de errores a partir de la evaluación del proceso general de análisis.

Verificación y validación de procedimientos de medida

Si nos orientamos específicamente en la etapa de análisis, este estándar requiere la verificación o validación de los procedimientos de medida según corresponda. Es fundamental que los profesionales del laboratorio clínico y/o banco de sangre sepan identificar cuándo corresponde verificar o validar un procedimiento de medida determinado.

Inicialmente vamos a recurrir al VIM (4) para acceder a la definición de verificación:

Verificación: aportación de evidencia objetiva de que un elemento dado satisface los requisitos especificados

En una nota que acompaña la definición se declara que el "elemento" puede ser, por ejemplo, un "proceso", un "procedimiento de medida", un "material", un "compuesto" o un "sistema de medida".

En otra nota, que también acompaña a la definición, se aclara que los "requisitos especificados" pueden ser, por ejemplo, las "especificaciones del fabricante".

Para traducir esto en el lenguaje del laboratorio clínico y/o banco de sangre, verificar el desempeño de un procedimiento de medida dado, implica poder demostrar que en el laboratorio (y/o banco de sangre) se puede obtener un desempeño comparable al que ha obtenido el fabricante al momento de validar el procedimiento de medida. Por lo general los valores obtenidos por el fabricante al momento de validar su procedimiento de medida son presen-

tados en el inserto del reactivo (a veces manuales de instrumento y/o documento específico) como especificaciones del fabricante.

La norma ISO 15189 (1) nos dice que el laboratorio debe seleccionar los procedimientos analíticos que han sido validados para su uso previsto y además define que los procedimientos analíticos validados utilizados sin modificaciones deben estar sujetos a la verificación independiente por parte del laboratorio antes de ser introducidos en el uso rutinario.

Para poder llevar a cabo la verificación es fundamental contar con:

- Especificaciones de desempeño definidas por el fabricante para el procedimiento de medida durante la validación de la prueba
- Especificaciones de desempeño analítico definidas por el laboratorio a partir de una fuente válida para el procedimiento de medida considerando su uso previsto



Es importante aclarar que se habla de verificación independiente, es decir la verificación de desempeño debe ser llevada a cabo en el laboratorio, por el personal del laboratorio en condiciones de operación de rutina.

En ningún momento la norma nos dice o nos recomienda los parámetros de desempeño que son críticos para un procedimiento de medida determinado y deben ser verificados.

Para identificar los parámetros de desempeño críticos que deben ser verificados podemos recurrir a:

- Requisitos regulatorios (cuando estén disponibles)
- Recomendaciones de asociaciones de profesionales
- Requisitos para la acreditación definidos por organismos de acreditación
- Publicaciones científicas vinculadas

A manera de ejemplo presentamos los parámetros de desempeño propuesto por NATA (5) en su documento con vigencia 2018 (Tabla 1):

Tabla 1.

Características a ser evaluadas	Validación		Verificación	
	Método Cuantitativo	Método Cualitativo	Método Cuantitativo	Método Cualitativo
Límite de detección y cuantificación	✓	-	✓	-
Sensibilidad	✓	✓	✓	✓
Especificidad	✓	✓	✓	✓
Verificación de calibración	✓	-	✓	-
Intervalo de medición	✓	-	✓	-
Efectos de matriz	✓	✓	✓	✓
Veracidad; Sesgo	✓	✓	✓	✓
Precisión (repetibilidad y reproducibilidad) / Exactitud	✓	✓	✓	✓
Robustez	✓	✓	-	-
Incertidumbre de medida	✓	-	(1)	-

Los fabricantes publican parte de los datos obtenidos durante la validación de sus procedimientos de medida, como especificaciones de desempeño, en el inserto de los reactivos (a veces manuales de instrumentos o documentos específicos). Recordemos que solo se puede verificar lo que ha sido validado, por lo tanto, la información ofrecida puede ser un buen punto de partida al momento de escoger los parámetros de desempeño críticos que deben ser verificados para un procedimiento de medida determinado.

Además, es importante destacar que en ningún momento la norma nos dice qué herramienta estadística (protocolo) debe ser empleada para verificar cada parámetro de desempeño crítico.

Vamos a recurrir ahora al VIM (4) para acceder a la definición de validación:

Validación: verificación de que los requisitos especificados son adecuados para un uso previsto

La norma ISO 15189 (1) define qué métodos deben ser validados:

- Métodos no normalizados
- Métodos diseñados o desarrollados por el laboratorio
- Métodos normalizados utilizados fuera del alcance previsto
- Métodos validados modificados posteriormente

Para el caso de las validaciones, la norma ISO aporta información adicional y recomienda parámetros de desempeño analítico que deben ser validados:

- Veracidad
- Exactitud
- Precisión (repetibilidad y precisión intermedia)
- Incertidumbre de medida (MU)
- Especificidad analítica (interferentes)
- Límite de detección (LoD) y límite de cuantificación (LoQ)
- Intervalo de medición
- Sensibilidad y especificidad diagnóstica

Es importante destacar que son sugerencias y el laboratorio no debe limitarse, en caso de ser relevante, a estos parámetros de desempeño. Dependiendo de las características particulares del procedimiento de medida a validar puede ser necesario considerar otros parámetros de desempeño en el proceso.

En ningún momento la norma nos dice qué herramienta estadística (protocolo) debe ser empleada para verificar cada parámetro de desempeño a validar.

Incertidumbre de medida

Para garantizar que los resultados de medición sean útiles y seguros en la práctica médica, y para permitir una comparación significativa con los límites de decisión médica y los resultados anteriores del mismo tipo en el mismo individuo, los laboratorios médicos requieren estimaciones de la variabilidad general en los valores informados por sus procedimientos de medición (6). Para poder cumplir con lo planeado la norma ISO 15189 (1) nos dice que el laboratorio debe determinar la incertidumbre de medición en la fase analítica para cada procedimiento de medición utilizado para informar valores cuantitativos medidos en las muestras de los pacientes.

La estimación de la incertidumbre de medida (MU) para los resultados generados por un procedimiento de medida determinado tiene un valor muy

limitado a menos que se pueda comparar con un límite superior de incertidumbre expandida permisible basada en la calidad de los resultados requeridos para uso médico. Por lo tanto, la norma ISO establece que el laboratorio debe definir los requisitos de desempeño para la incertidumbre de medición para cada procedimiento de medición y debe revisar regularmente las estimaciones de la incertidumbre de la medición.

Pruebas para serologías infecciosas

Cuando hablamos de procedimientos de medida en el laboratorio clínico y/o banco de sangre inicialmente los dividimos en dos categorías:

- Procedimientos de medida cuantitativos
- Procedimientos de medida cualitativos

Los primeros (cuantitativos) manejan variables continuas, los segundos (cualitativos) variables discretas.

Sin embargo, esta clasificación es incompleta, existen pruebas con características mixtas. Estas pruebas generan resultados cualitativos basados en resultados numéricos y se las suele conocer como procedimientos de medida semi cuantitativos. Estos procedimientos de medida (semi cuantitativos) incorporan un paso de medición que genera un valor medido para la muestra (S) que se compara con el valor obtenido para un calibrador o límite de corte (CO) generando un índice que se conoce como relación de positividad (S/CO, por sus siglas en inglés). Este índice determina si la muestra se informa como positiva o negativa (o reactiva o no reactiva según corresponda) enfrentado el valor de S/CO con un límite de clasificación:

$$S/CO = \frac{S}{CO}$$

Las pruebas para serologías infecciosas que se emplean de manera rutinaria en el laboratorio clínico y en el banco de sangre tienen por lo general estas características.

La siguiente tabla (Tabla 2) nos muestra un esquema de interpretación de resultados para una prueba de anticuerpos de hepatitis C:

Tabla 2.

Resultado inicial S/CO	Interpretación
<1.00	No Reactiva
≥1.00	Reactiva

Para este tipo de pruebas se recomiendan verificar los siguientes parámetros de desempeño (2), (3), (4), (6), (7), (8):

Sensibilidad Diagnóstica

Especificidad Diagnóstica

Precisión (repetibilidad y especificidad diagnóstica)

Es bien aceptado, y no se discute por lo general, el hecho de verificar sensibilidad y especificidad diagnóstica para este tipo de pruebas. Por lo general, se recurre a algún diseño modificado del protocolo EP 12 A2 de la CLSI (9); que se basa en el uso de una tabla de contingencia con los resultados obtenidos a partir de un conjunto de muestras con criterio de exactitud diagnóstica. Existen varias recomendaciones sobre la cantidad de muestras negativas y positivas (positivas y positivas débiles) a utilizar para llevar a cabo la verificación de estas características de desempeño (4), (8).

Vamos a justificar por qué es necesario verificar precisión para estas pruebas que generan resultados cualitativos basados en resultados numéricos.

Insertos de reactivos

Para comenzar vamos a ver cómo presentan distintos fabricantes sus especificaciones de desempeño para precisión para una misma prueba de serología (Tablas 3 y 4):

Tabla 3

Muestras	Nº total de replicados	Precisión del ensayo Anti-HCV							
		Medida (S/CO)		Intra-ensayo Repetibilidad		Inter-ensayos		Total Precisión intermedia	
		De (S/CO)	CV%	De (S/CO)	CV%	De (S/CO)	CV%	De (S/CO)	CV%
1	180	7.39	0.351	4.7	0.395	5.3	0.447	6.0	
2	180	3.29	0.138	3.5	0.169	4.3	0.209	5.3	
3	180	1.50	0.056	3.7	0.067	4.4	0.095	6.4	
4	180	0.08	0.005	5.6	0.007	8.4	0.011	13.4	
Control positivo	180	3.27	0.127	3.9	0.147	4.5	0.166	5.1	

Tabla 4

Muestras	Repetibilidad			Precisión Intermedia		
	VM S/CO	DE S/CO	CV %	VM S/CO	DE S/CO	CV %
Suero negativo	0.034	0.006	16.3	0.034	0.007	20.4
Suero positivo débil	1.89	0.017	0.9	1.89	0.033	1.8
Suero positivo	20.9	0.138	0.7	20.9	0.339	1.6
Control negativo	0.055	0.001	1.1	0.055	0.001	2.3
Control positivo	4.00	0.028	0.7	4.0	0.160	4.0

Encuentra el complemento de este artículo en nuestra Edición 60