

# Control de la calidad total

## ¿Qué debo hacer para implementarlo?

### Parte 2

Dr. Gabriel Migliarino, GMigliarino Consultores

#### Verificación de precisión

En ambos casos (fabricante A y B) han establecido sus especificaciones de desempeño para precisión en condiciones de repetibilidad y en condiciones de precisión intermedia manejando los valores de S/CO obtenidos a partir de sueros de pacientes con distintos niveles de reactividad (negativos, positivos débiles y positivos) y controles comerciales. Es muy frecuente que los fabricantes recurran al protocolo EP 05 A3 de la CLSI<sup>(10)</sup> para establecer sus especificaciones de precisión. El protocolo EP 15 A3 de la CLSI<sup>(11)</sup> permite verificar con facilidad las especificaciones de desempeño y precisión establecidas por los fabricantes. La sección del protocolo EP 15 A3 de la CLSI<sup>(11)</sup> vinculada a precisión, ha sido diseñada específicamente para verificar puntos importantes en el desempeño que han sido establecidas a partir de protocolos de mayor alcance, mayor duración y más complejos (por ejemplo, el protocolo EP 05 A3 de la CLSI<sup>(10)</sup>).

Para llevar a cabo este protocolo de verificación se necesitan al menos dos muestras con distinta relación de positividad (S/CO) consistentes con las que ha empleado el fabricante al momento de establecer sus especificaciones de desempeño analítico, considerando matriz y valor de S/CO. Es ideal llevar a cabo la verificación en una zona de S/CO cercana al valor de corte, donde el desempeño de la prueba es crítico. El diseño más frecuente consiste en llevar a cabo la verificación con una muestra positiva débil y una muestra positiva. Las muestras de uso más frecuente para llevar a cabo este protocolo de verificación son controles comerciales de primera opinión y de tercera opinión, muestras de pacientes.

Podemos ver un informe de una verificación de precisión llevada a cabo a partir del protocolo EP 15 A3 de la CLSI<sup>(11)</sup> con un control positivo débil de tercera opinión.

Figura 1. Datos de entrada EP 15 A3 Anti HCV, control positivo débil el GMonitor, módulo SEM.

INFORME DE PRECISIÓN - NIVEL 1			
Fecha de evaluación	06/12/2019	Lote del Rvo.	9563
Equipo	Super QC / 2019	Vto. del Rvo	31/12/2019
Procedimiento de Medida	Anticuerpos antihpatitis C Total (HCV)	Lote del Cal.	5423
Unidades	COI	Vto. del Cal.	31/12/2019
Concentración	2.990	Operador	Dr. Super QC
Material	Control 1	R(fabricante)	0.70
Tipo	Control Comercial	WL(fabricante)	4.00
Lote	1234		
Vencimiento	31/12/2019		

Figura 2. Valores obtenidos para el control positivo débil de la prueba para Anti HCV durante los 5 días, en el GMonitor, módulo SEM.

PRECISIÓN						
Corrida	Fecha	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3	Repetición 4	Repetición 5
Corrida 1	02/12/2019	2.97	2.98	2.97	2.96	2.97
Corrida 2	03/12/2019	2.95	2.95	3.01	3.01	2.98
Corrida 3	04/12/2019	3.02	3.01	2.98	3.01	2.99
Corrida 4	05/12/2019	3.01	2.99	2.98	2.98	3.02
Corrida 5	06/12/2019	3.04	3.04	3.03	2.99	3.04

Figura 3. Interpretación de los resultados para el control positivo débil de la prueba Anti HCV en el GMonitor, módulo SEM.

VERIFICACIÓN DE REPETIBILIDAD		VERIFICACIÓN DE PRECISIÓN INTERMEDIA	
$S_p$	0.0201	$S_{WR}$	0.0286
%CV <sub>s</sub>	0.7	CV <sub>WR</sub>	1.0
$r_r$ (fabricante)	0.70	$w_r$ (fabricante)	4.00
UVL $r_r$ (fabricante)	0.9	UVL $w_r$ (fabricante)	6.4
	<b>Verificación Aceptada</b>		<b>Verificación Aceptada</b>

#### Aseguramiento de la calidad

##### Control estadístico interno de la calidad

La norma ISO 15189<sup>(1)</sup> nos dice que el laboratorio debe diseñar procedimientos de control de la calidad que verifiquen el cumplimiento de la calidad prevista de los resultados.

Ya hemos justificado por qué es relevante verificar la precisión de estos procedimientos de medida antes de su uso como prueba de rutina.

Las guías que brindan lineamientos para control estadístico interno de la calidad para procedimientos de medida cuantitativos, también hacen referencia a este tipo de pruebas que generan resultados cualitativos basados en resultados numéricos (también llamadas semi cuantitativas). La guía C24 4ª Ed. de la CLSI<sup>(12)</sup> tiene un apartado específico:

##### 5.2.7 Concentraciones de los controles para mediciones cuantitativas informadas como valores cualitativos

*“Cuando mediciones cuantitativas son transformadas en resultados cualitativos recurriendo a un valor de corte que determina respuestas positivas o negativas, se aplica un enfoque de QC análogo al que se trabaja con procedimientos de medida cuantitativos. En esta situación se necesitan dos concentraciones de controles, una por encima y una por debajo del valor de corte. La magnitud de la diferencia entre los valores escogidos y el valor de corte debe ser escogida de manera tal que el QC monitoree el*

**desempeño dentro de un intervalo de medición restringido alrededor del valor de corte. La señal cuantitativa, o resultado de concentración debe usarse como valor de QC y su aceptabilidad debe ser evaluada recurriendo a las mismas reglas empleadas para los valores cuantitativos informados."**

Recordemos que para poder controlar algo primero lo debemos conocer. Esto implica que primero debemos verificar la precisión de estos procedimientos de medida (semi cuantitativos) con valores de S/CO cercanos al valor de corte e implementamos un esquema de QC semejante a los empleados para monitorear el desempeño de procedimientos de medida cuantitativos. Trabajar con un control positivo débil en cada corrida analítica es fundamental ya que en esa zona el desempeño de estas pruebas es crítico.

La misma guía de la CLSI resalta la importancia de participar en un esquema de comparación interlaboratorio.

Un esquema de comparación interlaboratorio es una herramienta para la evaluación estadística del desempeño de un procedimiento de medida comparando los resultados obtenidos para los materiales de QC con los resultados obtenidos a partir del uso de mismo material de control (mismo lote) en otros laboratorios que trabajan con el mismo (o semejante) procedimiento de medida.

Las principales ventajas de participar en este tipo de esquema son:

- Verificar que un laboratorio (o banco de sangre) está generando resultados de QC que son consistentes con los de otros laboratorios que están utilizando el mismo procedimiento de medida y de esta manera demostrar que se está trabajando con el procedimiento de medida correctamente
- Detectar e identificar un sesgo en el procedimiento de medida
- Suplementar a los programas EQA/PT
- Poder diferenciar si el laboratorio (o banco de sangre) tiene un problema o si el problema lo tiene el procedimiento de medida

Para estas pruebas que generan resultados cualitativos basados en resultados numéricos existen disponibles esquemas de comparación interlaboratorio con controles que tienen valores de S/CO cercanos al valor de corte de la prueba (control positivo débil).

Vamos a ver un ejemplo de unos de los reportes que se pueden obtener a partir de la participación en este tipo de esquemas para una prueba específica de serología:

**Figura 4.** Reporte mensual de unos de los participantes que incluye los valores obtenidos por el participante en el período evaluado y los datos del grupo par. GMonitor, módulo SCI.

DATOS MENSUALES															
Equipo		Super QC Super QC / 2019													
Período		11/2019													
Ensayo	Nivel	Datos del Laboratorio					Datos del Grupo Par								
		Media mensual	CV mensual	N mensual	CV acumulado	Media grupo	CV grupo	# Labs	Sesgo (%)	ET %	ETa %	Sigma cc	ESc	U (%)	
Anticuerpos antihepatitis C Total (HCV) Super QC / 2019	1	2.55	3.63	19.00	4.71	2.67	8.40	20	-4.49	11.8	25.0	-	5.65	4.00	13.6

#### Esquemas de evaluación externa de la calidad

La norma ISO 15189<sup>(1)</sup> establece que el laboratorio debe participar en uno o más programas de comparación interlaboratorio (tal como un programa de evaluación externa de la calidad "EQA" o un programa de ensayo de aptitud "PT") apropiado para el análisis y la interpretación de sus resultados. Además, establece que el laboratorio debe hacer un seguimiento de los resultados del programa de comparación interlaboratorio y participar en la implementación de acciones correctivas cuando los criterios de desempeño predeterminados no se cumplen. En una nota, la misma norma recomienda que el laboratorio participe en programas de comparación interlaboratorios que cumplan sustancialmente los requisitos pertinentes de la norma ISO/IEC 17043<sup>(13)</sup>.

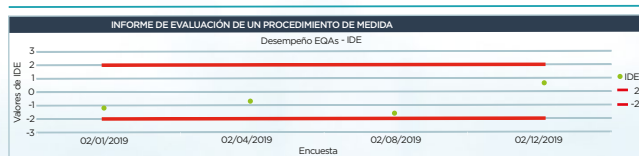
Para estas pruebas que generan resultados cualitativos basados en resultados numéricos, existen distintos tipos de esquemas disponibles; muchos de ellos solo evalúan la respuesta cualitativa, otros evalúan la etapa de medición (cuantitativa) y la respuesta (cualitativa). Siguiendo la línea de pensamiento que hemos propuesto, los esquemas que permitan la evaluación de la etapa de medición además de la interpretación cualitativa, aportan un valor adicional.

Las figuras que presentamos a continuación nos muestran los resultados de 4 encuestas de EQA para una prueba de serología (Anti HCV):

**Figura 5.** Resumen de datos de participación de un esquema EQA para Anti HCV. GMonitor, módulo SCE

INFORME DE EVALUACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO DE MEDIDA												
Equipo		Super QC / 2019										
Procedimiento de Medida		11/2019										
Unidades		COI										
Fuente: Ets		Estado del Arte [Ets cc-]										
Fecha	Ciclo	Encuesta	Muestra	Valor del laboratorio	Medio del grupo (valor de corte)	SD (cc)	CV (cc)	U (cc)	U (cc) < 0.3*SDg	% Error	ETa %	Estad. IDE (cc)
02/01/2019	2019	1	1	13.96	14.75	0.81	5.50	0.07	SI	-4.03	25.0	Aceptado -11
02/04/2019	2019	2	1	13.94	14.73	0.85	5.80	0.08	SI	-5.36	25.0	Aceptado -0.9
02/08/2019	2019	3	1	13.37	14.50	0.68	4.70	0.06	SI	-7.79	25.0	Aceptado -1.7
02/12/2019	2019	4	1	13.99	14.37	0.91	6.30	0.08	SI	-2.64	25.0	Aceptado -0.4

**Figura 6.** Gráfico de Zscore "IDE" de las 4 encuestas presentadas. GMonitor, módulo SCE



La participación en este tipo de esquemas, entre otras cosas, le permitirá al laboratorio clínico y/o banco de sangre:

- Trabajar con un enfoque proactivo
- Buscar la mejora continua
- Identificar desvíos y tendencias
- Estimar el sesgo para este tipo de procedimientos de medida
- Estimar especificaciones de desempeño analítico para este tipo de pruebas recurriendo al estado del arte
- Estimar el componente de incertidumbre de medida asociado a posibles efectos sistemáticos
- Definir y monitorear indicadores de la calidad asociados a la etapa de análisis





## Incertidumbre de medida

La norma ISO 15189<sup>(1)</sup>, cuando habla de incertidumbre de medida, hace referencia a este tipo de pruebas que generan resultados cualitativos basados en resultados numéricos. La norma nos dice que cuando los análisis incluyen una etapa de medición, pero no informan un valor cuantitativo, se recomienda que el laboratorio calcule la incertidumbre de la etapa de medición, cuando ésta tenga utilidad para evaluar la confiabilidad del procedimiento analítico o cuando tenga influencia en el resultado informado.

A finales de agosto del 2019, la ISO publicó una especificación técnica (TS, por sus siglas en inglés) que propone modelos de aproximación para la estimación de la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico ISO/TS 20914<sup>(14)</sup>. En este documento existe un apartado dedicado a estas pruebas que generan resultados cualitativos basados en resultados numéricos.

### 6.9 Resultados cualitativos basados en resultados numéricos

*“Algunos procedimientos de medida incorporan un paso de medición que genera un valor medido que es comparado con un valor de corte, el resultado de la comparación se reporta como un texto; por ejemplo, tasa de formación de producto fluorescente por una muestra humana en relación con la de un calibrador de índice, expresado como una relación, para determinar si la muestra se informa como positiva o negativa para el antígeno de superficie de la hepatitis B en suero. Para estimar el componente de incertidumbre de medida asociado a efectos aleatorios ( $u_{Rw}$ ) del paso de medición, los datos generados a partir del QC se manejan de la misma manera como se describe para procedimientos de medida que generan resultados cuantitativos. Las incertidumbres expandidas calculadas pueden ser utilizadas para delinear “zonas de incertidumbre” alrededor del valor de corte, por ejemplo, negativo, probablemente negativo, probablemente positivo, positivo. En estos casos no es necesario estimar la incertidumbre de medida para valores alejados del valor de corte.”*

El documento nos dice que al estimar la incertidumbre de medida (MU) para estas pruebas que generan resultados cualitativos basados en resultados numéricos hay que recurrir a los datos de QC acumulados en el laboratorio y/o banco de sangre para un material de baja reactividad (S/CO cercano al valor de corte, es decir control positivo débil).

Existen distintos modelos de aproximación propuestos para estimar la incertidumbre de medida que por lo general se dividen en dos:

- Los modelos de aproximación, que para estimar la incertidumbre de medida, recurren a un componente de incertidumbre de medida asociado a efectos aleatorios ( $u_{Rw}$ ) y un componente de incertidumbre de medida asociado a posibles efectos sistemáticos (us<sub>esg</sub>)<sup>(15)</sup>
- Los modelos de aproximación, que para estimar la incertidumbre de medida, recurren a un componente de incertidumbre de medida asociado a efectos aleatorios ( $u_{Rw}$ ) e incorporan la incertidumbre asociada a la asignación del valor del calibrador (u<sub>cal</sub>) considerando que el sesgo debe ser corregido antes de proceder a la estimación de la MU

En ambos casos se debe contar con datos acumulados de QC, y según las recomendaciones el IDSO/TS 20914<sup>(14)</sup>, para estas pruebas que generan resultados cualitativos basados en resultados numéricos, los datos de elección son los del control positivo débil.

## Conclusiones

Las pruebas para serologías infecciosas que se trabajan en el laboratorio clínico y/o banco de sangre entran, por lo general en la categoría de semi cuantitativas. Son pruebas que generan resultados cualitativos basados en resultados numéricos. Para estas pruebas resulta fundamental:

- Evaluar las especificaciones de desempeño declaradas por el fabricante para precisión en condiciones de repetibilidad y en condiciones de precisión intermedia, con muestras cercanas al valor de corte
- Evaluar las especificaciones de desempeño declaradas por el fabricante para sensibilidad y especificidad diagnóstica recurriendo a un protocolo válido
- Diseñar un esquema de QC que incluya un control positivo débil (S/CO cercano al valor de corte)
- Participar, en la medida de lo posible en esquemas de EQA acreditados por la norma ISO 17043<sup>(13)</sup>; que permitan evaluar los valores cuantitativos que darán lugar a los resultados cualitativos

Escoger un modelo de aproximación apropiado para la estimación de la incertidumbre de medida recurriendo a los datos acumulados de QC del control positivo débil y cuando sea pertinente, considerando el modelo de estimación escogido, a los datos de participación en esquemas de comparación interlaboratorio o esquemas EQA/PT.



## BIBLIOGRAFÍA

1. ISO - International Organization for Standardization. (2012b, noviembre). ISO 15189:2012. Medical laboratories – Requirements for quality and competence. Recuperado 9 diciembre, 2019, de <https://www.iso.org/standard/56115.html>
2. Antonelli, Giorgia & Padoan, Andrea & Aita, Ada & Sciacovelli, Laura & Plebani, Mario. (2017). Verification of examination procedures in clinical laboratory for imprecision, trueness and diagnostic accuracy according to ISO 15189:2012: A pragmatic approach. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 55. 10.1515/cclm-2016-0894.
3. Antonelli, Giorgia & Padoan, Andrea & Aita, Ada & Sciacovelli, Laura & Plebani, Mario. (2017). Verification or validation, that is the question. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 2. 58-58. 10.21037/jlpm.2017.07.11.
4. Centro Español de Metrología. (2012). Vocabulario Internacional de Metrología. Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados (3ª ed.). Recuperado de <https://www.cem.es/sites/default/files/vim-cem-2012web.pdf>
5. National Association of Testing Authorities, Australia. (2018, 17 octubre). NATA. Annual Report 2018. Recuperado 9 diciembre, 2019, de [https://www.nata.com.au/phocadownload/annual\\_reports/NATA\\_Annual\\_Report\\_2018.pdf](https://www.nata.com.au/phocadownload/annual_reports/NATA_Annual_Report_2018.pdf)
6. Rabenau, Holger & Kessler, Harald & Kortenbusch, Marhild & Steinhorst, Andreas & Raggam, Reinhard & Berger, Annemarie. (2007). Verification and validation of diagnostic laboratory tests in clinical virology. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 40. 93-8. 10.1016/j.jcv.2007.07.009.
7. Newman, Howard & Maritz, Jean. (2017). Basic overview of method validation in the clinical virology laboratory. *Reviews in Medical Virology*. 27. 10.1002/rmv.1940.
8. Topic, Elizabeta & Nikolac Gabaj, Nora & Panteghini, Mauro & Theodorsson, Elvar & Salvagno, Gian & Miler, Marijana & Simundic, Ana-Maria & Infusino, Ilenia & Nordin, Gunnar & Westgard, Sten. (2015). How to assess the quality of your analytical method?. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 53. 10.1515/cclm-2015-0869.
9. Jerome, K.R.. (2016). *Lennette's Laboratory Diagnosis of Viral Infections, Fourth Edition*.
10. Clinical & Laboratory Standards Institute. (2014, 1 octubre). EP05A3: Evaluating Quantitative Measurement Precision. Recuperado 9 diciembre, 2019, de <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep05/>
11. Clinical & Laboratory Standards Institute. (2014b, 11 septiembre). EP15A3 User Verification of Precision & Bias Estimation. Recuperado 9 diciembre, 2019, de <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep15/>
12. Clinical & Laboratory Standards Institute. (2016, 29 septiembre). C24: Quality Control for Quantitative Measurement: CLSI. Recuperado 9 diciembre, 2019, de <https://clsi.org/standards/products/clinical-chemistry-and-toxicology/documents/c24/>
13. ISO - International Organization for Standardization. (2010, febrero). ISO/IEC 17043:2010. Conformity assessment – General requirements for proficiency testing. Recuperado 9 diciembre, 2019, de <https://www.iso.org/standard/29366.html>
14. ISO - International Organization for Standardization. (2019, julio). ISO/TS 20914:2019. Medical laboratories – Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty. Recuperado 9 diciembre, 2019, de <https://www.iso.org/standard/69445.html>
15. Mads, Peter Schreiber. (2017, noviembre). Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories (NT TR 537 - Edition 4) - Nordtest.info. Recuperado 9 diciembre, 2019, de <http://www.nordtest.info/index.php/technical-reports/item/handbook-for-calculation-of-measurement-uncertainty-in-environmental-laboratories-nt-tr-537-edition-4.html>