






# REQUISITOS DE CALIDAD

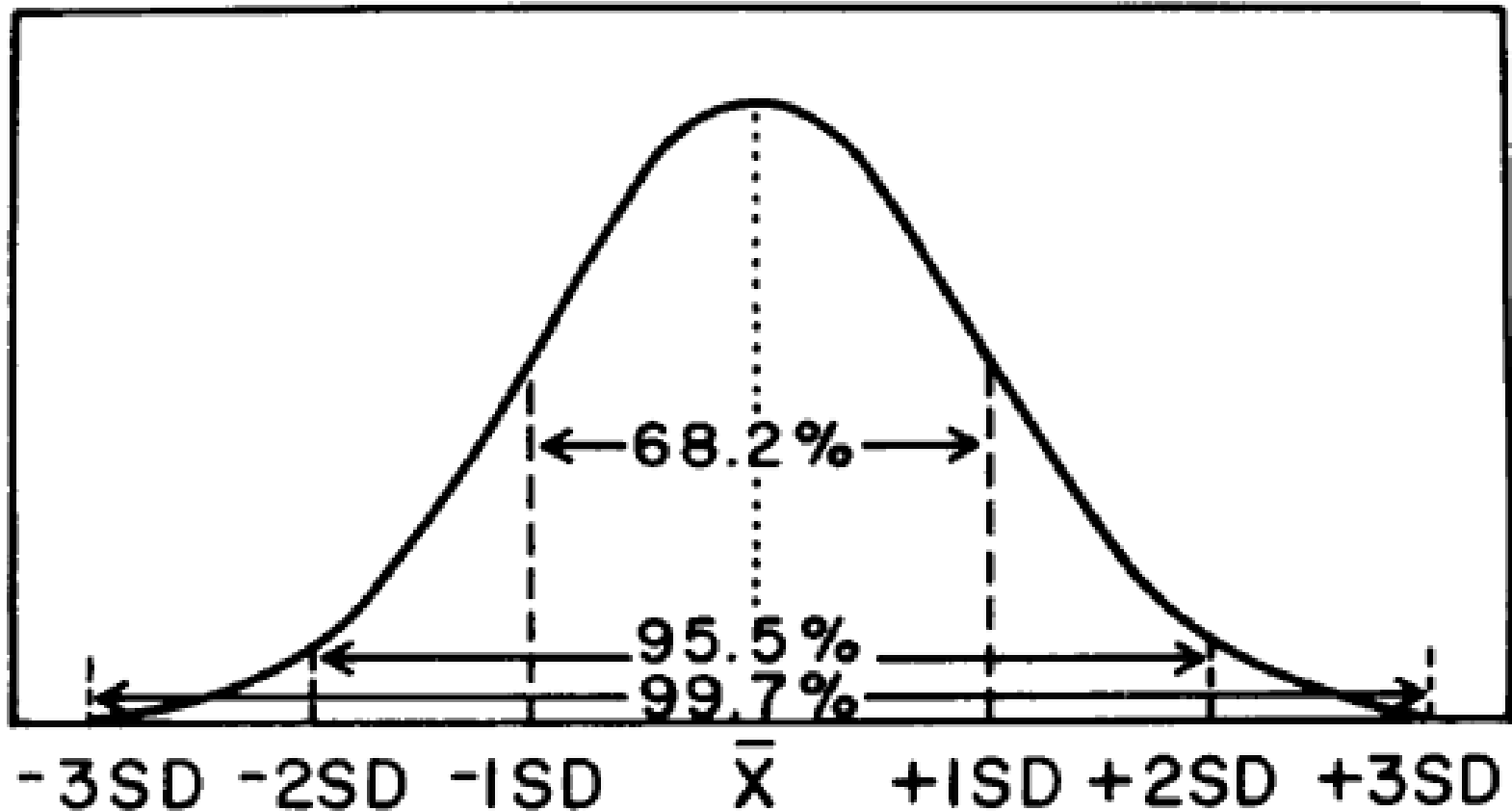
¿CÓMO SE ESTABLECEN?



## EXISTEN MÚLTIPLES PROCEDIMIENTOS COMBINABLES ENTRE SÍ:

- ✓ Las legislaciones para la acreditación de laboratorios pueden imponer límites máximos de error.
  
- ✓ El valor clínico del resultado que involucra:
  - Interés diagnóstico  minimizar Error Sistemático (Es)
  - Seguimiento clínico  minimizar Error Aleatorio (Ea)
  - Variabilidad biológica  
Inter e Intra Individuos  Diferenciar Var. Fisiológica  
de Var. Patológica

# Recordar!!



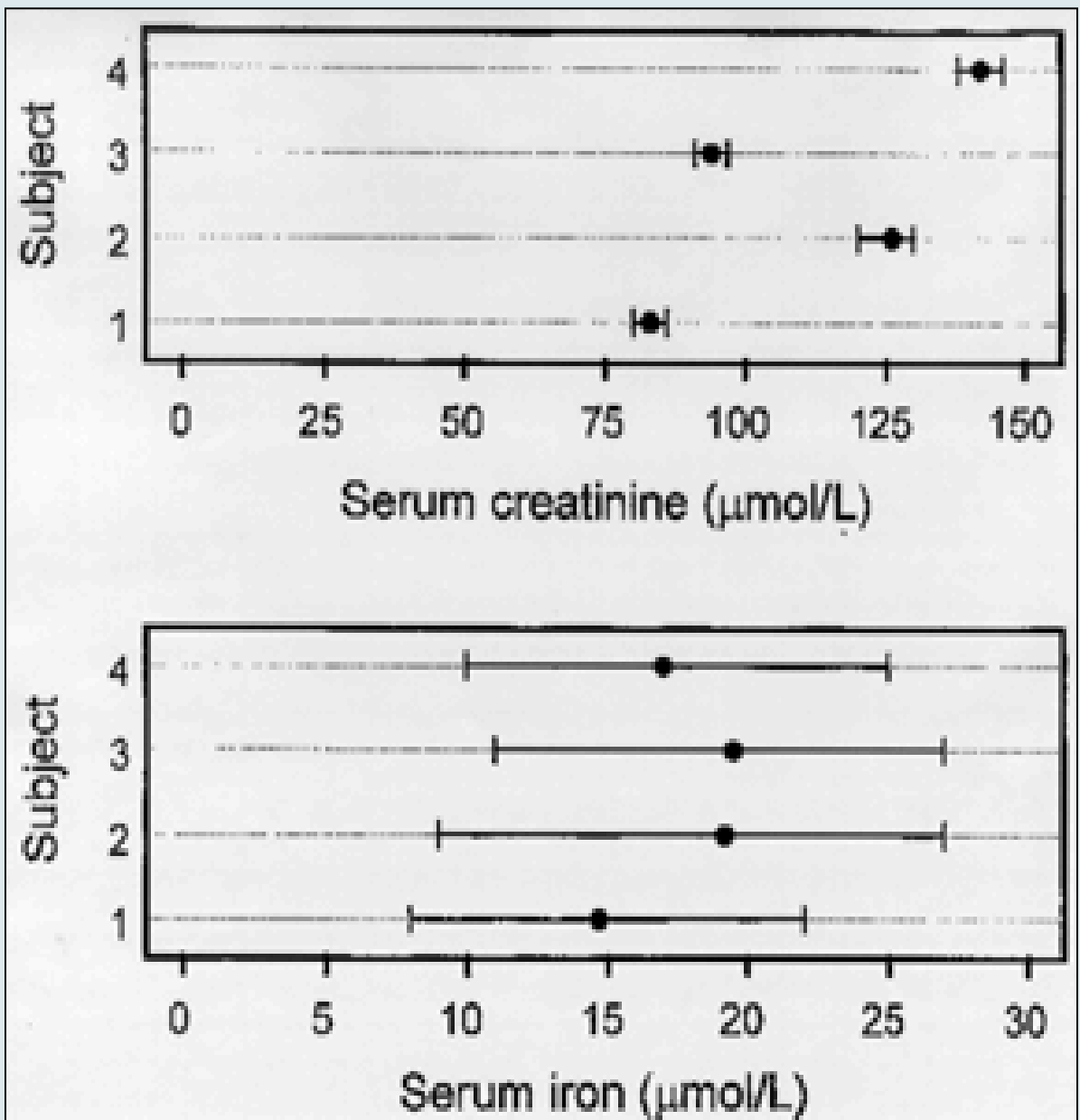
# ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DETERMINADAS POR:

- ▶ Variabilidad biológica
- ▶ Necesidades médicas (niveles de decisión)
- ▶ Requerimientos analíticos (estado del arte) derivados de resultados de evaluación de métodos y de programas de evaluación externa de calidad
- ▶ Definen la calidad necesaria para el producto básico del laboratorio: **“Resultados de Pacientes”**

## JERARQUÍA PARA ESTABLECER EL TE<sub>A</sub>:

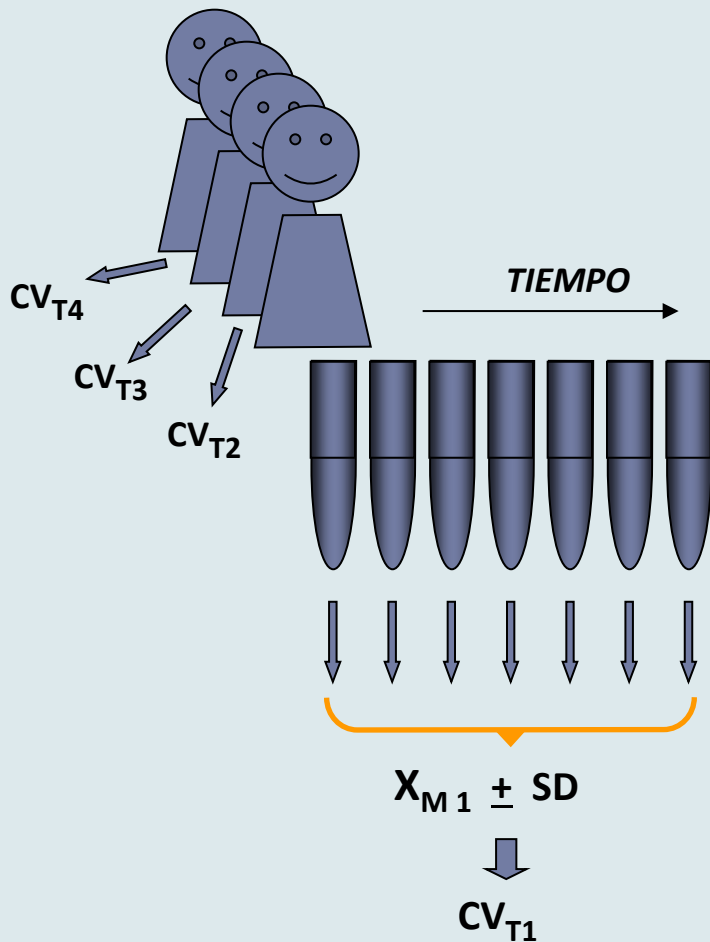
- 1)- Requerimientos Médicos
- 2)- Variabilidad Biológica
- 3)- Intervalos de Referencia
- 4)- Requerimientos Regulatorios (Ej. CLIA 88 )
- 5)- Error Alcanzable
  - EQAs o PT (resultados por grupo)
  - SD del proceso
  - CLSI (NCCLS) EP 21
- 6)- Especificaciones del fabricante para el método

## Variabilidad Biológica



*Fraser et al., 1998.*

# ESTIMACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTRA E INTER INDIVIDUAL



$$CV^2_T = CV^2_{IND} + CV^2_A + CV^2_{PREA}$$

**PARA UN DETERMINADO ANALITO:**

- $CV\%_A$  CONOCIDA
- $CV\%_{PREA} \rightarrow 0$

**VAR. INTRA INDIVIDUAL**

**PROMEDIO DE LOS CV% INDIVIDUALES**

**VAR. INTER INDIVIDUAL**

**CV% DE LOS  $X_M$  INDIVIDUALES**



## EL EFECTO DE LA IMPRECISIÓN SOBRE LA VARIABILIDAD DEL RESULTADO

- ▶  $CV_T^2 = CV_A^2 + CV_I^2$
- ▶  $CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$

▶ si el  $CV_A$  es igual al  $CV_I$ , entonces :

- ▶  $CV_T = (2 CV_I^2)^{1/2}$
- ▶  $CV_T = 1,414 CV_I$

**41,4%  
más**

▶ si el  $CV_A$  es igual a  $2CV_I$ , entonces :

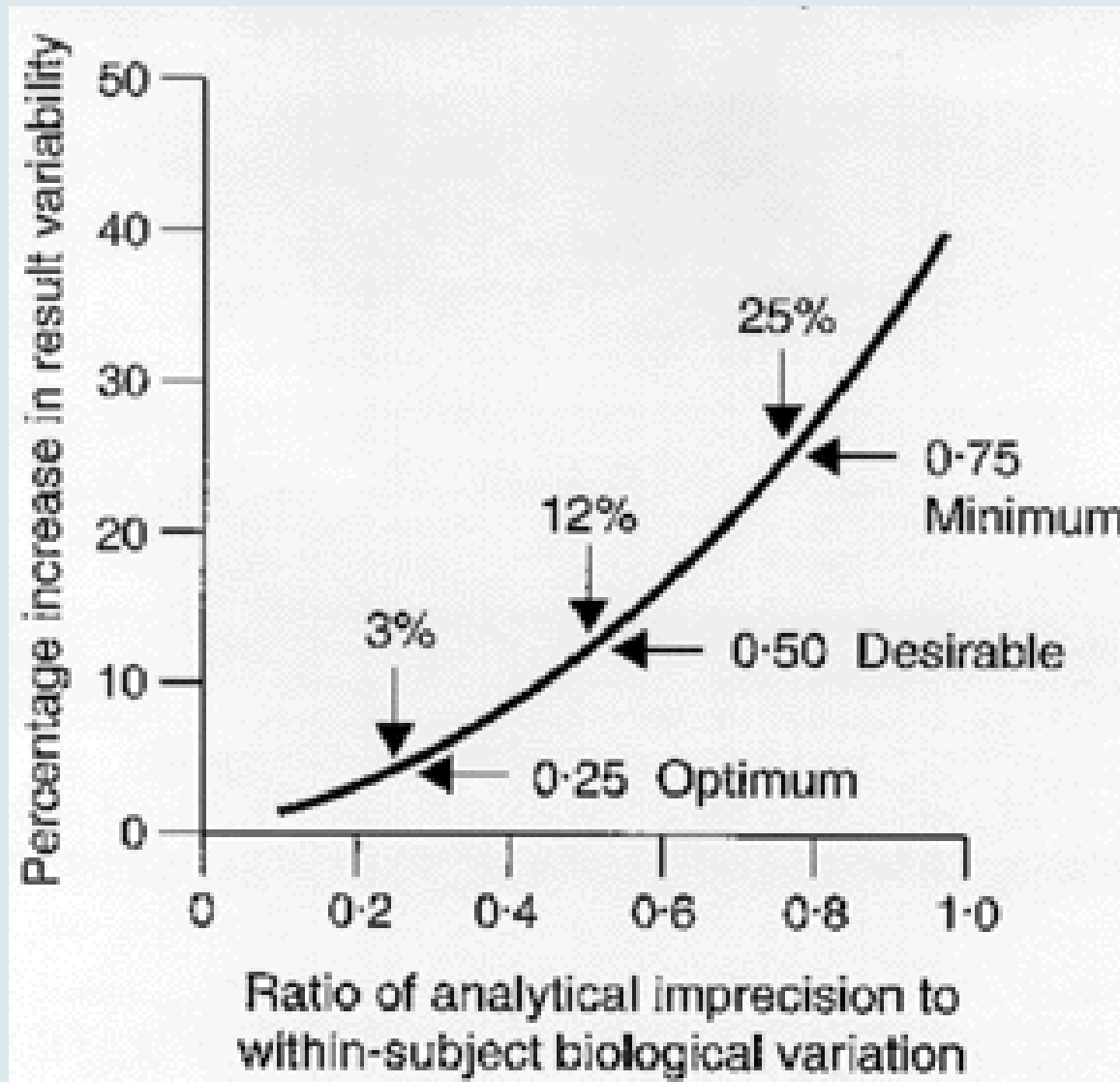
- ▶  $CV_T = (4CV_I^2 + CV_I^2)^{1/2}$
- ▶  $CV_T = (5CV_I^2)^{1/2}$
- ▶  $CV_T = 2,236 CV_I$

**123,6%  
mas**

si el  $CV_A$  es igual al  $\frac{1}{2} CV_I$ , entonces :

- $CV_T = (1/2 CV_I^2 + CV_I^2)^{1/2}$
- $CV_T = (5/4 CV_I^2)^{1/2}$
- $CV_T = 1,118 CV_I$

**11,8%  
mas**



**Especificación de Calidad**  
 **$CV_a < 0.25 CV_i$  Optimo**  
 **$CV_a < 0.50 CV_i$  Deseable**  
 **$CV_a < 0.75 CV_i$  Mínimo**

# Diagnóstico

- ▶ Límites de decisión fijos basados en riesgo (colesterol), guías de consenso clínico (glucosa), o algoritmos.
- ▶ Límites de decisión basados en valores poblacionales: si la dispersión analítica es mínima, la dispersión grupal es  $1.96 [CV_I^2 + CV_G^2]^{0.5}$ , por lo tanto el desvío analítico **BA** debe ser
- ▶  $< 0.25 [CV_I^2 + CV_G^2]^{0.5}$ .

## Relación entre CV analítico y CV intraindividual

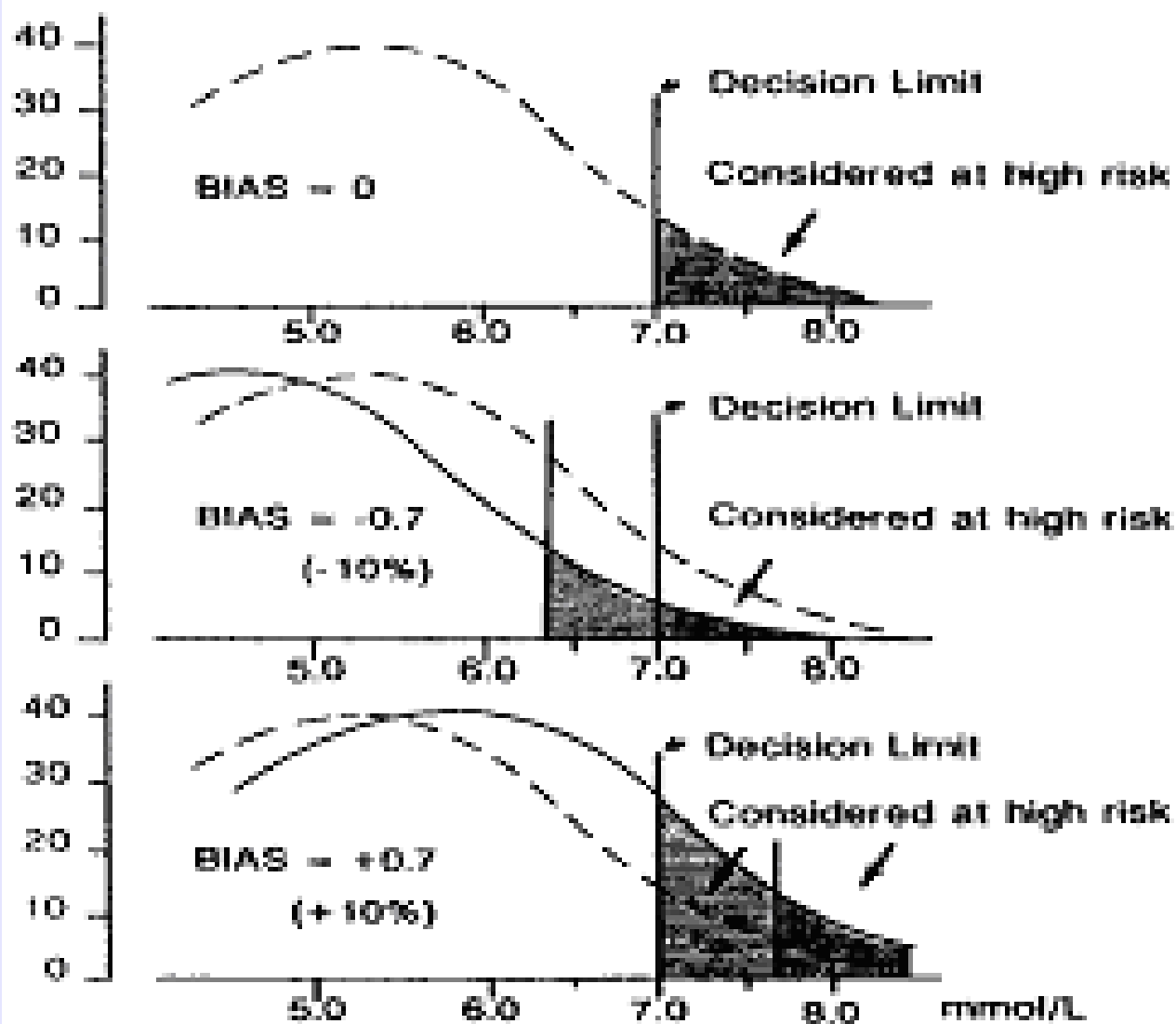
- ▶ Si las fuentes de variación pre-analíticas están minimizadas, entonces el cambio debe exceder la variación inherente debida a las variaciones biológica y analítica.
- ▶ El cambio debe ser mayor que:

$$2^{0.5} \cdot Z \cdot [CV_A^2 + CV_I^2]^{0.5}$$

- ▶ **Z** es el n° de desvíos estándar de acuerdo al nivel de significación deseado (1.96 para  $p < 0.05$  o 2.56 para  $p < 0.01$ ).

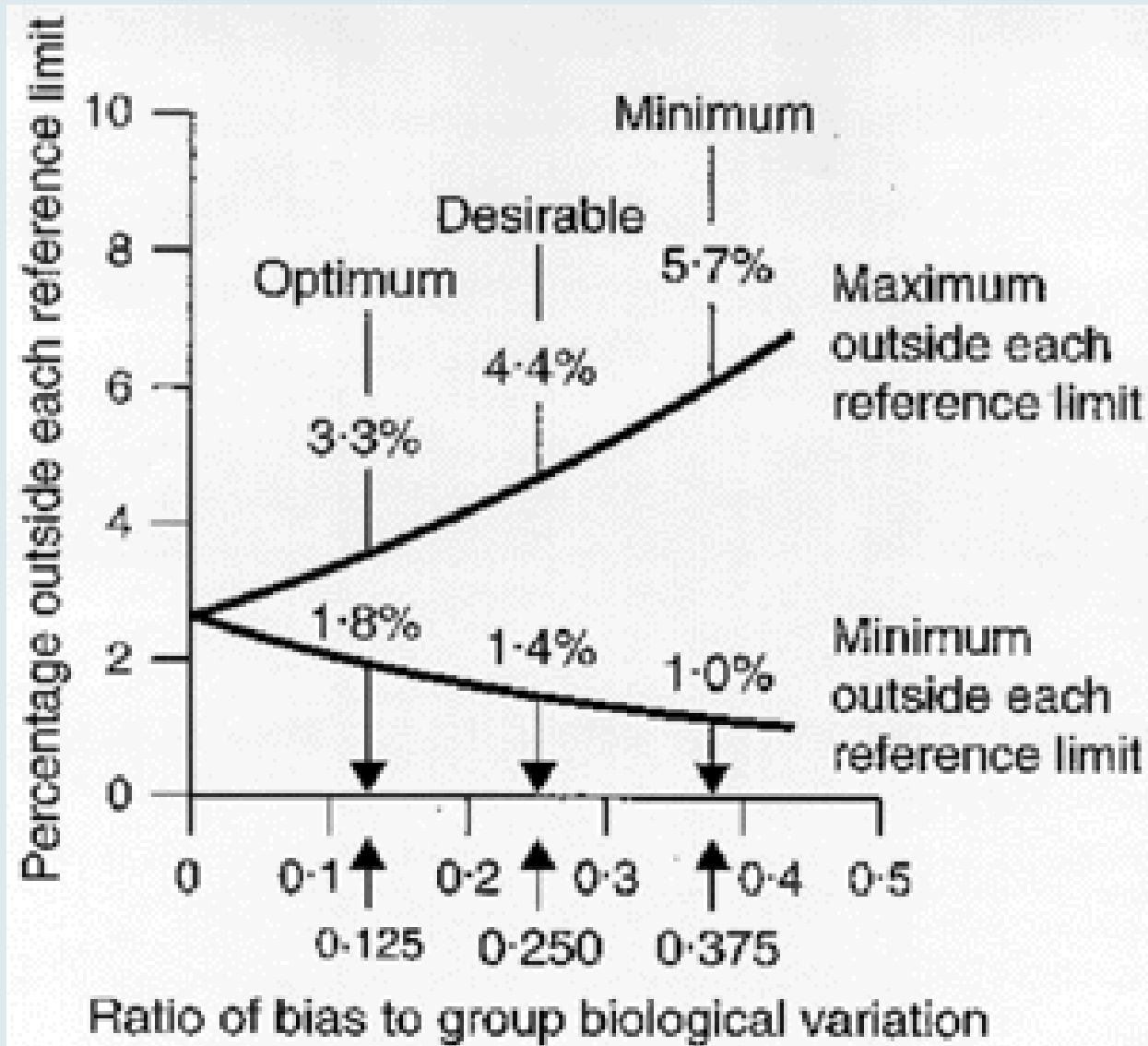
Percentage Frequency

IMPRECISION  $\approx 0$



*Hyfto Petersen et al., 1992.*

*Efectos del  
Error  
Sistemático  
sobre  
la Población  
de Riesgo*



# Otras aplicaciones de datos de variabilidad biológica

- ▶ Diferencia permitida entre dos métodos usados para el análisis de la misma sustancia en un único laboratorio
- ▶ **Diferencia  $< 1/3CV_I$ .**
- ▶ Las especificaciones de calidad para drogas se pueden calcular usando un modelo similar al basado en variabilidad biológica usando la teoría farmacocinética :
- ▶  **$CV_A < 0.25\{[2T/t - 1]/ [2T/t + 1]\} * 100$  ,**
- ▶ T es el intervalo de dosaje y t la vida media.

## En EEC

- ▶ Los datos de variabilidad biológica pueden usarse para fijar límites de aceptabilidad en EEC:
- ▶ para  $p < 0.01$ :
- ▶  **$2.33 [0.5CV_I] + 0.25 [CV_I^2 + CV_G^2]^{0.5}$**  ,
- ▶ Fórmula que es combinación de las especificaciones de calidad deseables para precisión y desvío



# Máxima Inexactitud Aceptable:

(máximo error sistemático admisible)

$$Ba < 0,25 ( CV^2_i + CV^2_g )^{0,5}$$

i = Variabilidad biológica intra-individual

g = Variabilidad biológica inter-individual

## Máximo error aceptable de la medida:

$$TE_a = K(0,50*CV_i)+0,25(CV_i^2+ CV_g^2)^{0,5}$$

**K = 1,65 para 95% nivel de probabilidad**

**K = 2,33 para 99% nivel de probabilidad**

## Requisitos de calidad basados en VB

Analito	CVi	CVg	Impr	Sesgo	Error
Alb	3.1	4.2	1.6	1.3	3.9
ALP	6.4	24.8	3.2	6.4	11.7
Bili-T	25.6	30.5	12.8	10.0	31.1
Col-T	6.0	14.9	3.0	4.0	9.0
Creat	4.3	12.9	2.2	3.4	6.9
GR	3.2	6.1	1.6	1.7	4.4
T4	4.9	10.9	2.5	3.0	7.0

# Requisitos de Calidad basados en EQAS

## CLIA proficiency testing requirements

Sodium  $\pm 4$  mmol/L

Potassium  $\pm 0.5$  mmol/L

Chloride  $\pm 5$  %

Glucose  $\pm 0.3$  mmol/L ( $\pm 6$  mg/dL) or 10 %

Creatinine  $\pm 25$  mmol/L ( $\pm 0.3$  mg/dL) or 15 % (whichever is greater)



# Tables of Essential Clinical Laboratory Statistics

## Allowable Total Error

The [Allowable Total Error Table](#) is drawn from [eight sources](#): CLIA '88, College of American Pathologists (CAP), Wisconsin State Laboratory of Hygiene, Wadsworth Center of the New York State Department of Health, American Association of Bioanalysts (AAB), the Royal College of Pathologists of Australasia and the Australasian Clinical Biochemist association Quality Assurance Program, Canadian Fixed limits from the College of Physicians and Surgeons of Saskatchewan, and the 2004 update of the Spanish Society of Clinical Chemistry and Molecular Pathology (SEQC) table of Desirable Quality Specifications based on Biological Variation.

## Published Reference Intervals

The [Reference Interval Table](#) lists reference intervals for adult and pediatric humans and several species of animals. Sources:

- Laboratory Reference Range Values, Children's Medical Center of Dallas (2000)
- Oklahoma State University Animal Reference Range Values (1996)
- Kratz A, Lewandowski KB. *Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly*



# Allowable Total Error Table [References and Help](#)

## Chemistry A-C (31 records)

Sort	Analyte	Fluid	Method	Limit	Source
ALB	Albumin			+/- 10%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
ALB	Albumin		AU640	10%	4 CAP
ALB	Albumin	S-		3.9%	5 BV
ALB	Albumin			2.0 g/L, 10%	7 RCPA
ALB	Albumin			10%	8 CFX
ALKP	Alkaline phosphatase			+/- 30%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
ALKP	Alkaline phosphatase	S-		11.7%	5 BV
ALT	Alanine aminotransferase (ALT, SGPT)			+/- 20%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
AMY	Amylase			+/- 30%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
AMY	Amylase		AU640	30%	4 CAP

# Allowable Total Error Table [References and Help](#)

## Endocrinology (12 records)

Sort	Analyte	Fluid	Method	Limit	Source
CORT	Cortisol			+/- 25%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
CORT	Cortisol		Centaur	25%	4 CAP
CORT	Cortisol	S-		29.8%	5 BV
CORT	Cortisol			30 nmol/L, 15%	7 RCPA
CORT	Cortisol			30%	8 CFX
FT4	Free thyroxine			+/- 3 SD	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS
HCG	Human chorionic gonadotropin			+/- 3 SD or (positive or negative)	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
T3	Triiodothyronine			+/- 3 SD	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
T3-UP	T3 uptake			+/- 3 SD by method	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
T4	Thyroxine			+/- 20% or 1.0 mcg/dL (greater)	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
T4	Thyroxine			8 nmol/L, 15%	7 RCPA
TSH	Thyroid stimulating hormone			+/- 3 SD	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB

Sort	Analyte	Fluid	Method	Limit	Source
APTT	Partial thromboplastin time			+/- 15%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
CELLID	Cell identification			90% or greater consensus on identification	1 CLIA, 3 NYS
ERYTH	Erythrocyte count			+/- 6%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
FBG	Fibrinogen			+/- 20%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
FBG	Fibrinogen	P-		13.6%	5 BV
HCT	Hematocrit			+/- 6%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
HCT	Hematocrit	B-		4.1%	5 BV
HGB	Hemoglobin			+/- 7%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
HGB	Hemoglobin	B-		4.1%	5 BV
PLT	Platelet count			+/- 25%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
PT	Prothrombin time			+/- 15%	1 CLIA, 2 WLSH, 3 NYS, 6 AAB
PT	Prothrombin time	P-		5.3%	5 BV
WBC	Leukocyte count			+/- 15%	1 CLIA
WCDIFF	White cell differentiation			Target +/- 3 SD based on percentage of different types of white cells	1 CLIA, 2 WLSH



## Sources

1 CLIA - CLIA '88 Proficiency Testing Limits, U.S. Federal Register.

2 WLSH

WSLH Proficiency Testing is a national, full-service PT program located at the Wisconsin State Laboratory of Hygiene on the campus of the University of Wisconsin - Madison. (undated, approx June, 2004). For more information, visit [www.slh.wisc.edu/pt](http://www.slh.wisc.edu/pt).

3 NYS

Wadsworth Center Clinical Laboratory Evaluation Program, *Guide to Program Requirements and Services*, New York State Department of Health (undated, approx June, 2004). For details, visit [www.wadsworth.org/labcert](http://www.wadsworth.org/labcert).

4 CAP

College of American Pathologists Participant Summary, April 2004. Special thanks to Dr. Veronica Luzzi and Dr. Frank Wians, UT Southwestern Medical Center, for compiling this list from their participant report.

5 BV

*Spanish Society of Clinical Chemistry and Molecular Pathology (SEQC) table of Desirable Quality Specifications based on Biological Variation, 2004 Update*. For details, visit [www.westgard.com/guest26.htm](http://www.westgard.com/guest26.htm)

6 AAB

American Association of Bioanalysts Table of Grading Limits (undated, approx Oct 2005). For details, visit [www.aab.org/pts/grdlim.htm](http://www.aab.org/pts/grdlim.htm)

7 RCPA

Royal College of Pathologists of Australasia and the Australasian Clinical Biochemist association Quality Assurance Program

8 CFX

"Canadian Fixed Limits", The College of Physicians and Surgeons of Saskatchewan

# REQUISITOS MÉDICOS

- Criterio profesional basado en la experiencia.
- Distintas fuentes:
  - Situaciones clínicas particulares
  - Basados en la opinión médica
  - Basados en grupos de estudio nacionales e internacionales
  - Basados en instituciones o expertos
- [www.westgard.com/clinical.htm](http://www.westgard.com/clinical.htm)
- Ejemplos
  - NCEP: Colesterol, HDL y LDL
  - ADA: Glucosa y HBA1C
  - NKEP: Creatinina

# INTERVALOS DE REFERENCIA (RI)

- Existen dos reglas para efectuar este tipo de cálculos:

1) Regla de Tonk

$$TEa = 25\% * RI$$

2) Regla CLIA 88

$$TEa = 50\% * RI$$

RI: Intervalo de referencia

- Existen muchos ensayos con RI no conocido.
- No se aplican en ensayos con valor de corte. (Ej. Troponina, CK MB)

# REQUERIMIENTOS REGULATORIOS

- Existen valores para, aproximadamente, 75 analitos.
- Originalmente fueron asignados en forma teórica.
- Pueden ser un buen punto de partida.
- Cuando están disponibles CLIA 88 u otros valores obtenidos a partir de PT u EQAs, representan los límites superiores para el TEa.

# ERROR ALCANZABLE

## ► *EQAs o PT (resultados por grupo)*

- Se basa en la especificación : Valor Asignado  $\pm$  3 SD.
- Son muy accesibles.
- Se basan en lo que puede ser hecho y no en requerimientos médicos o variabilidad biológica.

## ► *SD del proceso*

- Representan el desempeño actual del proceso.
- Los valores seleccionados deben representar el desempeño verdadero del proceso a largo plazo.
- Se calculan a partir del SD o CV del proceso.
- Representan el límite inferior para el TEa.

# ERROR ALCANZABLE

## ▶ *CLSI (NCCLS) EP 21*

- Define un procedimiento similar al EP 9 (comparación de métodos) para el cálculo del TEa.

## ▶ *ESPECIFICACIONES DEL FABRICANTE*

- Se calcula el TEa a partir de las especificaciones del fabricante de veracidad y precisión.
- Se utiliza únicamente cuando no se pueden obtener valores por ninguna de las variantes anteriores.

# REQUISITOS DE CALIDAD

## ► *Fórmula de TEa*

$$TEa = SE + (Z * RE)$$

- Z: Z escore (95%, 99,7%, 99.9997%)
- Tradicionalmente en la industria se emplea 95% (50000 errores por millón)
- Six Sigma emplea 99,9997% (3 errores por millón)

## ► *Fórmula de TEa*

$$TEa = 3 * RE$$

- RE error al azar. Menos real que la anterior, pero muy a menudo quienes establecen las especificaciones niegan la veracidad.

# REQUISITOS DE CALIDAD

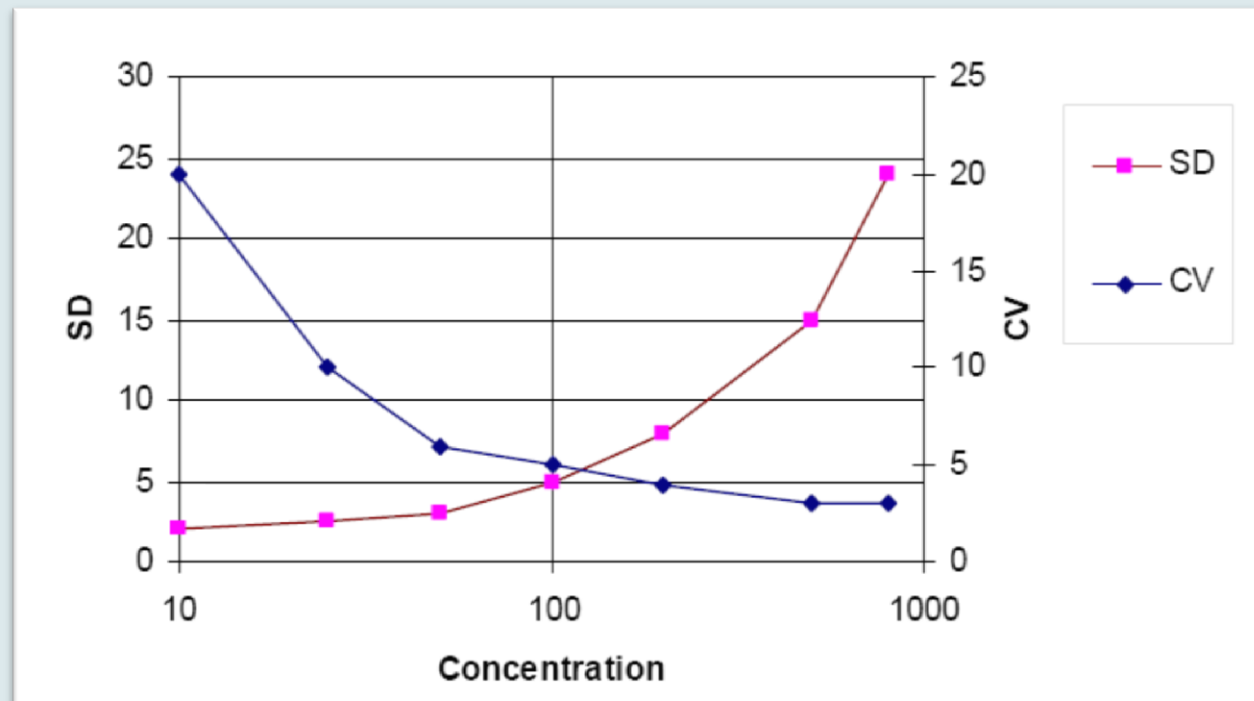
## ► Error Total:

“Tasa de error observada o esperada a lo largo del rango analítico del ensayo en un instrumento”

- La tasa de error varía según la variación de las concentraciones en el rango analítico.

$$TEa = 3 * (\text{median CV})$$

$$TEa = 3 * \text{median SD}$$





# REQUISITOS DE CALIDAD

## “NIVELES DE DECISIÓN MÉDICA”

**“Son concentraciones de un analito dado en las que los resultados son más críticamente interpretados por los médicos para efectuar un diagnóstico, un seguimiento o tomar decisiones terapéuticas.”**

**<http://www.westgard.com/decision.htm>**

**Statland BE. Clinical Decision Levels for Laboratory Tests, Second Edition [Oradell NJ;Medical Economics Books, 1987.]**

Analito	Unidades	Intervalo de Referencia	Niveles de Decisión Médica				
			1	2	3	4	5
Bilirrubina	mg/dl	0.1 a 1.2	1.4	2.5	20.0		
Colesterol	mg/dl	150 a 275	90	240	260	350	
Creatinina	mg/dl	0.7 a 1.5	0.6	1.6	6.0		
Glucosa	mg/dl	60 a 95	45	120	180		
Hierro	mg/dl	50 a 165	50	220	400		
Triglicéridos	mg/dl	20 a 180	40	150	400		
Urea (BUN)	mg/dl	8 a 26	6	26	50		
Ácido Úrico	mg/dl	2.5 a 7.0	2.0	8.0	10.7		

# REQUISITOS DE CALIDAD

- ▶ Deben establecerse antes de proceder a la evaluación del método.
- ▶ Los datos obtenidos en los protocolos de evaluación deben ser comparados con los requisitos de calidad previamente establecidos para juzgar la aceptabilidad del método.