



REQUISITOS DE CALIDAD

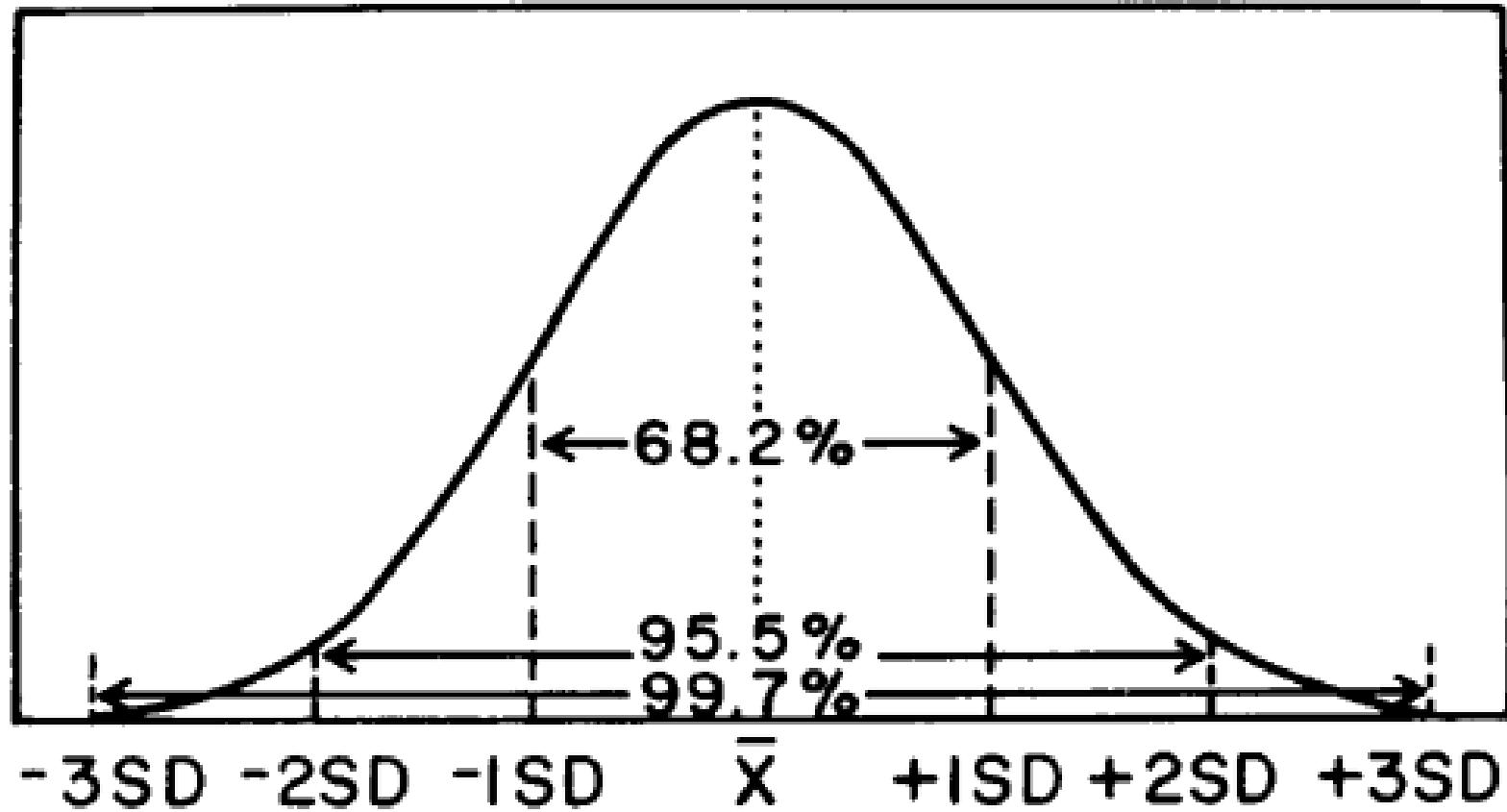
¿CÓMO SE ESTABLECEN?



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 → Diferenciar Var. Fisiológica de Var. Patológica
 - Inter e Intra Individuos

Recordar!!



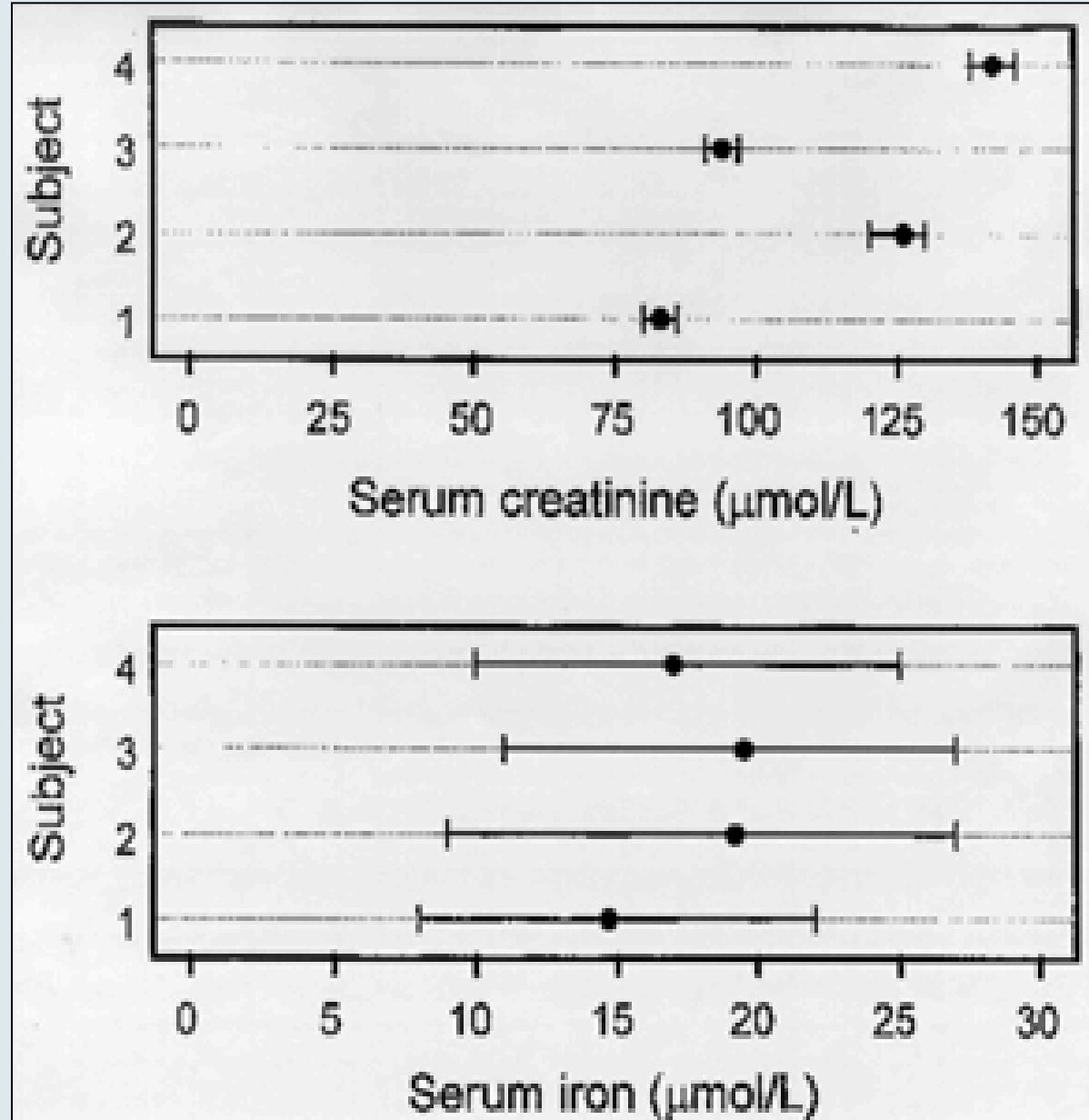
ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DETERMINADAS POR:

- ▶ 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_A:

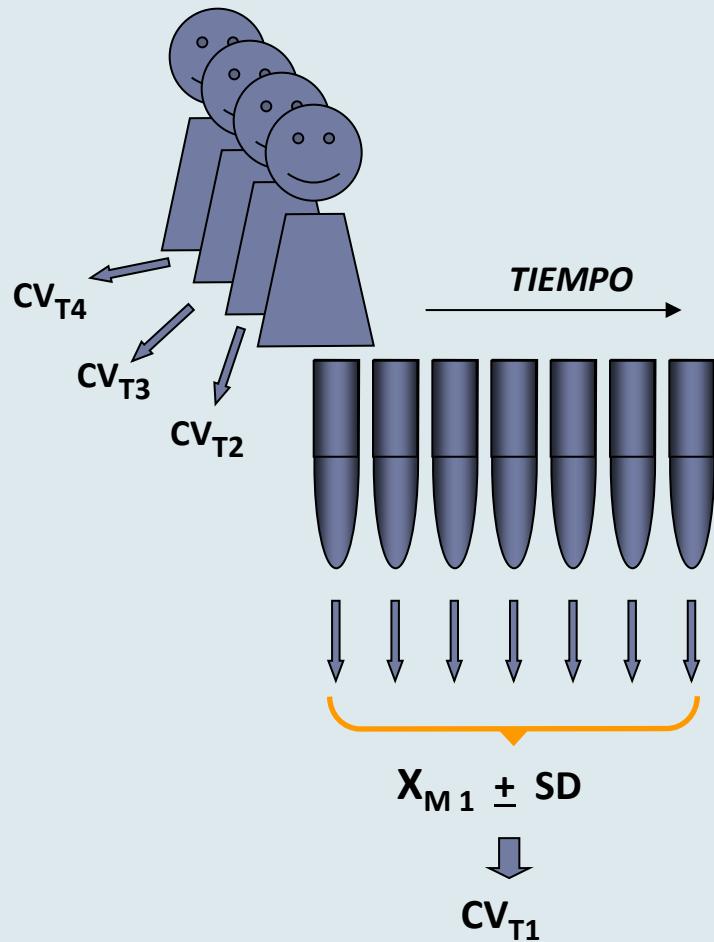
- 1)- Requerimientos Médicos
- 2)- Variabilidad Biológica
- 3)- Intervalos de Referencia
- 4)- Requerimientos Regulatorios (Ej. CLIA 88)
- 5)- Error Alcanzable
 - EQAs o PT (resultados por grupo)
 - SD del proceso
 - CLSI (NCCLS) EP 21
- 6)- Especificaciones del fabricante para el método

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
- $CV\%_{PREA} = 0$

→

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 :

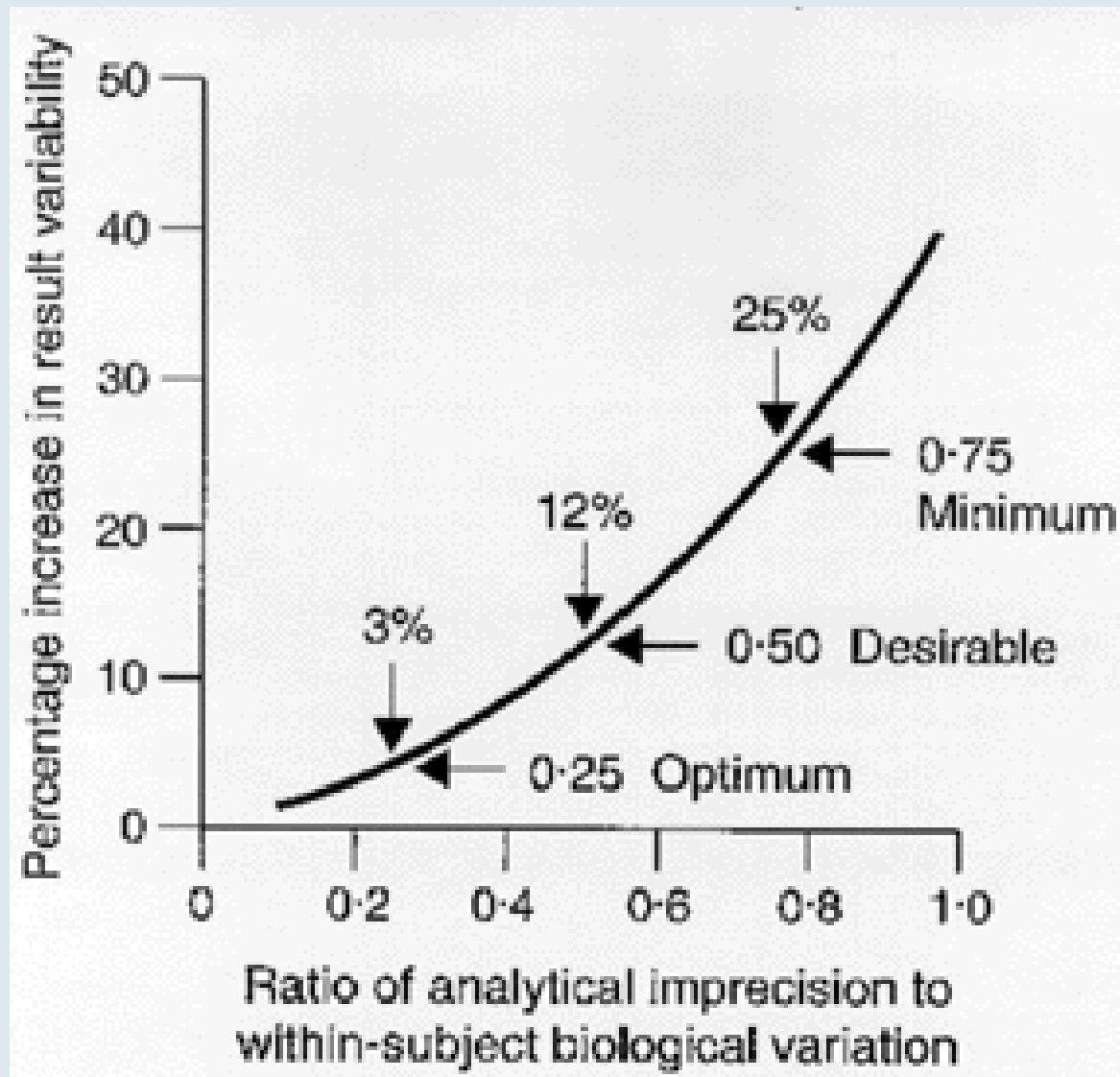
- ▶ $CV_T = (4CV_I^2 + CV_I^2)^{1/2}$
- ▶ $CV_T = (5CV_I^2)^{1/2}$
- ▶ $CV_T = 2,236 CV_I$

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
CVa<0.25CVi Optimo
CVa<0.50CVi Deseable
CVa<0.75CVi Mínimo

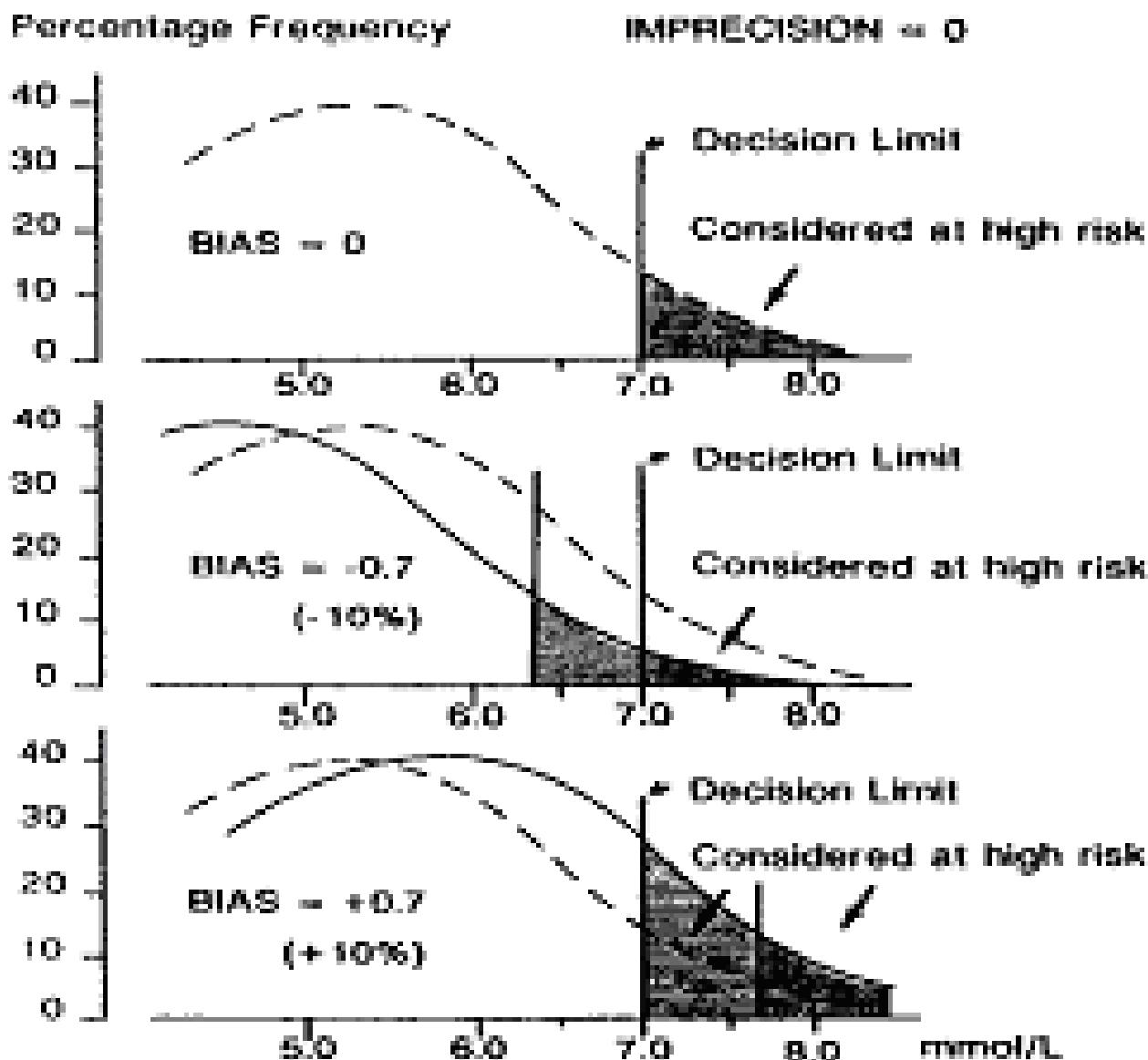
Diagnóstico

- ▶ 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
- ▶ $< 0.25 [CV_I^2 + CV_G^2]^{0.5}$.

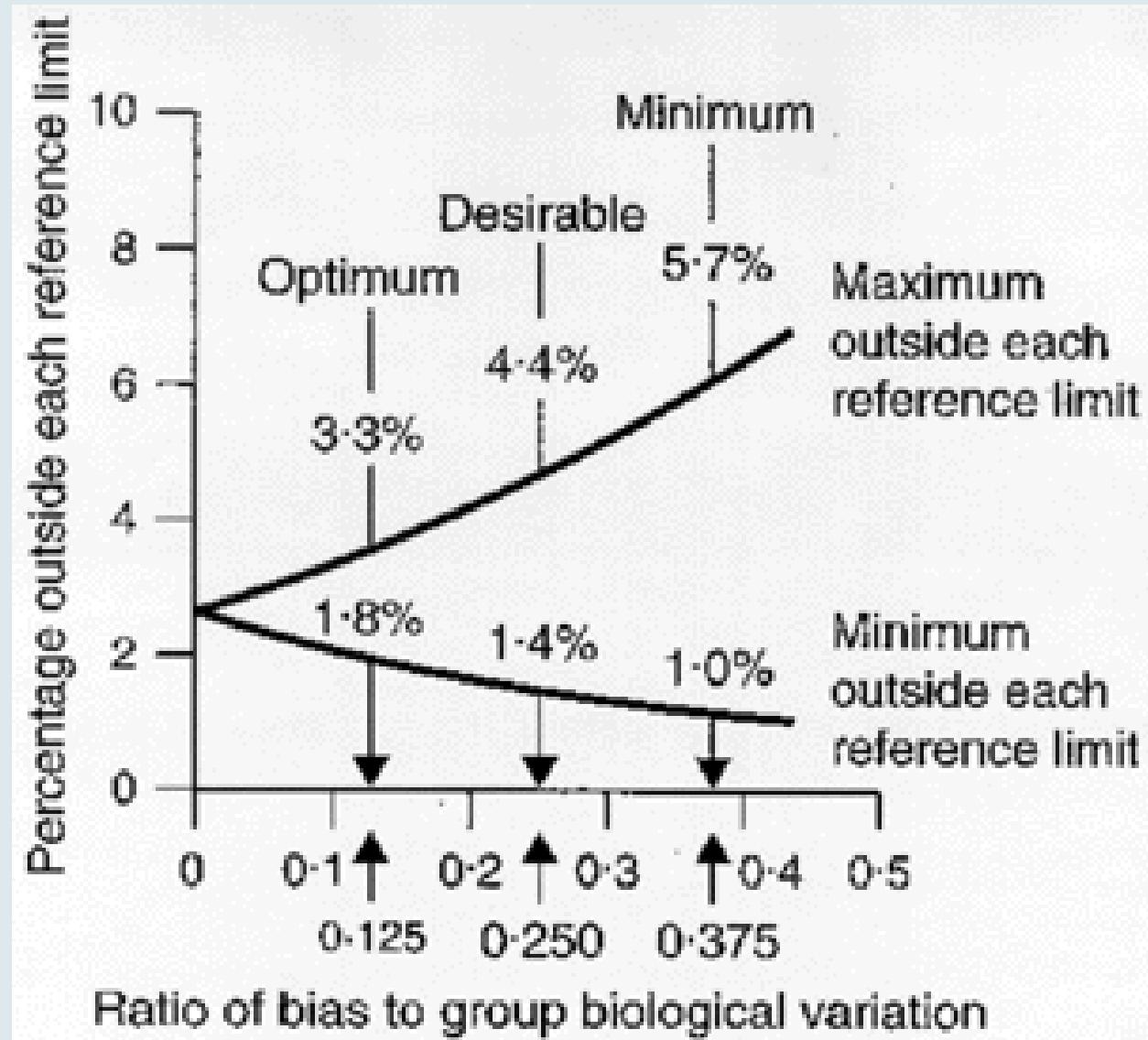
Relación entre CV analítico y CV intraindividual

- ▶ 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 nº de desvíos estándar de acuerdo al nivel de significación deseado (1.96 para $p<0.05$ o 2.56 para $p<0.01$).

Efectos del Error Sistemático sobre la Población de Riesgo



Hyltoft Petersen et al., 1992.



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 farmacocinetica :
- ▶ $CV_A < 0.25 \{ [2T/t - 1] / [2T/t + 1] \} * 100$,
- ▶ 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)

$$Ba < 0,25 (CV_i^2 + CV_g^2)^{0,5}$$

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 ± 4 mmol/L

Potassium ± 0.5 mmol/L

Chloride ± 5 %

Glucose ± 0.3 mmol/L (± 6 mg/dL) or 10 %

Creatinine ± 25 mmol/L (± 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, Lewandrowski KB. *Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly Clinical Pathology Conference*. NEJM 1999; 339:1060-70


[Home](#) | [Downloads](#) | [EE Online](#) | [Links](#)

Allowable Total Error Table

[References and Help](#)
[Chemistry A-C](#)
[Chemistry D-Z](#)
[Endocrinology](#)
[Hematology](#)
[Immunology](#)
[Toxicology](#)
[Oncology](#)
[Unclassified](#)
[All](#)

[Find](#)
[Exit](#)

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

http://www.dgrhoads.com/db2004/ae2004.php?B2=Endocrinology&find=&start=1&NOLINKS= Google

Allowable Total Error Database

Allowable Total Error Table

References and Help

Chemistry A-C Chemistry D-Z Endocrinology Hematology Immunology Toxicology Oncology Unclassified

All Find Exit

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

Internet 100%

Allowable Total Error Database					
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

http://www.dgrhoads.com/db2004/aerefs.htm

About the Allowable Total Error Table

Google

Home Página Herramientas

Sources

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

2 WSLH
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.

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.

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

6 AAB
American Association of Bioanalysts Table of Grading Limits (undated, approx Oct 2005). For details, visit www.aab.org/pts/grdlm.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

DATA INNOVATIONS, INC 120 KIMBALL AVENUE SOUTH BURLINGTON, VT 05403 USA

Internet 100%

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
- 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 +/- 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

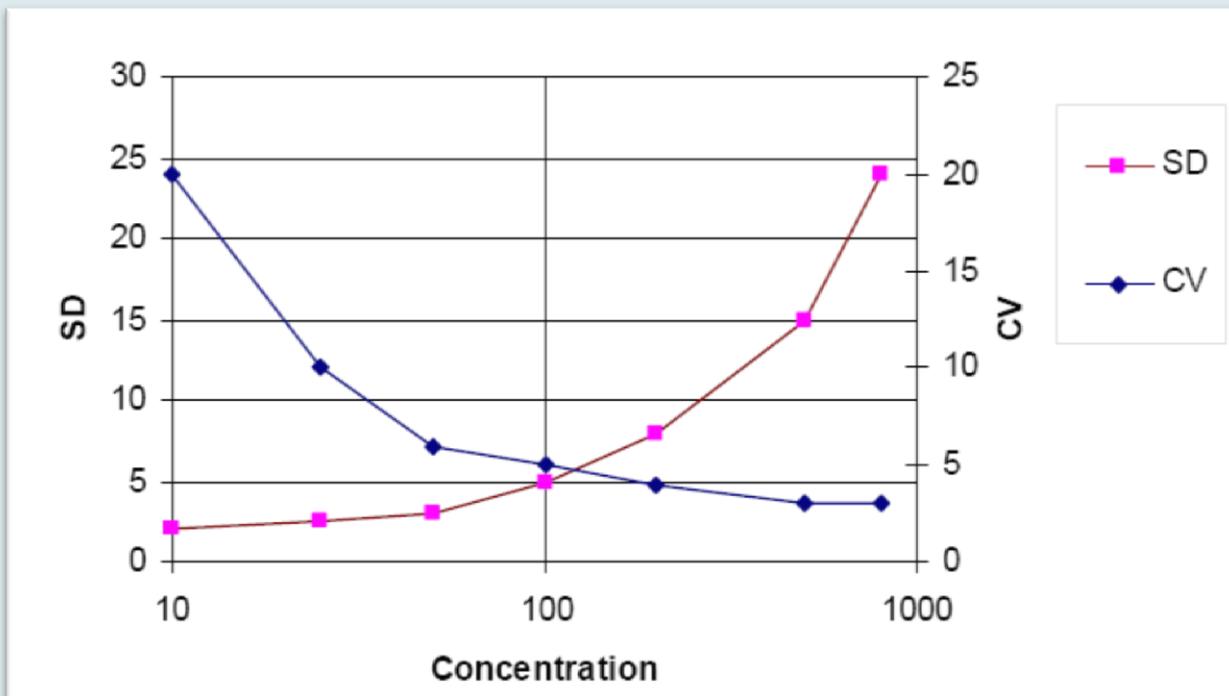
▶ Error Total:

“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.