

Recomanació

Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic
Secció de Qualitologia i Normalització^a

Guia per al control intern de la qualitat de la mesura de magnituds biològiques ordinals utilitzant materials de control

Preparat per:

Rosa Maria López Martínez¹, Albert Estrada Zambrano¹, Xavier Fuentes Arderiu²

¹Laboratori Clínic Bon Pastor, Barcelona

²Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

Col·laboradors:

Els membres de l'ACCLC que han aportat opinions, esmenes o textos alternatius (vegeu la llista del final d'aquest document)

0 Introducció

La norma ISO 15189:2007 (1) dedica diversos apartats a la garantia de la qualitat. Els requisits sobre el control intern de la qualitat de la norma ISO 15189:2007 afecten tant l'examen de les magnituds escalars com de les magnituds ordinals i de les propietats qualitatives. Però, com és habitual en

aquests tipus de documents, la norma no proporciona detalls sobre el control intern de la qualitat.

^a Membres de la Secció de Qualitologia i Normalització durant la preparació d'aquest document: A. Blanco Font, F. Canalias Reverter, X. Fuentes Arderiu (president), R.M. López Martínez, A. Noguera Bennaser.

L'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic va publicar la *Guia per al control intern de la qualitat de la mesura de magnituds biològiques utilitzant materials del control*, dedicada a les magnituds escalars (2). Seguint aquesta línia de treball, la Secció de Qualitologia i Normalització de l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic ha elaborat la present guia que pot ajudar a satisfer els requisits de la norma ISO 15189:2007 en relació a la mesura de magnituds ordinals, les quals constitueixen al voltant d'un 20 % de les propietats biològiques que apareixen als catàlegs de prestacions dels laboratoris clínics.

La informació continguda en aquesta guia, satisfà amb escreix les exigències de l'actual decret d'autorització administrativa dels laboratoris clínics (3) i probablement serà d'utilitat per assolir les exigències de la futura actualització d'aquest decret.

1 Objecte i camp d'aplicació

Aquesta guia facilita una estratègia de control intern de la qualitat, utilitzant materials de control, comercials o no, per a la mesura de magnituds ordinals al laboratori clínic.

Aquesta guia va dirigida a tots els tipus de laboratori clínic.

2 Vocabulari

En aquest document són aplicables els termes i les definicions següents:

commutabilitat d'un material de referència: propietat d'un material de referència expressada per la proximitat de l'acord entre els resultats de mesura obtinguts per a una magnitud [individual] determinada d'aquest material utilitzant dos procediments de mesura determinats, per una part, i

la relació entre resultats de mesura per a altres materials determinats, per l'altra

NOTA: En el laboratori clínic sol indicar la capacitat d'un material de referència o de control de comportar-se de forma similar a les mostres dels pacients en un procediment de mesura particular.

control intern de la qualitat : conjunt de procediments usats per detectar errors atribuïbles a una fallida d'algun procés de laboratori, a condicions ambientals adverses o a variacions en la manera de fer de l'operador, així com per al seguiment de la veracitat i la precisió dels sistemes de mesura al llarg del temps

lot : conjunt d'unitats d'un mateix producte elaborades essencialment en les mateixes condicions, les característiques de les quals són uniformes dins d'uns límits predeterminats

magnitud biològica : magnitud que es mesura *in vitro* en un material derivat del cos humà, o en materials relacionats amb activitats medicoquirúrgiques, per tal d'obtenir informació per a la prevenció, el diagnòstic, el pronòstic, el seguiment o el tractament de les malalties

EXEMPLES: concentració de massa de fibrinogen en el plasma, concentració catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma, concentració de nombre d'eritròcits en la sang.

material de control : material emprat per al control intern de la qualitat o per a l'avaluació externa de la qualitat sotmès al mateix procediment de mesura que les mostres dels pacients

material de control negatiu: material de control que, pel que fa a la magnitud ordinal considerada, té

el valor més baix de l'escala de valors corresponent al sistema de mesura emprat

NOTA: Pot haver-hi casos (comptatges per inspecció visual directe, ampliada o no) en que “negatiu” vol dir que no hi ha cap entitat en la mostra examinada

material de control positiu: material de control que, pel que fa a la magnitud ordinal considerada, té el segon valor de l'escala de valors corresponent al sistema de mesura emprat ordenada de forma creixent

NOTA: Pot haver-hi casos (comptatges per inspecció visual directe, ampliada o no) en que “positiu” vol dir que hi ha 1 o més entitats en la mostra examinada

matriu : conjunt dels components d'una mostra, excepte el component en estudi

magnitud ordinal : magnitud definida mitjançant un procediment de mesura adoptat per convenció, la qual pot classificar-se amb altres magnituds del mateix tipus de magnitud per ordre creixent o decreixent de quantia però per a la qual no es pot establir cap relació algebraica entre aquestes magnituds

mesura : conjunt d'operacions destinades a conèixer el valor d'una magnitud individual

mostra : porció representativa d'un sistema presa per extreure'n informació

mostra de control : mostra d'un material de control

requisit : necessitat o expectativa establerta, generalment implícita o obligatòria

sistema de mesura : conjunt d'un o més instruments de mesura i sovint altres dispositius, incloent qualsevol reactiu i subministrament, acoblats i adaptats per donar

informacions destinades a obtenir valors mesurats en intervals especificats per a magnituds d'un tipus determinat

traçabilitat metrològica : propietat d'un resultat de mesura gràcies a la qual aquest resultat pot ser relacionat amb una referència mitjançant una cadena ininterrompuda i documentada de calibratges, que contribueixen a la incertesa de mesura

valor discriminant: valor d'una magnitud biològica escalar, generalment establert per consideracions clínico-epidemiològiques, amb el que es comparen els valors mesurats d'aquesta magnitud per tal de dicotomitjar-los

valor mesurat: valor atribuït a una magnitud particular, obtingut mitjançant una mesura

valor mesurat de control : valor mesurat obtingut en un material de control

verificació : provisió de proves objectives que demostren que una entitat donada satisfà uns requisits determinats

3 Magnituds ordinals

Si volem conèixer la concentració de bacteris en l'orina d'una persona, per exemple, podríem fer-ho mitjançant citometria de flux, o bé examinant el sediment urinari al microscopi i dient que el valor mesurat és “negatiu”, o que s'observen “alguns” o “abundants” o “molts” bacteris, expressions que en el cervell de l'observador corresponen a diferents intervals de concentració de bacteris, difícilment reproduïbles, ja que l'observador no sabria definir quins són realment els límits dels intervals al·ludits. De la primera opció podem dir que és una mesura escalar, de la segona que és una mesura ordinal. D'aquestes últimes, algunes utilitzen sistemes de mesura que, mitjançant un o més valors

discriminants, subministren valors pertanyents a una escala ordinal (binària o polinària). En són exemples els sistemes de mesura corresponents a les magnituds ordinals següents:

- Uri—Barbiturats; c.arb.(espectrometria; {0; 1})
- Uri—Proteïna; c. arb.(tira reactiva; {0; 1; 2; 3; 4})
- Pla—Anticòs(IgG) contra el virus de l'hepatitis C; c.arb.(ELISA; {0; 1; 2})

Altres mesures de magnituds ordinals es fan per inspecció visual, ja sigui directament o mitjançant un instrument d'ampliació, però sense cap valor discriminant instrumental. En són exemples les mesures de les magnituds ordinals següents:

- Spu—Bacils acidoresistents; cont.arb.(Ziehl-Neelsen; {0; 1})
- Fae—Paràsits; cont.arb.(inspecció visual; {0; 1})
- Uri(sediment)—Fongs; c.arb.(microscòpia; {0; 1; 2; 3})
- Pla—Factors reumatoides; c.arb.(aglutinació-làtex; IS 64/2; {0; 1; 2})

Les magnituds ordinals no existeixen físicament, no són magnituds "naturals", sinó que són fictícies, ja que estan establertes convencionalment. En realitat, són una forma rudimentària o aproximada de referir-se a una magnitud escalar que no es pot, o no es vol, mesurar utilitzant un sistema de mesura apropiat, uns valors numèrics apropiats i una unitat de mesura apropiada (Sistema Internacional d'Unitats). Cal tenir en compte que de vegades no interessa saber "quant n'hi ha", sinó que n'hi ha prou sabent si "n'hi ha".

Els valors de les magnituds ordinals pertanyen a escales ordinals i poden ser nombres ordinals o símbols o paraules que representin quanties. Les

escales ordinals més simples són les binàries (o dicotòmiques), que consten de dos valors; en són exemples: {0; 1}, {0; +} i {negatiu; positiu}. Les escales amb més de dos valors són les polinàries (o politòmiques); en són exemples: {0; 1; 2; 3}, {0; +; ++; +++}, {negatiu; positiu dèbil; positiu; molt positiu} i {absents; alguns; bastants; molts}. En qualsevol cas, tant en les escales binàries com en les polinàries, els valors "0" o "negatiu" o "absent" no asseguren l'absència del component de què es tracta en el sistema en estudi, sinó que indiquen que el valor mesurat és inferior a un cert valor discriminant. El valor discriminant generalment es coneix en el cas dels sistemes de mesura instrumentals, però habitualment es desconeix quan es tracta de sistemes de mesura basats en la inspecció visual. Òbviament, als valors de les magnituds ordinals no es poden aplicar les operacions aritmètiques elementals, i els únics estadístics que els descriuen són la moda i els fractils (4).

4 Mesura de les magnituds ordinals

Les magnituds ordinals es mesuren per inspecció visual, amb o sense l'ajuda d'un instrument d'amplificació, o bé, utilitzant un sistema de mesura instrumental. Lògicament, sempre que sigui possible l'ús d'un sistema de mesura instrumental es guanyarà en fiabilitat. La selecció dels materials de control pot dependre del sistema de mesura que es faci servir.

4.1 Inspecció visual

L'element clau dels sistemes de mesura basats en la inspecció visual és la persona que observa la mostra en estudi o el final d'una reacció química o immunològica. En aquests casos els valors mesurats pertanyen a escales ordinals binàries o polinàries. La qualitat d'aquestes mesures depèn, fonamentalment, de la competència de l'observador.

4.2 Mesura instrumental

Els instruments dedicats a la mesura de magnituds ordinals en realitat mesuren magnituds escalars físiques, com ara l'absorbància, que generen nombres reals que es transformen, mitjançant un o més valors discriminats, en valors de la magnitud ordinal objecte de mesura.

5 Requisits

5.1 Materials de control

El control intern de la qualitat s'ha de fer, sempre que sigui possible, utilitzant materials de control comercials (del mateix fabricant dels reactius implicats o d'un altre fabricant), liofilitzats o líquids. Els materials de control líquids tenen l'avantatge respecte als liofilitzats que no poden generar errors de reconstitució.

Si els materials de control no estan disponibles en la indústria del diagnòstic *in vitro* o és difícil la seva obtenció, és lícit utilitzar materials de control preparats pel propi laboratori clínic a partir de mostres de pacients, encara que aquests materials de control són, en general, menys recomanables que els comercials per problemes d'emmagatzematge i estabilitat.

Abans de començar a utilitzar un nou lot d'un material de control s'ha de verificar que és apte per al seu ús i que compleix els requisits previstos.

La conservació del material de control ha de seguir estrictament les recomanacions del fabricant.

Els principals requisits que han de complir els materials de control són:

- Sempre que sigui possible, s'han d'utilitzar materials de control que tinguin valors traçables

a una referència d'una qualitat metrològica apropiada.

- Els valors dels materials de control negatiu i positiu han d'estar relacionats amb els valors discriminants d'importància mèdica, amb independència que l'escala de mesura ordinal sigui binària o polinària. El valor discriminant usat, hauria de permetre que al fer mesures repetides en una mostra que tingués un valor coincident amb el valor discriminant, s'originessin un 50 % de valors mesurats negatius i un 50 % de valors mesurats positius (o, quan parlem d'escalas polinàries, corresponents al primer valor ordinal més gran que 0 o "negatiu") (4).
- Idealment, un material de control negatiu hauria de tenir una concentració del component en estudi lleugerament inferior a la corresponent al valor discriminant; aquesta concentració "lleugerament inferior" hauria de donar lloc a que, en mesures repetides d'aquest material de control s'obtinguessin valors veritablement negatius en, almenys, el 95 % de valors mesurats (5). Tanmateix, un material de control positiu hauria de tenir una concentració lleugerament superior al valor discriminant esmentat; en aquest cas, aquesta concentració "lleugerament superior" ha de donar lloc a que en mesures repetides d'aquest control s'obtingués, almenys, un 95 % de valors mesurats de control "positius" (5).
- Els materials de control han de ser tan semblants com sigui possible a les mostres dels pacients, tant pel que fa als components considerats com a la matriu; és preferible que s'hagi demostrat la

commutabilitat entre els materials de control i les mostres dels pacients.

- En el cas de materials de control liofilitzats, la reconstitució del liofilitzat s'ha de fer amb pipetes de vidre de classe A de doble arrasament o amb pipetes automàtiques calibrades, de manera que la variabilitat aportada per la reconstitució sigui mínima.

El material de control s'ha de mesurar de la mateixa manera i al mateix temps que es mesuren les mostres de pacients.

Per algunes mesures de magnituds ordinals no es troben materials de control o és molt difícil preparar-los en el propi laboratori clínic. En aquests casos, en lloc de materials de control es poden fer servir mostres amb valors mesurats positius i altres amb valors mesurats negatius.

5.2 Control intern de la qualitat: verificació dels valors mesurats en materials de control

El control intern de la qualitat dels sistemes de mesura de magnituds ordinals amb materials de control serveix per verificar els valors mesurats de control i, en conseqüència acceptar o rebutjar un calibratge o una sèrie de mesures. Aquest tipus de control es basa en la mesura de la magnitud ordinal de què es tracti en uns materials de control i la comprovació que s'han obtingut els valors mesurats de control esperats.

Cal destacar que el control intern de la qualitat amb materials de control només detecta errors que, a més d'afectar els resultats dels pacients, afecten els resultats dels materials de control; però no detecta els errors que eventualment només afecten alguna o algunes mostres de pacients degut a les seves característiques particulars (hiperviscositat, contaminació, interferències, etc.).

Si els materials de control són difícils d'aconseguir (no n'hi ha de comercials, els preparats pel propi laboratori no són estables, etc.), es poden utilitzar mètodes de control intern de la qualitat basats en l'ús dels valors mesurats en les mostres dels pacients, tal com s'indica a l'últim paràgraf de l'apartat 5.2.2.

5.2.1 Sistemes de mesura amb materials de control comercials

Cada dia que es facin mesures en les mostres dels pacients, o quan es canviï de lot, tant si l'escala de valors corresponent és binària com polinària, cal mesurar la magnitud ordinal de què es tracti en un material de control positiu i en un material de control negatiu comercials o, en el seu defecte, preparats al propi laboratori clínic, si és possible. Encara que amb alguns sistemes de mesura de magnituds ordinals polinàries se subministri un segon material de control positiu, amb un valor més alt que el primer material de control positiu, la utilització d'aquest pot ser prescindible a no ser que el fabricant justifiqui el seu ús.

En alguns casos, el procediment de control intern de la qualitat de magnituds ordinals pot ser equivalent a un procediment de verificació (6), encara que en aquest cas el processament diari de material de control no és necessari. Tal seria el cas d'aquells sistemes de mesura on les variables que poden afectar el resultat de mesura han estat prèviament acceptades per altres sistemes de control. Un exemple és la mesura de la magnitud ordinal «Uri—Coriogonadotrofina; c.arb.(immunocromatografia; {0; 1})». En aquest cas les variables que afecten al valor mesurat són els reactius, la temperatura d'emmagatzematge i l'observador. Admetent que la lectura del senyal no admet interpretacions subjectives i que la temperatura d'emmagatzematge, que es controla diàriament, és correcta, l'única

variable a controlar amb material de control és el lot de reactiu.

S'accepten els valors mesurats dels pacients quan els valors mesurats de control són els esperats. Si algun valor mesurat de control no és l'esperat, es rebutgen els valors mesurats dels pacients. Tot seguit cal investigar les causes que hagin pogut donar lloc al problema i solucionar-les. Si es pot evidenciar que l'error està relacionat amb el material control i no amb el sistema de mesura es podrien acceptar els valors mesurats afectats.

En última instància, la persona responsable de l'acceptació o el rebuig dels valors mesurats ha de decidir si s'ha de repetir la mesura dels materials de control, si s'ha de calcular un nou valor discriminant o si s'han de repetir algunes o totes les mesures fetes en les mostres dels pacients. S'han de registrar totes les dades i decisions.

5.2.2 Sistemes de mesura per als que no es disposa de materials de control comercials

Quan no es pot disposar de materials de control comercials, es poden utilitzar materials de control casolans, és a dir, preparats pel propi laboratori. Aquests materials són mesclades de mostres de pacients dividides en alíquotes que es mantenen estables en les condicions apropiades perquè tinguin una estabilitat màxima per al component d'interès. Aquestes alíquotes, s'han de tractar com les mostres de control comercials i aplicar tot el que s'ha dit als punts anteriors.

No obstant això, per a les mesures d'algunes magnituds ordinal és molt difícil preparar materials de control en el propi laboratori clínic. Aquest és el cas, per exemple, de la mesura de les magnituds ordinal següents:

- Fae—Paràsits; cont.arb.(inspecció visual; {0; 1})
- Uri(sediment)—*Trichomonas vaginalis*; c.arb.(microscòpia; {0; 1; 2; 3})

En aquests casos els materials de control casolans poden ser una mostra en la que s'ha obtingut un valor mesurat negatiu i una altra en la que s'ha obtingut un valor mesurat positiu. Aquestes mostres, enteses com materials de control, han de ser examinades per dues persones diferents, simultàniament o en dos moments diferents dins del període en que la magnitud ordinal és estable. En aquest cas s'accepta com vàlida la sèrie de mesures en mostres de pacients, quan hi ha coincidència entre els dos observadors, respecte als valors positiu i negatiu obtinguts.

5.3 Recomanació addicional

Per tal de fer un seguiment general de la qualitat metrològica dels sistemes de mesura emprats, és recomanable fer cada any un informe de la qualitat metrològica corresponent a aquest període. Hauria d'incloure per a cada magnitud ordinal i cada material de control, com a mínim, la proporció de valors mesurats de control correcte i incorrectes.

Bibliografia

1. International Organization for Standardization. Medical laboratories—Particular requirements for quality and competence. ISO 15189. Geneva: ISO; 2007.
2. Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic. Guia per al control intern de la qualitat de la mesura de magnituds biològiques utilitzant materials de control. *In vitro veritas* 2006;7:<<http://www.accll.cat/continguts/ivv088.pdf>> (accés: 2011-12-27).
3. Generalitat de Catalunya. Decret 76/1995, de 7 de març, pel qual s'estableixen el procediment específic d'autorització administrativa dels laboratoris clínics i les normes reguladores de les activitats que s'hi realitzen. Diari Oficial de la Generalitat 1995;(2031): 2555-7.

4. Clinical and Laboratory Standards Institute. User protocol for evaluation of qualitative test performance; approved Guideline; Second Edition. EP12-A2. Wayne: CLSI; 2008. <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv118.pdf>> (accés: 2011-12-27).
5. Comisió d'Harmonització (Institut Català de la Salut). Guia per a la verificació dels sistemes de mesura de magnituds biològiques ordinals per a l'acreditació segons la norma ISO 15189. *In vitro veritas* 2010;11:60-3.
6. Fuentes Arderiu X, Miró Balagué J. Naturalesa de les propietats biològiques examinades al laboratori clínic. *In vitro veritas* 2011;12:150-9. <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv135.pdf>> (accés: 2011-12-27).

Col·laboradors

Luisa Álvarez Domínguez
 Xavier Amiel Bosch
 Joan Batista Castellví
 Aurora Blanco Font
 Maria dels Àngels Bosch Ferrer
 Francesca Canalias Reverter
 Elena Casals Font
 Josep Maria Castellví Boada
 Luzma Cruz Carlos
 Dolors Dot Bach
 Xavier Filella Pla
 Margarita Fusté Ventosa
 Lluïsa Juan Pereira
 Jaume Miró Balagué
 Joan Nicolau Costa
 Aina Noguera Bennaser
 Ariadna Padró Miquel
 Teresa Pàmpols Ros
 Mari Cruz Pastor Ferrer
 Raül Rigo Bonnín
 Jordi Serra Álvarez
 Jesús Velasco Rodríguez
 Àngels Vilanova Navarro
 Joan Lluís Vives Corrons