

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

Preparat per:

Xavier Fuentes Arderiu², Joan Batista Castellví³, Francesca Canalias Reverter⁴, Dolors Dot Bach², Mariano Martínez Casademont⁵, Jaume Miró Balagué⁶

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 15189:2003 (1) dedica diversos apartats a la garantia de la qualitat metrològica i a la necessitat d'uns requisits metrològics predefinits per poder validar els procediments de mesura:

- 4.2.2 El sistema de gestió qualitatològica ha d'incloure, entre d'altres, el control intern de la qualitat [...]
- 5.3.2 L'equip ha d'haver demostrat (durant la seva instal·lació i utilització ordinària) que és capaç d'assolir les prestacions que calgui i ha de complir les especificacions pertinents a les anàlisis corresponents [...]
- 5.5.2 El laboratori ha d'utilitzar solament procediments validats per confirmar que els procediments analítics són adequats per a la utilització prevista [...]
- 5.5.4 Les especificacions tècniques per a cada procediment analític han de correspondre a la utilització prevista de tal procediment.
- 5.5.6 El laboratori ha de disposar d'un catàleg de prestacions, que inclogui els requisits de les mostres primàries i les especificacions tècniques i requisits pertinents, disponible als usuaris dels serveis del laboratori quan ho sol·licitin.
- 5.6.1 El laboratori ha de dissenyar sistemes de control intern de la qualitat que verifiquin que s'assoleix la qualitat prevista dels resultats [...]
- 5.6.3 S'ha de dissenyar i posar en pràctica un programa de calibratge dels sistemes de mesura i verificació de la veracitat [...]
- 5.6.6 Per a les anàlisis realitzades amb més d'un procediment o equip diferents, o en llocs diferents, o ambdós, ha d'existir un mecanisme definit per verificar que els resultats són comparables en els intervals clínicament apropiats [...]

Però, com és habitual en aquests tipus de documents, la norma ISO 15189:2003 no dona detalls sobre els requisits metrològics (analítics) o del control intern de la qualitat. Per aquesta raó, el Comitè Tècnic de l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic ha elaborat aquesta guia que pot ajudar a satisfer els requisits esmentats. A més, la informació continguda en aquesta guia, satisfà amb escreix les exigències de l'actual decret d'autorització administrativa dels laboratoris clínics (2) i probablement serà d'utilitat per assolir les exigències de la futura actualització d'aquest decret.

Aquest document està basat en la directiva alemanya sobre control intern de la qualitat donada per Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern (3) i incorpora diverses recomanacions donades per National Committee for Clinical and Laboratory Standards (CLSI abans NCCLS) dels EUA (4).

1 Objecte i camp d'aplicació

Aquesta guia facilita uns requisits metrològics i una estratègia de control intern de la qualitat per als procediments de mesura de magnituds biològiques utilitzant materials de control.

Queden exclosos d'aquesta guia els procediments d'examen de propietats biològiques amb els que s'obtenen resultats pertanyents a escales nominals ("valors qualitius") o a escales ordinals ("valors semiquantitatius").

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

2 Vocabulari

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

cicle de control : període de temps que permeti obtenir 15 resultats de control d'un mateix material de control en dies diferents, no inferior a un mes ni superior a tres mesos

commutabilitat : 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

condicions de repetibilitat : condicions en les què, amb el mateix procediment de mesura, s'obtenen resultats de mesura independents, en el mateix laboratori, pel mateix operador utilitzant el mateix equip dins d'uns intervals de temps curts

control intern de la qualitat : conjunt de procediments usats per detectar errors atribuïbles a una fallida d'un sistema analític, 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

error de mesura : diferència entre el resultat d'una mesura i un valor vertader del mesurand

NOTA: Atès que en la majoria dels casos el valor vertader no es pot conèixer, en la pràctica s'utilitza un valor convencionalment vertader.

error de mesura relatiu : error de mesura dividit per un valor vertader, o convencionalment vertader, del mesurand

error de mesura relatiu màxim permisible : valor màxim de l'error de mesura relatiu que és admissible sense invalidar la utilitat clínica del resultat de mesura d'una magnitud biològica

error sistemàtic : diferència entre la mitjana dels resultats que s'obtindrien d'un nombre infinit de mesures del mateix mesurand, realitzades en condicions de repetibilitat, i un valor vertader, o convencionalment vertader, del mesurand

NOTA 1: Solament es pot fer una estimació de l'error sistemàtic, ja que sols és possible efectuar un nombre finit de mesures.

NOTA 2: L'error sistemàtic pot ser constant o proporcional respecte al valor del mesurand.

error sistemàtic màxim permisible : valor màxim de l'error sistemàtic que és admissible sense invalidar la utilitat clínica dels resultats d'un procediment de mesura

error sistemàtic relatiu : error sistemàtic dividit per un valor vertader, o convencionalment vertader, del mesurand

error sistemàtic relatiu màxim permisible : valor màxim de l'error sistemàtic relatiu que és admissible sense invalidar la utilitat clínica dels resultats d'un procediment de mesura

estratègia sis sigma : conjunt d'activitats basades en principis estadístics destinades a disminuir la variabilitat dels productes i els processos per tal d'aconseguir una disminució dels productes i processos defectuosos (no conformes)

NOTA: Els principals principis estadístics en els què es basa l'estratègia són algunes de les propietats de la corba de distribució de freqüències de Laplace-Gauss.

imprecisió : coeficient de variació d'un conjunt de resultats obtinguts en mesurar repetidament un mesurand amb un mateix procediment de mesura

imprecisió interdiària : imprecisió observada en un laboratori a partir de resultats obtinguts en dies diferents.

imprecisió interdiària màxima permisible: valor màxim de la imprecisió interdiària que és admissible sense invalidar la utilitat clínica dels resultats d'un procediment de mesura

incertesa de mesura : paràmetre, associat al resultat d'una mesura, que caracteritza la dispersió dels valors que poden atribuir-se raonablement al mesurand

NOTA: El paràmetre pot ser, per exemple, una desviació estàndard o l'amplitud d'un interval de confiança.

interval de control : interval que conté, amb una probabilitat molt alta, els resultats de mesura observats en un material de control quan el procés de mesura és fiable

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 a 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

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

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

mesurand : magnitud particular sotmesa a una mesura

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

mostra de control : mostra d'un material de control

procediment de mesura : conjunt d'operacions, descrites de manera específica, que s'utilitzen per efectuar mesures particulars segons un mètode concret

programa de control de la qualitat interlaboratorial : conjunt d'activitats de diversos laboratoris clínics, que comparteixen un mateix lot d'un material de control per al seu control intern de la qualitat i envien periòdicament els seus resultats de control a l'organització que els subministra el material de control, destinades a l'obtenció d'algunes característiques metrològiques dels proveïments de mesura individuals i del conjunt dels altres laboratoris

regla de control : condició dels resultats de control que en donar-se determina el rebuig d'un calibratge o d'una sèrie de resultats

requisit : necessitat o expectativa establerta, generalment implícita o obligatòria

resultat de control : resultat d'una mesura realitzada en un material de control

resultat de mesura : valor atribuït a una magnitud particular, obtingut mitjançant una mesura

sèrie de mesures : conjunt de mesures fetes en condicions de repetibilitat

traçabilitat : propietat d'un resultat de mesura o del valor d'un material de referència, que permet relacionar-lo amb els patrons adients, generalment nacionals o internacionals, a través d'una cadena ininterrompuda de comparacions que tenen una incertesa determinada

valor assignat : valor adjudicat a una magnitud particular i reconegut, a vegades per conveni, com representatiu d'aquesta magnitud amb una incertesa adequada per a un ús determinat [citar VIM:1993]

veracitat : concordança entre el valor mitjà obtingut en una llarga sèrie de resultats de mesura i un valor vertader o convencionalment vertader

verificació : confirmació mitjançant l'examen i l'aportació de proves objectives que s'han complert els requisits especificats.

3 Requisits

3.1 Materials de control

El control intern de la qualitat s'ha de fer, sempre que sigui possible, utilitzant materials de control comercials, liofilitzats o líquids, amb una estabilitat superior a un any. Els materials de control líquids tenen l'avantatge respecte als liofilitzats que no poden generar errors de reconstitució. Els materials de control preparats pel propi laboratori, mesclades de mostres de pacients, en general són menys recomanables que els comercials per problemes d'emmagatzematge i estabilitat.

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

- Sempre que sigui possible, s'han d'utilitzar materials de control que compleixin els requisits de la norma ISO 17511 (5). Per tant, han de tenir valors —no intervals de control— assignats traçables a una unitat SI o a un material de referència de la major qualitat metrològica possible. En qualsevol cas, dels valors assignats se n'ha de conèixer la seva traçabilitat i la seva incertesa de mesura.
- 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 dos tipus de material.

- Els valors de les magnituds que s'han de mesurar en els materials de control han de ser propers als valors importants per a les decisions mèdiques.
- Els materials de control no s'han de preparar per dilució o concentració d'uns altres materials de control.
- 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 contribució de la variabilitat del volum dispensat en cada vial a la imprecisió del procediment de mesura sigui coneguda.
- A l'annex A s'exposa una classificació jeràrquica dels materials de control des del punt de vista de la seva idoneïtat per al control intern de la qualitat.

3.2 Errors màxims permessibles

Sempre que sigui possible, per a cada procediment de mesura, mentre no es fixin legalment uns requisits metrològics, cada laboratori clínic ha de decidir una imprecisió interdiària màxima permisible i un error sistemàtic relatiu màxim permisible (ambdós al valor de la magnitud a la que correspongui la imprecisió interdiària i l'error sistemàtic relatiu més grans).

A l'Annex B es dona una relació de possibles errors màxims permessibles derivats de l'estat actual de la qualitat metrològica.

3.3 Control intern de la qualitat: verificació dels resultats de control

El control intern de la qualitat amb materials de control serveix per verificar els resultats de control i, en conseqüència acceptar o rebutjar una calibratge o una sèrie de mesures. Aquest tipus de control es basa en la mesura de la magnitud biològica que es tracti en uns materials de control i l'aplicació d'unes regles de control que consisteixen, essencialment, en la comparació dels resultats de control amb els límits que descriuen la variació metrològica esperada quan el procediment de mesura es comporta adequadament (4). Una de les formes més senzilles de seleccionar les regles de control es deriva de l'*estratègia sis sigma* (6), com es veurà a l'apartat següent.

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 material 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'existeixen 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 resultats de mesura de les mostres dels pacients (7-9).

D'altra banda, el control intern de la qualitat ha d'assegurar que es mantenen al llarg del temps la imprecisió interdiària i l'error sistemàtic dels procediments de mesura que es van acceptar en el procés de la seva validació.

3.3.1 Procediments de mesura d'ús freqüent i materials de control estables

Els punts que segueixen són aplicables als procediments de mesura d'ús freqüent, amb els que es fan cinc o més sèries de mesura al mes, i quan els materials de control tenen una estabilitat d'un any o més (exemples: plasma liofilitzat, sèrum líquid estabilitzat).

1. En cada sèrie de mesures s'han d'incloure com a mínim dues mostres de control que, a ser possible, han de correspondre a materials de control amb valors diferents: un amb un valor fisiològic i l'altre a un valor clarament patològic.
2. Quan es comença un lot de material de control s'ha d'estimar, per a cada procediment de mesura, els estadístics propis del laboratori (mitjana, desviació estàndard interdiària i coeficient de variació metrològic interdiari).

Aquests estadístics s'han d'estimar seleccionant, per a cada material de control, un mínim de 30 resultats de control obtinguts en un mínim de 30 dies de treball en les condicions de control habituals. Si per a un mateix material de control cada dia s'obté més d'un resultat, se n'ha de seleccionar aleatòriament un de sol. Amb aquests resultats de control s'ha de calcular la mitjana, la desviació estàndard i el coeficient de variació.

L'error sistemàtic relatiu ha de ser inferior o igual a l'error sistemàtic relatiu màxim permisible adoptat pel laboratori i la imprecisió interdiària ha de ser inferior o igual a la imprecisió interdiària màxima permisible adoptada pel laboratori. Si no fos així caldria detectar-ne les causes, corregir-les i repetir el procés.

Quan s'ha de canviar de lot de material de control, l'estimació dels estadístics es convenient fer-la simultaniejant les mesures en el nou lot amb les del lot vigent (que s'està utilitzant per prendre decisions d'acceptació o rebuig de les sèries de mesures) i estimant la mitjana, la desviació estàndard interdiària i el coeficient de variació metrològic interdiari com s'ha indicant més al punt 1 d'aquest apartat. En el cas que no es puguin fer mesures simultànies en els diferents lots es poden utilitzar una estimació de la mitjana i la desviació estàndard corresponent al coeficient de variació metrològic interdiari del lot anterior, sempre i quan això sigui raonable perquè els valors dels dos lots són molt propers. En ambdós casos, quan han passat 100 dies s'han de tornar a estimar la mitjana i la desviació estàndard interdiària pròpies del laboratori, que substituiran a les estimades amb les dades dels primers 30 dies (10).

3. Per tal de seleccionar unes regles de control per a cada procediment de mesura d'acord amb l'estratègia sis sigma, amb les estimacions de la imprecisió interdiària (coeficient de variació metrològic interdiari; CV_M) i de l'error sistemàtic relatiu ($e_{s, rel.}$), *corresponents al material de control que tingui valors pròxims als fisiològics o d'especial interès mèdic* de la magnitud en qüestió, i el valor de l'error de mesura relatiu màxim permisible ($e_{rel. \text{ màx. perm.}}$) adoptat pel laboratori, es calcula l'estadístic sigma (σ):

$$\sigma = (e_{rel. \text{ màx. perm.}} - e_{s, rel.}) / CV_M$$

Un cop obtingut l'estadístic sigma per a cadascun dels procediments de mesura es selecciona la regla de control com segueix (6):

- Si $\sigma \geq 6$, la regla de control a aplicar per a dos materials de control és la $1_{3,5s}$: si un dels dos resultats de control, com a mínim, està fora de l'interval de control $\bar{x} \pm 3,5s$ es rebutja el calibratge o la sèrie de mesures.

NOTA: L'ús d'aquesta regla amb dos material de control comporta una probabilitat del 0,08 % de rebutjar innecessàriament els resultats.

- Quan $5 \leq \sigma < 6$, la regla de control a aplicar per a dos materials de control és la $1_{3,0s}$: si un dels dos resultats de control, com a mínim, està fora de l'interval de control $\bar{x} \pm 3,0s$ es rebutja el calibratge o la sèrie de mesures.

NOTA: L'ús d'aquesta regla amb dos material de control comporta una probabilitat del 0,52 % de rebutjar innecessàriament els resultats.

- Quan $4 \leq \sigma < 5$, la regla de control a aplicar per a dos materials de control és la $1_{2,5s}$: si un dels dos resultats de control, com a mínim, està fora de l'interval de control $\bar{x} \pm 2,5s$ es rebutja el calibratge o la sèrie de mesures.

NOTA: L'ús d'aquesta regla amb dos material de control comporta una probabilitat del 2,48 % de rebutjar innecessàriament els resultats.

Quan $\sigma < 4$, la regla de control a aplicar per a dos materials de control és la $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$: si un dels dos resultats de control, com a mínim, està fora de l'interval de control $\bar{x} \pm 3,0s$, o els dos resultats de control, o dos resultats en sèries de mesura consecutives, excedeixen el mateix límit, $\bar{x} + 2,0s$ o $\bar{x} - 2,0s$, o un dels dos resultats de control excedeix el límit $\bar{x} + 2,0s$ i l'altre excedeix el límit $\bar{x} - 2,0s$, es rebutja el calibratge o la sèrie de mesures.

NOTA: L'ús de la regla $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ amb dos material de control comporta una probabilitat del 1,0 % de rebutjar innecessàriament els resultats.

Alternativament es pot utilitzar la regla 1_{2s} : si un dels dos resultats de control, com a mínim, està fora de l'interval de control $\bar{x} \pm 2s$ es rebutja el calibratge o la sèrie de mesures.

NOTA: L'ús d'aquesta regla amb dos material de control comporta una probabilitat del 9,1 % de rebutjar innecessàriament els resultats.

En tots aquests casos, \bar{x} és la mitjana i s la desviació estàndard corresponents al lot de material de control en ús, estimades com s'ha indicant més amunt.

4. Un cop fetes les mesures, si els resultats de control incompleixen la regla de control corresponent al procediment de mesura que es tracti, abans de res, cal intentar esbrinar-ne la causa. Tenint en compte la importància mèdica, cal que la persona responsable decideixi si s'han de repetir només les mesures en les mostres de control o també en les mostres dels pacients; o bé quins són els resultats que malgrat això poden lliurar-se. S'han de registrar totes les dades i decisions.

5. Al final del cicle de control, per a cada procediment de mesura i cada material de control, s'han d'estimar les imprecisions interdiàries i els errors sistemàtics a partir dels resultats de control de cada sèrie de mesures; si en cada sèrie de mesures hi ha més d'un resultat de control d'un mateix material de control, se'n ha de seleccionar un d'ells aleatòriament.

- Si la imprecisió interdiària excedeix la imprecisió interdiària màxima permisible adoptada pel laboratori, s'ha d'intentar trobar-ne la causa i eliminar-la. Si la causa no es troba o no es pot eliminar cal esperar el proper cicle de control. S'han de registrar totes les dades i decisions.

Si en el proper cicle de control es torna a excedir la imprecisió interdiària màxima permisible en un mateix material de control, amb el procediment de mesura en qüestió no es poden fer mesures en mostres de pacients fins que no es compleixin els requisits per a la imprecisió adoptada pel laboratori. S'han de registrar totes les dades i decisions.

NOTA: Per al propòsit d'aquest document, no es té en compte que la variació de la imprecisió interdiària pot afectar la interpretació dels resultats dels pacients en relació als límits de referència.

- Si l'error sistemàtic excedeix el màxim permisible adoptat pel laboratori, s'ha d'intentar trobar la causa i eliminar-la. Si la causa no es troba o no es pot eliminar cal esperar al proper cicle de control. S'han de registrar totes les dades i decisions.

Si en el proper cicle de control es torna a excedir l'error sistemàtic màxim permisible en un mateix material de control, amb el procediment de mesura en qüestió no es poden fer mesures en mostres de pacients fins que no es compleixin els requisits per a l'error sistemàtic adoptats pel laboratori. S'han de registrar totes les dades i decisions.

NOTA: Per al propòsit d'aquest document, no es té en compte que la variació de l'error sistemàtic pot afectar la interpretació dels resultats dels pacients en relació als límits de referència.

3.3.2 Procediments de mesura d'ús poc freqüent o materials de control poc estables

Els punts que segueixen són aplicables als procediments de mesura d'ús poc freqüent procediment de mesura, amb els que es fan menys de cinc sèries de mesura al mes, o quan els materials de control tenen una estabilitat inferior a un any (exemple: sang)

1. Per als procediments de mesura d'ús poc freqüent, en cada sèrie de mesures s'han d'incloure dues mostres de control, els valors assignats de les quals siguin ben diferents: un corresponent a un valor fisiològic i l'altre a un valor clarament patològic.
2. En aquests casos no cal estimar els estadístics de control (mitjana, desviació estàndard interdiària i coeficient de variació metrològic interdiari) propis del laboratori. S'utilitza la mitjana assignada pel fabricant del material de control i la desviació estàndard derivada de la imprecisió interdiària (coeficient de variació metrològic interdiari), corresponent a una concentració propera a la del material de control en qüestió, declarada en la documentació de la validació del procediment de mesura que es tracti.

Pel que fa a les regles de control, s'apliquen els criteris exposats al punt 1 de l'apartat 3.3.1 d'aquest document, utilitzant com a coeficient de variació metrològic interdiari (imprecisió interdiària) el declarat en la documentació de validació del procediment de mesura que es tracti.

3. Un cop fetes les mesures, si els resultats de control incompleixen la regla de control corresponent al procediment de mesura que es tracti, abans de res, cal intentar esbrinar-ne la causa. Tenint en compte la importància mèdica, cal que la persona responsable decideixi si s'han de repetir només les mesures en les mostres de control o també en les mostres dels pacients; o bé quins són els resultats que malgrat això poden lliurar-se. S'han de registrar totes les dades i decisions.
4. Per a aquests procediments de mesura, al final de cada cicle de control no cal estimar la imprecisió interdiària ni l'error sistemàtic i comparar-los amb els requisits adoptats pel laboratori.

No obstant això, un cop l'any, per a cada procediment de mesura i cada lot de material de control, s'han d'estimar les imprecisions interdiàries i els errors sistemàtics relatius a partir dels resultats de control de cada sèrie de mesures. Quan les concentracions dels materials de control dels diversos lots ho permetin, tant les estimacions dels coeficients de variació metrològics interdiaris de cada lot com les dels errors sistemàtics relatius, s'han de combinar de forma ponderada per tal de tenir una estimació "mitjana" de cada estadístic.

- Si la imprecisió interdiària combinada excedeix la imprecisió interdiària màxima permisible adoptada pel laboratori, s'ha d'intentar trobar la causa i eliminar-la. Si la causa no es troba o no es pot eliminar cal preveure un canvi de procediment de mesura. S'han de registrar totes les dades i decisions.

- Si l'error sistemàtic combinat excedeix el màxim permisible adoptat pel laboratori, s'ha d'intentar trobar la causa i eliminar-la. Si la causa no es troba o no es pot eliminar cal preveure un canvi de procediment de mesura. S'han de registrar totes les dades i decisions.

3.3.3 Procediments 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 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 pel que fa a la imprecisió. En canvi, al no disposar d'un valor assignat, l'error sistemàtic no es pot estimar i s'ha de considerar igual a zero a l'hora d'estimar l'estadístic sigma (apartat 3.3.1).

3.4 Recomanació addicional

Per tal de fer un seguiment general de la qualitat metrològica dels procediments 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 i cada material de control, com a mínim, la imprecisió interdiària i l'error sistemàtic relatiu.

Bibliografia

1. International Organization for Standardization. Medical laboratories — particular requirements for quality and competence. ISO 15189. Geneva: ISO; 2003.
2. 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.
3. Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern). Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. <<http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Richtidx/Labor2002/RiliLabor.pdf>> [Consulta: 2006-10-11].
4. National Committee for Clinical and Laboratory Standards. Statistical quality control for quantitative measurements: Principles and definitions; Approved Guideline. NCCLS C24-A2. Wayne: NCCLS; 1999.
5. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. ISO 17511. Geneva: ISO; 2003.
6. Westgard JO. Six Sigma Chemistry: Some real world numbers. <<http://www.westgard.com/qcapp23.htm>> [Consulta: 2006-10-11].
7. Bull BS, Elashoff RM, Heilbron DC, Couperus J. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. Am J Clin Pathol 1974; 61: 473-481.
8. Cembrowski CS, Chandler EP, Westgard JO. Assessment of "average of normals" quality control procedures and guidelines for implementation. Am J Clin Pathol 1984; 81: 492-499.
9. Cembrowski CS, Lunetzky ES, Patrick CC, Wilson MK. An optimized quality control procedure for hematology analyzers with the use of retained patient specimens. Am J Clin Pathol 1988; 89: 203-210.
10. Marquis P. Contrôle de qualité. Ann Biol Clin 2001;59:214-8.
11. National Cholesterol Education Program. Recommendations on lipoprotein measurement. NIH Publication No. 95-3044. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; 1995. <<http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/chol/lipoprot.pdf>> [Consulta: 2006-10-11].

Annex A: Classificació jeràrquica dels materials de control.

Des del punt de vista de la seva idoneïtat per al control intern de la qualitat, els materials de control es poden classificar com es presenta a continuació. A més, cada tipus de material de control va acompanyat d'un comentari sobre la seva idoneïtat.

1. Materials de control comercials amb valor assignat traçable a una unitat SI o a un material de referència de la major qualitat metrològica possible, amb o sense interval de control establert pel fabricant, i amb un programa de control de la qualitat interlaboratorial associat. És l'opció ideal per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús freqüent.
2. Materials de control comercials amb valor assignat traçable a una unitat SI o a un material de referència de la major qualitat metrològica possible, sense interval de control establert pel fabricant i sense un programa de control de la qualitat interlaboratorial associat. És la segona opció per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús freqüent.
3. Materials de control comercials amb valor assignat traçable a una unitat SI o a un material de referència de la major qualitat metrològica possible, amb interval de control establert pel fabricant i sense un programa de control de la qualitat interlaboratorial associat. És la tercera opció per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús freqüent, però la primera per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús poc freqüent.
4. Materials de control comercials sense valor assignat, sense interval de control establert pel fabricant i amb un programa de control de la qualitat interlaboratorial associat. És la quarta opció per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús freqüent. Permet controlar l'error sistemàtic periòdicament utilitzant el valor consensual per procediment del programa com a valor convencionalment vertader.
5. Materials de control comercials sense valor assignat, amb interval de control establert pel fabricant i amb un programa de control de la qualitat interlaboratorial associat. És la cinquena opció per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús freqüent i la segona per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús poc freqüent. Permet controlar l'error sistemàtic periòdicament utilitzant el valor consensual per procediment del programa com a valor convencionalment vertader.
6. Materials de control comercials sense valor assignat, amb interval de control establert pel fabricant i sense un programa de control de la qualitat interlaboratorial associat. És la sisena opció per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús freqüent i la tercera per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús poc freqüent. No permet controlar l'error sistemàtic periòdicament.
7. Materials de control comercials sense valor assignat, sense interval de control establert pel fabricant i sense un programa de control de la qualitat interlaboratorial associat. És la setena opció per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús freqüent i la quarta per al control intern de la qualitat dels procediments de mesura d'ús poc freqüent. No permet controlar l'error sistemàtic periòdicament.
8. Materials de control preparats pel propi laboratori. És la última opció. No permet controlar l'error sistemàtic periòdicament.

Annex B

De les diverses característiques metrològiques, les més importants per a la majoria dels procediments de mesura emprats al laboratori clínic són la imprecisió interdiària, l'error sistemàtic i l'error de mesura. El fet de disposar de requisits per a aquestes característiques facilita la consecució d'una qualitat metrològica raonable i permet l'establiment d'objectius de millora. A més, els requisits metrològics són necessaris per validar els procediments de mesura.

En aquest document, en general, s'han adoptat els requisits metrològics del Bundesärztekammer alemany (3), excepte per a algunes magnituds lipídiques per a les que s'han adoptat els requisits de National Institutes of Health dels EUA (11).

Per a algunes magnituds biològiques que el Bundesärztekammer no ha publicat requisits, s'han adoptat uns requisits metrològics basats en l'estat actual de la qualitat metrològica.

Quan no es dona cap de les situacions anteriors, els requisits s'han establert per analogia amb els procediments de mesura o el tipus de molècula, i triant el valor més alt dels anàlegs.

Taula 1. Requisits metrològics per als procediments de mesura de diverses magnituds biològiques. [CV_M màx. perm. = imprecisió interdiària màxima permisible; $e_{s \text{ rel. màx. perm.}}$ = error sistemàtic relatiu màxim permisible; $e_{\text{rel. màx. perm.}}$ = error de mesura relatiu màxim permisible]. En la descripció de les magnituds biològiques, amb independència que les mesures es facin en sèrum o en plasma amb diversos tipus d'anticoagulant, s'utilitza el sistema plasma, ja que és aquest sistema el que té importància des del punt de vista fisiopatològic.

Magnitud biològica	CV_M màx. perm.	$e_{s \text{ rel. màx. perm.}}$	$e_{\text{rel. màx. perm.}}$
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	6,0	11,0	23,0
LCR—Albúmina; c.massa	8,0	11,0	27,0
Prt(Pla)—Albúmina; fr.massa	4,0	6,0	14,0
Pla—Albúmina; c.massa	6,0	11,0	23,0
Uri—Albúmina; c.massa	8,0	12,0	28,0
Pla—Aldosterona; c.subst.	14,0	16,0	44,0
Pla— α -Amilasa; c.cat.	5,3	11,0	21,6
Pla— α -Amilasa pancreàtica; c.cat.	5,3	11,0	21,6
Pla—Androstendiona; c.subst.	15,0	13,0	43,0
Pla—Antidepressius tricíclics; c.massa .	9,0	12,0	30,0
Pla—Antigen carcinoembriogènica; c.massa .	10,0	14,0	34,0
Pla—Antigen específic de la pròstata; c.massa	9,0	13,0	31,0
Pla—Antigen CA-15-3; c.subst.arb.	10,0	14,0	34,0
Pla—Antigen CA 19-9; c.subst.arb.	10,0	14,0	34,0
Pla—Antigen CA 125; c.subst.arb.	10,0	14,0	34,0
Pla—Apolipoproteïna A-I; c.massa	9,0	10,0	28,0
Pla—Apolipoproteïna B; c.massa	9,0	10,0	28,0
Pla—Aspartat-aminotransferasa; c.cat.	6,0	11,0	23,0
Pla—Bilirubina; c.subst.	7,0	12,0	26,0
Pla—Bilirubina(esterificada); c.subst.	15	5,0	35,0
Pla—C-Telopèptids isomeritzats del col·làgen de tipus I; c.massa	10,0	11,0	31,0
Pla—Calci(II); c.subst.	3,0	5,0	11,0
Uri—Calci(II); c.subst.	5,0	7,0	17,0
Pla—Calcidiol; c.subst.	14,0	16,0	44,0
Pla—Calcitonina; c.massa	14,0	16,0	44,0
Pla—Calcitriol; c.subst.	14,0	16,0	44,0
Pla—Carbamazepina; c.massa	7,0	10,0	22,0
San—Ciclosporina; c.massa	11,0	13,0	35,0
Pla—Clorur; c.subst.	2,5	4,0	9,0
Uri—Clorur; c.subst	4,0	6,0	14,0
Pla—Coagulació induïda pel factor tissular; temps rel.(“TP”)	7,0	9,0	23,0
Pla—Coagulació induïda per una superfície; temps rel.(“ATTP”)	6,0	9,0	21,0

Pla—Cobalamines; c.subst.	12,0	8,0	32,0
Pla—Colesterol; c.subst.	3,0	3,0	9,0
Pla—Colesterol d'HDL; c.subst.	4,0	5,0	13,0
Pla—Colinesterasa; c.cat.	4,0	6,0	14,0
Pla—Coriogonadotropina(cadena β); c.subst.arb.	12,0	14,0	38,0
Pla—Corticotropina; c.subst.	9,0	10,0	28,0
Pla—Cortisol; c.subst.	11,0	14,0	36,0
Pla—Creatina-cinasa; c.cat.	5,0	10,0	20,0
Pla—Creatina-cinasa 2; c.cat.	5,0	10,0	20,0
Pla—Creatinini; c.subst.	6,0	10,0	22,0
Uri—Creatinini; c.subst.	7,0	10,0	24,0
Pla—Digoxina; c.massa	9,0	12,0	30,0
Pla—Diòxid de carboni; tensió	3,5	5,5	12,5
San—Eritròcits; c.nom.	2,5	3,0	8,0
San—Eritròcits; fr.vol.	3,0	3,0	9,0
Pla—Estradiol-17 β ; c.subst.	13,0	18,0	44,0
Pla—Factor de creixement insulinoide; c.subst.	14,0	16,0	44,0
Pla—Factors reumatoides; c.subst.arb.	9,0	10,0	28,0
Pla—Fenitoïna; c.massa	7,0	9,0	23,0
Pla—Fenobarbital; c.massa	7,0	7,0	21,0
Pla—Ferritina; c.massa	9,0	10,0	28,0
Pla—Ferro; c.subst.	4,0	6,0	14,0
Pla— α -Fetoproteïna; c.massa	10,0	14,0	34,0
Pla—Fol·litropina; c.subst.arb.	9,0	8,0	26,0
Pla—Folats; c.subst.	14,0	9,0	37,0
Pla—Fosfat; c.subst.	5,0	8,0	18,0
Uri—Fosfat; c.subst	6,0	10,0	22,0
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat	7,0	11,0	25,0
Pla—Gastrina; c.subst.	14,0	16,0	44,0
Pla—Gentamicina; c.massa	9,0	12,0	30,0
Pla—Globulina enllaçant d'hormones sexuals; c.subst.	12,0	21,0	45,0
Prt(Pla)— α_1 -Globulines; fr.massa	9,0	14,0	32,0
Prt(Pla)— α_2 -Globulines; fr.massa	9,0	14,0	32,0
Prt(Pla)— β -Globulines; fr.massa	9,0	14,0	32,0
Prt(Pla)— γ -Globulines; fr.massa	9,0	14,0	32,0
LCR—Glucosa; c.subst.	5,0	8,0	18,0
Pla—Glucosa; c.subst.	5,0	6,0	16,0
Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.	6,0	10,0	22,0
Pla—Gonadotropina(cadena α); c.subst.arb.	14,0	16,0	44,0
Pla—Haptoglobina; c.massa	9,0	10,0	28,0
San—Hemoglobina; c.massa	2,0	2,0	6,0
Hb(San)—Hemoglobina A _{1c} ; fr.subst.	6,0	8,0	20,0
Hb(San)—Hemoglobina A ₁ ; fr.subst.	7,0	7,0	21,0
Uri—4-Hidroxi-3-metoximandelat; c.subst.	16,0	—	—

Uri—5-Hidroxindolilacetat; c.subst.	15,0	—	—
Pla—17- α -Hidroxiprogesterona; c.subst.	12,0	21,0	45,0
Pla—Homocisteïna; c.subst.	12,0	21,0	45,0
Pla—Insulina; c.subst.	14,0	17,0	45,0
LCR—Immunoglobulina A; c.massa	10,0	12,0	32,0
Pla—Immunoglobulina A; c.massa	7,0	10,0	24,0
LCR—Immunoglobulina G; c.massa	7,0	10,0	24,0
Pla—Immunoglobulina G; c.massa	6,0	8,0	20,0
LCR—Immunoglobulina M; c.massa	9,0	13,0	31,0
Pla—Immunoglobulina M; c.massa	8,0	12,0	28,0
Pla—Ió calci; c.subst	5,0	5,0	15,0
Pla—Ió liti; c.subst.	4,0	6,0	14,0
Pla—Ió potassi; c.subst.	2,5	4,0	9,0
Uri—Ió potassi; c.subst.	5,0	7,0	17,0
Pla—Ió sodi; c.subst.	1,8	2,5	6,1
Uri—Ió sodi; c.subst.	4,0	5,0	13,0
Pla—Lactat; c.subst.	6,0	9,0	21,0
Pla—L-Lactat-deshidrogenasa ; c.cat.	5,0	8,0	18,0
San—Leucòcits; c.nom.	4,0	5,0	13,0
Pla—Lipoproteïna(a); c.massa	9,0	10,0	28,0
Pla—Lutropina; c.subst.arb.	9,0	10,0	28,0
Pla—Magnesi(II); c.subst.	5,0	6,0	16,0
Uri—Magnesi(II); c.subst.	8,0	10,0	26,0
Pla—Metotrexat; c.subst.	9,0	12,0	30,0
Uri—3-Metoxiadrenalini+3-metoxinoradrenalini; c.subst.	27,0	—	—
Pla—Micofenolat; c.massa	12,0	6,0	30,0
Pla— β_2 -Microglobulina; c.massa	9,0	10,0	28,0
Pla—Osteocalcina; c.massa	10,0	11,0	31,0
Uri—Oxalat; c.subst.	8,0	12,0	28,0
Pla—Oxigen; tensió	4,0	4,0	12,0
Pla—Paracetamol; c.massa	9,0	12,0	30,0
Pla—Paratirina; c.subst.	12,0	21,0	45,0
Pla—Pèptid C; c.subst.	14,0	9,0	37,0
Pla—Peptidil-dipeptidasa A; c.cat.	7,0	11,0	25,0
San—Plaquetes; c.nom.	9,0	9,0	27,0
Pac—Plasma; pH	0,3	0,3	0,9
Pla—Progesterona; c.subst.	12,0	21,0	45,0
Pla—Prolactina; c.subst.	10,0	6,0	26,0
LCR—Proteïna; c.massa	8,0	11,0	27,0
Pla—Proteïna; c.subst.	3,0	5,0	11,0
Uri—Proteïna; c.massa	8,0	8,0	24,0
Pla—Proteïna C reactiva; c.massa	8,0	11,0	27,0
Pla—Proteïna relacionada amb la paratirina; c.subst.	14,0	16,0	44,0
Pla—Renina; c.subst.arb.	14,0	16,0	44,0

San—Sirolimus; c.massa	12,0	6,0	30,0
Pla—Somatotropina ; c.massa	10,0	5,0	25,0
Pla—Sulfat de deshidroepiandrosterona; c.subst.	13,0	12,0	38,0
San—Tacrolimus; c.massa	12,0	6,0	30,0
Pla—Teofil·lina; c.massa	8,0	10,0	26,0
Pla—Testosterona; c.subst.	13,0	16,0	42,0
Pla—Tiroglobulina; c.subst.arb.	12,0	21,0	45,0
Pla—Tirotropina; c.subst.arb.	9,0	10,0	28,0
Pla—Tiroxina(lliure); c.subst.	8,0	10,0	26,0
Pla—Tobramicina; c.massa	9,0	12,0	30,0
Pla—Transferrina; c.massa	9,0	10,0	28,0
Pla—Triacilglicerol·lipasa; c.cat.	10,0	3,0	23,0
Pla—Triglicèrid; c.subst.	5,0	5,0	15,0
Pla—Triiodotironina; c.subst.	10,0	11,0	31,0
Pla—Troponina I; c.massa	12,0	7,0	31,0
Pla—Urat; c.subst.	4,0	6,0	14,0
Uri—Urat; c.subst.	7,0	12,0	26,0
Pla—Urea; c.subst.	7,0	8,0	22,0
Uri—Urea; c.subst.	7,0	12,0	26,0
Pla—Valproat; c.massa	8,0	8,0	24,0
Pla—Vancomicina; c.massa	9,0	12,0	30,0
Pla—Vasopressina; c.massa	14,0	16,0	44,0
Uri—Xilosa; c.subst.	6,0	10,0	22,0

Col·laboradors

Juan José Alcaide Parreño (representant a Dade Behring)
Montserrat Basart Arraut
Joan Batista Castellví
Maria Àngels Bosch Ferrer
Aurora Blanco Font
Josep Maria Castellví Boada
María José Castiñeiras Lacambra
Anna Maria Corbella Castells
Albert Estrada Zambrano
Maria Dolors Fernández Delclós
Roser Ferrer Costa
Xavier Filella Pla
Ferran Gómez Grau
Jordi Huguet Ballester
Lluïsa Juan Pereira
Pepe Lombardia Pérez (representant a Izasa)
Rosa Maria López Martínez
Rosa Marill Escudé
Sílvia Martínez Illamola
Joan Nicolau Costa
David Ortega Molina (representant a Bio-Rad)
Josep Maria Queraltó Compañó
Itziar Quintana Esteban (representant a Olympus)
Raül Rigo Bonnín
Marta Roqueta Sureda
Àngels Vilanova Navarro
Joan Lluís Vives Corrons

Citació recomanada per a aquest document: 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.acclc.cat/invitroveritas/vol7/art88.pdf>>

¹Membres del Comitè durant la preparació d'aquest document: M.À. Bosch i Ferrer, D. Dot i Bach (presidenta), X. Fuentes i Arderiu, J. Miró i Balagué, N. Miserachs i Busqué, J. Nicolau i Costa, J.L. Vives i Corrons.

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

³Laboratori d'Anàlisis Clíniques, Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona

⁴Departament de Bioquímica i Biologia Molecular Universitat Autònoma de Barcelona

⁵Laboratori Clínics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

⁶Laboratori Clínic, Hospital de Viladecans, Viladecans