

Aseguramiento de la Calidad: Aspectos Analíticos

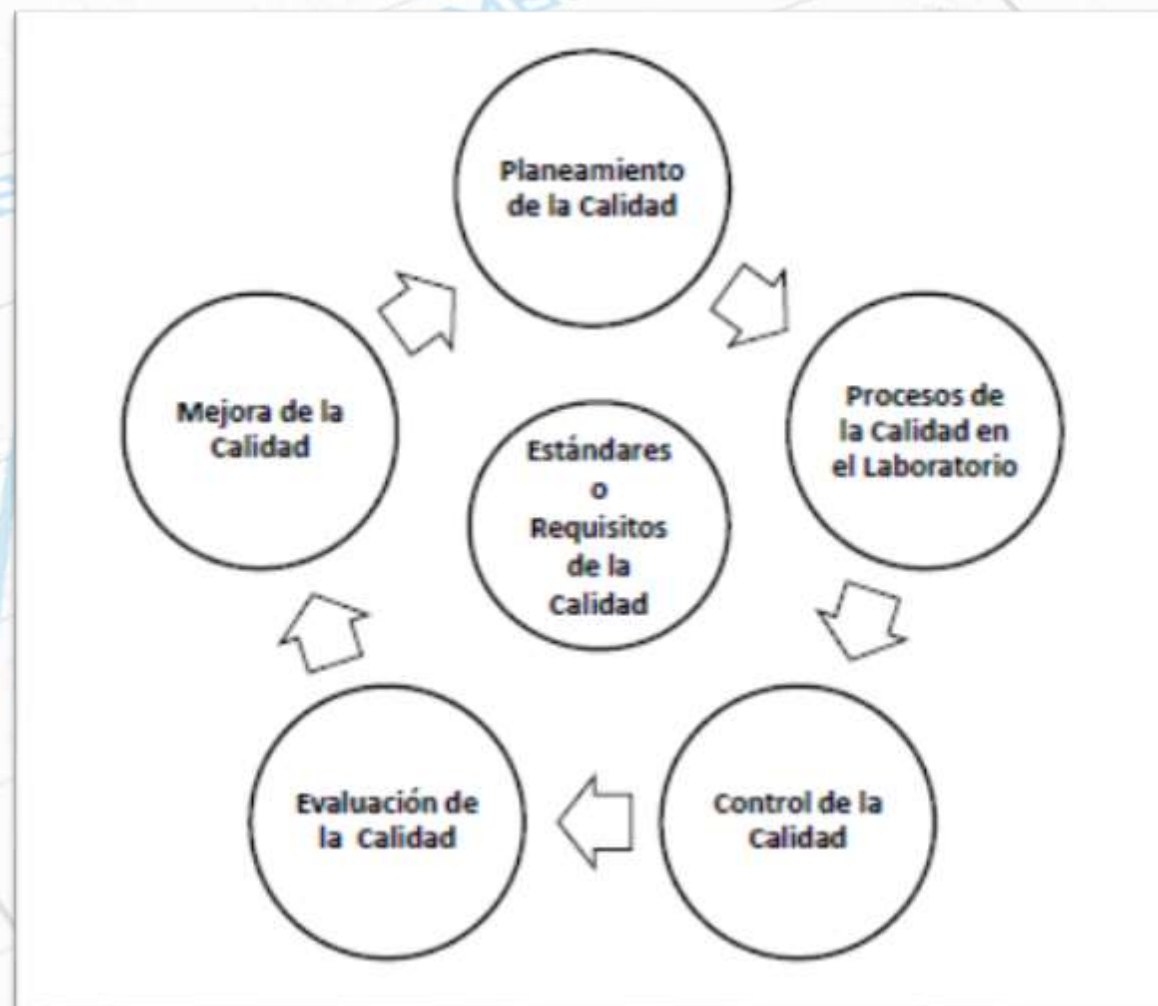
Bioq. Scharagrodsky Marcos



Objetivos

- Conceptos de Aseguramiento de la calidad analítica:
 - I. Especificaciones de calidad
 - II. Evaluación de métodos
 - Demostración
 - Verificación
 - Validación
 - III. Control de Calidad Interno: Estrategias para su planificación e implementación
 - IV. Control de Calidad Externo

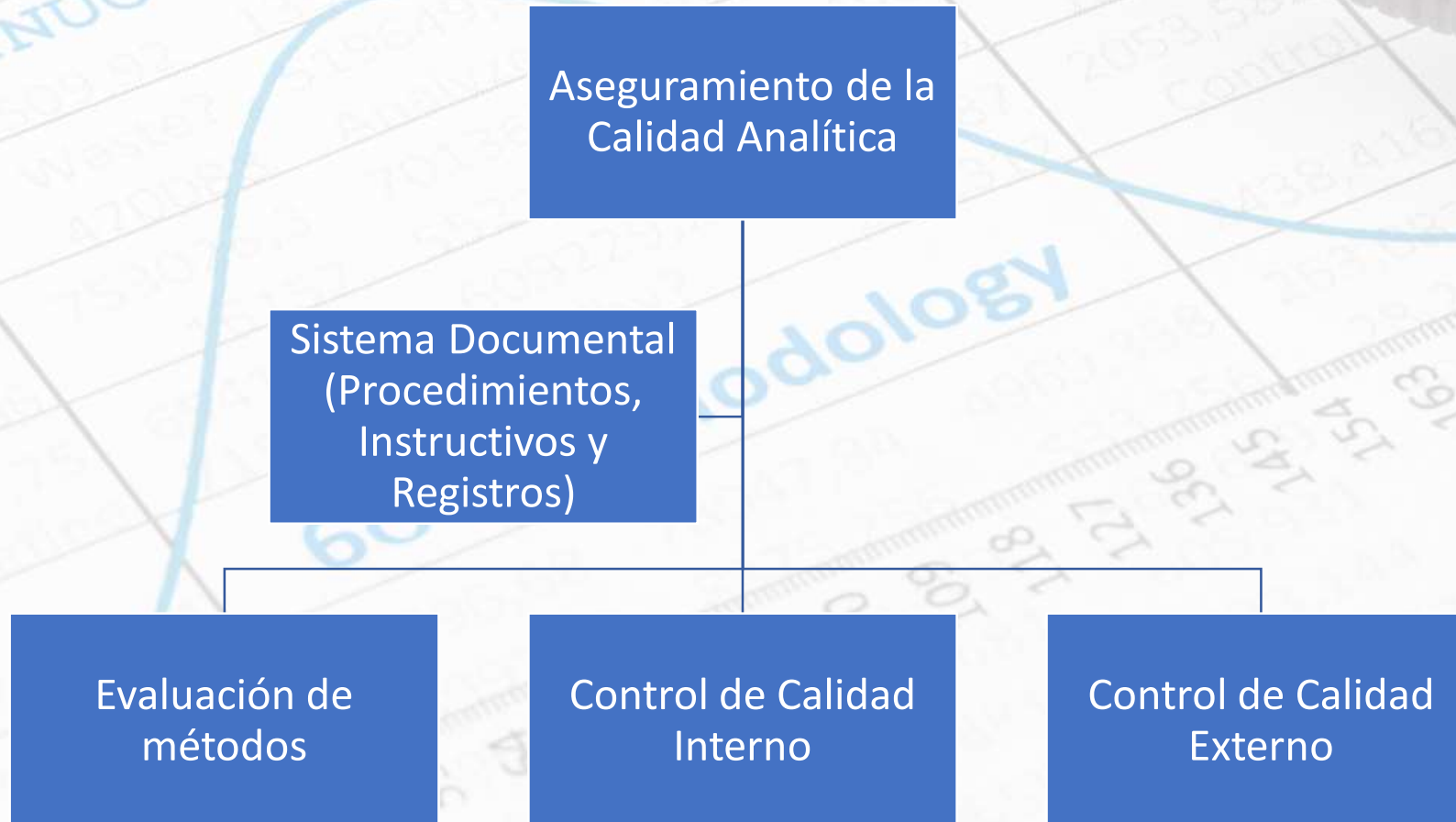
Sistema de Gestión de la Calidad



La calidad debe ser obtenida mediante procesos de trabajo que estén cuidadosamente **planeados, ejecutados** eficazmente, **controlados** óptimamente, **medidos** apropiadamente y **continuamente mejorados**, en otras palabras, mediante el manejo adecuado de la calidad.

Aseguramiento de la Calidad

Aseguramiento de la calidad – Parte de la gestión de la calidad orientada a proporcionar confianza en que se cumplen los requisitos de la calidad (ISO 9000).



Aseguramiento de la Calidad Analítica como proceso dinámico



Para gestionar realmente a la calidad, los laboratorios deben definir la calidad que es requerida e implementar los procesos sistemáticos para validar el desempeño del método, seleccionar los procedimientos de control estadístico interno de la calidad apropiados y monitorear el desempeño del proceso de manera objetiva y en forma cuantitativa.

Especificaciones de Calidad

Definen los requerimientos de calidad de una prueba de laboratorio para asegurar que los resultados son precisos y confiables para la toma de decisiones médicas.

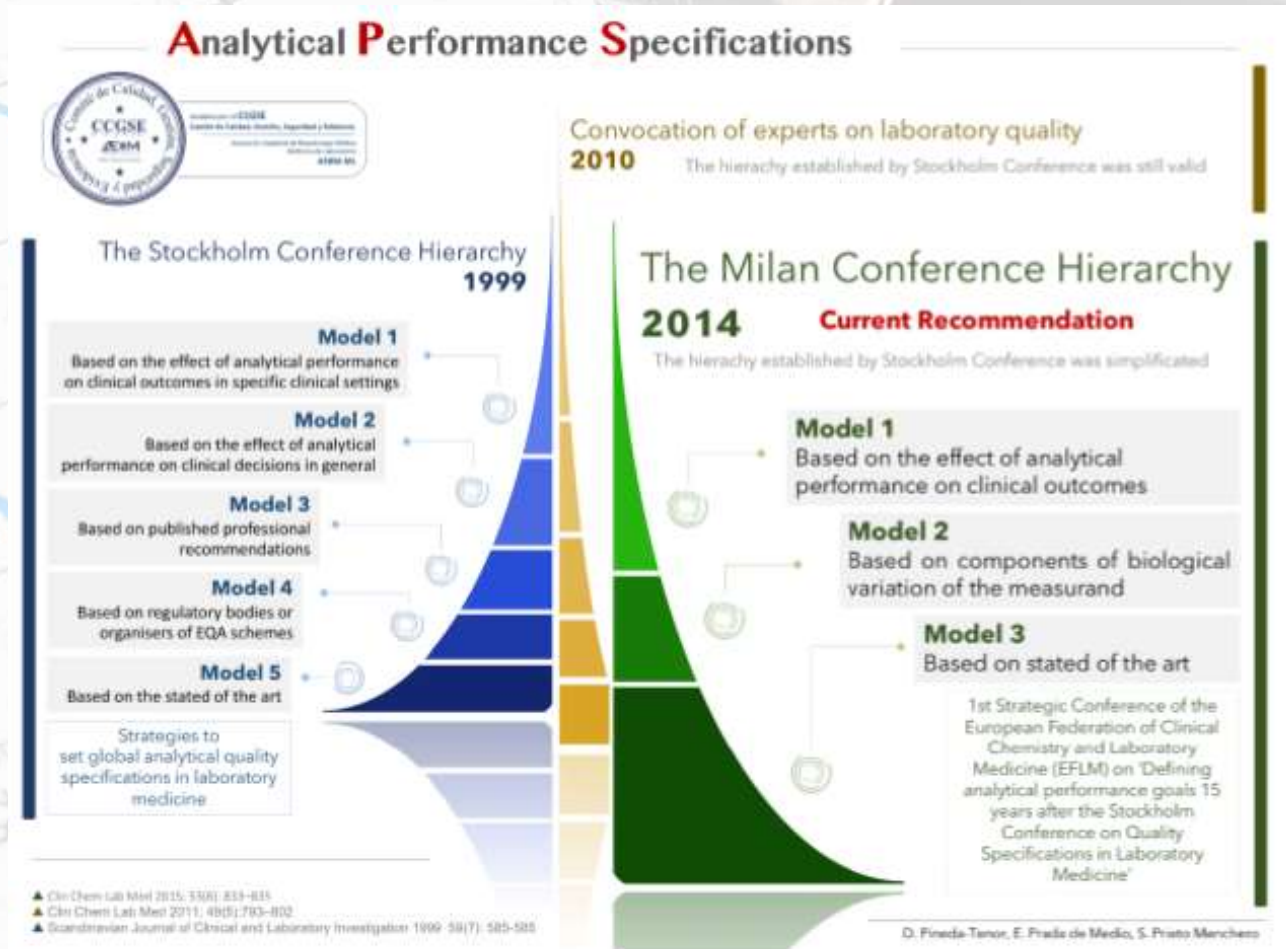
- ¿Cómo defino mis requerimientos de calidad?

Norma ISO 15189

“Las especificaciones de desempeño para cada método de análisis deben estar relacionadas con el uso previsto de ese análisis y su impacto sobre el cuidado del paciente”

- Múltiples fuentes de especificaciones de calidad

- Requerimientos regulatorios: CLIA 2024, RiliBÄK
- Variabilidad Biológica (**EFLM Biological Variation Database**)
- Requerimientos basados en el efecto de la performance analítica en resultados clínicos
- Basados en estado del arte



Especificaciones de Calidad

Ferruccio Ceriotti*, Pilar Fernandez-Calle, George G. Klee, Gunnar Nordin, Sverre Sandberg, Thomas Streichert, Joan-Lluís Vives-Corrons and Mauro Panteghini, on behalf of the EFLM Task and Finish Group on Allocation of laboratory tests to different models for performance specifications (TFG-DM)

Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference

Table 1: Proposal for assignment of some commonly requested laboratory measurands to the three models for analytical performance specifications (APS) as defined in the Milan Consensus.*

APS model 1: outcome-based	APS model 2: biological variation	APS model 3: state-of-the-art
P-Cholesterol+ester	P-Sodium ion	U-Sodium ion
P-Cholesterol+ester in LDL	P-Potassium ion	U-Potassium ion
P-Cholesterol+ester in HDL	P-Chloride	U-Chloride
P-Triglycerides	P-Bicarbonate	U-Calcium ion
P-Glucose	P-Calcium ion	U-Magnesium ion
B-Hemoglobin A _{1c}	P-Magnesium ion	U-Phosphate (inorganic)
P-Albumin	P-Phosphate (inorganic)	U-Creatinine
P-Troponin T and P-troponin I	P-Creatinine	U-Urate
P-Thyrotropin	P-Cystatin C	
B-Hemoglobin	P-Urate	
B-Platelets	P-Proteins	
B-Neutrophil leukocytes	B-Erythrocytes	
	B-Erythrocyte volume fraction	
	B-Erythrocyte volume	
	P-Prothrombin time	
	P-activated partial thromboplastin time	

*Some of the measurands can also have APS from other models depending on their clinical use. P and B denotes the system blood plasma or whole blood, respectively. Measurements might be performed in different types of sample matrices, such as serum, heparin plasma, citrate plasma, etc., as appropriate for the method.

Evaluación de métodos



Protocolos de Evaluación del CLSI

Validación Analítica	EP-5: Evaluación de la precisión de los procedimientos de medición cuantitativa
	EP-6: Evaluación de la linealidad de los procedimientos de medición cuantitativa
	EP-7: Pruebas de interferencia en química clínica
	EP-9: Comparación de procedimientos de medición y estimación de sesgo utilizando muestras de pacientes
	EP-12: Evaluación de desempeño de pruebas cualitativas
	EP-14: Evaluación de efectos matriz
	EP-17: Evaluación de la capacidad de detección para procedimientos de medición en laboratorios clínicos
	EP-28: Definición, establecimiento y verificación de intervalos de referencia en el laboratorio clínico
Verificación Analítica	EP-5: Evaluación de la precisión de los procedimientos de medición cuantitativa
	EP-6: Evaluación de la linealidad de los procedimientos de medición cuantitativa
	EP-9: Comparación de procedimientos de medición y estimación de sesgo utilizando muestras de pacientes
	EP-15: Verificación de la precisión y estimación del sesgo por parte del usuario
	EP-28: Definición, establecimiento y verificación de intervalos de referencia en el laboratorio clínico

Desempeño del método

Evaluación del método	¿Cumple especificación del fabricante?
Verificación linealidad, exactitud y precisión	✓ Sí
Evaluación de desempeño	¿Cumple especificación de calidad clínica?
Cálculo de Bias y CV $\rightarrow$ $\square ET = \text{bias\%} + 1,65 * CV\%$	$\rightarrow$ $\square$ Comparación con ET permitido

ISO 15189 sobre el control de calidad interno:

“El laboratorio debe disponer de un procedimiento de IQC para hacer el seguimiento de la validez de los resultados de los análisis de acuerdo con criterios especificados, que verifique que se logra la calidad prevista y asegure la validez para la toma de decisiones clínicas pertinentes.”

Planificación del CCI

Definir especificaciones de calidad. Determinar desempeño del método



Selección del material control



Establecimiento de características “en control”. Cartas de Levey-Jennings



Identificación de estrategias candidatas de CC. Reglas de Westgard



Predicción del rendimiento de esas estrategias



Especificación de los objetivos de rendimiento del control de calidad

Selección del material control

Características del material control:

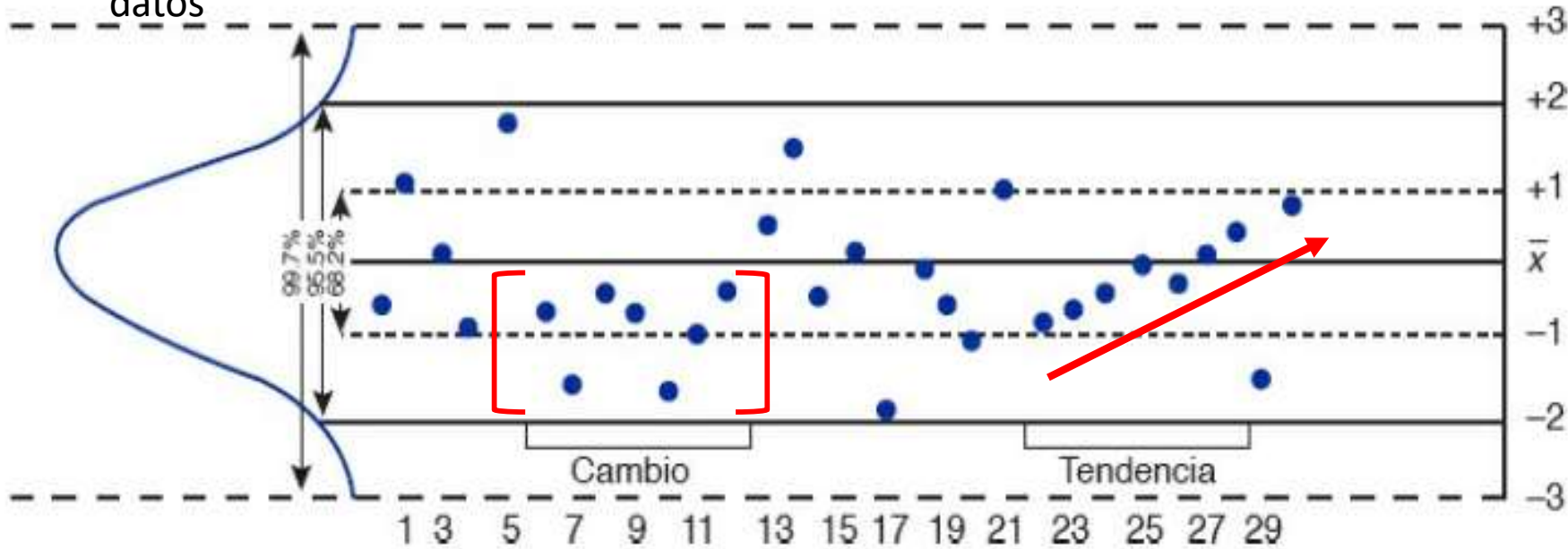
- Matriz
- Estabilidad y homogeneidad
- Variabilidad inter-vial
- Niveles de concentración
- Comerciales vs caseros

MC Comercial	MC Casero
Estabilidad conocida	Estabilidad a -20°
Matriz alterada	Matriz ideal
Múltiples analitos y niveles de concentración	Pocos analitos y de niveles de concentración
Valores asignados	Sin valores asignados
Costosos	Económicos



Establecimiento de características “en control”. Cartas de Levey-Jennings

Distribución
Gaussiana de los
datos



Identificación de estrategias candidatas de CC. Reglas de Westgard

Se define por los materiales de control que utiliza, cuántas muestras de control son analizadas, dónde se localizan dentro de una corrida, qué reglas de control se aplican, y la frecuencia con la que debe ser procesado el material control.



Depende de la relación entre la calidad requerida para la prueba y el desempeño de mi procedimiento de medición

Planning SQC strategies and adapting QC frequency for patient risk

James O. Westgard^{a,b,*}, Hassan Bayat^c, Sten A. Westgard^b

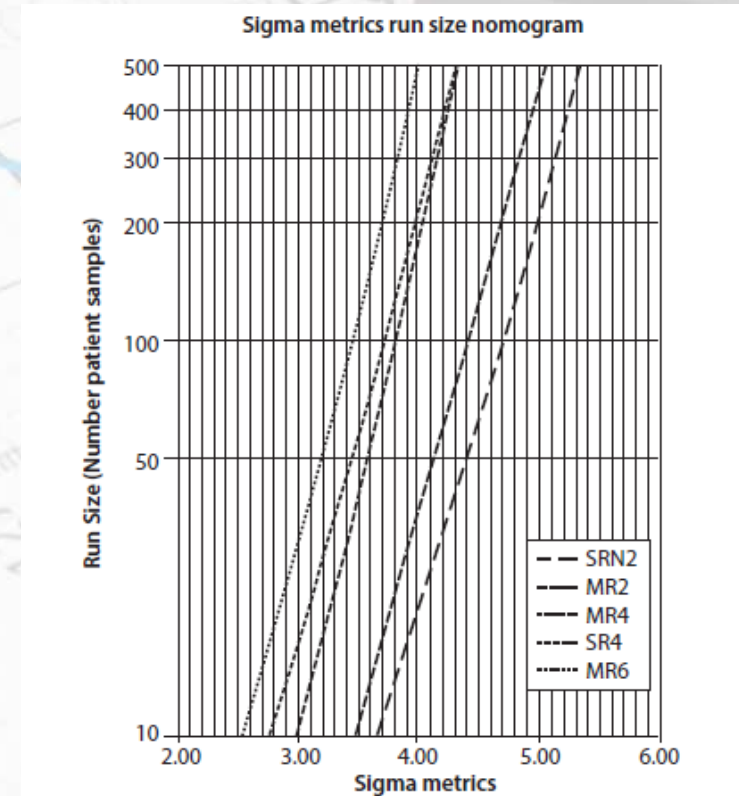
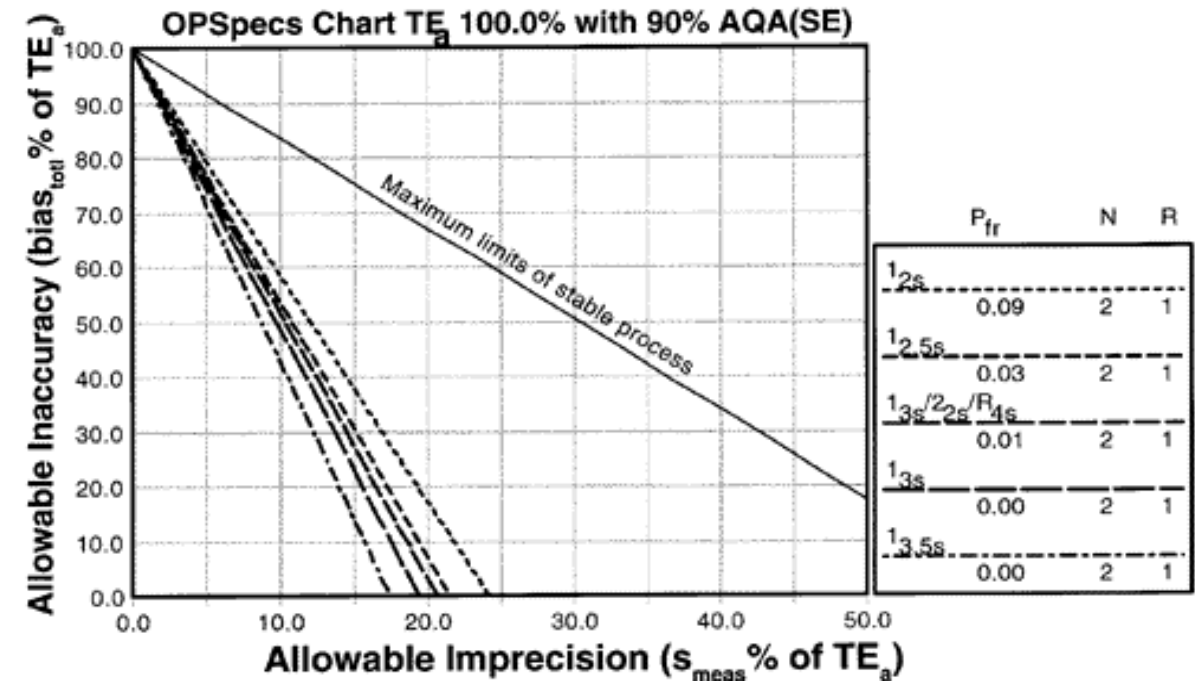
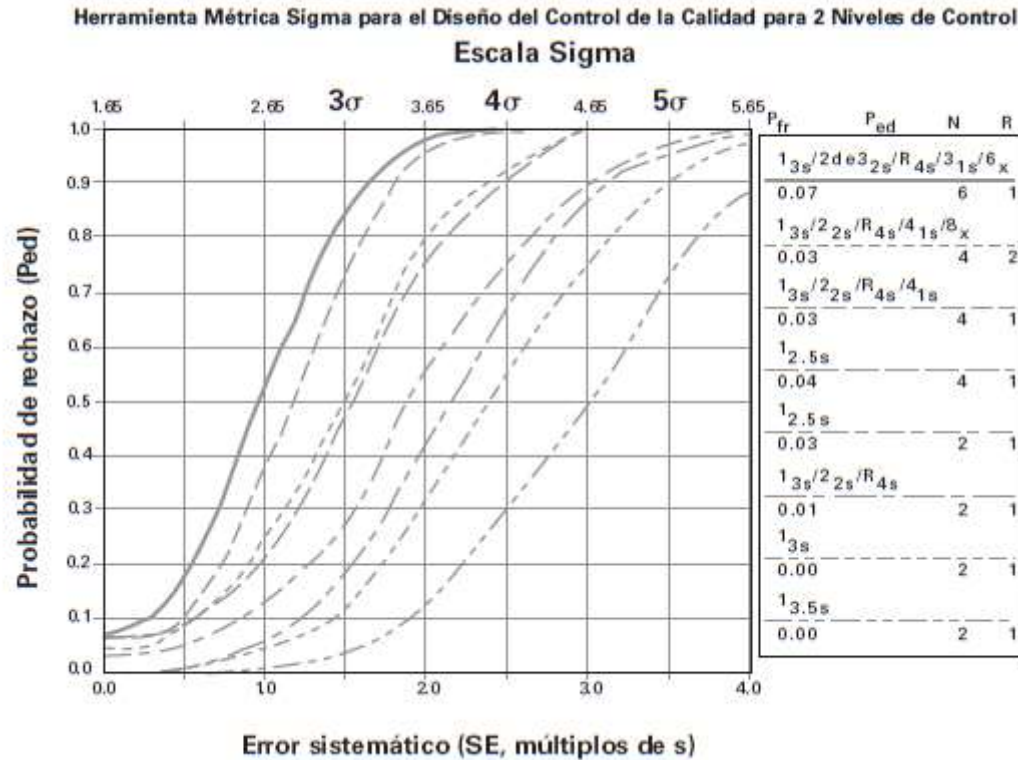


FIGURE 4. Six Sigma QC Frequency Nomogram. The Sigma metric of the method is the x-axis. The number of patient specimens that can be run in between controls is along the y-axis. The different lines in the graph represent the QC procedures

Predicción del rendimiento de esas estrategias

Especificación de los objetivos de rendimiento del control de calidad



$$\Delta SE_c = \left(\frac{ET_p - |Bias|}{CV} \right) - 1.65$$



$$Bias\% = -(\Delta SE_c + 1.65) \times CV + ET_p$$

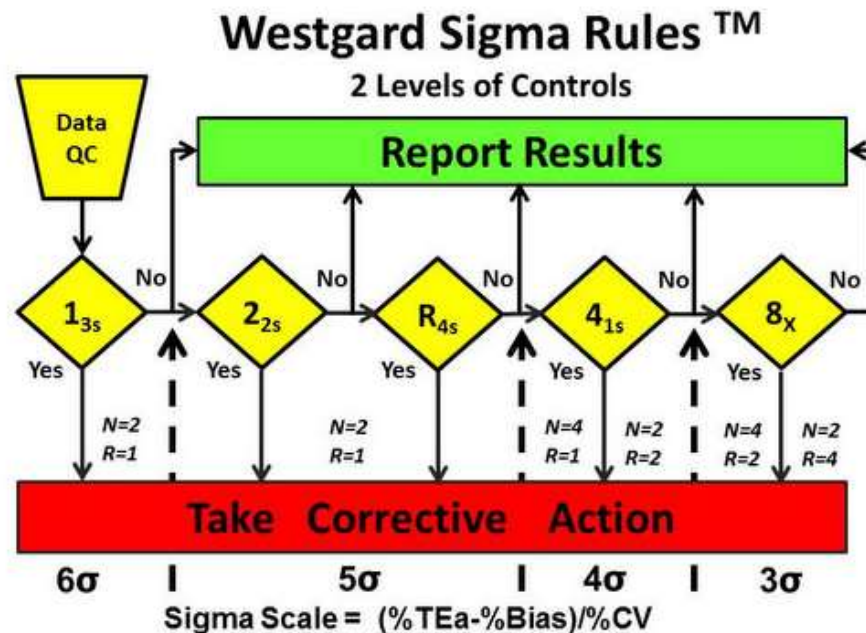
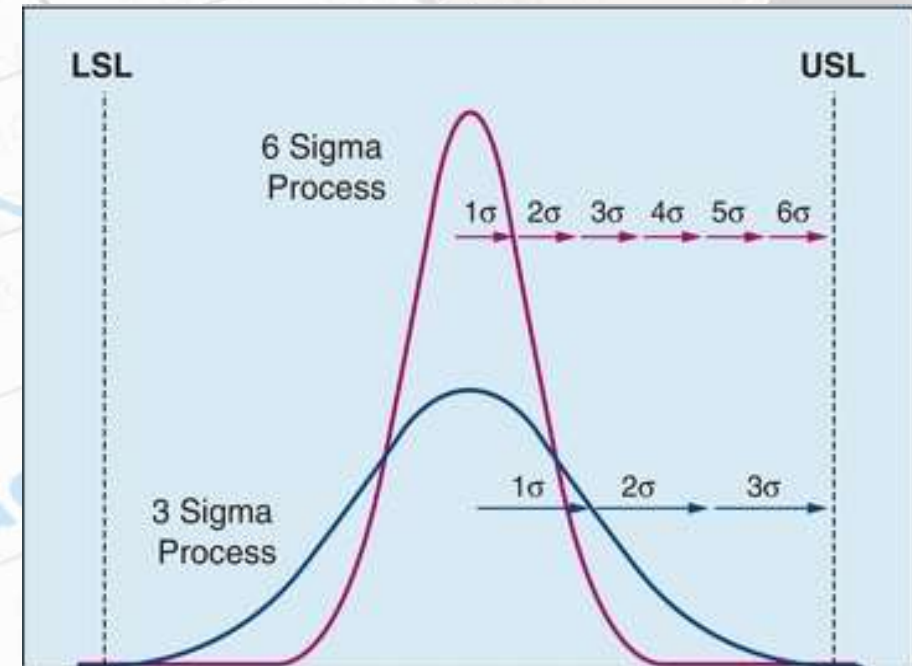
$$Bias_{norm} = 100 - (\Delta SE_c + 1.65) \times CV_{norm}$$

Métrica Sigma

El modelo Six Sigma es una herramienta de gestión orientada a la mejora de procesos, a partir de la detección de errores

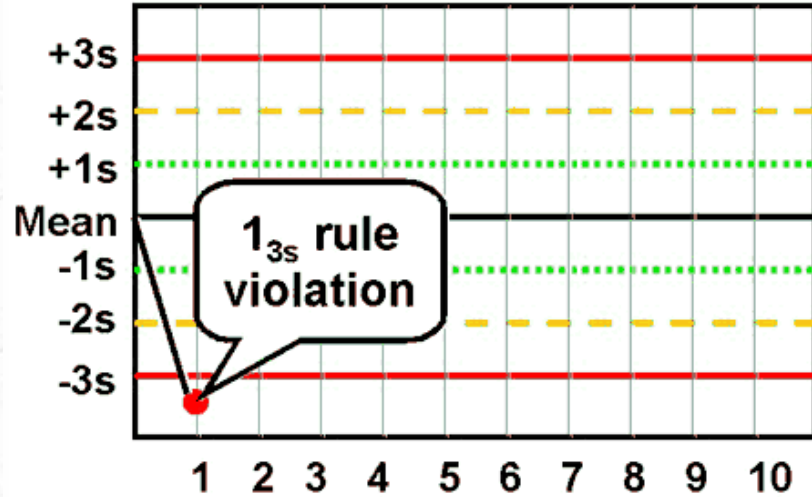
Cuantifica el desempeño del proceso (método) en términos de DPMO.

6 sigma: método ideal (world class)

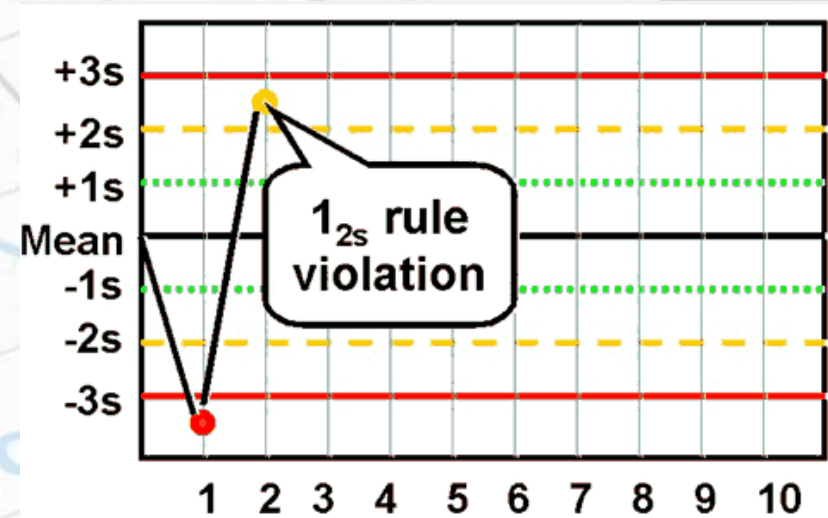


El cálculo de la métrica sigma va a permitir el monitoreo del método a lo largo del tiempo (siempre que mantenga la misma especificación de calidad)

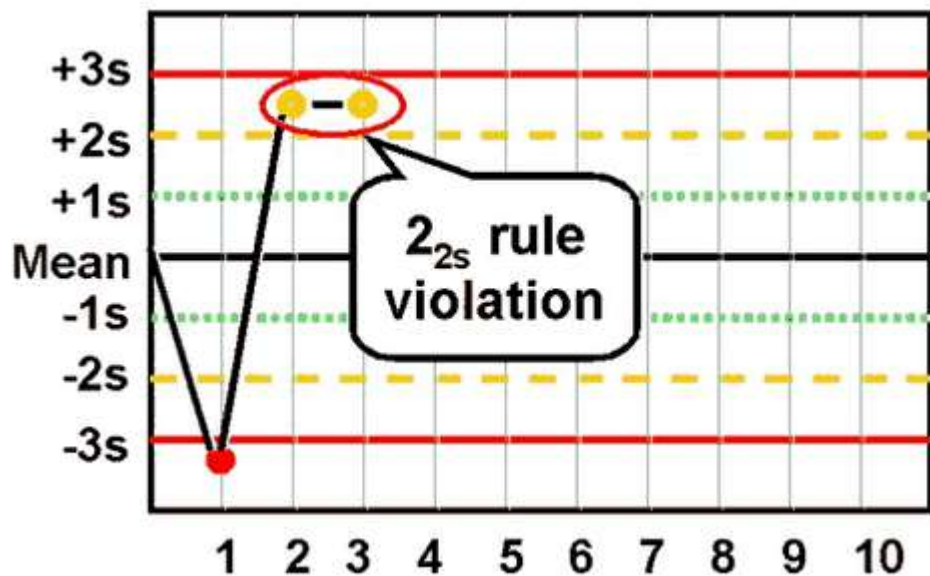
Interpretación reglas control



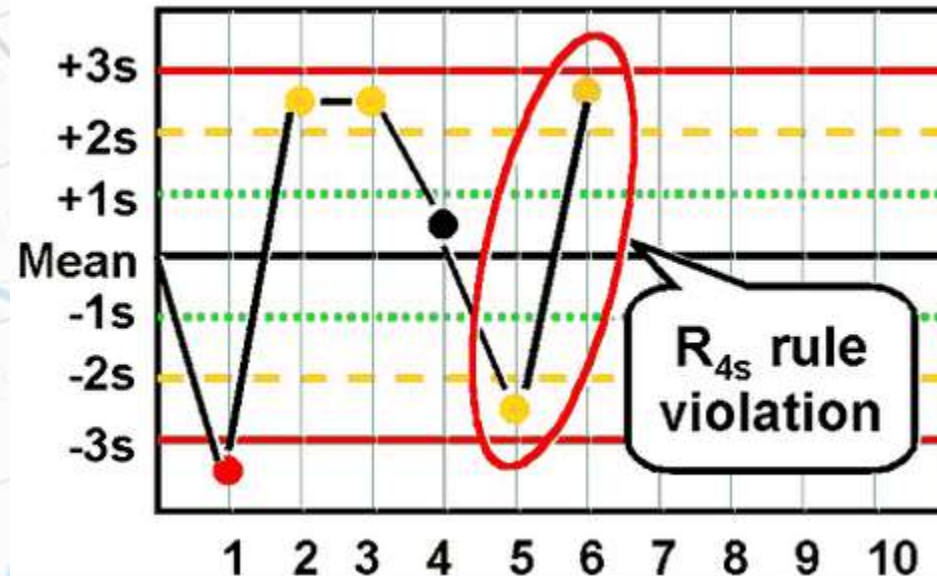
Se rechaza la corrida si un único control cae fuera de ± 3 DS.
Error **sistemático o aleatorio**



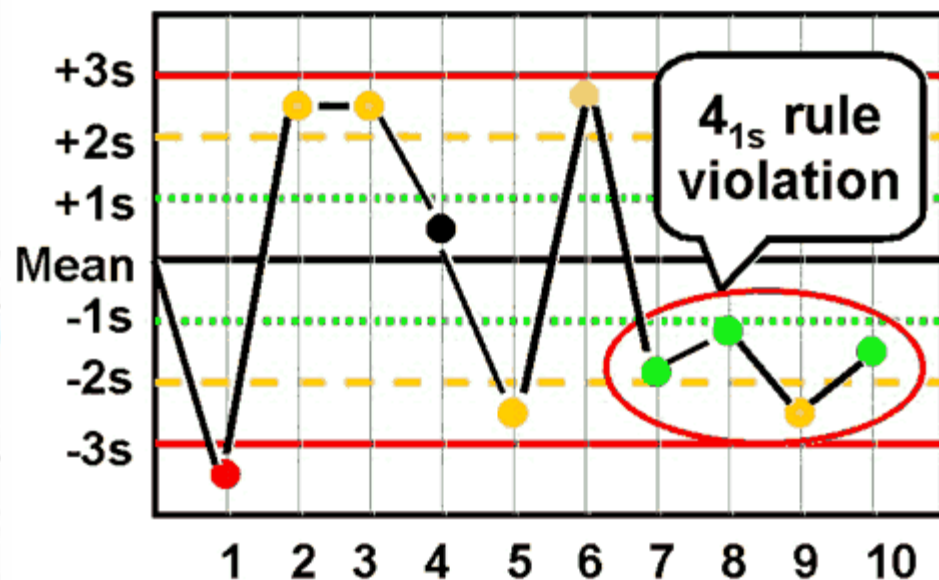
Resultado de un cae fuera de ± 2 DS. **No se utiliza como criterio de rechazo**, sino como una señal de alarma



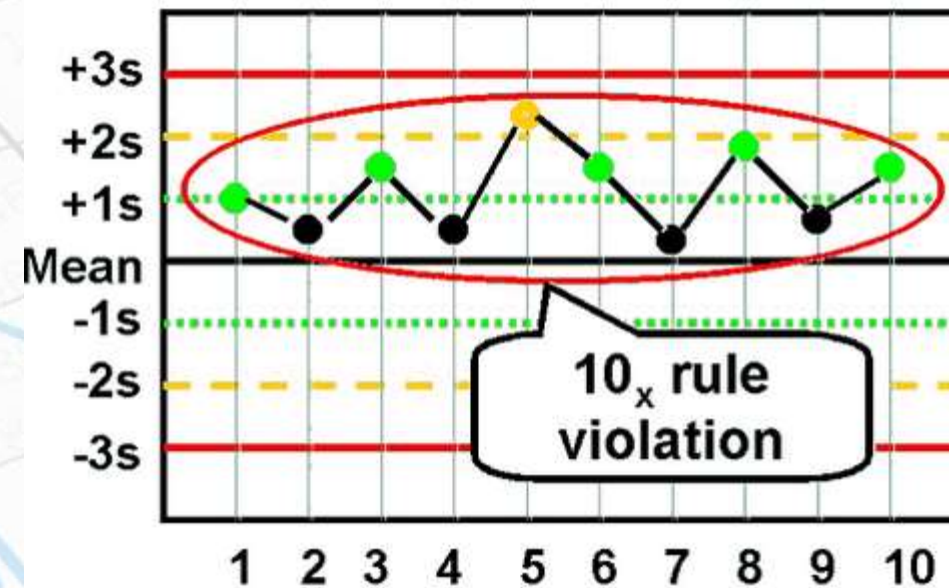
Se rechaza la corrida si **dos resultados consecutivos** por encima de +2 DS o por debajo de -2 DS. También se aplica **entre niveles** (desplazamiento en el mismo sentido)
Sensible a **errores sistemáticos**.



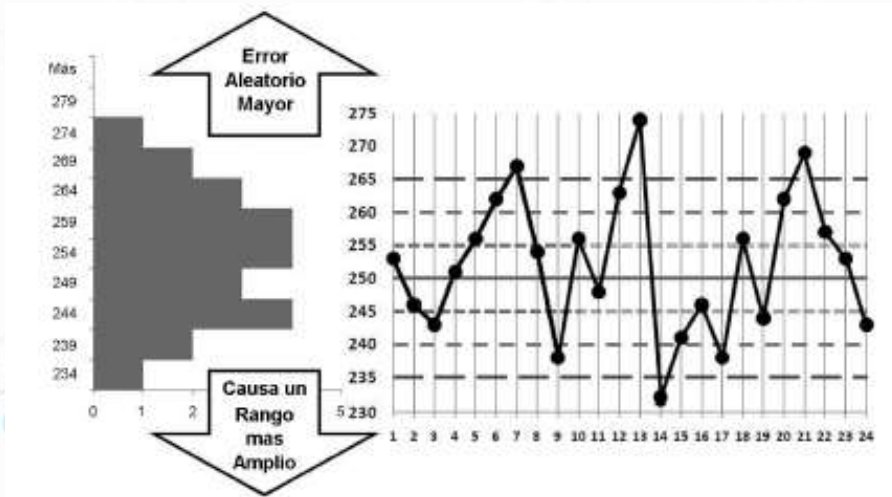
Rechazo de la corrida cuando detectamos un **resultado mayor a +2 DS y otro menor a -2 DS**. Indica **error aleatorio**. Se analiza sólo intra-corrida



La regla **4-1s** implica el rechazo de la corrida analítica cuando hay **cuatro resultados consecutivos** por encima de +1 DS o por debajo de -1 DS. Esto puede suceder dentro del mismo nivel o combinando entre-niveles (2 y 2), siempre que todos se desvíen hacia el mismo lado. Sensible a **errores sistemáticos**.



La regla **10x** (**8x** cuando se utiliza **N:4**) detecta **errores sistemáticos**. Se rechaza la corrida cuando hay **diez (u ocho)** resultados consecutivos del mismo lado de la **media**.

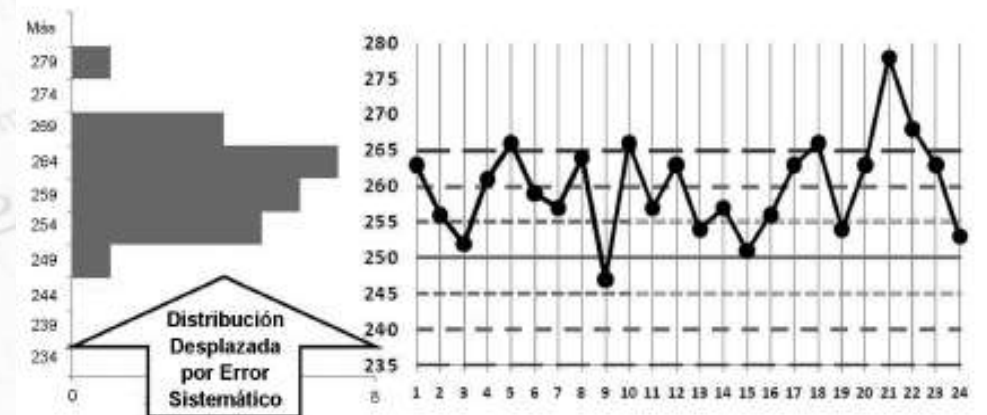


Causas de Error Aleatorio

- Presencia de burbujas en reactivos
- Reactivos mezclados inadecuadamente
- Temperatura de incubación inestable
- Suministro eléctrico fluctuante
- Variación del analista: pipeteo, tiempos, etc.

Causas de Error Sistemático

- Cambio de lote de reactivo / calibrador, valores de calibración erróneos
- Reactivos mal preparados
- Deterioro de reactivos / calibradores
- Cambio de temperatura de incubación
- Deterioro de la fuente de luz fotométrica



“Hacer el control de la calidad correcto, de la manera correcta”

Verifico resultados
de cartas de Levey-
Jennings

- Identificar reglas de rechazo
- Determinar tipo de error ¿EA o ES?

Relacionar el tipo
de error con
posibles causas

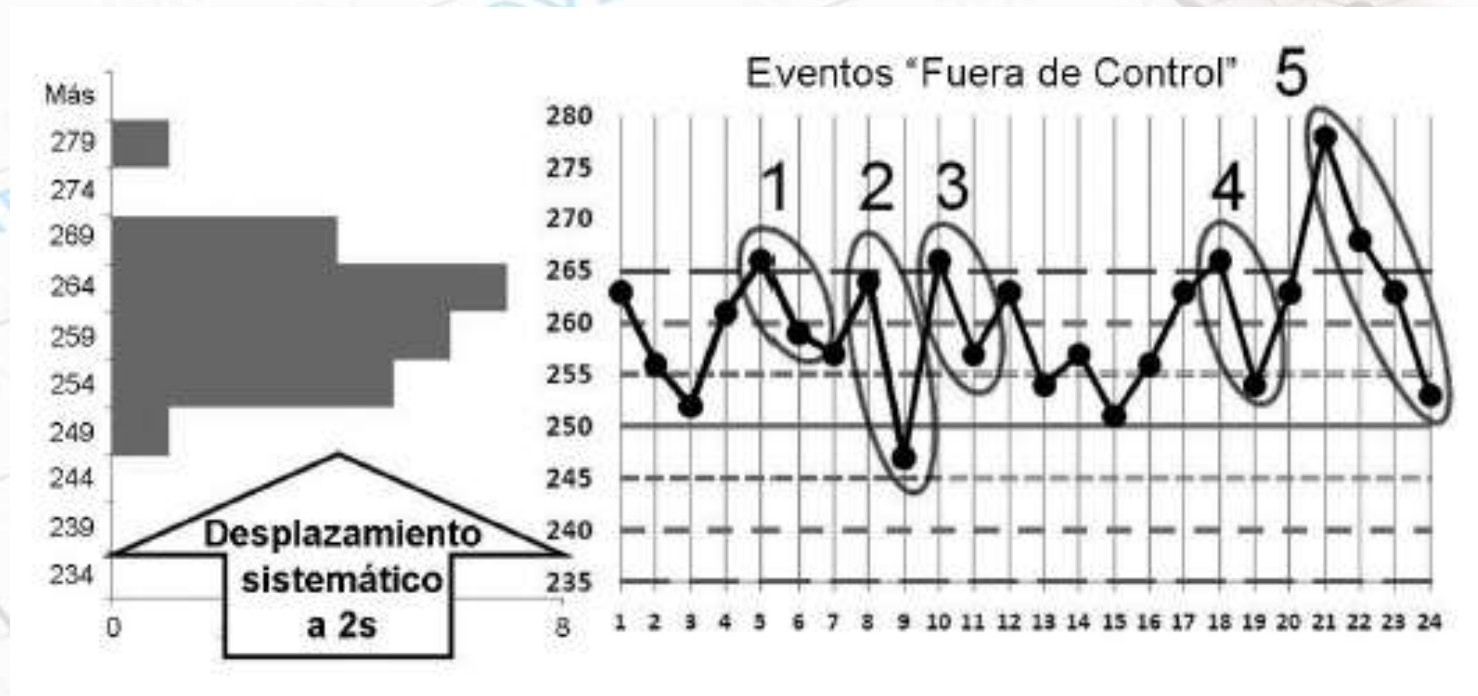
- Factores en común en sistemas de ensayos múltiples
- Mantenimiento reciente, otros

Identificar la causa
y solucionar el
problema

- Cambio de reactivos
- Calibración
- Mantenimiento

Analizar
nuevamente
controles

- REGISTRAR PROBLEMA Y SOLUCIÓN



Mal hábito

Repetir el control sin investigar

Reconstituir un nuevo control sin justificación

Aceptar resultados solo porque “entran en rango”

Omitir documentación o acciones correctivas

¿Por qué es un problema?

Pospone la detección del problema real

Asume que el error es del material, no del sistema

Ignora la capacidad de estrategia control de detectar error

No deja evidencia de trazabilidad ni seguimiento

Seguimiento del desempeño en el tiempo

Monitoreo mensual de estrategia de CCI



Bibliografía

- James O. Westgard, PhD. Validación Básica de Método EDICIÓN WALLACE COULTER. ISBN 978-1-886958-18-0. (2013)
- James O. Westgard, PhD. Prácticas básicas de control de la calidad : capacitación en control de calidad estadístico para laboratorios Clínicos, 3er Ed. IISBN 978-1-59425-098-9
- International Organization for Standardization. (2022). ISO 15189:2022. Medical laboratories — Requirements for quality and competence
- Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, Petersen PH, Schimmel H, Sikaris K, Panteghini M. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem Lab Med. 2015 May;53(6):833-5. doi: 10.1515/cclm-2015-0067. PMID: 25719329.
- Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, Nordin G, Sandberg S, Streichert T, Vives-Corrons JL, Panteghini M. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. Clin Chem Lab Med. 2017 Feb 1;55(2):189-194. doi: 10.1515/cclm-2016-0091. PMID: 27506603.
- CLSI. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions. 4th ed. CLSI guideline C24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
- Westgard JO, Bayat H, Westgard SA. Planning SQC strategies and adapting QC frequency for patient risk. Clin Chim Acta. 2021 Dec;523:1-5. doi: 10.1016/j.cca.2021.08.028. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34464612.