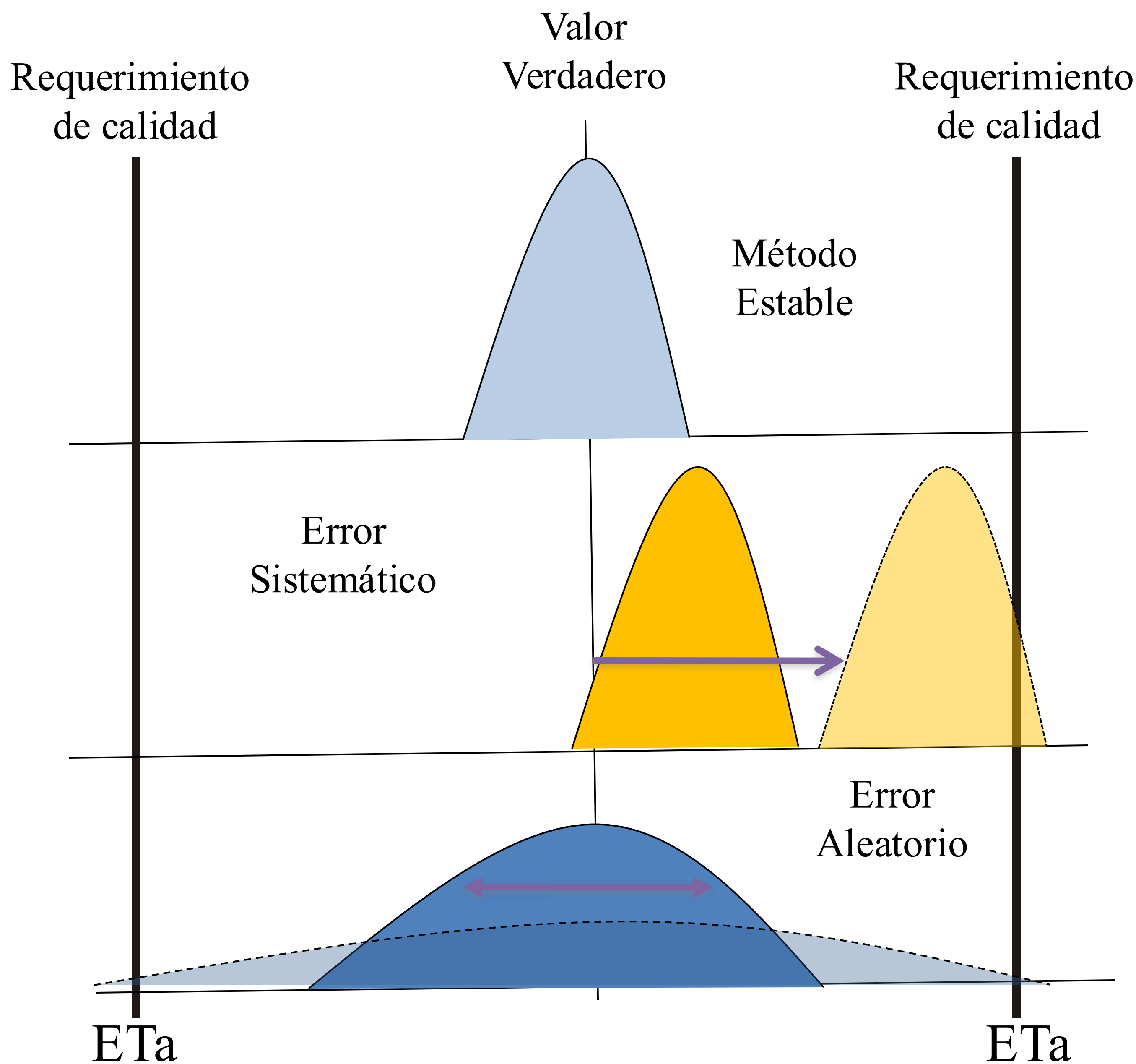
Utilización de Cartas de Especificaciones Operativas (OPSpecs chart)

Teoría

Prof. Dr. Gustavo A. Chiabrando


Valor
Verdadero
Requerimiento
de calidad
Requerimiento
de calidad
Método
Estable
Error
Sistemático
Error
Aleatorio
ETa
ETa

El ERROR analítico siempre EXISTE, la diferencia es que sea:
ACEPTABLE
NO ACEPTABLE

Para determinar que un ERROR sea ACEPTABLE o NO debe ser comparado con algún valor establecido o estándar de aceptación definido como REQUERIMIENTO DE CALIDAD.

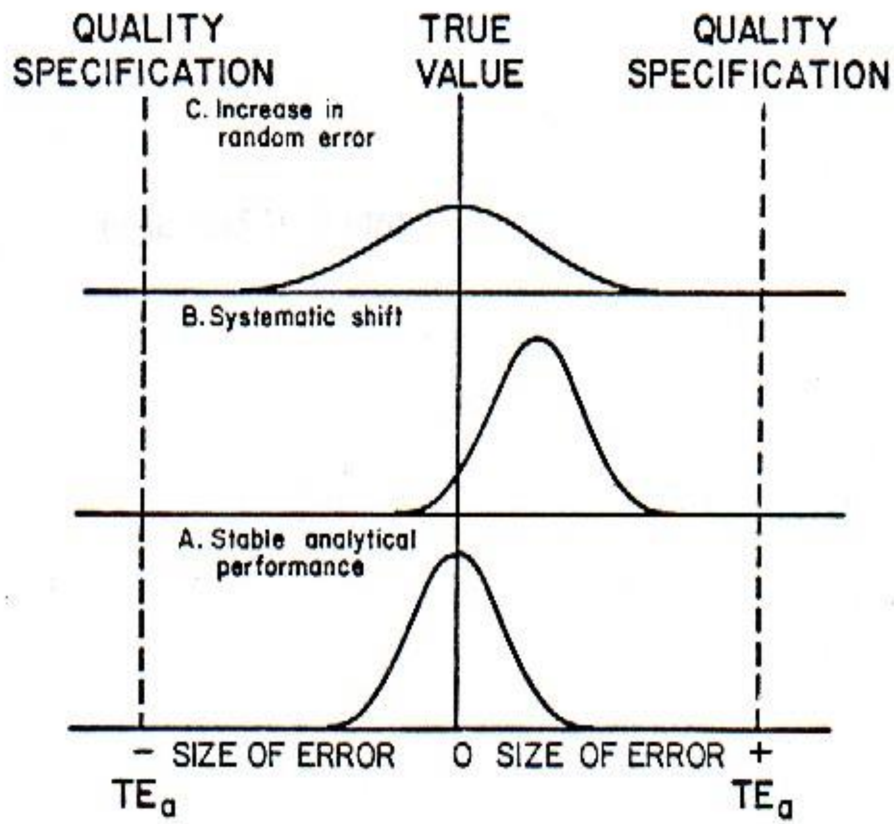
Este REQUERIMIENTO DE CALIDAD evita que la magnitud de un ERROR analítico CAMBIE la significancia clínica de un resultado.

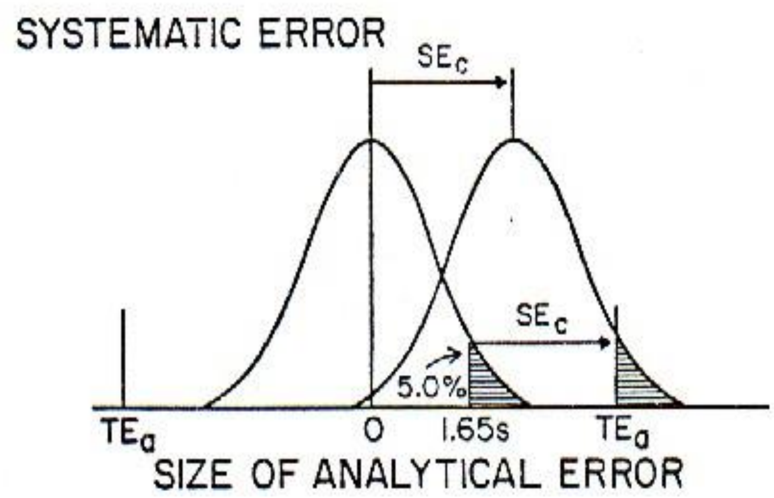
Para saber sí un método cumple con un REQUERIMIENTO DE CALIDAD se deben aplicar ensayos de VALIDACIÓN/VERIFICACIÓN DE MÉTODOS.

El error aleatorio por definición tiene una distribución NORMAL de la probabilidad, pero puede :
*ser diferente entre métodos de un mismo principio,
*variar en el tiempo,

El termino estadístico que define su magnitud es la DESVIACIÓN ESTÁNDAR (s),

la DESVIACIÓN ESTÁNDAR (s) es una HERRAMIENTA de utilidad para el laboratorio pues permite monitorear la estabilidad analítica del método en el tiempo: CONTROL DE CALIDAD INTERNO.


QUALITY SPECIFICATION
TRUE VALUE
QUALITY SPECIFICATION
C. Increase in random error
B. Systematic shift
A. Stable analytical performance
− SIZE OF ERROR
0
SIZE OF ERROR +
TE_a
TE_a



CALCULO DEL ERROR CRÍTICO SISTEMÁTICO (ΔSEc).

SEc = TEa – 1,65.S;

Para transformar al SEc en múltiplos de S, se dividen ambos términos por S:

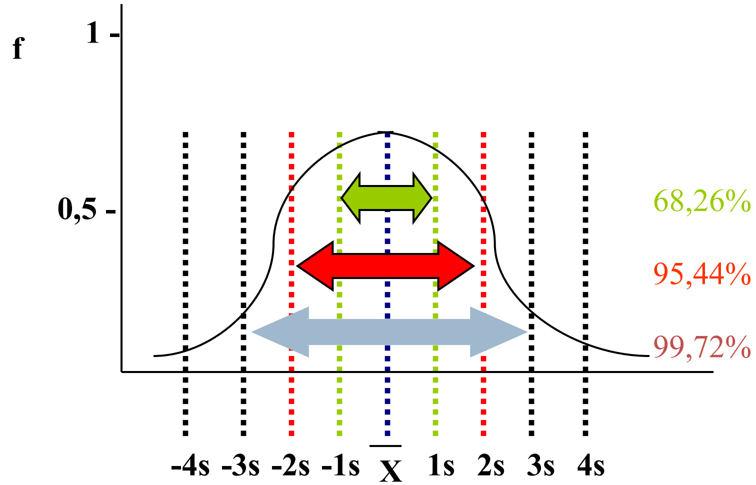
SEc/S = (TEa – 1,65.S)/S = (TEa/S) – 1,65

SEc/S = ΔSEc = (TEa/S) –1,65 (cuando el bias = 0);

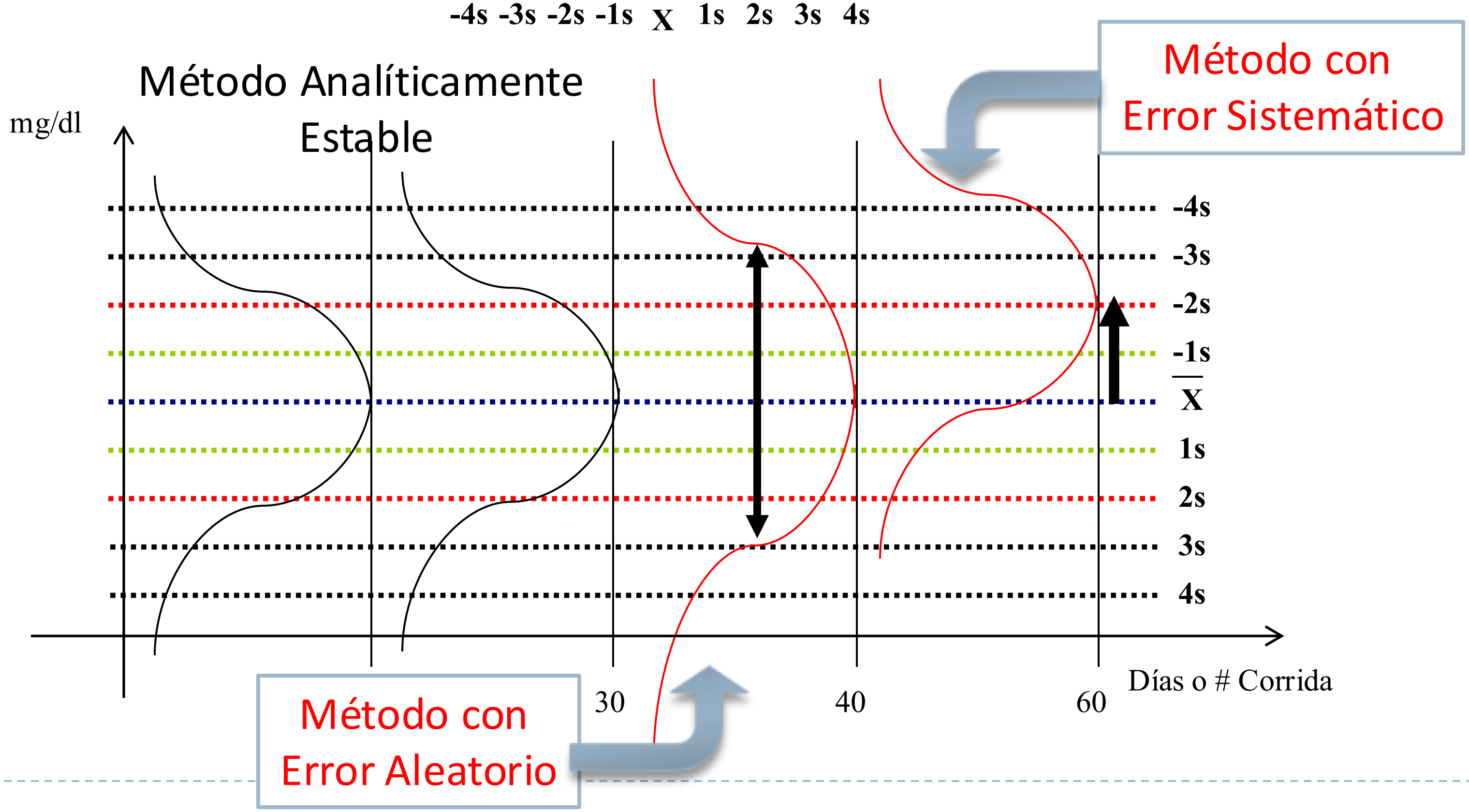
ΔSEc = [(Tea – bias)/S] – 1,65 (cuando el bias ≠ 0)

Reglas de Control de Calidad

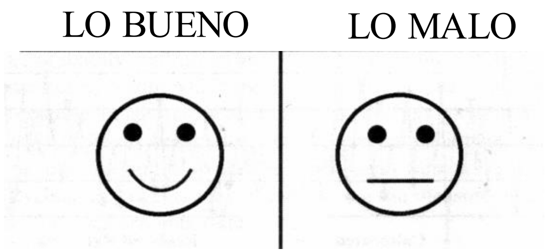
Regla Control	Definición	Cambio detectado
1-2s	1 resultado > ± 2,0 DE	Aleatorio o Sistemático
1-2,5s	1 resultado > ± 2,5 DE	Aleatorio o Sistemático
1-3s	1 resultado > ± 3,0 DE	Aleatorio o Sistemático
1-3,5s	1 resultado > ± 3,5 DE	Aleatorio o Sistemático
1-4s	1 resultado > ± 3,5 DE	Aleatorio o Sistemático
2-2s	2 resultados consecutivos > ± 2,0 DE	Sistemático
4-1s	4 resultados consecutivos > (+ o -) 1 DE	Sistemático
10x	10 resultados consecutivos por arriba o debajo de la media	Sistemático
R-4s	El rango entre dos resultados consecutivos o 2 controles en la misma corrida excediendo 4 DE	Aleatorio
3-1s	3 resultados consecutivos > (+ o -) 1 DE	Sistemático
12x	12 resultados consecutivos por arriba o debajo de la media	Sistemático



f
1 -
0,5 -
68,26%
95,44%
99,72%
-4s -3s -2s -1s $\bar{X}$ 1s 2s 3s 4s

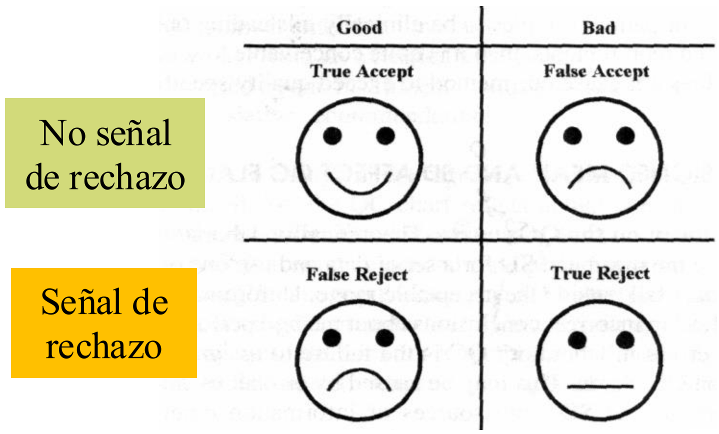


Método Analíticamente Estable
mg/dl
Método con Error Sistemático
-4s
-3s
-2s
-1s
$\bar{X}$
1s
2s
3s
4s
Días o # Corrida
30
40
60
Método con Error Aleatorio



No señal
de rechazo

Un Control de Calidad IDEAL sería aquel que genere señales de rechazo cuando efectivamente exista una PERDIDA DE ESTABILIDAD ANALÍTICA durante una corrida analítica. LO BUENO VS. LO MALO. CARA O CRUZ DE LA MONEDA



Cada resultado de Control de Calidad puede representar una Verdadera Aceptación o Falsa Aceptación y un Verdadero Rechazo o Falso Rechazo

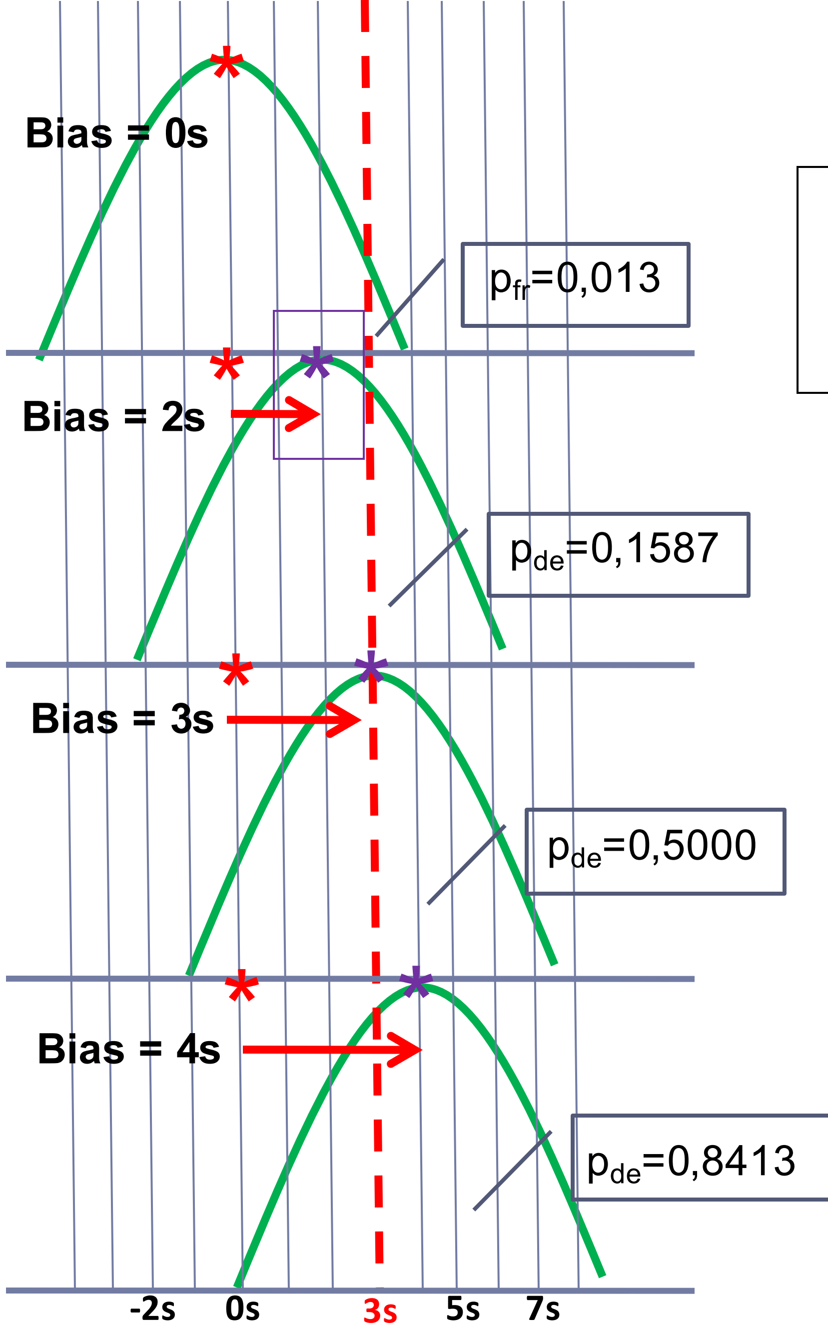
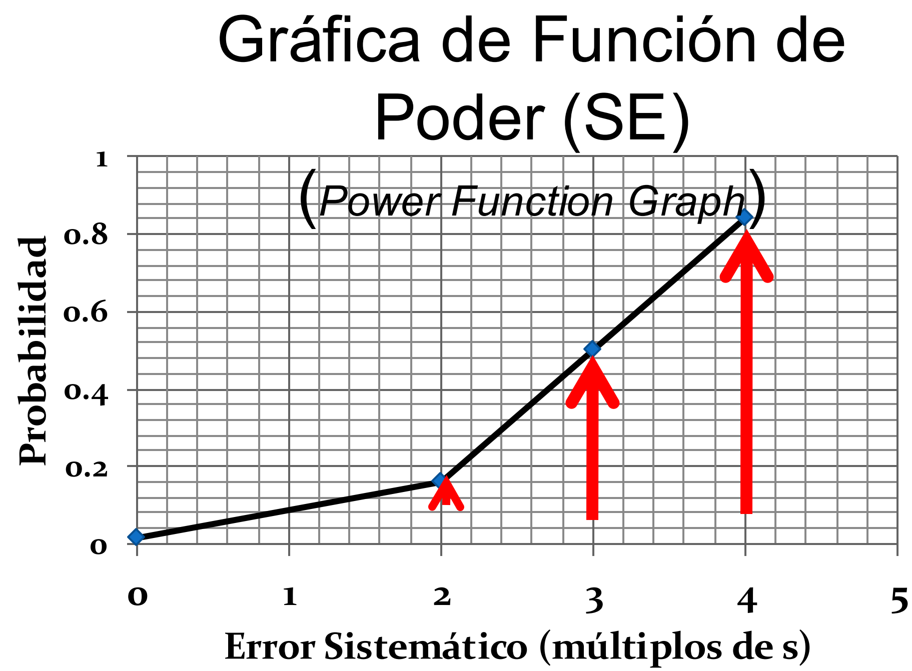
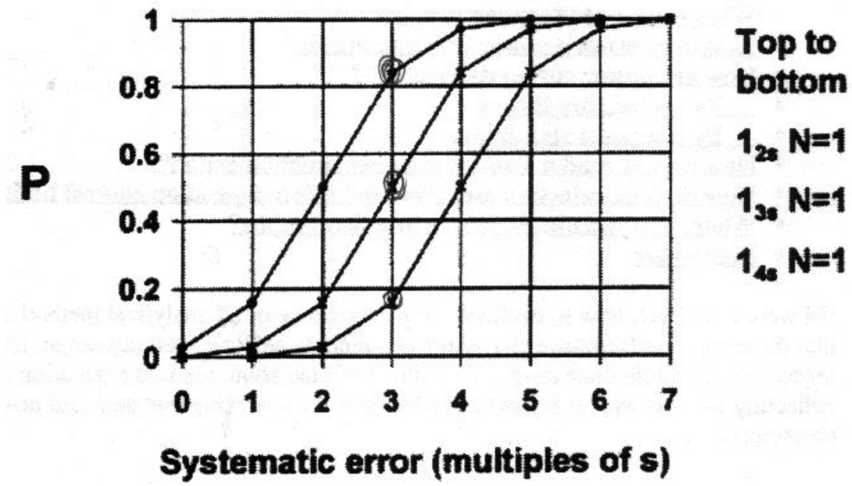


Ilustración del poder estadístico para detectar cambios sistemáticos cuando se usa una regla control 1-3s y una muestra control (N=1) por corrida (R=1)



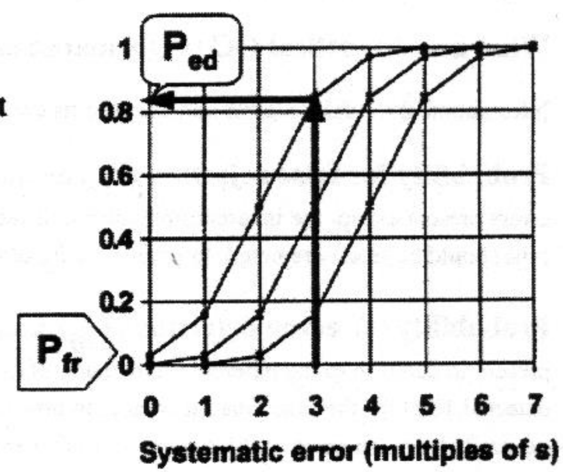
Power Function Graph (SE)



How do you determine P_{ed} and P_{fr}?

Read probability for error detection (P_{ed}) at point on power curve corresponding to critical-sized error

Read probabilty for false rejection (P_{fr}) from y-intercept



Ejemplo del uso de las Gráficas de Función de Poder

Analito: Colesterol Sérico

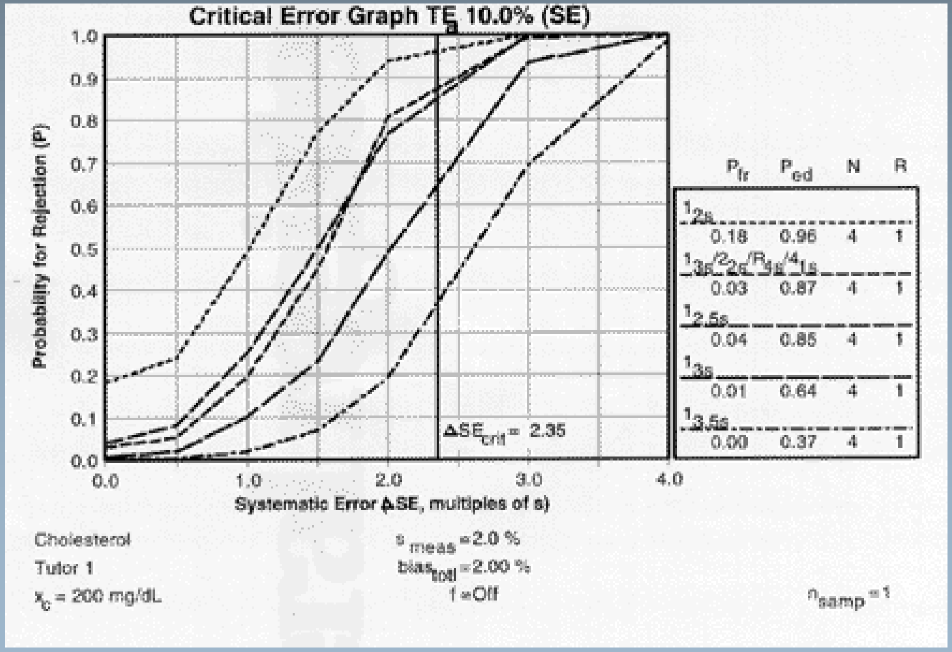
Requerimiento de Calidad: Error Total Aceptable = 10%,

En experimentos de Val. Métodos se obtuvo un CV% = 2%, Bias = 2%

Al calcular el Error Sistemático Crítico como $\Delta SEc = [(TEa - bias_{met})/S_{met}] - Z$, donde Z = 1,65 se obtuvo:

$\Delta SEc = [(10-2)/2)] - 1,65 = 2,35$

ΔSEc = 2,35 s



Probabilidad de rechazo o Probabilidad de detectar un error Pde (Ped)

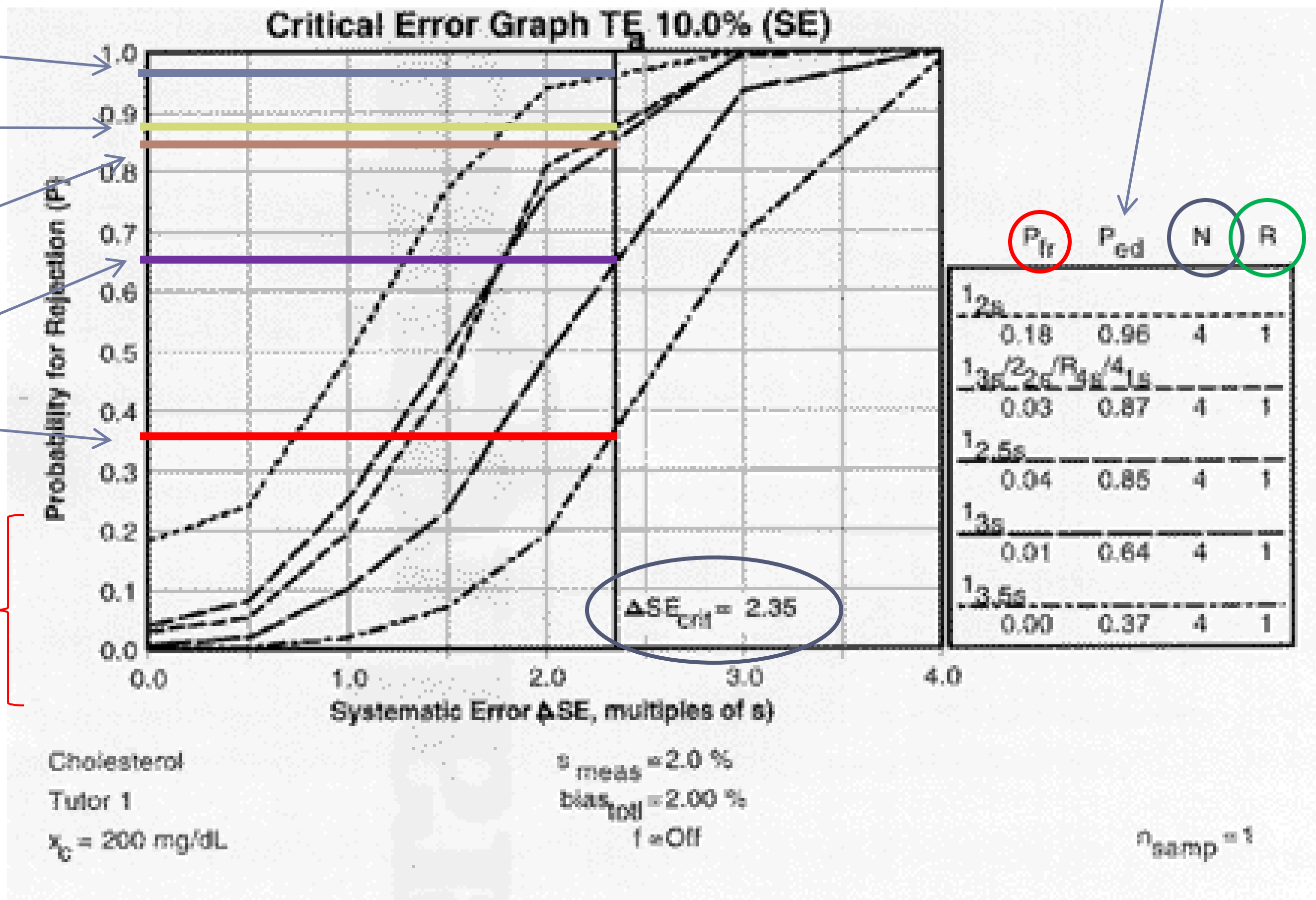
0.96

0.87

0.85

0.64

0.37



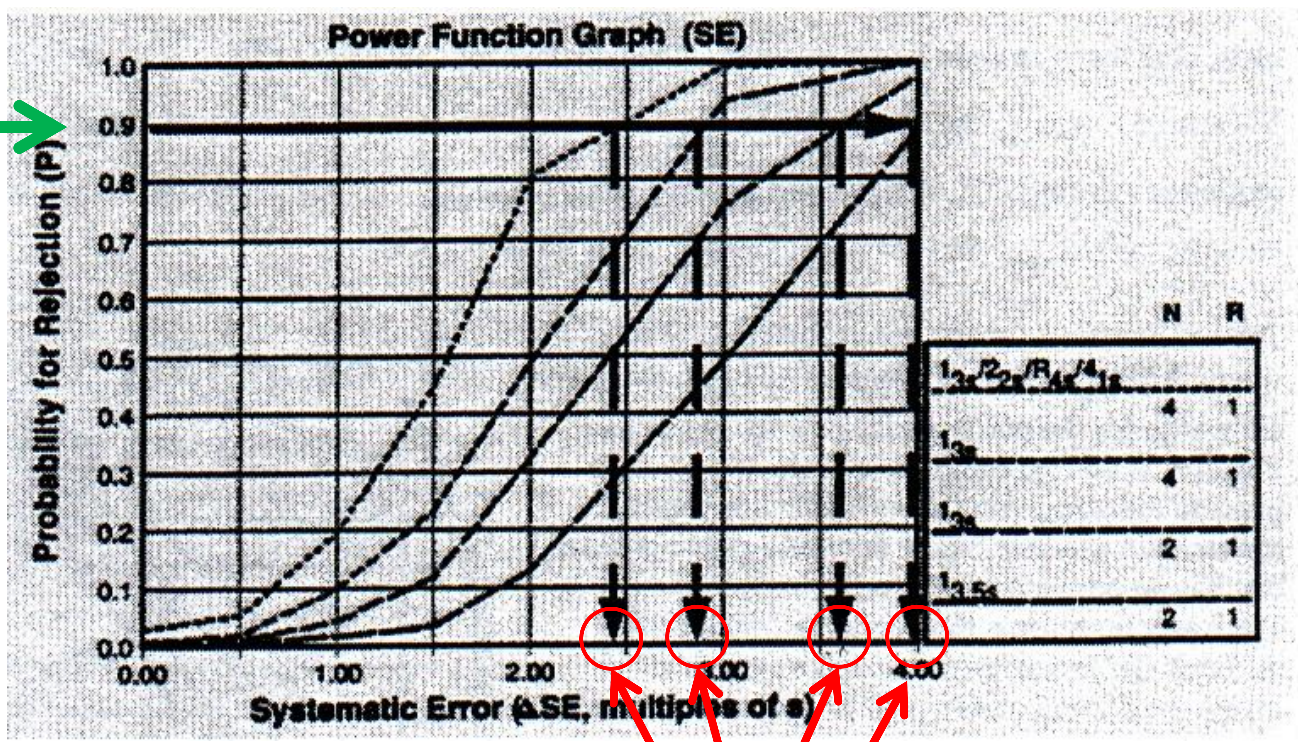
Probabilidad de Falso Rechazo Pfr

N : cantidad de muestras controles

R : corrida analítica

De otra manera, establecer los ΔSE para un Pde = 0.90

0.90



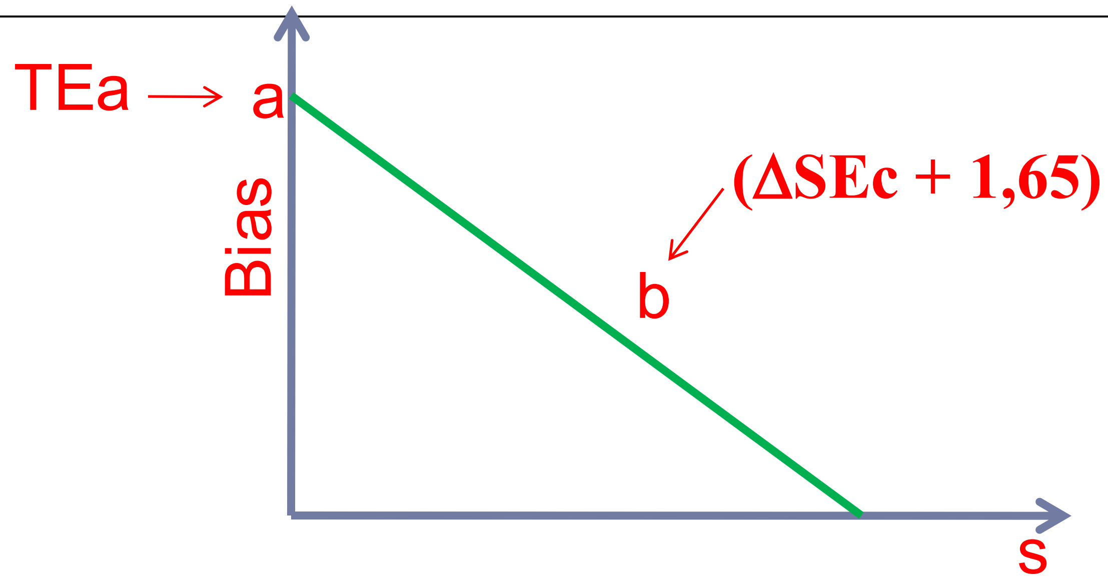
ΔSE

$$\Delta SEc = [(TEa - bias)/s] - z$$

Reordenando la ecuación en términos de *bias* y *s* para un límite de confidencia del 90% (z = 1,65):

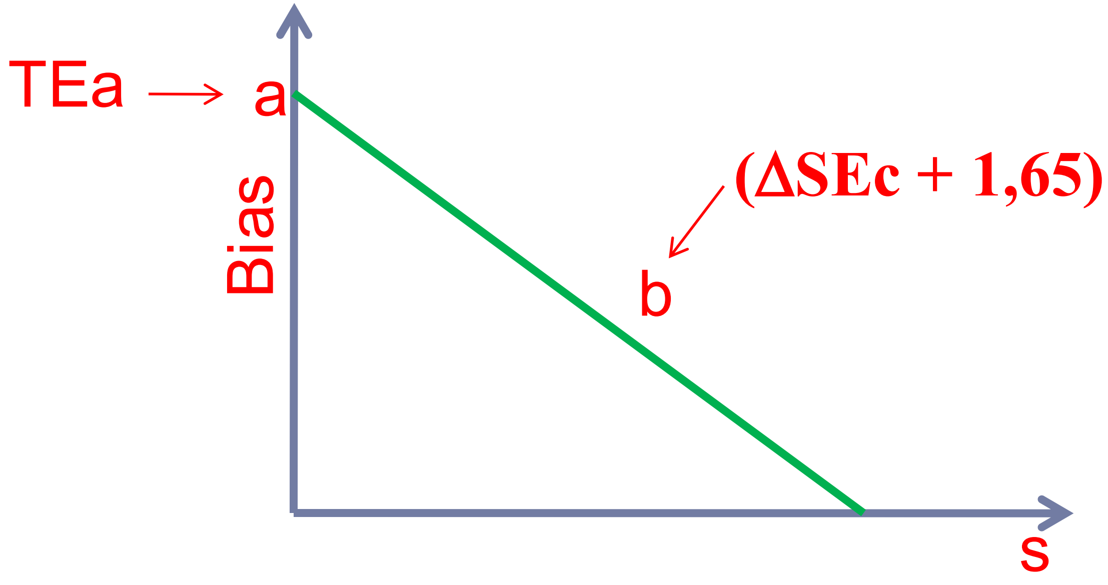
$$bias = TEa - (\Delta SEc + 1{,}65) \cdot s$$

$$(Y = a - b \cdot X)$$

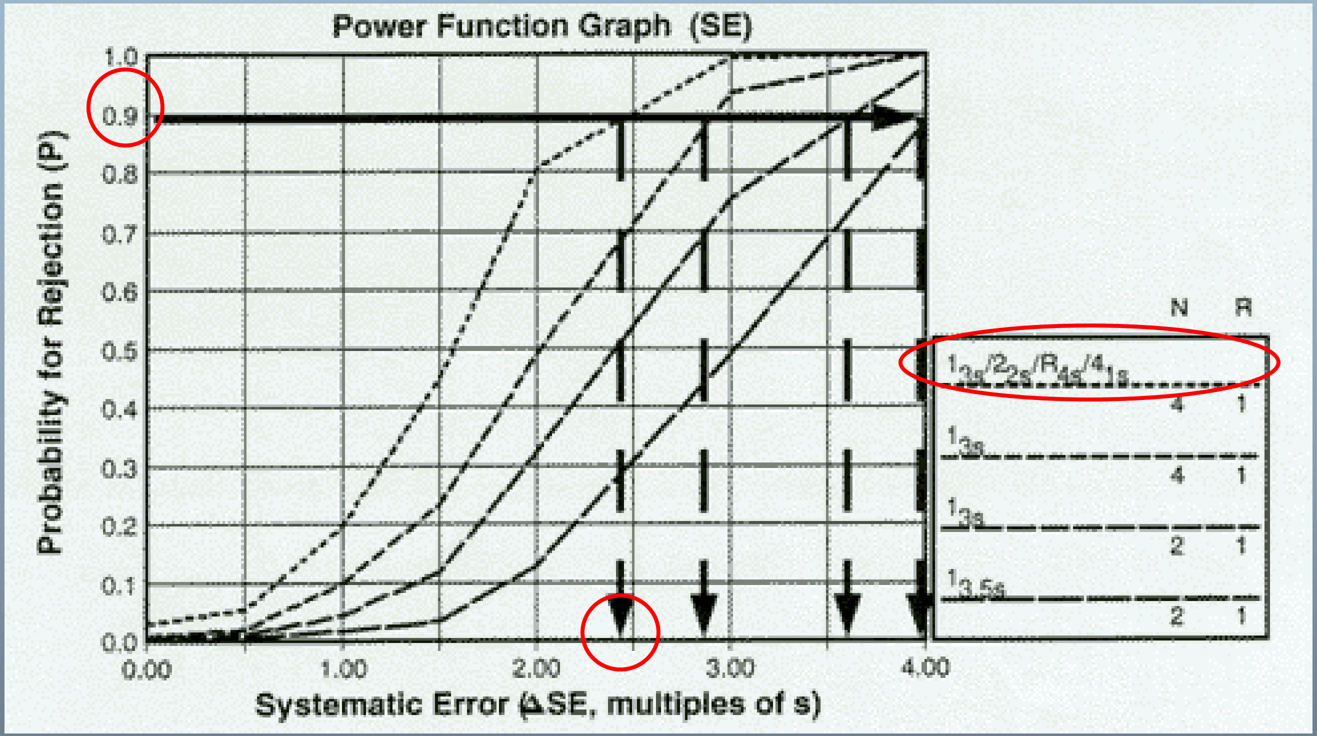


A este tipo de gráfica se le denomina:

Cartas o Diagramas de Especificaciones Operativas (OPSpecs Chart)



¿ COMO PREPARAR UNA OPSpecs CHART?



SE PARTE DE UNA GRÁFICA DE PODER.

CONSIDEREMOS QUE DESEAMOS DETECTAR ERRORES CON UN 90% (Pde = 0,9) PARA LA MULTIREGLA INDICADA CON EL CÍRCULO ROJO.

AL MARCAR LA INTERCEPCIÓN CON EL EJE X OBSERVAMOS QUE EL $\Delta SEc = 2{,}4s$

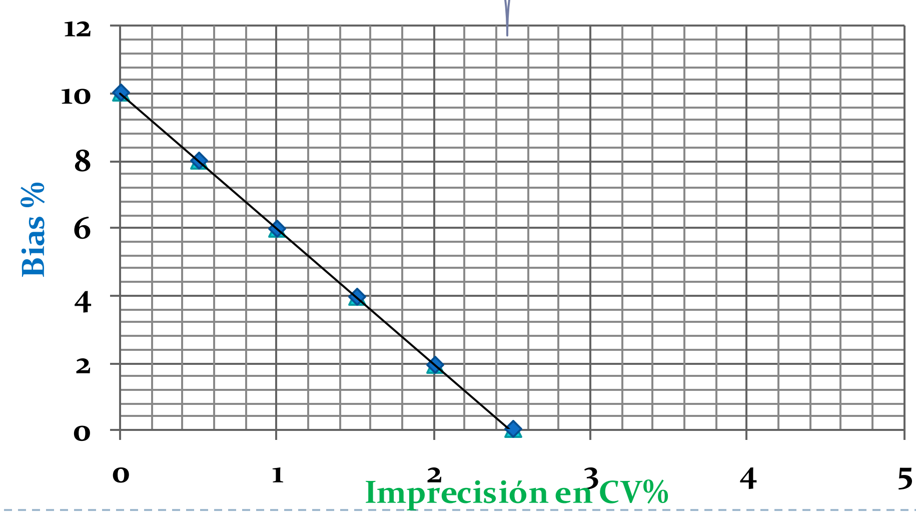
Datos: ETa = 10,0%; z = 1,65 (90%); ΔSEc =2,4s

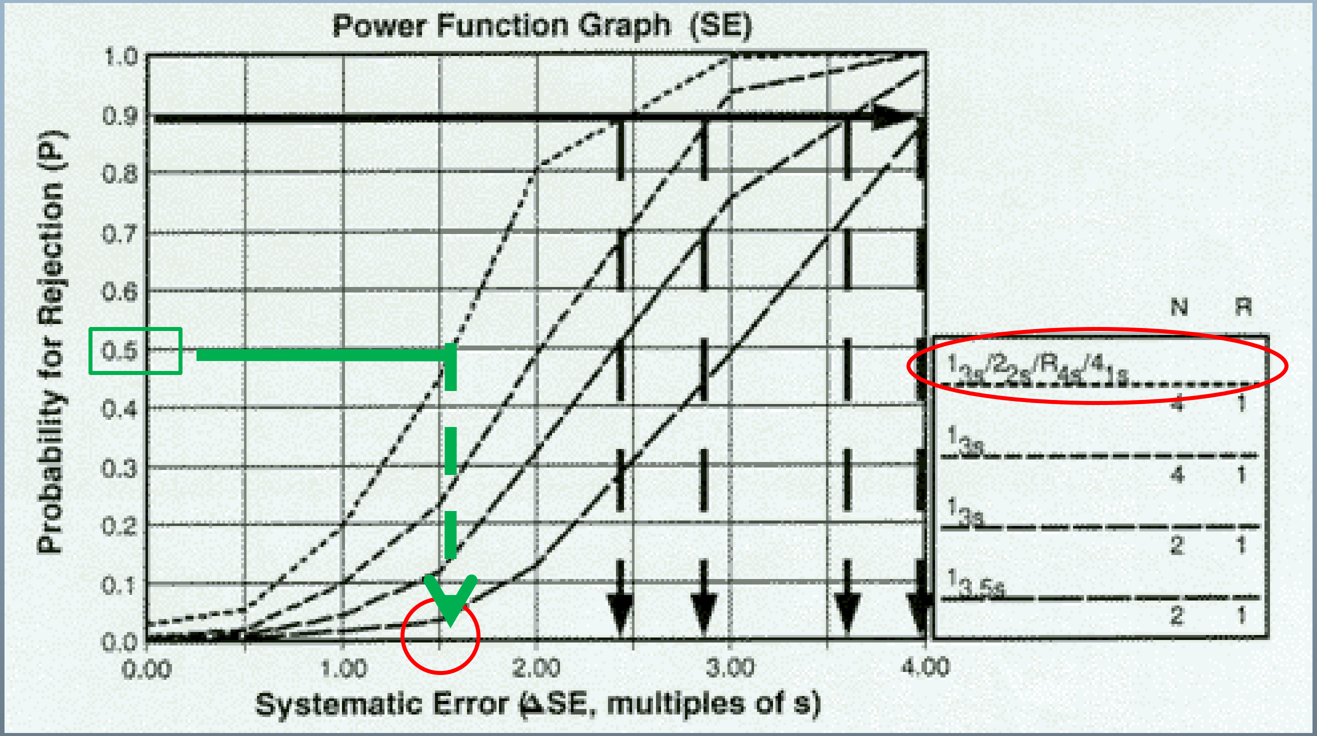
Utilizando la Ecuación: BIAS %= ETa% – (ΔSEc + Z) * CV%;

reemplazando con los valores de imprecisión (CV%) se obtienen los valores de BIAS%:

- 10.0% para CV%= 0.0%; B%= [10 - (2.4+1.65)0.0]
- 7.98% para CV%= 0.5%; B%= [10 - (2.4+1.65)0.5]
- 5.95% para CV%=1.0%; B%= [10 - (2.4+1.65)1.0]
- 3.92% para CV%=1.5%; B%= [10 - (2.4+1.65)1.5]
- 1.90% para CV%= 2.0%; B%= [10 - (2.4+1.65)2.0]
- 0.0% para CV%= 2.5%; B%= [10 - (2.4+1.65)2.5]

1-3s/2-2s/R-4s/4-1s
N=4
R=1





AHORA CONSIDEREMOS LA MISMA MULTIREGLA PERO QUE DETECTE ERRORES CON UN 50% DE PROBABILIDAD (Pde = 0,5)

EL ΔSEc SERÁ AHORA DE 1,55s

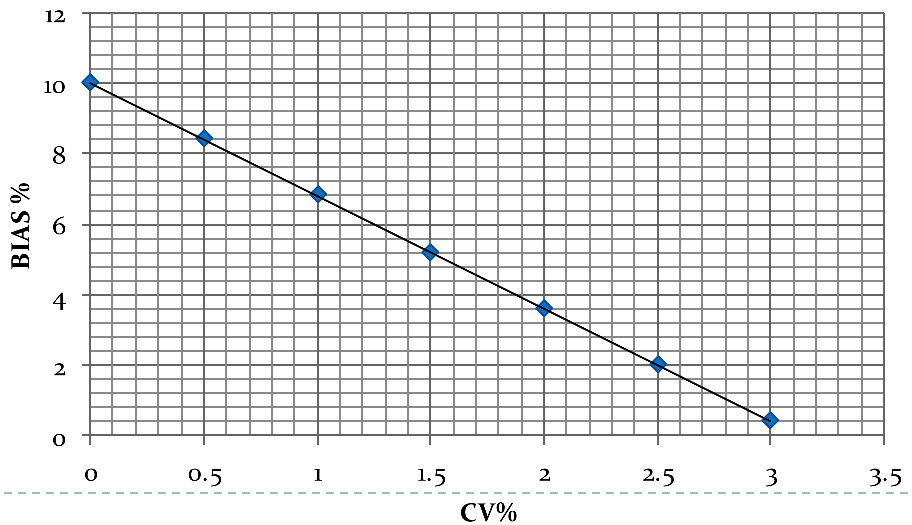
Datos: ETa = 10,0%; z = 1,65 (50%); ΔSEc =1,55s

Utilizando la Ecuación: BIAS %= ETa% – (ΔSEc + Z) * CV%;

reemplazando con los valores de imprecisión (CV%) se obtienen los valores de BIAS%:

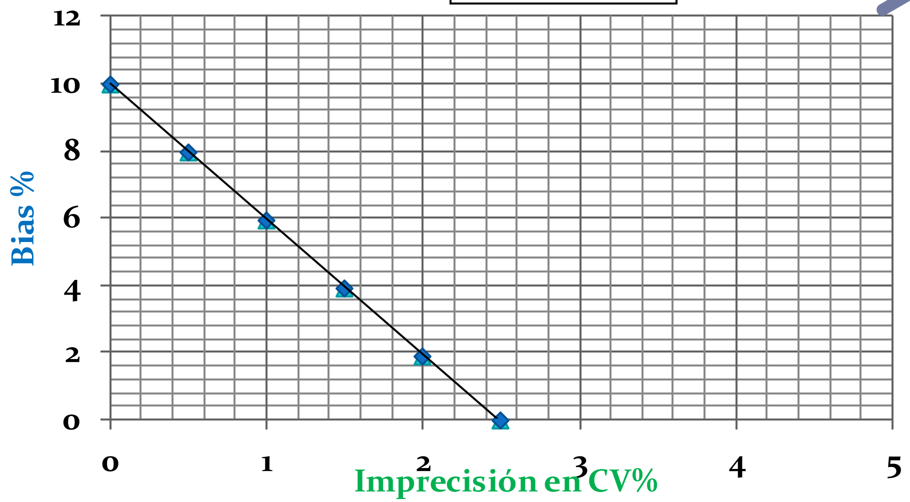
- 10.0% para CV%= 0.0%; B%= [10 - (1.55+1.65)0.0]
- 8.40% para CV%= 0.5%; B%= [10 - (1.55+1.65)0.5]
- 6.80% para CV%=1.0%; B%= [10 - (1.55+1.65)1.0]
- 5. 20% para CV%=1.5%; B%= [10 - (1.55+1.65)1.5]
- 3.60% para CV%= 2.0%; B%= [10 - (1.55+1.65)2.0]
- 2.00% para CV%= 2.5%; B%= [10 - (1.55+1.65)2.5]
- 0.40% para CV%= 3.0% B%= [10 – (1.55+1.65)3.0]

1-3s/2-2s/R-4s/4-1s
N=4
R=1



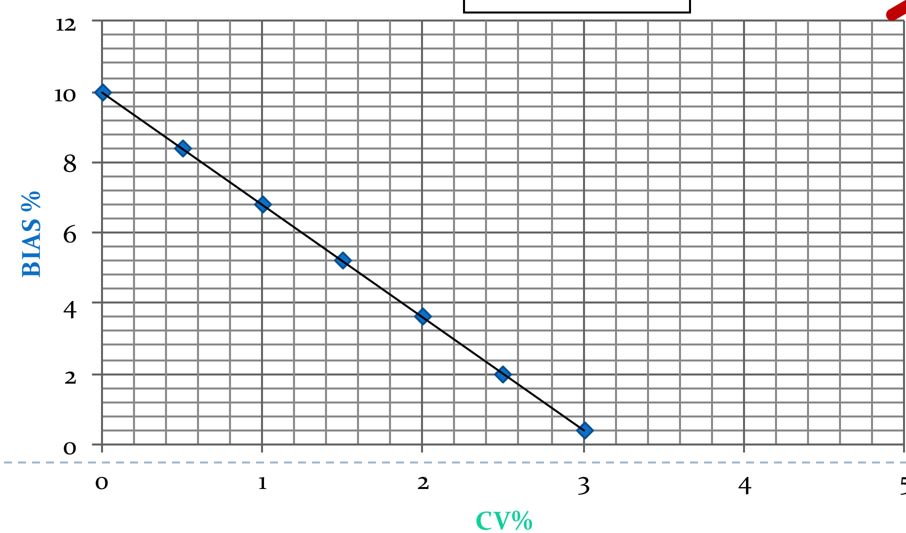
Entonces, para esta regla control y número N de controles analizados por corrida analítica R se generarán dos Diagramas de Especificaciones Operativas con dos niveles diferentes de probabilidad de detección de errores:

Pde = 90% → **Alto poder de detección (HiPde)**



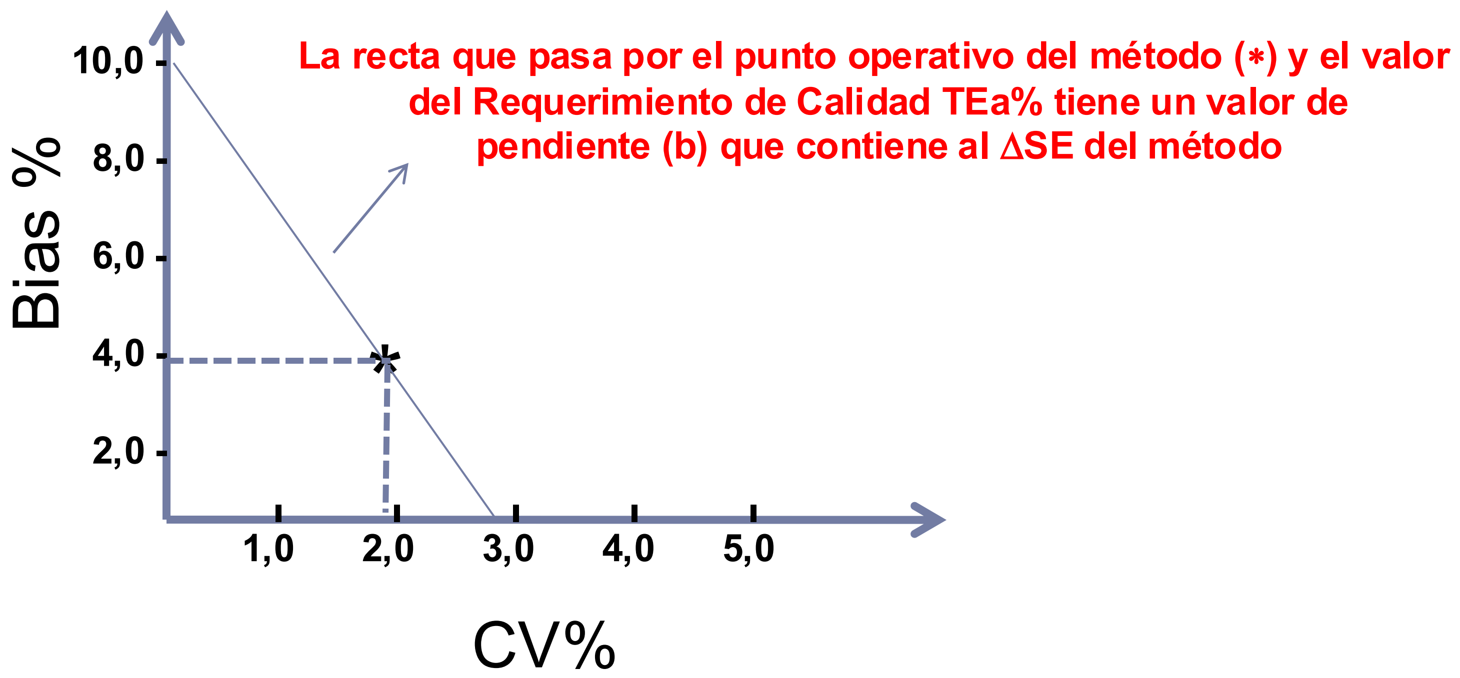
1-3s/2-2s/R-4s/4-1s
N=4
R=1

Pde = 50% → **Moderado poder de detección (MoPde)**



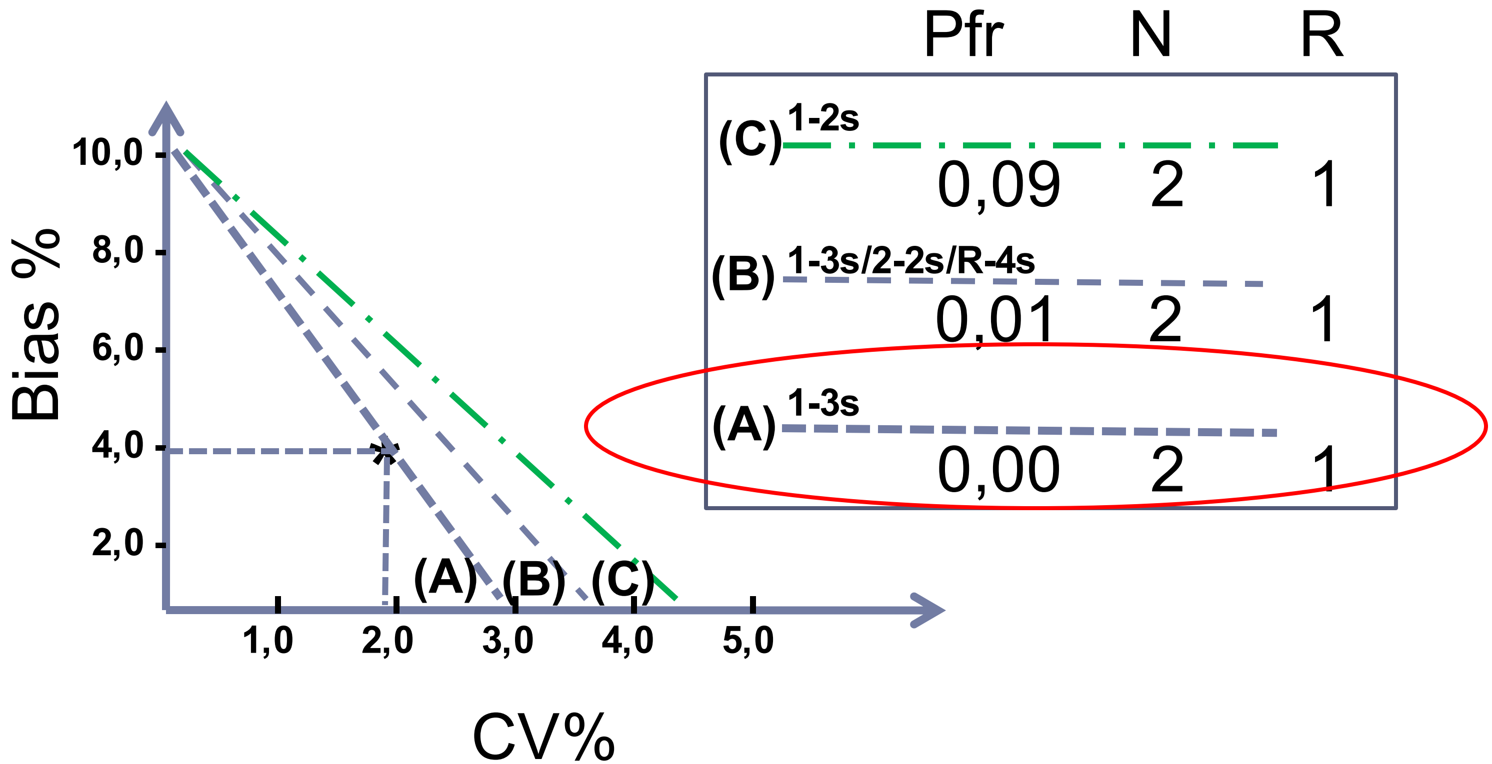
¿Cómo seleccionamos nuestra regla control a partir de los Diagramas Operativos?

Por ejemplo, para medir Colesterol
Requerimiento de Calidad: 10% Error Total Aceptable (TEa%)
Eval. Métodos: CV%= 2,0%; Bias%= 4,0%
Con los valores de CV% y Bias% definimos el punto operativo (∗)



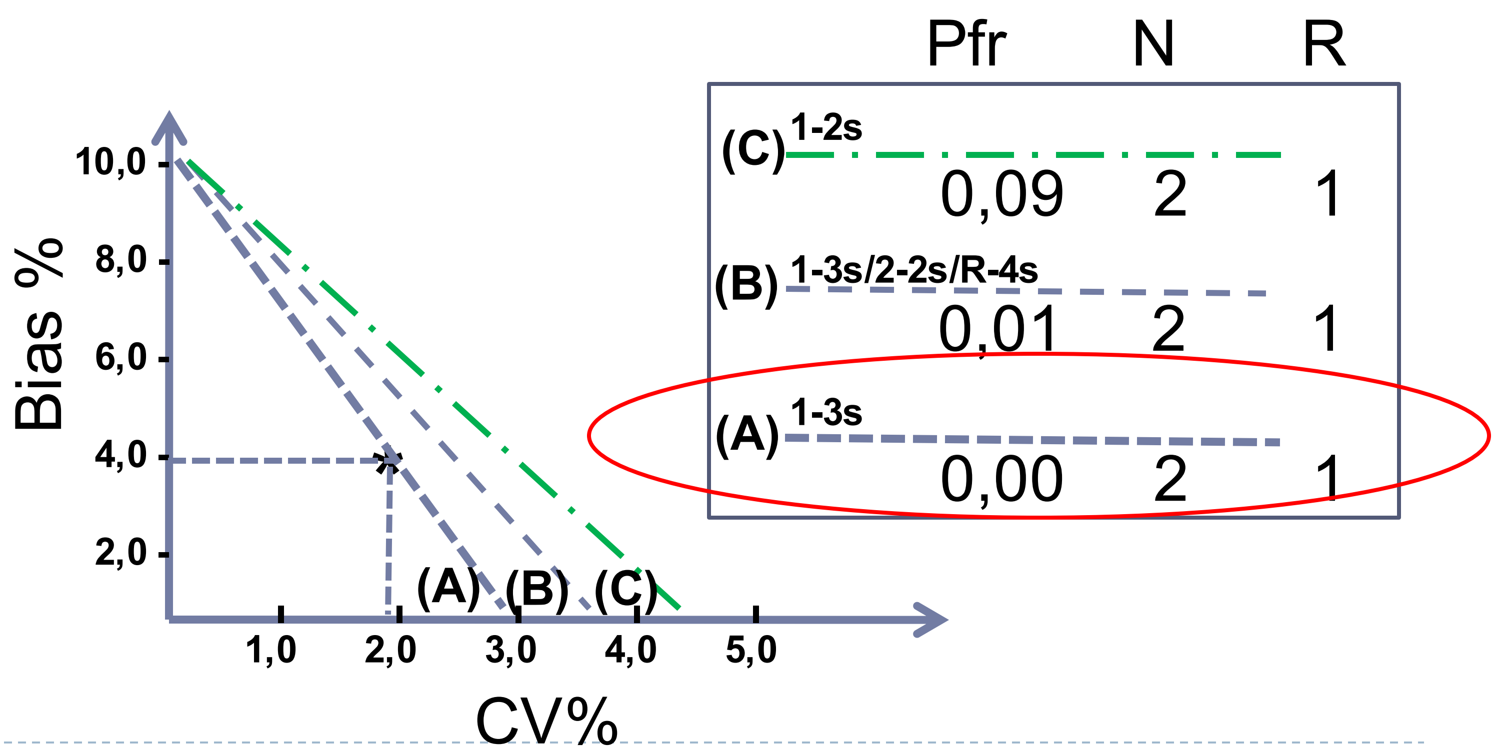
Ahora debemos buscar la regla control cuya pendiente (ΔSE) se aproxime a la pendiente que define el punto operativo del método

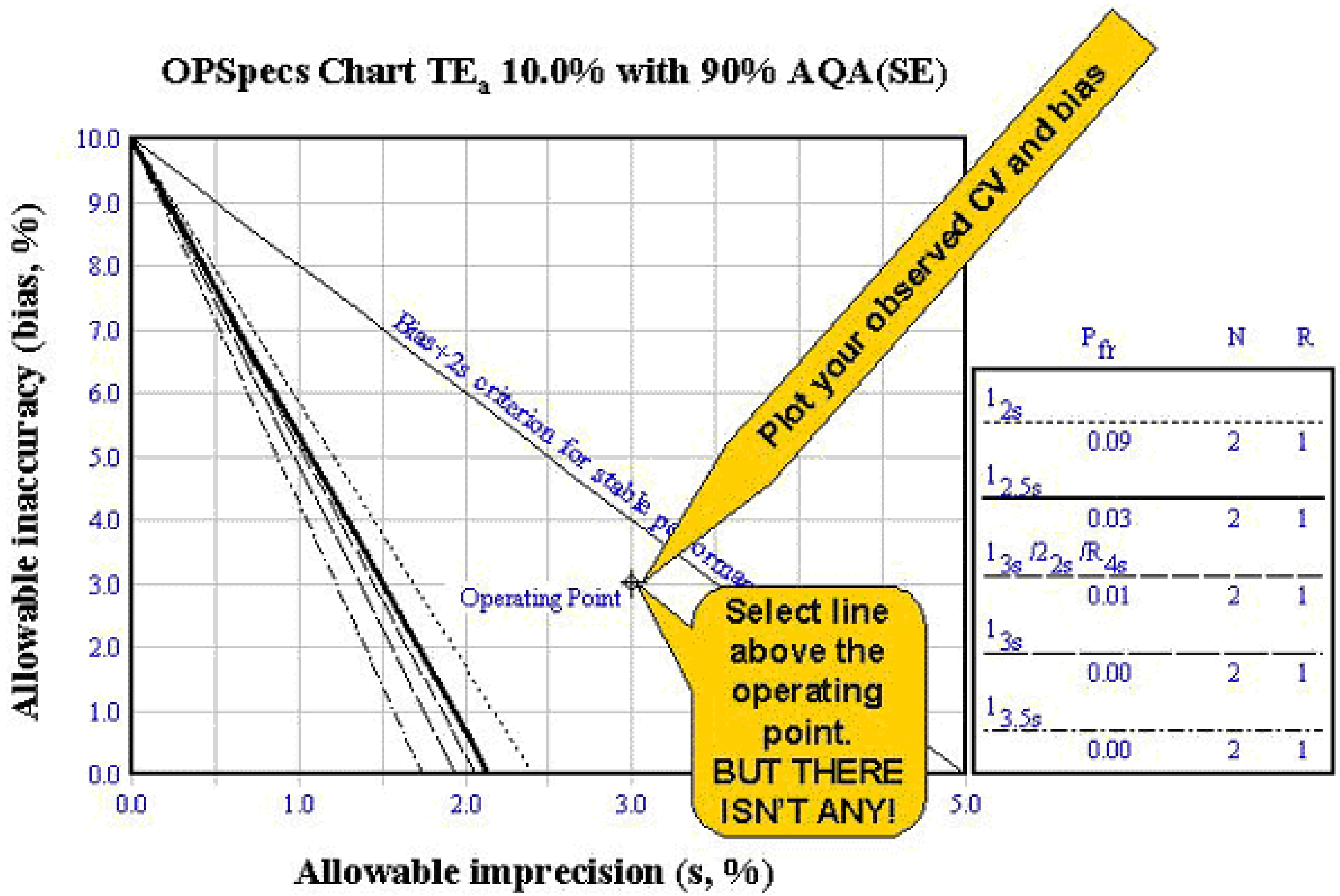
Queremos detectar un error con una Pde= 90%

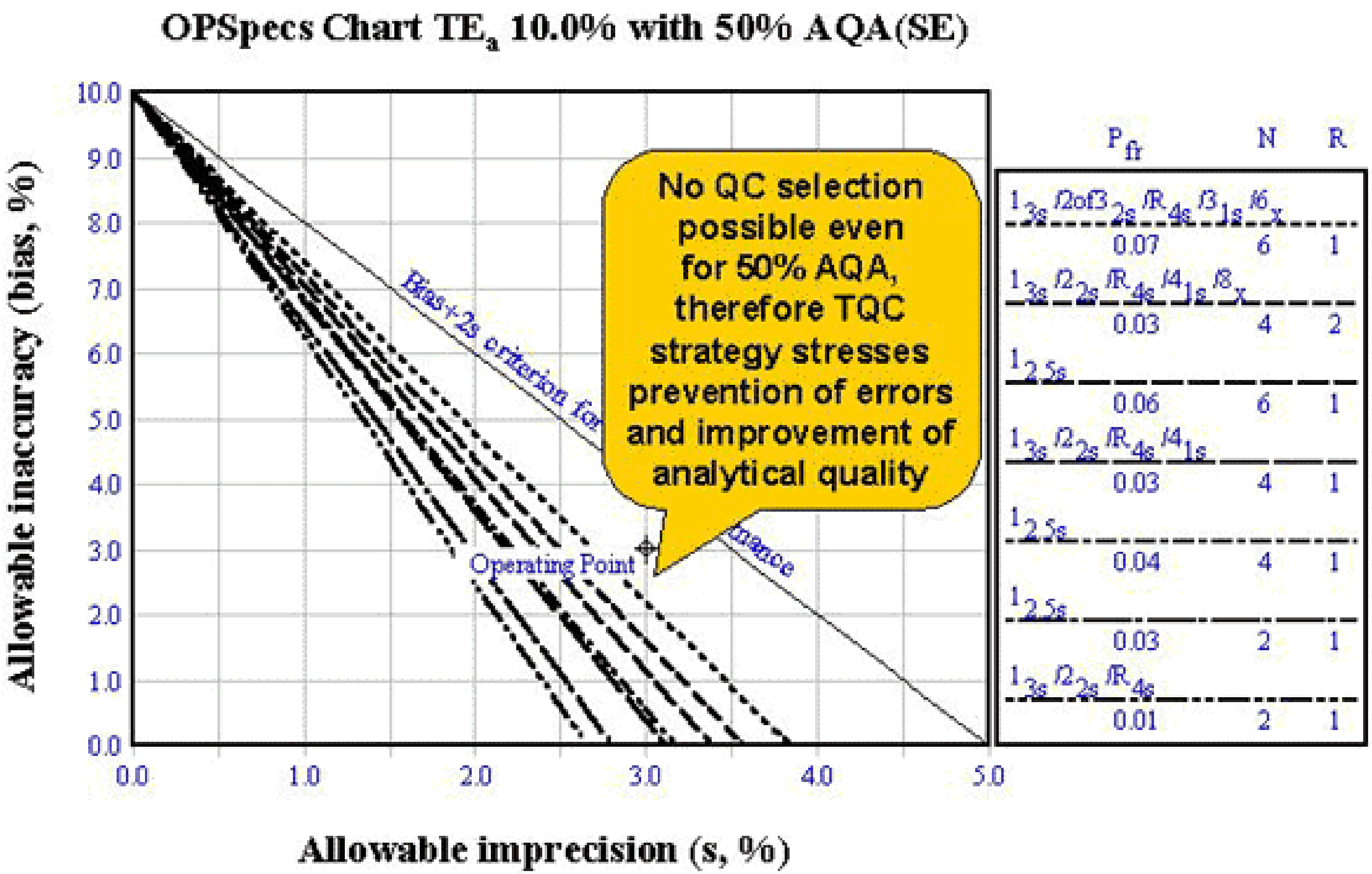


Por lo tanto, controlamos este método con la regla 1-3s con un N=2 !!!!!!!

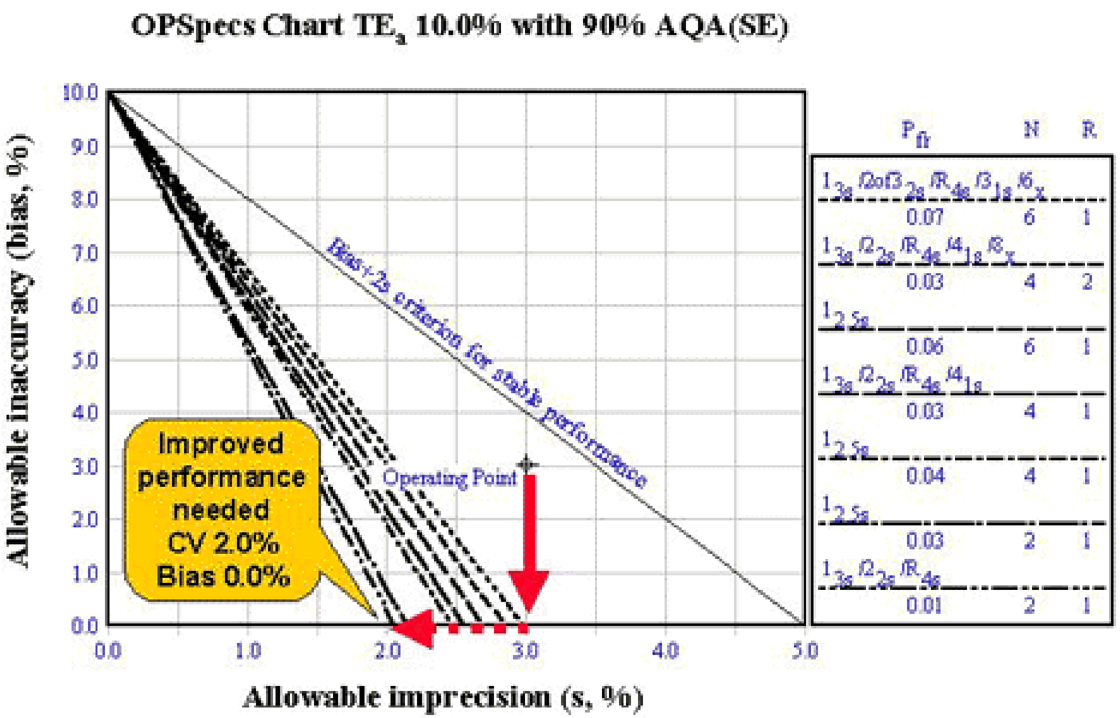
¿Pero por qué debo seleccionar la 1-3s y no otra?
Porque:
1)Siempre la recta debe estar por encima del punto operativo
2)Selecciono la más próxima
3)Entre las dos más próximas selecciono la de menor Pfr (preferentemente menor al 0,5%) y la de menor complejidad.
4)También se debe priorizar la cantidad del N en relación al Pde del 90% y 50%




OPSpecs Chart TEa 10.0% with 90% AQA(SE)
Allowable inaccuracy (bias, %)
Allowable imprecision (s, %)
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
0.0
1.0
2.0
3.0
5.0
Bias+2s criterion for stable performance
Operating Point
Plot your observed CV and bias
Select line above the operating point.
BUT THERE ISN'T ANY!
Pfr
N
R
1 2s
0.09
2
1
1 2.5s
0.03
2
1
1 3s /2 2s /R 4s
0.01
2
1
1 3s
0.00
2
1
1 3.5s
0.00
2
1

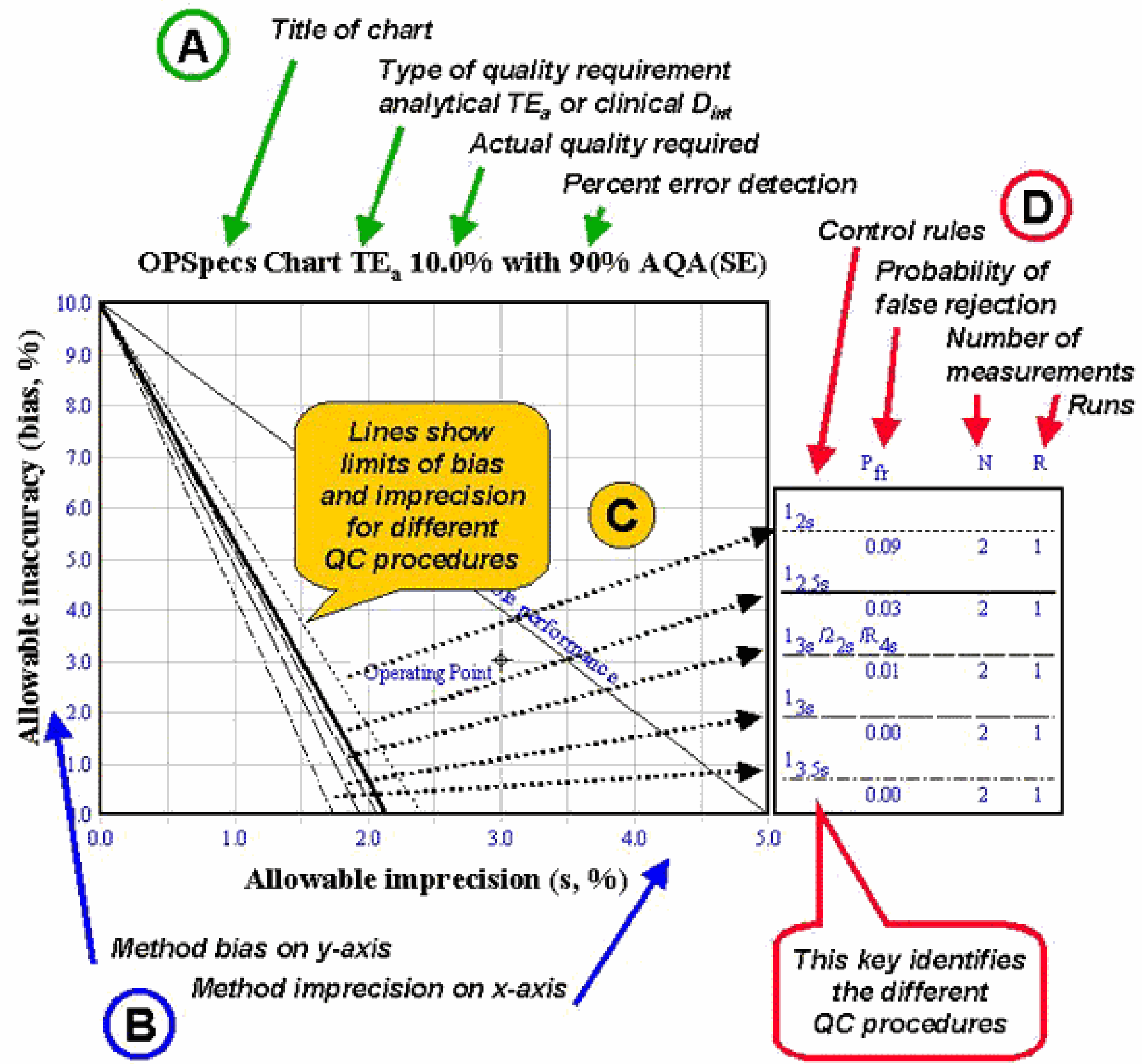


OPSpecs Chart TEa 10.0% with 50% AQA(SE)
Allowable inaccuracy (bias, %)
Allowable imprecision (s, %)
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
Bias+2s criterion for
Operating Point
No QC selection possible even for 50% AQA, therefore TQC strategy stresses prevention of errors and improvement of analytical quality
Pfr N R
1_3s/2of3_2s/R_4s/3_1s/6_x 0.07 6 1
1_3s/2_2s/R_4s/4_1s/8_x 0.03 4 2
1_2.5s 0.06 6 1
1_3s/2_2s/R_4s/4_1s 0.03 4 1
1_2.5s 0.04 4 1
1_2.5s 0.03 2 1
1_3s/2_2s/R_4s 0.01 2 1



OPSpecs Chart TEa 10.0% with 90% AQA(SE)
Allowable inaccuracy (bias, %)
Allowable imprecision (s, %)
Bias+2s criterion for stable performance
Operating Point
Improved performance needed CV 2.0% Bias 0.0%
Pfr N R
13s/2of32s/R4s/31s/6x 0.07 6 1
13s/22s/R4s/41s/8x 0.03 4 2
12.5s 0.06 6 1
13s/22s/R4s/41s 0.03 4 1
12.5s 0.04 4 1
12.5s 0.03 2 1
13s/22s/R4s 0.01 2 1

ABCs of reading an OPSpecs Chart



Un Problema Serio:
La ordenada al origen (a) se define a partir del valor del TEa
Cada analito tiene sus propios Requerimientos de Calidad con distintos TEa
Por lo tanto necesitaría un Diagrama Operativo por cada analito
IMPOSIBLE, SERÍA MUY POCO PRÁCTICO!!!

Una solución!!!!
Expreso de manera relativa el CV y el Bias respecto al TEa
CV/TEa .100
Bias/TEa . 100

Por lo tanto:

$$\text{BIAS } \% = \text{ETa}\% - (\Delta\text{SEc} + 1{,}65) \,.\, \text{CV}\%;$$

$$\mathbf{(bias/TE_a) \,.\, 100 = \{[TE_a - (\Delta SE + 1.65).\, CV\%]/TE_a\} \,.\, 100}$$

$$\mathbf{Bias\%_{TEa} = 100 - (\Delta SE + 1.65).\, CV\%_{TEa}}$$

<u>Por lo tanto, ahora defino a las OPSpecs Charts Normalizadas</u>

<u>Por ejemplo:</u> Colesterol

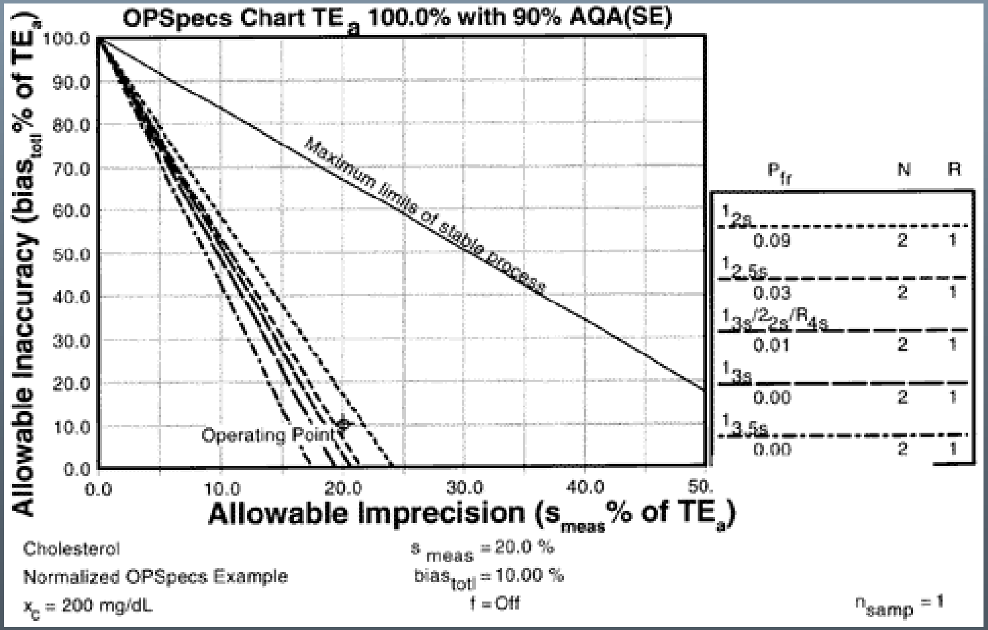
Requerimiento de Calidad TEa = 10%

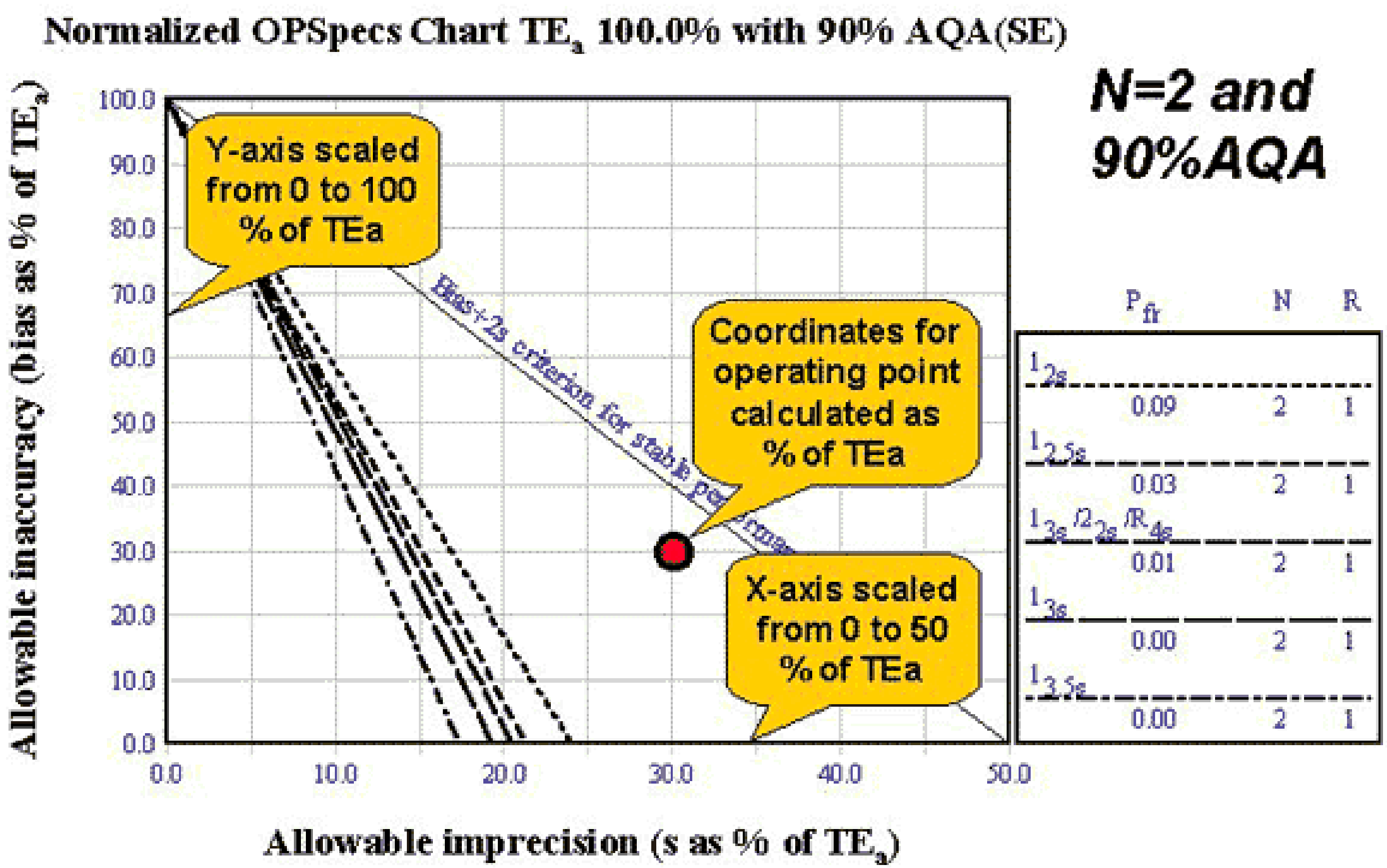
Eval. Métodos: CV%= 2,0%, Bias%= 1,0%

Normalizo los valores de imprecisión y veracidad al TEa.

CV% TEa = 2,0/10 . 100 = 20%

Bias% TEa = 1,0/10 . 100 = 10%



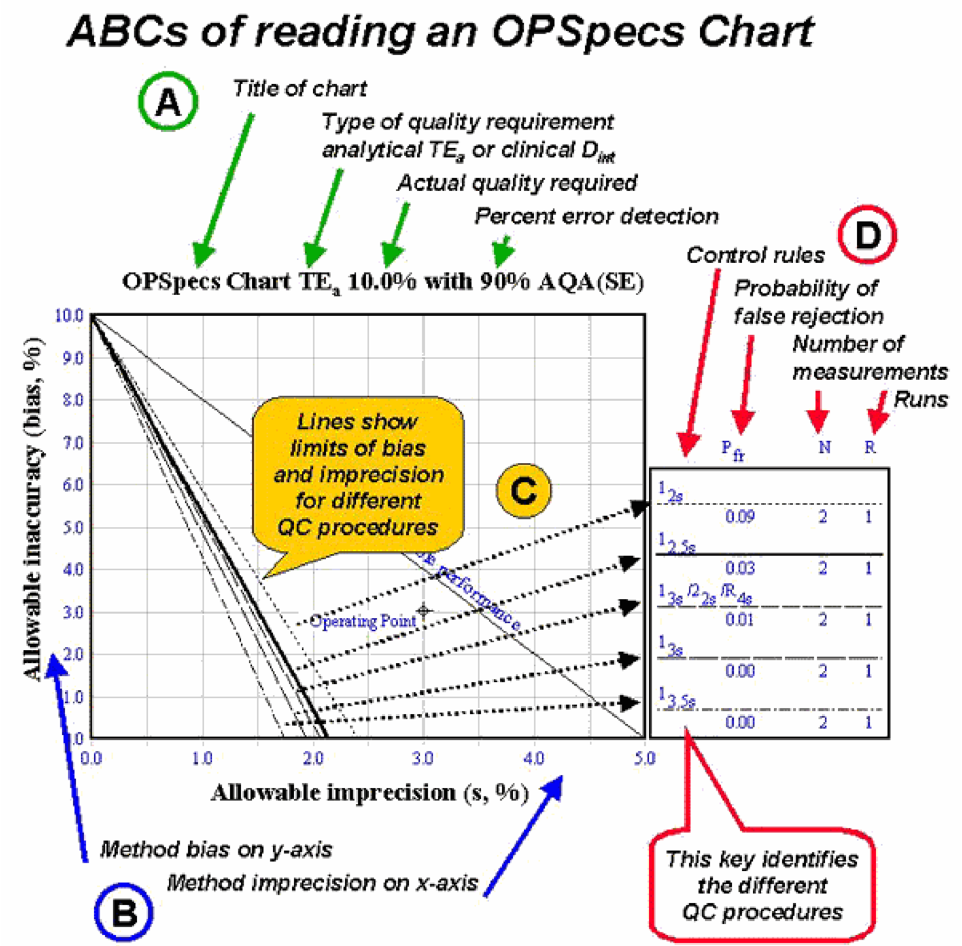


Normalized OPSpecs Chart TEa 100.0% with 90% AQA(SE)
N=2 and 90%AQA
Allowable inaccuracy (bias as % of TEa)
Allowable imprecision (s as % of TEa)
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
Y-axis scaled from 0 to 100 % of TEa
Coordinates for operating point calculated as % of TEa
X-axis scaled from 0 to 50 % of TEa
Pfr N R
1 2s 0.09 2 1
1 2.5s 0.03 2 1
1 3s /2 2s /R 4s 0.01 2 1
1 3s 0.00 2 1
1 3.5s 0.00 2 1

Utilización de Cartas de Especificaciones Operativas
(OPSpecs chart)

Práctica

Prof. Dr. Gustavo A. Chiabrando


ABCs of reading an OPSpecs Chart
A
Title of chart
Type of quality requirement
analytical TE$_a$ or clinical D$_{int}$
Actual quality required
Percent error detection
D
Control rules
Probability of
false rejection
Number of
measurements
Runs
OPSpecs Chart TE$_a$ 10.0% with 90% AQA(SE)
Allowable inaccuracy (bias, %)
Allowable imprecision (s, %)
Lines show
limits of bias
and imprecision
for different
QC procedures
C
Operating Point
P$_{fr}$
N
R
1_{2s} 0.09 2 1
$1_{2.5s}$ 0.03 2 1
$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ 0.01 2 1
1_{3s} 0.00 2 1
$1_{3.5s}$ 0.00 2 1
Method bias on y-axis
Method imprecision on x-axis
B
This key identifies
the different
QC procedures

Un Problema Serio:
La ordenada al origen (a) se define a partir del valor del TEa
Cada analito tiene sus propios Requerimientos de Calidad con distintos TEa
Por lo tanto necesitaría un Diagrama Operativo por cada analito
IMPOSIBLE, SERÍA MUY POCO PRÁCTICO!!!

Una solución!!!!
Expreso de manera relativa el CV y el Bias respecto al TEa
CV/TEa .100
Bias/TEa . 100

Por lo tanto:

$$\text{BIAS \%} = \text{ETa\%} - (\Delta\text{SEc} + 1{,}65) \,.\, \text{CV\%};$$

$$\mathbf{(bias/TE_a)\ .\ 100 = \{[TE_a - (\Delta SE + 1.65).\ CV\%]/TE_a\}\ .\ 100}$$

$$\mathbf{Bias\%_{TEa} = 100 - (\Delta SE + 1.65).\ CV\%_{TEa}}$$

<u>Por lo tanto, ahora defino a las OPSpecs Charts Normalizadas</u>

<u>Por ejemplo:</u> Colesterol

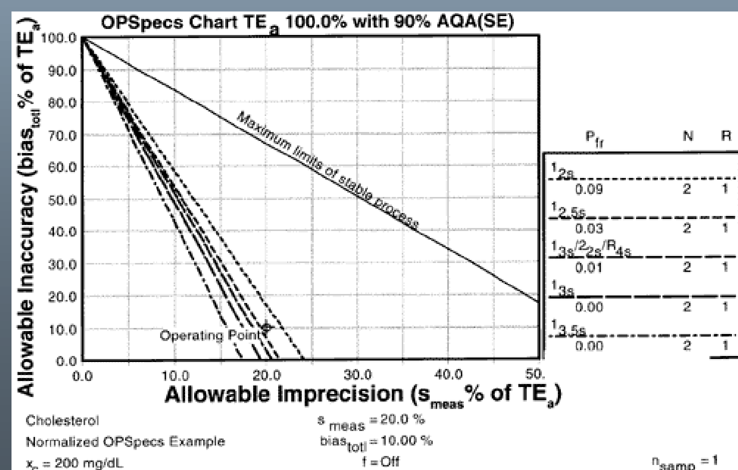
Requerimiento de Calidad TEa = 10%

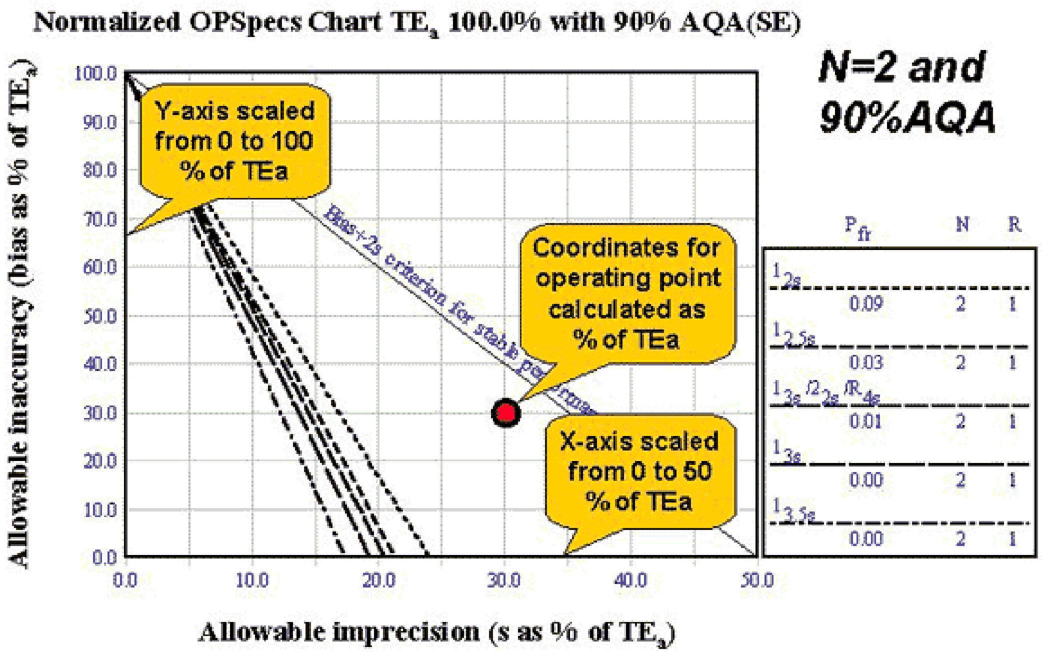
Eval. Métodos: CV%= 2,0%, Bias%= 1,0%

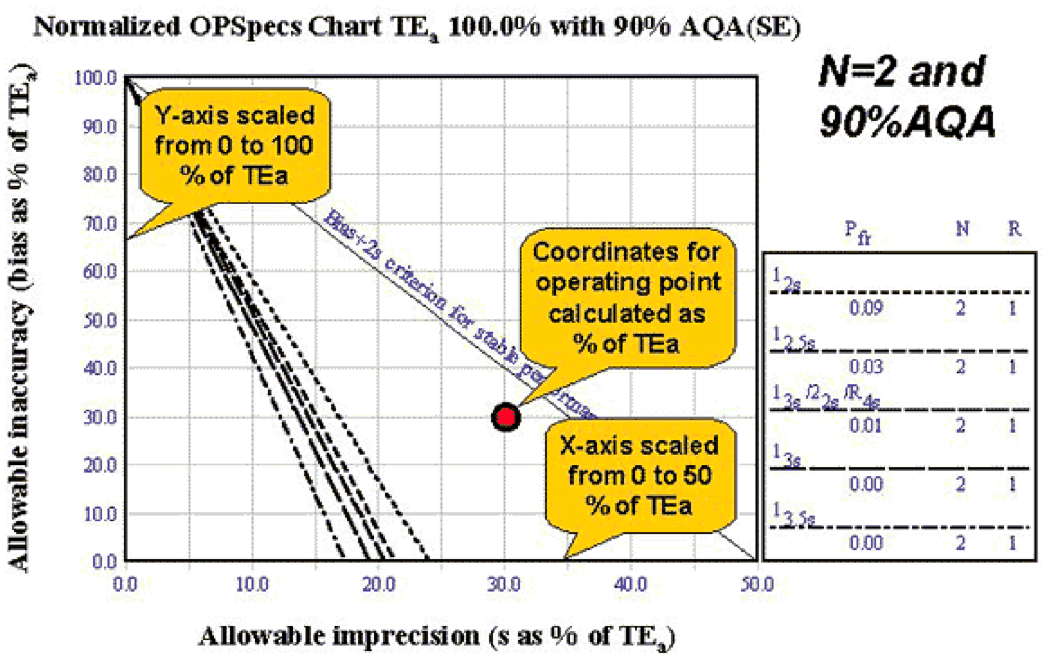
Normalizo los valores de imprecisión y veracidad al TEa.

CV% TEa = 2,0/10 . 100 = 20%

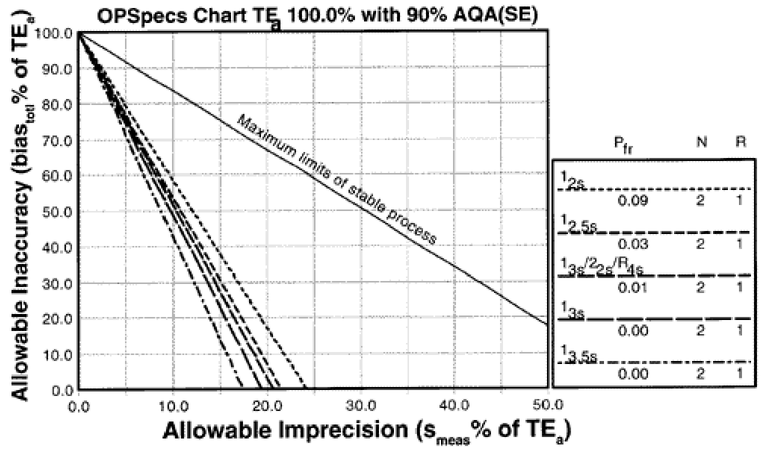
Bias% TEa = 1,0/10 . 100 = 10%

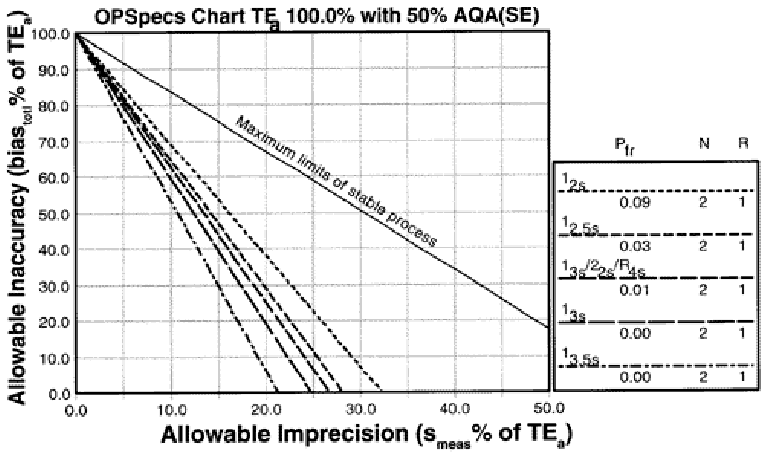



Normalized OPSpecs Chart TEa 100.0% with 90% AQA(SE)
N=2 and 90%AQA
Allowable inaccuracy (bias as % of TEa)
Allowable imprecision (s as % of TEa)
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
Y-axis scaled from 0 to 100 % of TEa
Coordinates for operating point calculated as % of TEa
X-axis scaled from 0 to 50 % of TEa
Bias+2s criterion for stable performance
Pfr N R
1 2s 0.09 2 1
1 2.5s 0.03 2 1
1 3s /2 2s /R 4s 0.01 2 1
1 3s 0.00 2 1
1 3.5s 0.00 2 1

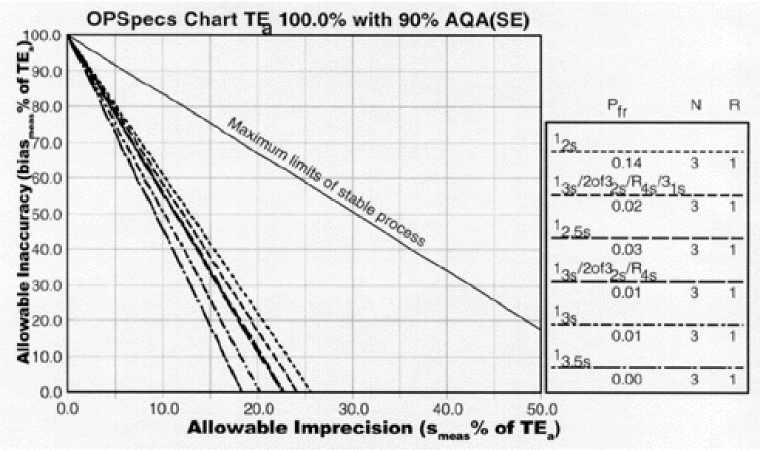


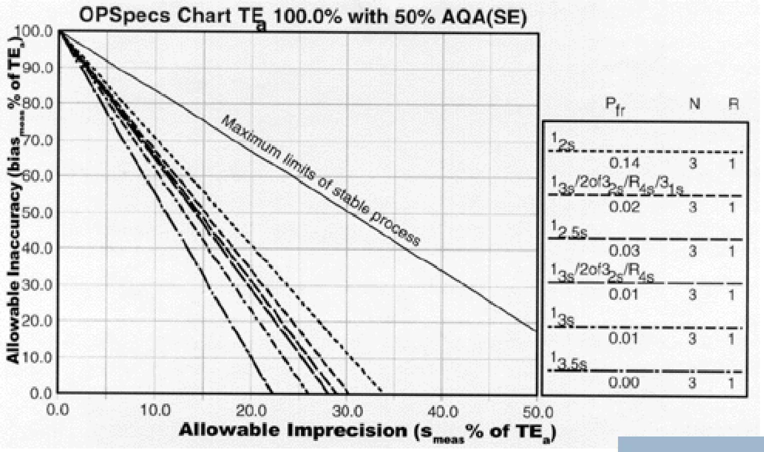
Normalized OPSpecs Chart TEa 100.0% with 90% AQA(SE)
Allowable inaccuracy (bias as % of TEa)
Allowable imprecision (s as % of TEa)
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
Y-axis scaled from 0 to 100 % of TEa
Coordinates for operating point calculated as % of TEa
X-axis scaled from 0 to 50 % of TEa
Bias+2s criterion for stable pe
N=2 and 90%AQA
Pfr
N
R
12s
0.09
2
1
12.5s
0.03
2
1
13s/22s/R4s
0.01
2
1
13s
0.00
2
1
13.5s
0.00
2
1



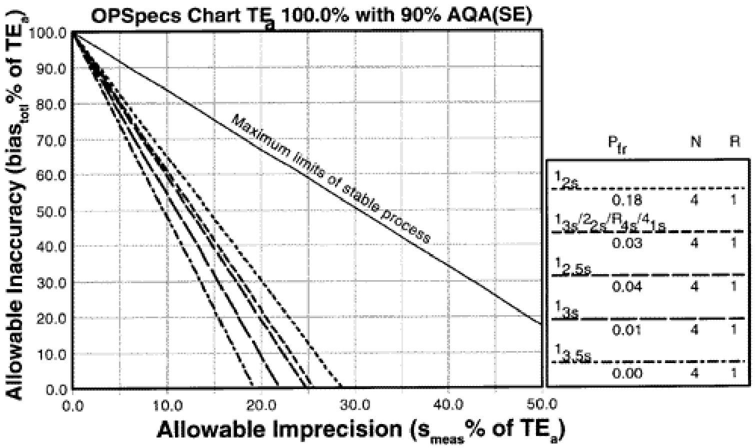


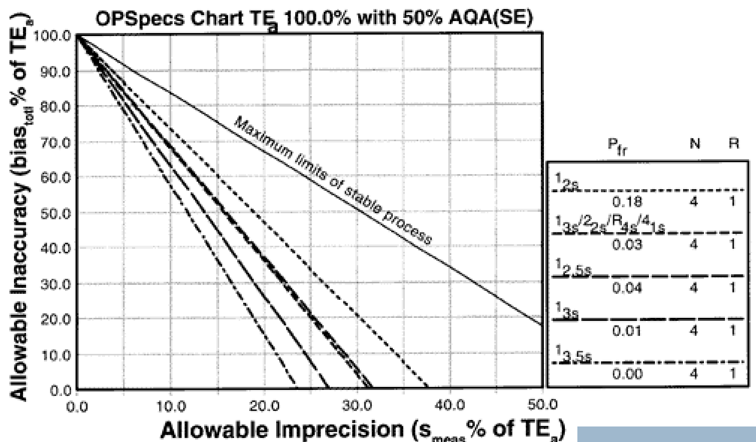
Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D



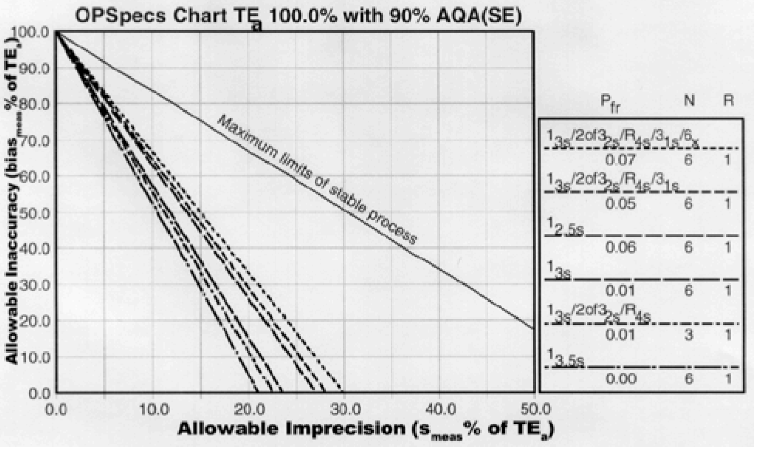


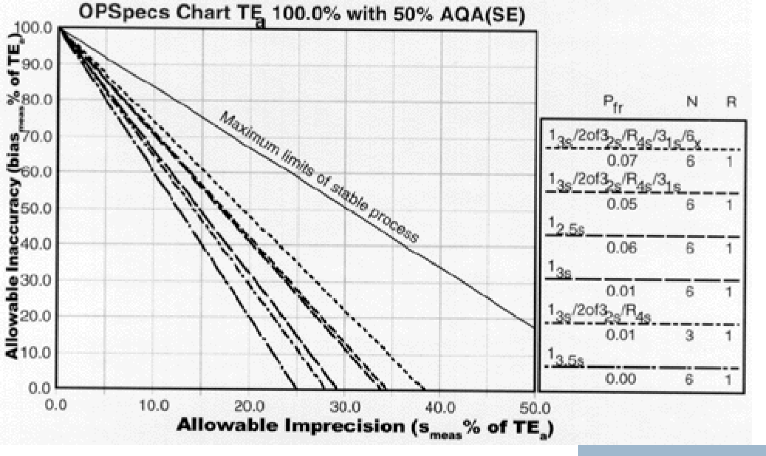
Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D





Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D





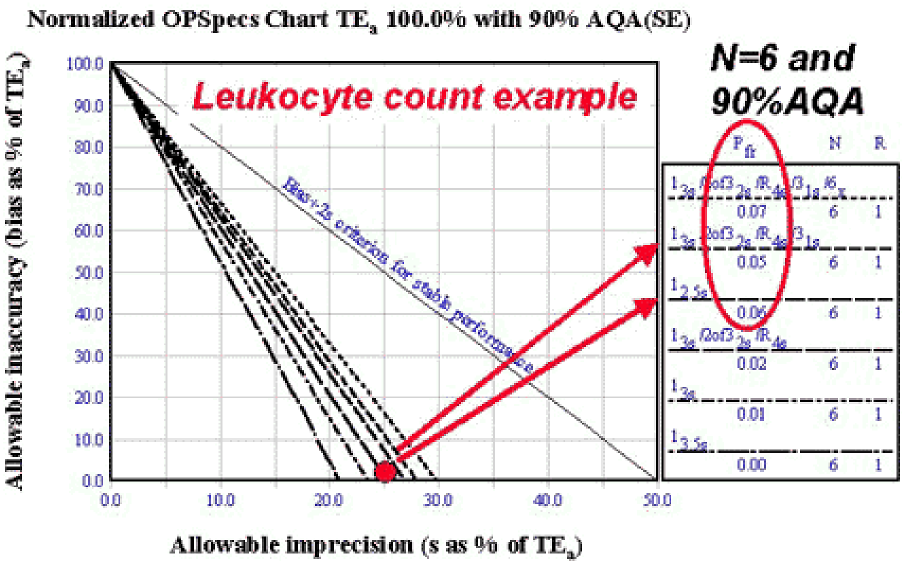
Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D

CV: 3,9%

Bias = 0,0%

ETa= 15%

(Usa tres materiales control)



CONCLUSION:

•Los tres controles deberán ser analizados por duplicado para completar un N=6

•La multiregla 2 o la simple regla 1-2,5s tienen una probabilidad mayor al 90 % de detectar errores con Pfr de 5-6%

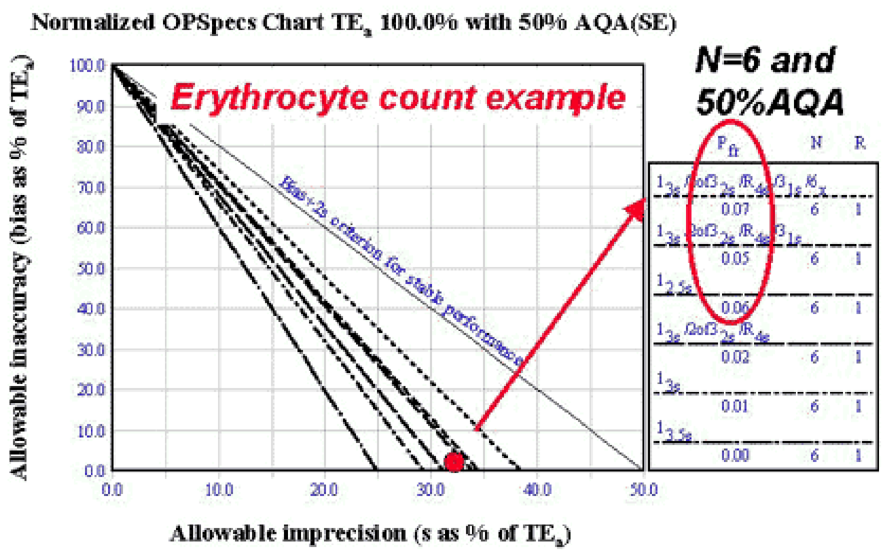
•Estrategia de Alta Probabilidad para Detectar Errores (Hi-Ped Strategy)

CV: 2,0%

Bias = 0,0%

ETa= 6%

(Usa tres materiales control)



CONCLUSION:

•Los tres controles deberán ser analizados por duplicado para completar un N=6 lo cual es suficiente para establecer una Estrategia de Moderada Probabilidad (AQA = 50%) para Detectar Errores (Mod-Ped Strategy).

• Dada esta Mod-Pde Strategy es conveniente utilizar la multiregla 1 aunque contenga una mayor Pfr (7% vs 5 o 6%).

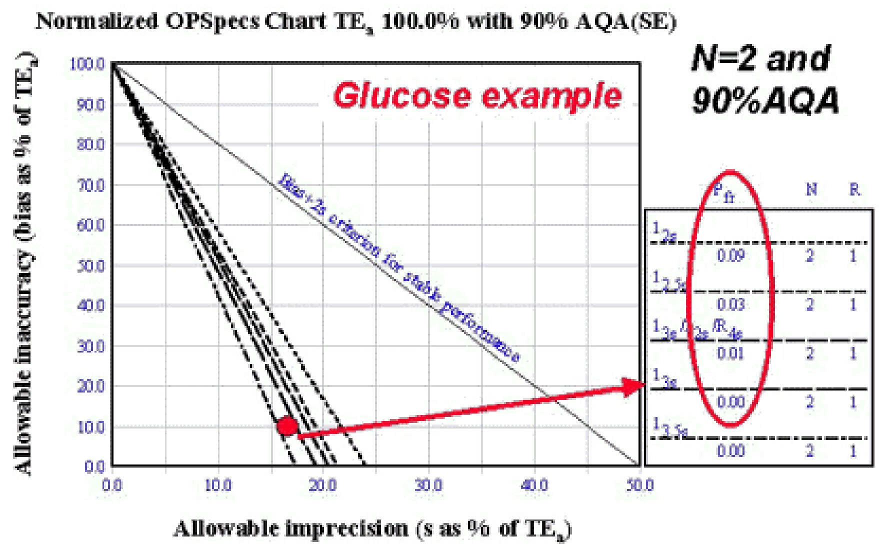
Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D

CV: 1,7% a 120 mg/dl

Bias = 1,0% a 120 mg/dl

ETa= 10%

(Usa dos materiales control)



CONCLUSION:

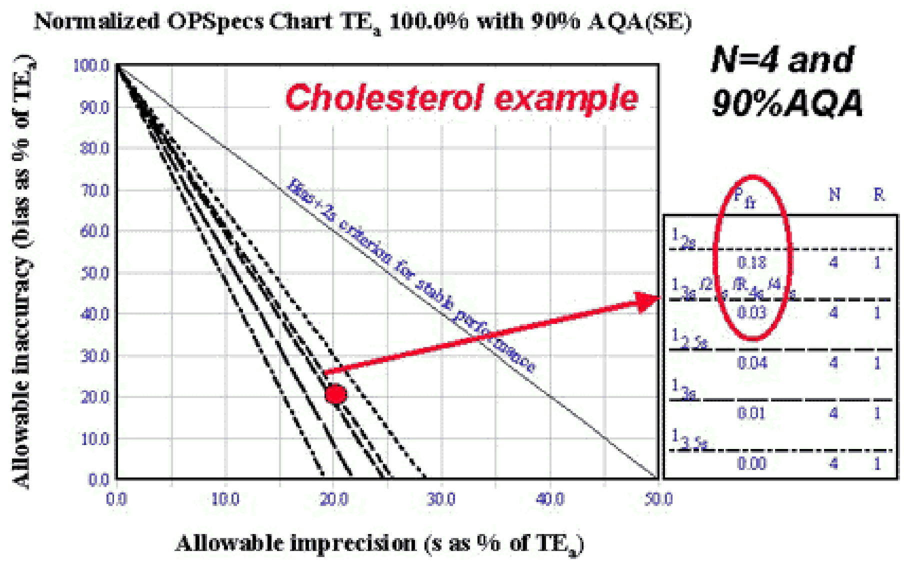
- Existen cuatro posibilidades de detectar errores con una AQA = 90% pero la mas conveniente es la regla 1-3s con un N=2 por contener una menor Pfr (Pfr = 0%) y por ser una simple regla.
- Se considera una Hi-Pde Strategy.

CV: 2,0%

Bias = 2,0%

ETa= 10%

(Usa dos materiales control)



CONCLUSION:

• Cada control deberá ser analizado por duplicado para cumplir un N=4

• La multiregla 2 es la apropiada por tener un AQA = 90% y una Pfr < 3%

•Se considera una Hi-Pde Strategy.

•La simple regla 1-2s no es conveniente por tener un Pfr = 18%.

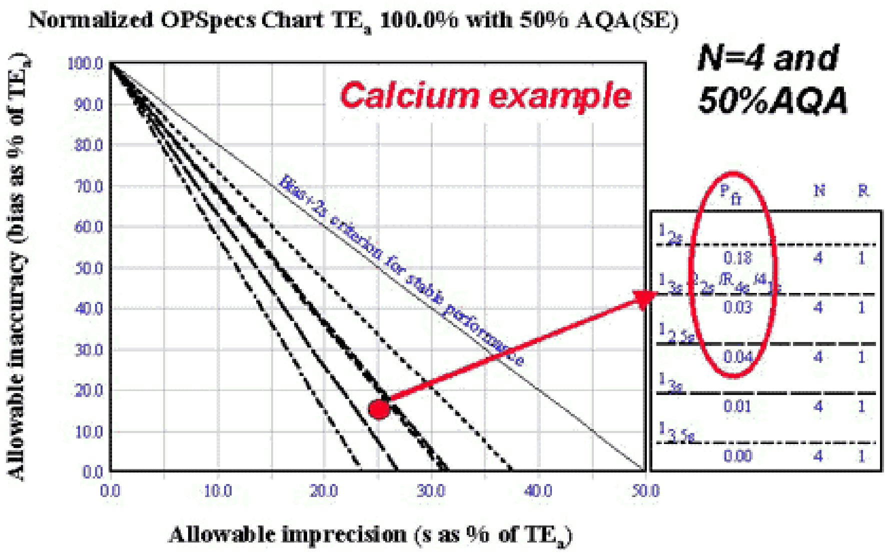
Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D

CV: 2,2%

Bias = 1,5%

ETa= 9% para un Xc = 11 mg/dl

(Usa dos materiales control)



CONCLUSION:

• Cada control deberá ser analizado por duplicado para cumplir un N=4

• La multiregla 2 proporciona el mayor nivel de detección de errores (AQA = 50%) con sólo un 3% de Pfr.

•Se considera una Mod-Pde Strategy.

•Sería conveniente adicionar la regla 8x para agregar analisis retrospectivos a partir de corridas previas.

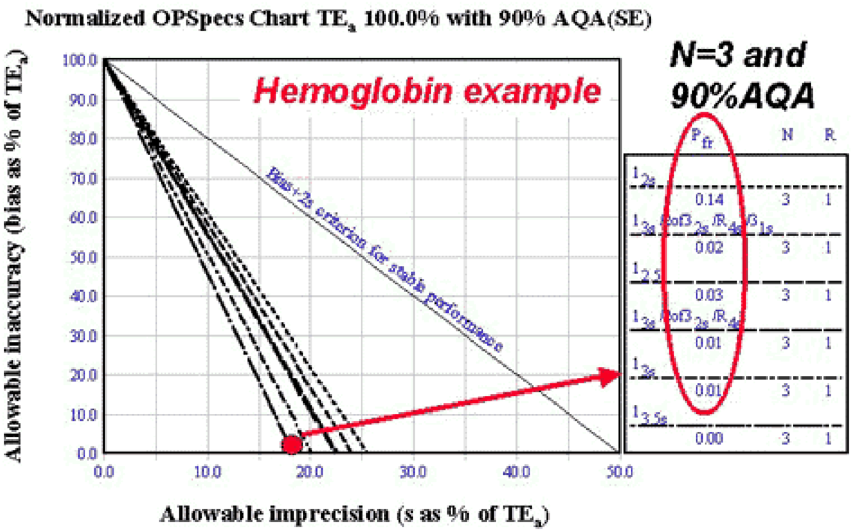
Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D

CV: 1,3%

Bias = 0%

ETa= 7%

(Usa tres materiales control)



CONCLUSION:

• Existen 5 reglas controles posibles pero la regla 1-3s es la mas conveniente por ser una simple regla y por tener una Pfr = 0% cuando el N=3

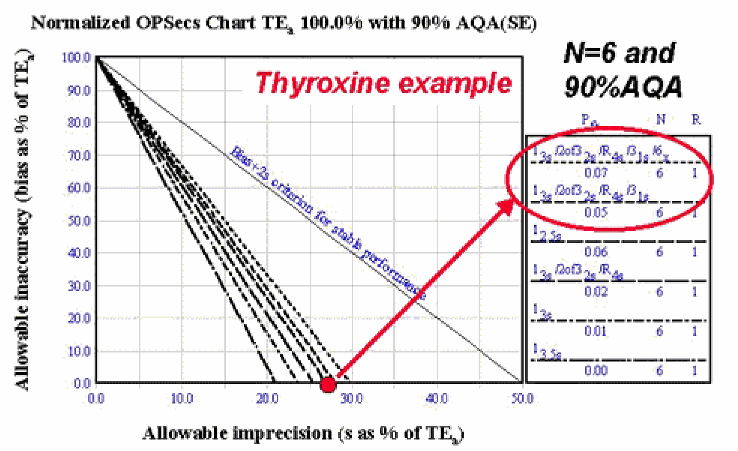
•Se considera una Hi-Pde Strategy.

Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D

CV: 5,5%

Bias = 0,0% (Xc= 5,0 μg/dl)

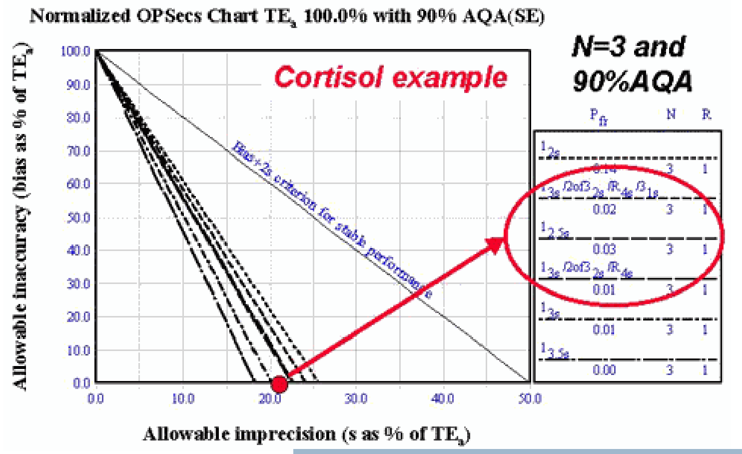
ETa= 20%



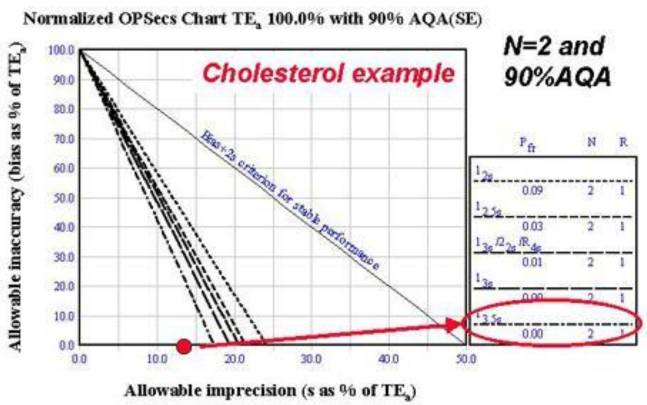
CV: 5,3%

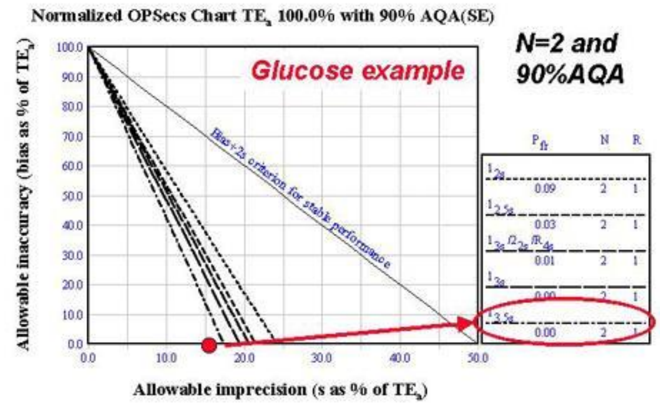
Bias es asumido ser 0,0% (Xc= 30 μg/dl)

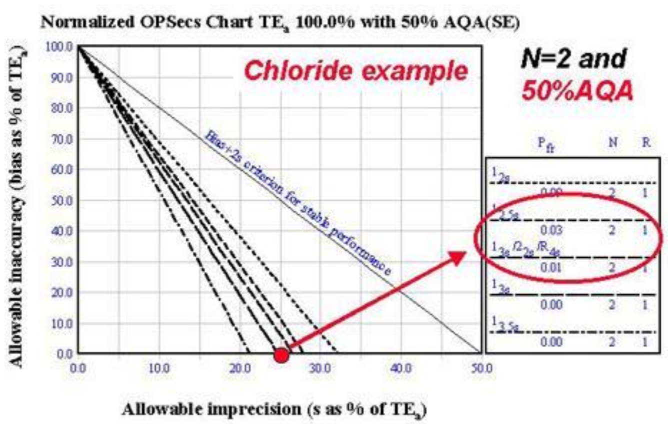
ETa= 25%

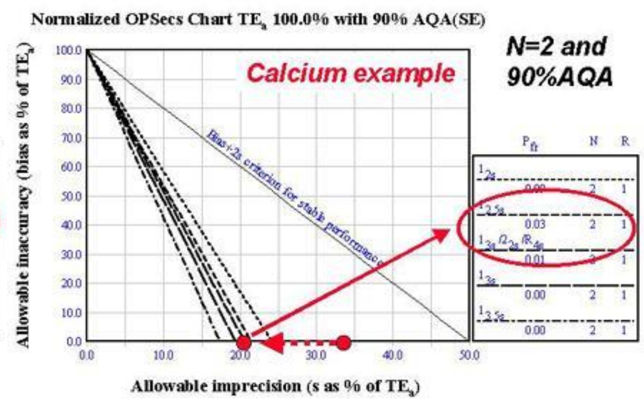


Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D

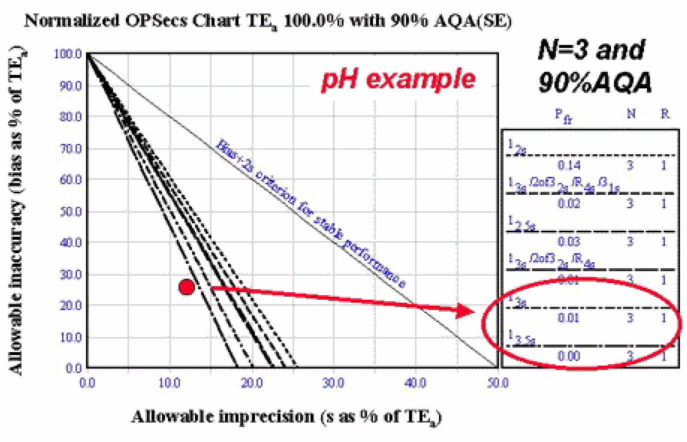


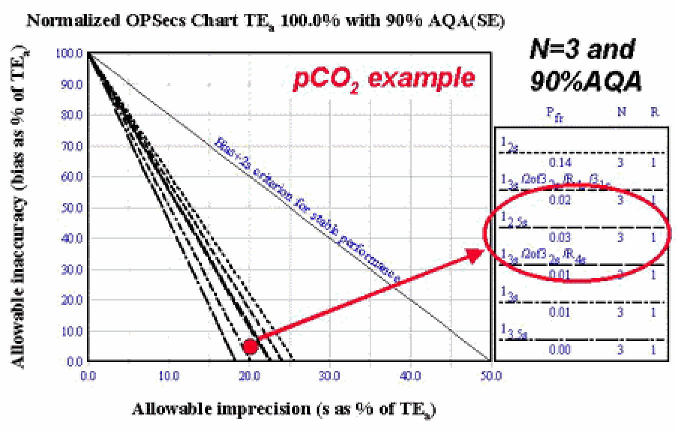


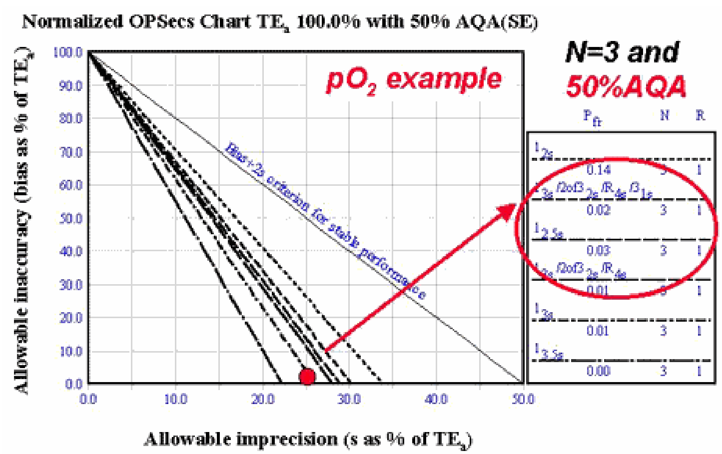




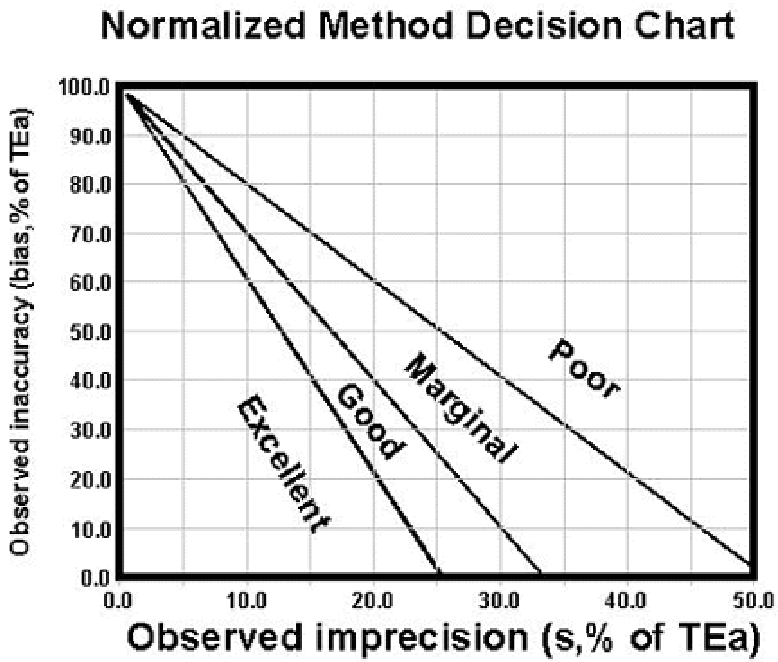
Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D



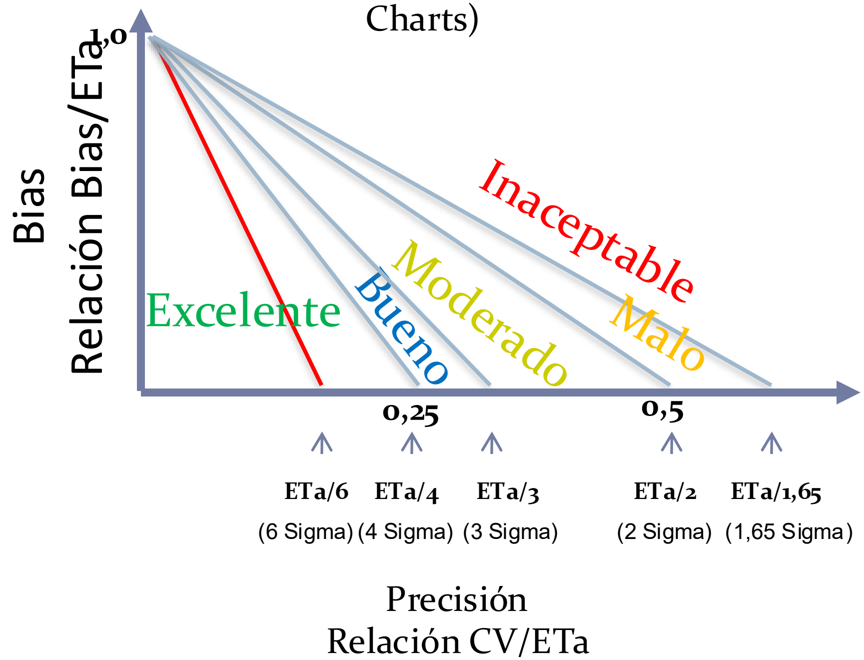


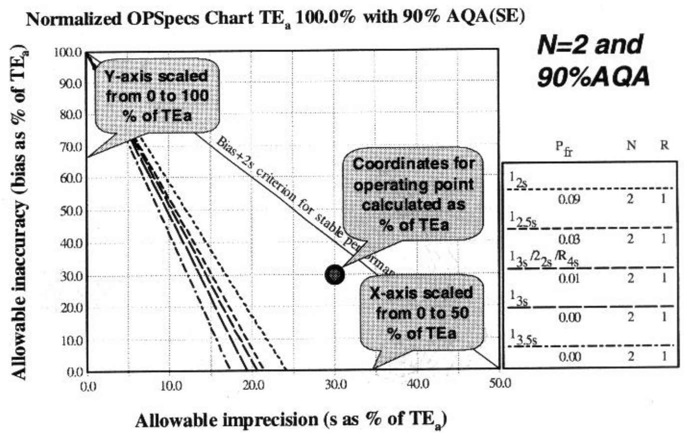


Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D


Normalized Method Decision Chart
Observed inaccuracy (bias,% of TEa)
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
Observed imprecision (s,% of TEa)
Excellent
Good
Marginal
Poor

Especificaciones de Calidad: Aplicaciones Gráficas de Especificación Operativa (OSPec Charts)





Total Quality Control Strategies

HI-Ped Strategy	MOD-Ped Strategy	LO-Ped Strategy
SQC	SQC	SQC
Other QC	Other QC	Other QC
QI	QI	QI

Dr. Gustavo A. Chiabrando, Ph.D

Muchas gracias