

DOCUMENTOS TÉCNICOS PARA EL LABORATORIO CLÍNICO

GUÍA TÉCNICA PARA CONTROL DE CALIDAD DE MEDICIONES CUANTITATIVAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO

MARZO, 2015

AUTOR (ES):

BQ. René Gómez Lagos.

Jefe Sección Química Clínica. Subdepartamento de Enfermedades No Transmisibles. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

BQ. Hugo Moscoso Espinoza.

Jefe Subdepartamento de Enfermedades No Transmisibles. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

TM. Eduardo Retamales Castelletto.

Jefe Sección Hematología. Subdepartamento de Enfermedades No Transmisibles. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

BQ. Carolina Valenzuela Barros.

Jefe Sección Inmunología. Subdepartamento de Enfermedades No Transmisibles. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

REVISORES INTERNOS

TM. Mitzy Celis Morales.

Jefe Sección Coordinación de Redes de Laboratorio. Subdepartamento Coordinación Externa. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

BQ. Paola Pellegrini Pinto.

Profesional Sección Química Clínica. Subdepartamento de Enfermedades No Transmisibles. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

Dra. Verónica Ramírez Muñoz.

Jefe Subdepartamento Coordinación Externa. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

REVISORES EXTERNOS

T.M. Mg Cs José Díaz Garrote.

Profesor e investigador asociado al Centro de Tecnologías para el Cáncer. Instituto de Ciencias Biomédicas, Programa de Biología Celular y Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Reviewer Consensus Committee on Hematology, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)

Dr. Claudio Medel Polanco.

Jefe Laboratorio Comunal Las Condes.

Dra. Carolina Prieto Castillo.

Presidente Sociedad Médica de Laboratorio Clínico. Directora Formato Clínico Chile. Jefe Laboratorio Central Hospital DIPRECA

GUÍA TÉCNICA PARA CONTROL DE CALIDAD DE MEDICIONES CUANTITATIVAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO

RESUMEN

Estas recomendaciones corresponden a una actualización y reemplazo del documento ispcc-03/2009 “Guía técnica normalizada de control de calidad - control de calidad interno y externo para analitos en el Laboratorio Clínico”. Estas son elaboradas por los Laboratorios Nacional y de Referencia Inmunología, Química Clínica y Hematología del Instituto de Salud Pública y revisadas por un grupo de expertos con demostrada experiencia en el ámbito del aseguramiento de la calidad. El contenido de este documento describe una guía técnica para planificar el control de calidad, entrega definiciones y sugerencias en el uso adecuado de los datos obtenidos en el control de calidad interno y externo, además proporciona herramientas y lineamientos generales que permiten al laboratorio clínico asegurar la calidad de sus resultados como apoyo a las decisiones clínicas.

ALCANCE

Esta guía permite orientar sobre las prácticas aceptadas a nivel internacional para el aseguramiento de la calidad de los resultados analíticos de laboratorio clínicos. Entrega directrices para la elaboración de procedimientos de control de calidad, que les permitan controlar los resultados en una corrida analítica, evaluar la competencia y desempeño analítico del proceso de medición cuantitativo de acuerdo a la calidad prevista para análisis clínicos.

INTRODUCCIÓN

El Instituto de Salud Pública de Chile ha elaborado esta guía de control de calidad interno y externo con la participación de los Laboratorios Nacionales y de Referencia de Inmunología, Hematología y Química Clínica, con la finalidad de recomendar un proceso normalizado para el control de calidad interno y externo y a través de ésta forma obtener una mejora continua y uniforme de la calidad de las prestaciones de los laboratorios clínicos del país.

En esta última década, la mejora continua de las características de desempeño de los métodos analíticos, donde la diversidad de exámenes, el desarrollo tecnológico y la informática, han contribuido al enorme desarrollo del laboratorio clínico. Hoy, la disponibilidad de herramientas que permiten planear y controlar la calidad analítica de los exámenes asegura la liberación de resultados útiles para el diagnóstico clínico.

Los primeros ensayos de evaluación de la calidad con el propósito de diseñar estrategias encaminadas a mejorar su desempeño, fueron desarrollados por Levey y Jennings (1950) quienes propusieron la adaptación de los procedimientos de control de calidad industrial empleados por Shewhart a los laboratorios clínicos, transformándose en la primera evidencia de la aplicación de cartas de control en el área del laboratorio clínico.

En 1952, Henry y Segalove introducen estándares y muestras de pacientes determinadas por duplicado para la elaboración de cartas de control tipo Levey y Jennings. En sus inicios, los criterios de evaluación para juzgar el desempeño de los métodos incluyeron las reglas de control $\pm 2s$ y $\pm 3s$, sin embargo, con el

desarrollo y uso más frecuente de multianalizadores, pronto se evidenció que la regla de control $\pm 2s$ aumentaba el número de eventos falsamente positivos, por lo que luego se la consideró como una regla indicativa de situaciones de “alarma” más que una regla de “control”. A fines de 1974, Haven propuso la regla $\pm 2_{2s}$. Estas reglas de control junto con otras fueron organizadas por Westgard, quien inició estudios estadísticos para el cálculo de dos características que determinan el desempeño de sistemas de control y que corresponden a la probabilidad de detección de falsos rechazos (P_{fr}) y a la probabilidad de detección de error (P_{de}). La gráfica de estas probabilidades y el tamaño del error analítico se conocen como gráficos de función de poder y son empleados para comparar la capacidad de detección de error entre varias reglas de control.

En este trabajo de Westgard y Groth propusieron que los procedimientos de control de calidad deben incluir dos tipos de reglas de control, aquellas sensibles a la detección del error sistemático (saltos y tendencias) y otras sensibles a la detección de errores aleatorios (imprecisión incrementada). Estudios posteriores, Westgard y col. en 1981 describe una serie de reglas adicionales; dos reglas para detección de errores aleatorios (reglas de control 1_{3s} y R_{4s}) y tres reglas para la detección de errores sistemáticos (2_{2s} , 4_{1s} y 10_x), combinación de reglas que hoy conocemos como reglas de Westgard o multireglas de control de calidad.

Establecer los requisitos de calidad analítica es una necesidad de los procedimientos analíticos y ser declarados en términos de Error Total máximo permitido (ET_a), permitió evaluar la competencia analítica de cada determinación, este modelo fue propuesto inicialmente por la agencia gubernamental de los Estados Unidos, conocida como Clinical Laboratory Improvement Amendments en 1988 (CLIA '88) y a partir de su publicación, Westgard desarrolló las gráficas de función de poder una serie de gráficos de “especificaciones operacionales del proceso” conocidos como gráficos OPSpecs, los cuales permiten evaluar el desempeño de un proceso analítico y posteriormente establece una ecuación matemática que permite el cálculo del número de sigmas “Sigma Métrico”, estableciendo así un nuevo modelo de reglas de control basadas

en la estrategia “seis sigma”. Es así como hoy los sistemas de análisis altamente automatizados, se relacionan principalmente con la presencia de errores sistemáticos debido a que los errores aleatorios están bien controlados por la operación del sistema, por ello Westgard introduce la necesidad de detectar el Error Sistemático Crítico que es el tamaño del error que es medicamente importante y necesario detectar por el procedimiento de control de calidad.

Para determinar la competencia y desempeño analítico de sus exámenes, el laboratorio clínico debe establecer un requisito de calidad analítica para cada analito y disponer de dos parámetros para realizar los cálculos, al respecto, su imprecisión e inexactitud, el primer estimador se obtiene a través del control interno (coeficiente de variación %CV), mientras que el segundo estimador se obtiene habitualmente a partir de un programa de evaluación externa de la calidad (% de Sesgo o Desvío Relativo Porcentual, DRP, “Bias” en inglés).

DEFINICIONES

- **Carta control de Levey-Jennings:** método gráfico que muestra los resultados de los controles. Los resultados se grafican secuencialmente en el tiempo (eje X), y el resultado de la medición (eje Y).
- **Carta OPSpecs:** Especificaciones operacionales del proceso describen la imprecisión e inexactitud permitidas para un método y el control de calidad estadístico necesario para monitorear y asegurar el cumplimiento de los requisitos de calidad analíticos y/o clínicos de una determinación de laboratorio.
- **Competencia analítica:** pericia, aptitud, idoneidad o capacidad que tiene un método analítico para lograr cumplir con los requisitos de calidad, que están definidos como óptimos por el laboratorio clínico para un determinado analito, habitualmente definido a través del Error Total máximo permitido, de forma tal, que el Error Total obtenido para un analito determinado en el laboratorio sea menor que el Error Total máximo permitido (ET_a) o sus componentes por separado.

- **Control de calidad:** Área de la gestión de calidad enfocada en el cumplimiento de los requisitos de calidad.
- **Corrida analítica:** Intervalo (período de tiempo o una serie de medidas) para el cual se espera que la precisión y la exactitud del sistema de medición sean estables.
- **Desempeño analítico:** capacidad del laboratorio clínico para evaluar el proceso de control de calidad considerando imprecisión e inexactitud máxima permitida, rango analítico, interferencias, recuperación y también la frecuencia y duración del error analítico. Para su cálculo se pueden utilizar metodologías como: Cartas OPSpecs, Sigma métrico y el Error Sistemático Crítico.
- **Error de medida:** es la diferencia entre el resultado de una medición y el valor verdadero del mensurando.
- **Error aleatorio:** diferencia entre un resultado concreto de una medida y el resultado promedio que podría observarse con un número infinito de mediciones del mismo mensurando llevadas a cabo en condiciones de repetibilidad.
- **Error sistemático:** el valor medio que pudiera resultar de un número infinito de mediciones del mismo mensurando llevadas a cabo en condiciones de repetibilidad, menos el valor verdadero del mensurando.
- **Error Sistemático Crítico:** corresponde al tamaño del error sistemático médicamente importante que es necesario detectar por el procedimiento de calidad, para cumplir y mantener un requisito de calidad definido.
- **Error Total:** Efecto combinado o neto del error aleatorio y sistemático.
- **Error Total máximo permitido (ET_a):** requisito de calidad analítico que establece un límite para la imprecisión (error aleatorio) y la inexactitud (error sistemático) y que son permitidos en solo una medición o en un resultado de un único examen.
- **Exactitud:** grado de concordancia entre el resultado de una medición y un valor verdadero del mensurando; el concepto comprende veracidad y precisión, aplica a un resultado.
- **Imprecisión:** grado de dispersión de los resultados independiente de las mediciones obtenidas bajo condiciones específicas. Los parámetros estadísticos que la definen son la desviación estándar o coeficiente de variación.
- **Incertidumbre:** parámetro asociado a los resultados de una medición que caracteriza la dispersión de los valores que podrían ser razonablemente atribuidos al mensurando.
- **Límites de carta control:** criterios gráficos que permite evaluar si un procedimiento de medición se encuentra dentro o fuera de control. Ellos se calculan por lo general a partir de la media y la desviación estándar que se determina en virtud de una operación estable.
- **Medición:** conjunto de operaciones que tienen por finalidad determinar un valor de una magnitud.
- **Material de control:** sustancia que tiene una o varias de sus propiedades establecidas para permitir su uso en una serie analítica cuantitativa que permita conocer la imprecisión de las mediciones.
- **Material de Referencia:** material o sustancia preparada por un Organismo Nacional o Internacional reconocido, en que uno o varios valores de la(s) propiedad(es) es (son) suficientemente homogéneo(s) y bien definido(s) para permitir su uso para calibrar un aparato, evaluar un método analítico o asignar valores a materiales.
- **Probabilidad de falso rechazo (P_{fr}):** describe la probabilidad de rechazar una corrida analítica cuando no hay errores analíticos adicionales a la imprecisión inherente al proceso, idealmente P_{fr} debe ser 0, ninguna corrida debe ser rechazada en falso (falsas alarmas).
- **Probabilidad de detección del error (P_{de}):** describe la probabilidad de detectar un error en una corrida analítica cuando está presente, adicional a la imprecisión inherente al proceso, idealmente P_{de} es 1, los errores son detectados el 100% cuando ocurren (verdaderas alarmas).

- **Precisión:** grado de concordancia entre resultados obtenidos de repeticiones de la misma muestra y bajo condiciones estipuladas.
- **Reglas de Westgard:** Serie de reglas de control usadas en el procedimiento de control de calidad para analizar la medición del control.
- **Repetibilidad:** precisión de los resultados de una medición obtenidos con el mismo método, el mismo operador, el mismo instrumento de medida y durante un tiempo definido.
- **Reproducibilidad:** precisión de los resultados de una medición obtenidos con el mismo método, sobre el mismo mensurado pero en distintas condiciones (diferentes operadores, lote de reactivos, equipos de medida, laboratorios, etc.).
- **Sesgo:** es la diferencia entre los resultados esperados y los valores de referencia aceptados.
- **Sigma Métrico (SM):** es una medida que relaciona el límite de tolerancia máximo establecido para un proceso con el desempeño analítico de dicho proceso y que tan frecuente es la probabilidad que ocurran defectos.
- **Trazabilidad:** propiedad de una medición o del valor de un patrón, que debe estar relacionado a referencias establecidas, generalmente patrones nacionales o internacionales, por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones, todas ellas con incertidumbres establecidas.
- **Veracidad:** grado de concordancia entre el promedio de los resultados de infinitas mediciones y un valor de referencia.
- **Verificación:** confirmación mediante examen y obtención de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos especificados.

DESARROLLO

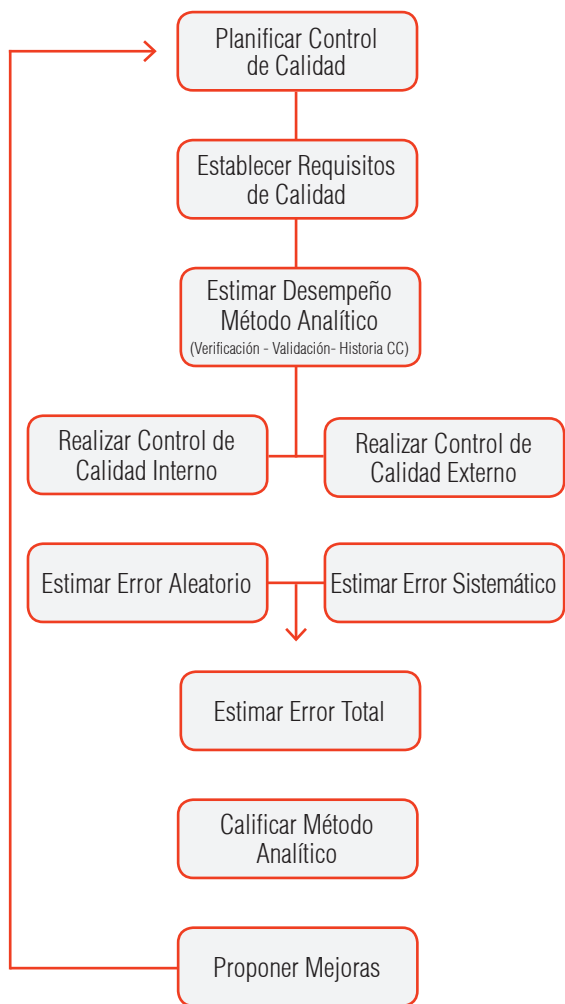
Para establecer un proceso de control en el laboratorio clínico, se requiere previamente que el

instrumento/equipo sea apropiadamente calificado, que el método analítico propiamente tal, sea validado o verificado de forma adecuada y demostrable, para ello es primordial que el laboratorio clínico defina un requisito de calidad analítica para cada método analítico cuantitativo (CLIA, variabilidad biológica, decisión clínica, por ejemplo). A continuación conocer la imprecisión del método analítico a través de su control de calidad interno y conocer su inexactitud a través de su control de calidad externo, parámetros con los cuales, puede aproximarse a conocer el Error Total de su método en condiciones de rutina. Estos datos pueden ser considerados como el nivel inicial de calidad, en condiciones de estabilidad del método. Una vez conocido el Error Total, proceder a evaluar la competencia y desempeño analítico, utilizando alguna metodología a definir por el laboratorio clínico (Cartas OPSpecs, Sigma Métrico, Error Sistemático Crítico, por ejemplo). Luego, según los datos obtenidos en la evaluación del desempeño analítico, calificar su rendimiento (por ejemplo: inaceptable, marginal, bueno, muy bueno, óptimo) y proponer las mejoras que ameriten, en caso que el método no cumpla con los requisitos de calidad establecidos por el laboratorio clínico y para los que cumplan los requisitos de calidad, mantener y si es posible, mejorar su desempeño analítico.

En relación a los requisitos de calidad analítica, se recomienda revisar: El consenso de Estocolmo «Strategies to set Global Analytical Quality Specifications in Laboratory Medicine - Consensus agreement», que fue publicado en: "Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 1999; 59:585, donde se presenta un modelo jerárquico consistente en cinco opciones donde los primeros puestos los ocupan aquellos criterios directamente relacionados con la satisfacción de las necesidades médicas para el diagnóstico, seguimiento, pronóstico y tratamiento del paciente; el tercer puesto está definido por las opiniones de los expertos en temas clínicos o de calidad, mientras que los dos últimos puestos están relacionados con las prestaciones de los métodos analíticos, pero sin relación con la satisfacción de los requisitos médicos como por ejemplo las especificaciones mínimas de consenso entre Sociedades

Científicas u Organismos Reguladores y criterios de los programas de evaluación externa de la calidad para un rendimiento aceptable.

Se recomienda utilizar el siguiente Esquema:



1. CONTROL DE CALIDAD INTERNO

El propósito del control interno es evaluar el desempeño del sistema de medición para liberar los resultados de las muestras de pacientes procesadas bajo las mismas condiciones de trabajo. Permiten detectar desvíos y variabilidad del sistema analítico, para tomar acciones preventivas y apoyar en la mejora del desempeño.

1.1 Selección de material control

1.1.1. El laboratorio debe seleccionar el material de control basado en las siguientes premisas:

- i. Que se asemejen lo más posible a muestras de pacientes en cuanto a su reactividad con el sistema de medición utilizado.
- ii. Se pueden elegir de primera opinión (fabricante) y/o tercera opinión (independiente), siendo los últimos más recomendables como alternativa.
- iii. Los controles también pueden ser preparados por el propio laboratorio, como es el caso de un “pool de plasma normal” para control de pruebas de coagulación y este debe realizarse con las precauciones de estabilidad y seguridad para el personal de laboratorio.
- iv. Los controles pueden elegirse con valores asignados previamente al sistema de medición o no valorados, la decisión de cuál escoger depende del laboratorio y puede basarse en criterios como la estabilidad del desempeño del método, costos, disponibilidad y comparación de resultados con grupo par, entre otros. En cualquiera de las alternativas, es recomendable que el laboratorio establezca sus intervalos de aceptación del control.

1.1.2. Seleccionar al menos dos niveles de material control, salvo que por análisis de desempeño en cartas normalizadas OPSpecs o cálculo del Sigma Métrico o Error Sistemático Crítico, haya demostrado que el número de controles a utilizar sea distinto a lo indicado.

1.1.3. El material de control se debería escoger considerando su estabilidad, disponibilidad en cantidad suficiente para mantener un análisis a través del tiempo, idealmente por al menos 6 meses, o por el tiempo que sea posible de acuerdo a la estabilidad del material, se sugiere el uso de controles de tercera opinión, de matriz similar a las muestras en estudio e incluirlos en una corrida analítica, es recomendable utilizar material(es) de control trazable(s).

1.1.4. El nivel de concentración del control, en lo posible debe estar comprendido en el intervalo de referencia biológico normal y bajo o sobre éste y/o próximos a los límites de decisión médica.

- 1.1.5. Cada laboratorio clínico debe disponer de un instructivo de preparación y conservación de materiales de control y calibradores.
- 1.1.6. Se recomienda que si una corrida analítica corresponde a un número pequeño de muestras, los controles podrían ubicarse al principio y al final de la ejecución para detectar cambios, podrían ser espaciados uniformemente o podrían distribuirse al azar entre las muestras de pacientes para detectar errores. Para un gran volumen de muestras, en equipos que producen continuamente resultados, una corrida analítica se puede definir como un determinado intervalo de tiempo y los controles serían analizados y evaluados al comienzo de una corrida y posteriormente, cada vez que ocurra una nueva corrida, es decir, el siguiente intervalo de tiempo o un número definido de muestras.

1.2. Carta control de Levey-Jennings

- 1.2.1. Obtener con cada uno de los controles como mínimo, 20 resultados en a lo menos 20 días distintos. Si los datos no están disponibles en el período, pueden establecerse valores provisionales a partir de los datos recopilados. Si se dispone de menos tiempo se pueden hacer dos determinaciones diarias por 10 días consecutivos y establecer una media y desviación estándar provisoria, hasta tener un mes de resultados.
- 1.2.2. Eliminar los valores extremos por la prueba de Dixon (Ver ejemplo Anexo N°1) o Grubbs (Ver Anexo N°2) u otro que cumpla con el mismo objetivo.
- 1.2.3. Los resultados obtenidos durante la valoración del material control permite asignar la media aritmética (\bar{x}) y desviación estándar (s) y construir la carta control de Levey-Jennings, considerando los límites de control:
- $\bar{x} + 1s$ (68,26% de los datos);
 - $\bar{x} + 2s$, límite de precaución (95,44% de los datos);
 - $\bar{x} + 3s$, límite de control o alarma (99,73% de los datos).

- 1.2.4. Incorporar en la carta control de Levey-Jennings los resultados obtenidos a partir del dato 21, que es cuando se comienza a usar como carta control.
- 1.2.5. Se sugiere calcular el coeficiente de variación del método al menos mensualmente para conocer su imprecisión y posterior análisis de su desempeño.

1.3. Reglas de Westgard

Utilizar como base para el procedimiento de control de calidad cinco reglas de control: 1_{3s} , 2_{2s} , R_{4s} , 4_{1s} , 10_x , salvo que por análisis de desempeño en cartas normalizadas OPSpecs o cálculo del Sigma Métrico o Error Sistemático Crítico haya(n) demostrado que la(s) regla(s) a utilizar sea(n) distinta(s) a la(s) indicada(s).

Cada regla a aplicar tiene una probabilidad de detectar el error (P_{de}) y una probabilidad de falso rechazo (P_{fr}). Se recomienda seleccionar reglas con probabilidad de detección de error elevada, eliminar reglas operativas con probabilidad de falsas alarmas superior al 5 % y elegir al menos una regla que detecte el error sistemático y otra para el error aleatorio, tabla N°1.

Tabla N°1:
Reglas de Westgard y el tipo de error al que se asocia.

REGLAS DE CONTROL	TIPO DE ERROR
1_{3s}	Aleatorio
2_{2s}	Sistemático
$2de3_{2s}$	Sistemático
R_{4s}	Aleatorio
3_{1s}	Sistemático
4_{1s}	Sistemático
10_x	Sistemático
12_x	Sistemático

- 1.3.3. Otro mecanismo para mejorar la capacidad de detección de errores sin aumentar los falsos rechazos, es el uso de diversas combinaciones de reglas de control que permitan interpretarlas en un orden lógico, de acuerdo al número de mediciones de control (N), es denominado como algoritmo de Westgard. (Ver Anexo N°3).
 - 1.3.4. Aplicar la(s) regla(s) dentro de una corrida analítica para un único nivel de control o entre distintos niveles de control, con el fin de obtener un número de mediciones de control necesarias para aplicar la(s) regla(s).
 - 1.3.5. Aplicar la(s) regla(s) a los resultados del material control en la carta control de Levey-Jennings y decidir si la corrida analítica se acepta (en control) o se rechaza (fuera de control).
 - 1.3.6. Mantener y completar los registros que se deriven de esta actividad.
- 1.4.2. Si se mantiene el resultado fuera de control se sugiere realizar las siguientes actividades:
 - 1.4.2.1. Recalibrar el método manteniendo el número de lote del calibrador.
 - 1.4.2.2. Cambiar los reactivos manteniendo el mismo lote.
 - 1.4.2.3. Incorporar en la corrida un material de control alternativo.
 - 1.4.2.4. Si dispone de material control alternativo sólo para alguno de los niveles de control, re-analizar las muestras con resultados relacionados con el nivel de control que presenta problemas; si el control alternativo está correcto sólo puede informar aquellas muestras que se encuentran dentro del intervalo de confianza del control utilizado.
 - 1.4.2.5. Repetir la prueba, si se aceptan los resultados registrar los datos.
 - 1.4.2.6. Si el valor no mejora, solicitar revisión por parte del servicio técnico especializado en el instrumento.
 - 1.4.2.7. Analizar si esta situación corresponde a una no conformidad, si corresponde, detallar su causa, tratamiento y acción correctiva aplicada.
 - 1.4.2.8. Evaluar si corresponde aplicar una acción preventiva.
 - 1.4.2.9. Mantener y documentar los registros adecuados que demuestren evidencia de esta actividad.

1.4. Acciones correctivas

- 1.4.1. Frente a un resultado fuera de control se sugiere realizar las siguientes acciones:
 - 1.4.1. Revisar la ejecución del procedimiento y las instrucciones de trabajo, para descartar errores.
 - 1.4.2. Revisar carta control para determinar si el error afecta a todos los niveles de control o alguno en particular (normal o patológico) e identificar la regla de rechazo para determinar el tipo de error.
 - 1.4.3. Relacionar el tipo de error con las potenciales causas tales como: control y reactivos con nuevos lotes, fecha de vencimiento de los controles y reactivos, temperatura de almacenamiento.
 - 1.4.4. Revisar registro de problemas y soluciones del control de calidad, para acciones inmediatas.
 - 1.4.5. Repetir la medición utilizando el mismo material de control.
 - 1.4.6. Si se acepta el resultado, registrar los datos.

2. CONTROL DE CALIDAD EXTERNO

- 2.1. El Laboratorio requiere complementar el Control de Calidad Interno con un Programa de Evaluación Externa de la Calidad para las prestaciones que este realiza.
- 2.2. Los resultados del control de calidad externo requieren estar documentados en registros que contengan a lo menos la siguiente información:
 - Valor asignado por el organizador del programa.

- Valor informado por el laboratorio.
 - % Coeficiente de variación.
 - Error o Sesgo.
 - % de Sesgo o Desvío Relativo Porcentual.
 - Puntaje Z o índice de desviación estándar (IDS).
 - Indicar desempeño en el programa de evaluación externo (satisfactorio, cuestionable o insatisfactorio).
- 2.3. La dirección del laboratorio, encargado de calidad y encargado de metrología, este último si está designado; analizan los resultados y gráficos cada vez que se dispone de un informe de resultados del Programa de Evaluación Externa para detectar No Conformidades y aplicar las acciones correctivas y mejoras que correspondan. Para esto es necesario que el laboratorio implemente y desarrolle los registros adecuados que demuestren evidencia de esta actividad.

3. EVALUACIÓN DE LA COMPETENCIA Y DESEMPEÑO ANALÍTICO

3.1. Competencia

- 3.1.1. Realizar la evaluación de la competencia analítica del laboratorio mediante la determinación de Error total (ET). Se sugiere realizar el cálculo de acuerdo a la frecuencia de su programa de evaluación externa de la calidad.
- 3.1.2. Calcular el error total considerando la siguiente fórmula:
- ET= %Sesgo + Z x %CV
- Donde, % Sesgo se puede obtener a partir de un programa de evaluación externa de la calidad, el %CV a partir del análisis estadístico de los datos del control interno. El valor Z se suele establecer como 1,65, para especificar que una corrida analítica debería ser rechazada cuando la tasa de defectos alcanza el 5% (Ver ejemplo Anexo N°4)
- 3.1.3. Utilizar el valor obtenido del último control externo, en caso de que durante el período de evaluación no disponga del %Sesgo, debido

a por ejemplo, la periodicidad del programa de evaluación externo

- 3.1.4. Comparar el Error total del analito obtenido en el laboratorio con el Error Total máximo permitido (ET_a) establecido como requisito de calidad por el laboratorio y que puede estar basado en criterios indicados por una organización internacional o nacional (CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments; USA; RiliBÄk, Medical Council de Alemania, Instituto de Salud Pública de Chile u otros).
- 3.1.5. El Laboratorio es competente en la determinación de un analito cuando su Error Total es menor o igual al Error Total máximo permitido, que haya sido establecido por el laboratorio.
- 3.1.6. El laboratorio debe implementar y desarrollar los registros adecuados que demuestren evidencia de esta actividad.

3.2. Desempeño

Se recomienda de acuerdo al estado del arte las siguientes: tres herramientas para evaluar el desempeño del proceso de control de calidad, en donde el laboratorio debe optar por al menos una de ellas (ver anexo 5 sobre herramientas para evaluación del desempeño).

3.2.1. Cartas Normalizadas OPSpecs

Una Carta Normalizada OPSpecs muestra la relación entre la calidad requerida para una prueba, la imprecisión e inexactitud y el control de calidad necesario para asegurar que la calidad puede ser alcanzada en cada corrida analítica, en ella se observa la inexactitud permitida en el eje Y versus la imprecisión permitida en el eje X, junto con los límites de operación que corresponden a diferentes reglas y diferentes números de mediciones de control (N). Se muestra también una línea para los límites máximos de un proceso estable o un criterio de error total usado para juzgar la aceptabilidad en un estudio de evaluación de método. La imprecisión e inexactitud de un método individual es presentado por un punto operacional.

- 3.2.1.1. Las cartas normalizadas OPSpecs son 8 y ellas difieren en el poder de detección del error, 90% ó 50% y en el número de mediciones de control a utilizar, 2, 3, 4 o 6.
- 3.2.1.2. Se recomienda utilizar, carta normalizada OPSpecs con un 90% de detección del error y dos niveles de control (N) (2 mediciones de controles).
- 3.2.1.3. Para utilizar las cartas normalizadas, se debe normalizar previamente el %CV y %Sesgo. (Ver ejemplo Anexo N°5).
- 3.2.1.4. El punto operacional debe estar por debajo de la línea operacional con un falso rechazo menor al 5%.
- 3.2.1.5. El punto operacional óptimo debería estar en “tierra firme”, esto es por debajo de la línea operacional más a la izquierda de la carta.
- 3.2.1.6. Si el punto operacional está entre las líneas operacionales con un falso rechazo menor al 5%, es decir, en “aguas poco profundas” deben aplicarse acciones correctivas y de mejora.
- 3.2.1.7. Si el punto operacional está fuera de las líneas operacionales se sugiere cambiar la carta normalizada privilegiando el P_{de} de la carta.
- 3.2.1.8. Identificar la regla de Westgard a aplicar en la aceptación o rechazo de la corrida analítica para el período siguiente a la evaluación.
- 3.2.1.9. El laboratorio debe implementar y desarrollar los registros adecuados que demuestren evidencia de este análisis.

3.2.2. Sigma Métrico (SM)

La herramienta sigma métrico expresa la capacidad del proceso y se basa en el modelo “seis sigma”, la cual permite el cálculo del número de desviaciones típicas o “sigmas” que se encuentran dentro de unos límites de tolerancia establecidos para cada producto o proceso. Así, cuanto mayor es el número de “sigmas” que están entre los límites tolerables, menor es el número de productos defectuosos o no conformes. Los productos o procesos al que se hace referencia son los resultados de control que permiten la validación de una corrida analítica para un procedimiento de medida dado.

Los productos defectuosos o no conformes son aquellos resultados de control que no cumplen una regla de control preestablecida para un procedimiento de medida dado.

- 3.2.2.1. Para el cálculo del sigma métrico del método asociado al analito que está determinando, aplicar la siguiente fórmula:

$$\text{Sigma métrico} = \frac{\%TEa - \%Sesgo}{\%CV}$$

Ver ejemplo Anexo N°5

- 3.2.2.2. La interpretación del SM para dos mediciones (dos niveles) de material control se indica en tabla N°2:
- 3.2.2.3. El laboratorio debe implementar y desarrollar los registros adecuados que demuestren evidencia de este análisis.

Tabla N°2:
Muestra la relación entre el valor del sigma métrico, la regla de control (Westgard) y el desempeño del método analítico.

VALOR DE SM	REGLAS DE CONTROL ASOCIADAS	DESEMPEÑO
≥ 6,0	1 _{3.5S} o 1 _{3S}	Excelente
≥ 5,0 y < 6,0	1 _{3S} o 1 _{2.5S}	Bueno
≥ 4,0 y < 5,0	1 _{2.5S} o 1 _{3S} /2 _{2S} /R _{4S}	Marginal, debe mejorar la imprecisión
< 4,0	1 _{3S} /2 _{2S} /R _{4S} /4 _{1s}	Pobre, aumentar a N=4 para mejorar imprecisión e inexactitud

3.2.3. Error sistemático crítico (ΔEScrit)

El error sistemático crítico nos muestra el tamaño del error que es necesario detectar a través del procedimiento de control de calidad y tiene relación directa con el sigma métrico lo que implica que es un complemento del desempeño de la capacidad del proceso expresado como un número de sigma. Al respecto, con una alta capacidad de proceso, los errores que causan resultados defectuosos son grandes y serán fácilmente detectados por el procedimiento de control de calidad, cuando la capacidad del proceso se reduce, los errores que deben ser detectados se hacen más pequeños, lo que requiere mejorar la capacidad de detección del procedimiento de control de calidad.

Donde Z, es un valor que especifica una tasa máxima de defectos con la cual una corrida analítica debe ser rechazada. El valor Z se suele establecer como 1,65, para especificar que una corrida analítica debería ser rechazada cuando la tasa de defectos alcanza el 5%, es decir, cuando el 5% de la cola unilateral de la distribución normal supera la tolerancia definida o requisito de calidad.

Ver ejemplo Anexo N°5

3.2.3.1. Para el cálculo del error sistemático crítico asociado al analito que está determinando, aplicar la siguiente formula con un 95% de confianza:

$$\Delta ES_{crit} = \left(\frac{\%TEa - \%Sesgo}{\%CV} \right) - Z$$

3.2.3.2. La interpretación del ΔEScrit para dos mediciones (dos niveles) de material control se indica en tabla N°3:

3.2.3.3. El laboratorio debe implementar y desarrollar los registros adecuados que demuestren evidencia de este análisis.

Tabla N°3:
Muestra la relación entre el valor del error crítico sistemático, la regla de control (Westgard) y el desempeño del método analítico.

VALOR DE ΔES _{CRIT}	REGLAS DE CONTROL ASOCIADAS	DESEMPEÑO
≥ 4,0	1 _{3.5S} o 1 _{3S}	Excelente
≥ 3,0 y < 4,0	1 _{3S} o 1 _{2.5S}	Bueno, puede mejorar el proceso de control de calidad.
≥ 2,0 y < 3,0	1 _{2.5S} o 1 _{3S} /2 _{2S} /R _{4S}	Marginal, debe mejorar el proceso de control de calidad. Por ejemplo: disminuir la imprecisión
< 2,0	1 _{3S} /2 _{2S} /R _{4S} /4 _{1s}	Pobre, aumentar a N=4 para mejorar imprecisión e inexactitud

ANEXOS

Anexo N°1 Ejemplo eliminación de valores extremos, Prueba de Dixon

Analito (X), a partir del material de control interno se obtienen 20 datos, los cuales se deben ordenar de menor a mayor Tabla N°4.

Tabla N°4:

Datos de analito x, ordenados de menor a mayor

Serie	Concentración	Concentración
N = 20	mg/dL	mg/dL (ordenar)
Z(1) = 1	130,9	123,1
Z(2) = 2	146,9	125,9
Z(3) = 3	123,1	130,9
4	140,0	131,3
5	134.3	134,3
6	143,7	135,7
7	125,9	136,0
↓	149,5	138,9
↓	131,3	140,0
↓	138,9	143,7
↓	135,7	146,9
Z(H-2) = 18	136,0	147,2
Z(H-1) = 19	150,0	149.5
Z(H) = 20	147,2	150,0

Tabla N°5.

Formulas y valores críticos para la prueba de Dixon.

Critical Values for Dixon's Outlier Test ^a			
Test Criterion ^b	Critical Values		
	H	5%	1%
$Q_{10} = \frac{z(2) - z(1)}{z(H) - z(1)} \text{ or } \frac{z(H) - z(H-1)}{z(H) - z(1)}$ whichever is the greater	3	0.970	0.994
	4	0.829	0.926
	5	0.710	0.821
	6	0.628	0.740
	7	0.569	0.680
$Q_{11} = \frac{z(2) - z(1)}{z(H-1) - z(1)} \text{ or } \frac{z(H) - z(H-1)}{z(H) - z(2)}$ whichever is the greater	8	0.608	0.717
	9	0.564	0.672
	10	0.530	0.635
	11	0.502	0.605
	12	0.479	0.579
$Q_{22} = \frac{z(3) - z(1)}{z(H-2) - z(1)} \text{ or } \frac{z(H) - z(H-2)}{z(H) - z(3)}$ whichever is the greater	13	0.611	0.697
	14	0.586	0.670
	15	0.565	0.647
	16	0.546	0.627
	17	0.529	0.610
	18	0.514	0.594
	19	0.501	0.580
	20	0.489	0.567

Luego aplicar la fórmula de la Tabla N°5, reemplazando los valores z, según Tabla N°4

Figura 1:
Ejemplo de cálculo

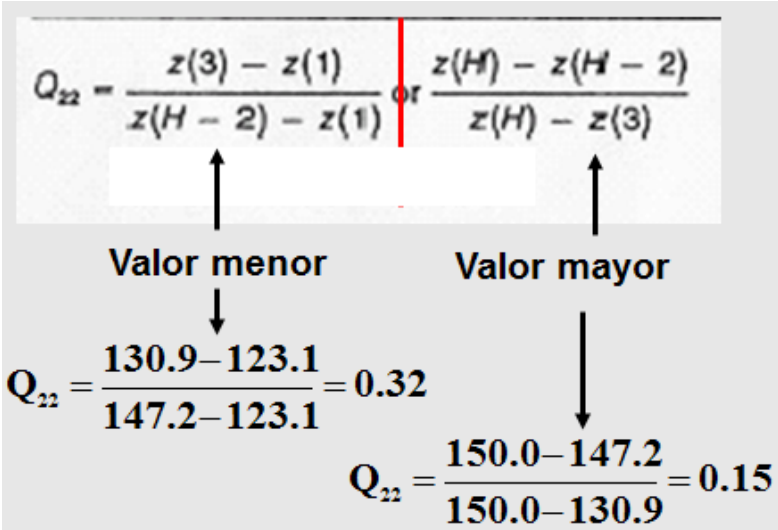
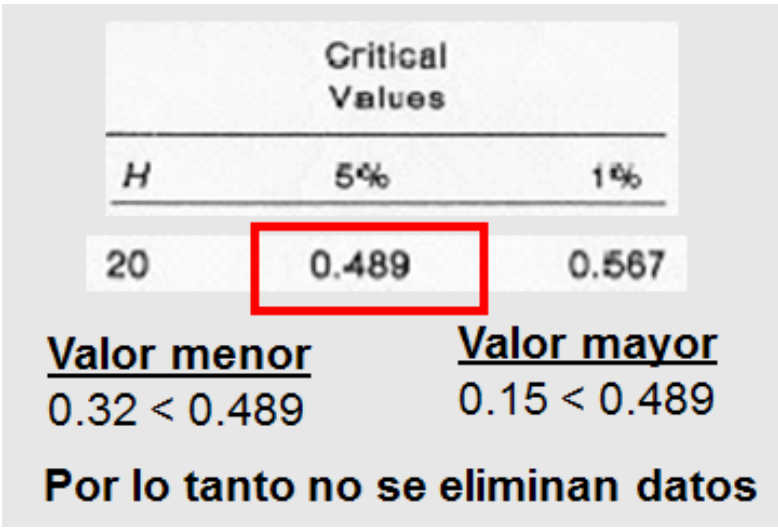


Figura 2:
Comparación respecto del valor crítico de tabla N°5.



Finalmente comparar el valor experimental con el valor crítico, donde valor experimental es menor que el valor crítico no se eliminan datos. En caso de que el valor experimental sea mayor que el valor crítico se debe eliminar el dato correspondiente

Anexo N°2 Prueba de Grubbs

Para eliminación de valores extremos por la prueba de Grubbs, existen herramientas disponibles en página web, como por ejemplo el siguiente link:

<http://graphpad.com/quickcalcs/Grubbs1.cfm>.

Anexo N°3 Algoritmos de Westgard

Figura 3:
Esquema del algoritmo de Westgard para 2 y 4 mediciones de control.

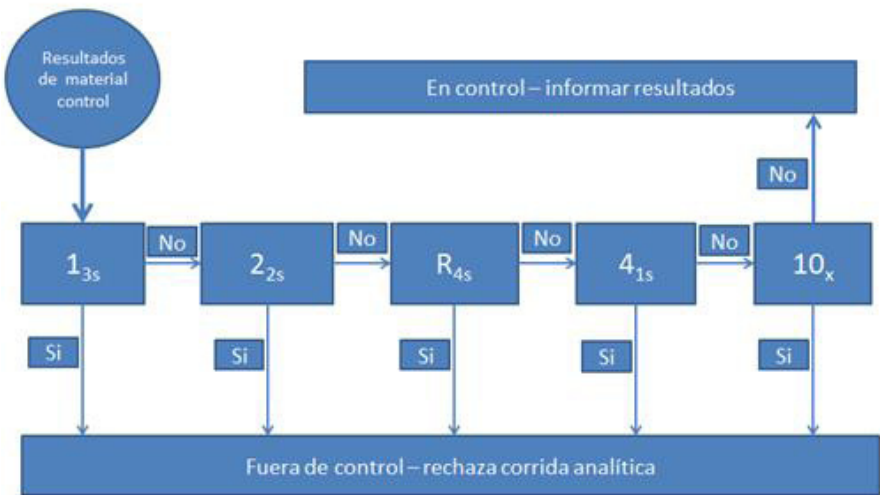
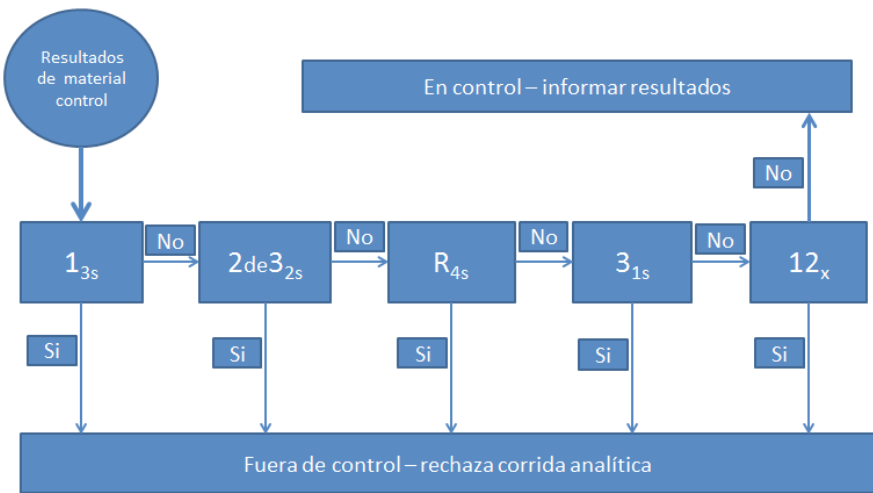


Figura 4:
Esquema del algoritmo de Westgard para 3 y 6 mediciones de control.



Anexo N°4: ejemplo de cálculo de error total (competencia) a partir de un programa de evaluación externa de la calidad

Para fines del ejemplo:

Información obtenida del programa de evaluación externa de la calidad:

Valor informado de analito X (X): 157 mg/dL

Valor asignado del analito X (\bar{X}_a) : 153 mg/dL

Control de calidad interno: %coeficiente de variación (%CV)= 4,5%

$$\%Sesgo = \left[\frac{X - \bar{X}_a}{\bar{X}_a} \right] \times 100$$

Por lo tanto %Sesgo= 2,61

Reemplazando los resultados de %Sesgo y %CV en la siguiente fórmula:

$$ET = \%Sesgo + Z \times \%CV$$

Donde Z, corresponde a 1.65 para un intervalo de confianza del 95%.

$$ET = 2,61 + 1,65 \times 4,5$$

$$ET = 10\%$$

Comparar el resultado del Error Total obtenido (ET), con el Error Total máximo permitido (ET_a) establecido como requisito de calidad. Si ET obtenido es menor al ET_a , el laboratorio es competente para realizar el examen asociado al analito X, en caso contrario no tendrá la competencia analítica para realizar el examen asociado al analito X.

Anexo N°5: Ejemplo para el uso de herramientas para evaluación del desempeño.

Carta normalizada OPSpecs

Actualmente las cartas normalizadas se pueden obtener de página web en el siguiente link:

<http://www.westgard.com/normalized-opspecs-calculator.htm>

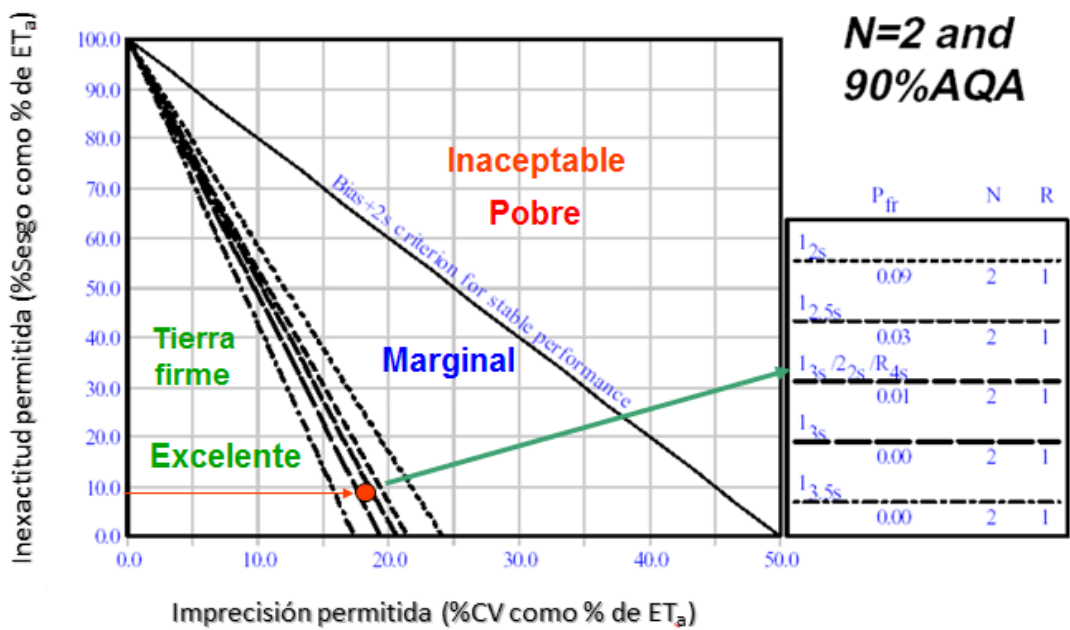
El siguiente ejemplo de evaluación de desempeño utilizará los datos del anexo N° 3 Analito X, $ET_a = 25\%$; $\%Sesgo = 2,61$; $\%CV = 4,5$.

Para Normalizar aplicar las siguientes formulas:

$\%Sesgo_{NORM} = \frac{\%Sesgo \times 100}{ET_a}$	$\%Sesgo_{NORM} = 10,44$
$\%CV_{NORM} = \frac{\%CV \times 100}{ET_a}$	$\%CV_{NORM} = 18,0$

Aplicando los valores normalizados a la carta normalizada OPSpecs se obtiene:

Figura 5:
Carta OPSecs Normalizada ET_a 100% con P_{de} 90%



Por tanto, la regla a usar para el periodo es $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$, con un $P_{fr}=1.0\%$, $N=2$ y $R=1$

Sigma Métrico (SM)

Actualmente el cálculo del sigma métrico se puede realizar en página web en el siguiente link:

<http://www.westgard.com/six-sigma-calculators-2.htm>

El siguiente ejercicio se realizará para evaluar el desempeño con los datos de %CV y %Sesgo usado en el anexo N°3

$$\text{Sigma métrico} = \frac{\%TEa - \%Sesgo}{\%CV}$$

$$\text{Sigma métrico} = \frac{25 - 2,61}{4,5} = 4,98$$

Por lo tanto el desempeño del método es marginal y según esta herramienta la regla recomendada es $1_{2,5S}$ o $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}$

Error Sistemático Crítico (ΔEScrit)

Actualmente el cálculo del error sistemático crítico se puede realizar en página web en el siguiente link:

<http://www.westgard.com/six-sigma-calculators-2.htm>

El siguiente ejercicio se realizará para evaluar el desempeño con los datos de %CV y %Sesgo usado en el anexo N°3

$$\Delta ES_{crit} = \left(\frac{\%TEa - \%Sesgo}{\%CV} \right) - Z \quad \text{Donde } Z = 1,65$$

$$\Delta ES_{crit} = \left(\frac{25 - 2,61}{4,5} \right) - 1,65 = 3,33$$

Por lo tanto su desempeño es bueno y puede mejorar su proceso de control de calidad con un 95% de confianza.

AGRADECIMIENTOS

Al grupo de revisores expertos en aseguramiento de la calidad de los resultados que contribuyeron con una profunda revisión de este documento, generando valiosos aportes que concluye en esta nueva versión de guía técnica. De forma especial nuestro agradecimiento a Don Darwins Castillo Álvarez quien lideró la elaboración del primer documento isp-cc-03/2009 “Guía técnica normalizada de control de calidad - control de calidad interno y externo para analitos en el Laboratorio Clínico”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document C24-A3 Vol.26 N°25. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006
2. ISO 3534-2:2006, Statistics — Vocabulary and symbols — Part 2: Applied statistics
3. ISO 5725: 1994 (parts-1), Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results: General principles and definition.
4. VIM:1993, International vocabulary of basic and general terms in metrology, BIPM, IEC, IFCC, ISO, OIML, IUPAC, IUPAP
5. Azzimonti Renzo, JC Bioestadística aplicada a Bioquímica y Farmacia. Capítulo 25 “Control de Calidad Estadístico”, segunda edición; 2003.
6. Internal quality control in routine analysis. amc technical briefs. N°46, February 2010.
7. R. F. Rigo Bonnin, M. Dastis Arias, E. Sospedra Martínez, X. Fuentes Arderiu. La estrategia “seis sigma” y el control interno de la calidad. Diagnóstico in vitro 2005; Vol. 3/49.
8. Comisión de Control de Calidad, Comité Científico, Sociedad Española de Química Clínica. El algoritmo de Westgard como sistema de control interno. Química Clínica 1990; 9 (2): 97-101
9. Gella FJ. Control de la Calidad en el Laboratorio Clínico. Barcelona. Segunda edición, BioSystems S.A. 2005.
10. Gella FJ. Metrología en el Laboratorio Clínico. Barcelona. Segunda edición, BioSystems S.A.; 2007.
11. Strategies to set Global Analytical Quality Specifications in Laboratory Medicine - Consensus agreement”; Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 1999; 59:585.
12. Fraser CG. Quality specifications in laboratory medicine. Clin Biochem Revs 1996; 17:109-14.
13. Westgard JO; Internal quality control: Planning and implementation strategies, Personal View by, Ann Clin Biochem 2003; 40:593-611.
14. Westgard JO; Quality Control How Labs Can Apply Six Sigma Principles To Quality Control Planning, Clinical Laboratory News then “Series Articles.” 2006: 10-12.