

Recomendación para el uso de las especificaciones de la calidad analítica. Revisión 03 (2020)

INTRODUCCIÓN

El laboratorio clínico que desea organizar un sistema de gestión de la calidad debe plantearse sus objetivos y definir las correspondientes especificaciones, o límites de aceptabilidad para conocer el cumplimiento de dichos objetivos, así como los indicadores de sus procesos. Las especificaciones de la calidad analítica fueron debatidas en la conferencia de consenso de Estocolmo en 1999 (1), donde se aceptó internacionalmente un modelo jerárquico consistente en cinco opciones. Los dos primeros puestos en dicho modelo lo ocuparon aquellos criterios directamente relacionados con la satisfacción de las necesidades médicas para el diagnóstico, seguimiento, pronóstico y tratamiento del paciente; el tercer puesto estaba definido por las opiniones de los expertos en temas clínicos o de calidad, mientras que los dos últimos puestos estaban relacionados con las prestaciones de los métodos analíticos, pero sin relación con la satisfacción de los requisitos médicos. El espíritu del modelo era transmitir que, cuando fuera apropiado, el laboratorio debería utilizar la opción más alta posible en la jerarquía.

Diez años después de la publicación del modelo de Estocolmo se analizaron los logros conseguidos, y se comprobó que los laboratorios clínicos habían implementado las especificaciones recomendadas, tanto para evaluar sus procedimientos de medida, como para diseñar sus protocolos de control interno de la calidad analítica (2). Sin embargo, la industria de diagnóstico *in vitro* todavía no empleaba estas especificaciones.

También se puso de manifiesto en varias reuniones de expertos internacionales que para la práctica diaria en los laboratorios, la opción más utilizada eran las especificaciones derivadas de la variación biológica, para imprecisión, sesgo o error sistemático y error total (3-5), en sus tres categorías (mínima, deseable y óptima) (6).

La publicación y revisión de nuevas propuestas, así como el planteamiento de algunas dudas sobre la aplicación práctica del modelo jerárquico (7), generaron la necesidad de organizar otra conferencia internacional.

La *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) organizó la 1ª Conferencia Estratégica en Milán (noviembre 2014) sobre especificaciones de la calidad para el proceso analítico global, con el propósito de revisar la validez del modelo jerárquico de Estocolmo y si debía ser modificado.

En relación al proceso analítico se eligió la terminología de especificaciones de la “prestación” y de la “calidad” para reforzar la idea de ampliar el modelo a pruebas semicuantitativas o cualitativas.

Se llegó al acuerdo de simplificar las cinco opciones de Estocolmo y reducirlo a tres, así como cambiar la idea de una estructura jerárquica a una estructura de modelos, que se describen en la tabla 1. (8,9)

Tabla 1. Especificaciones de la prestación de la calidad analítica acordadas en Milán

Modelo	Descripción	Acción
1	Basado en el efecto de la prestación analítica sobre los resultados clínicos	- Estudios directos del impacto clínico - Estudio de los resultados clínicos de forma indirecta: utilización de las pruebas del laboratorio (14) o de estudios de simulación (15)
2	Basado en los componentes de variación biológica de la magnitud medida	Minimizar el “ruido analítico” con respecto a la señal biológica
3	Basado en el estado del arte	Conseguir el más alto nivel de la prestación analítica técnicamente posible, o bien la alcanzada por un determinado porcentaje de laboratorios

La propuesta de Milán, aunque no es jerárquica, establece una prioridad de unos modelos sobre otros (es mejor seguir el primer modelo que el tercero), y establece que el laboratorio debe elegir la especificación de la calidad analítica adecuada para cada prueba y magnitud biológica. Es posible que para una misma magnitud se puedan elegir distintas especificaciones, en función de la situación clínica del paciente; aunque algunos autores, entre los que nos encontramos, opinan que si se elige la especificación más estricta para cada magnitud biológica, es válida para todas las situaciones clínicas en las que sea solicitada.

Con el fin de transformar esta propuesta en opciones realmente operativas, se crearon 5 grupos de trabajo, denominados *Task and Force Groups* (TFG) (10), uno de los cuales tenía la tarea de aplicar una herramienta de lectura crítica (*critical appraisal checklist*) denominada BIVAC (11) y desarrollada por el *Working Group of Biological Variation* (WG-BV) de la EFLM, para evaluar todos los estudios existentes sobre variación biológica, extraer la información esencial de cada artículo y resumir la información seleccionada en una nueva base de datos en la página web de EFLM. Este grupo, el *Task Group on Biological Variation Database* (TG-BV), está compuesto por el WG-VB y por todos los miembros de la Comisión de Calidad Analítica de la SEQC^{ML}, y se encarga de mantener y actualizar la base de datos de variación biológica.

En el EuroMedLab celebrado en Barcelona en 2019 se presentó la nueva base de datos de Variación Biológica que ha elaborado el *Task Group on Biological Variation Database*, (TG-BV), tras el metanálisis aplicado a los artículos incluidos en la base de datos de la SEQC^{ML} así como de los posteriores, encontrados tras una exhaustiva revisión bibliográfica. Los estimados presentes en esta nueva base de datos de la EFLM son los resultantes de aplicar la herramienta de lectura crítica y un metanálisis posterior. En él se ponderan la calidad del diseño de los estudios y el número de sujetos incluidos en cada uno de ellos (amplitud del intervalo de confianza del estimado) de forma que los estudios con una mayor participación de sujetos y clasificados en las categorías de calidad superior presentan un mayor peso en el estimado final que los otros estudios de categoría inferior.

Además de los estimados de variación biológica la base de datos incluye las especificaciones de calidad derivadas, a nivel deseable, mínimo y óptimo, así como una herramienta para que cada laboratorio conociendo su imprecisión y error sistemático, pueda calcular el valor de referencia del cambio (VRC).

OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es establecer unas recomendaciones para que los laboratorios clínicos identifiquen claramente las especificaciones de la calidad analítica de todas las magnitudes biológicas incluidas en los Programas de Garantía Externa de la Calidad de la SEQC^{ML} y las utilicen correctamente.

DESARROLLO

Las especificaciones de la calidad analítica basadas en la variación biológica proceden de la nueva base de datos de la EFLM. La página es de libre acceso y se encuentra disponible en <https://biologicalvariation.eu/> o a través de la página web de la EFLM (<https://www.eflm.eu/>

Para aquellos mesurandos que todavía no están incluidos en esta base de datos se utilizan las especificaciones de la base de datos de la SEQC^{ML} (última actualización de 2014) que se encuentran en los anexos. A medida que se incorporen nuevas magnitudes, estas se eliminarán de la antigua base de datos con el fin de que no existan estimados de variación biológica distintos para un mismo mesurando.

El modelo establecido para calcular el estado del arte (prestación de los métodos analíticos actualmente utilizados en nuestro entorno), es el siguiente:

Anualmente, se toman los resultados obtenidos por los participantes y, para cada magnitud, se calcula la diferencia porcentual (DP%) de cada resultado respecto al valor diana (media del grupo par específico), se ordenan dichas diferencias de menor a mayor y se describen los percentiles 10, 20, 30, hasta 90, 95 y 100. Este cálculo permite conocer el valor de DP% obtenida por el 20% de los mejores resultados (P20) de los laboratorios, el 50% (P50) etc.

- Si se conoce la variación biológica (VB), se toma como especificación la VB óptima (la más restrictiva) cuando este valor se sitúa entre los percentiles 95 y 100, la VB deseable si está entre los percentiles 80 y 90 y la VB mínima (la más permisiva) si se sitúa en el percentil 80 o inferior.
- En las magnitudes sin valores de variación biológica intra e interindividual conocidos, se define como especificación el valor de la desviación porcentual (DP%) correspondiente al percentil 90.

En las tablas incluidas en la introducción de la evaluación anual de cada programa se presentan las especificaciones que se utilizan cada año para todas las magnitudes incluidas en los programas de Garantía Externa de la Calidad de la SEQC^{ML}, así como el criterio utilizado para su definición. Asimismo, se muestran los percentiles 20, 50, 70 y 90 ya que la Comisión de Calidad Analítica considera interesante que los laboratorios conozcan estos percentiles, por sí, siguiendo las recomendaciones de la Conferencia Estratégica de Milán, quieren utilizar en su laboratorio una especificación de calidad para error total más exigente que el percentil 90.

La Comisión de Calidad Analítica considera que la especificación de calidad para error total del P90 es muy laxa, ya que implica cumplir la prestación analítica que es capaz de conseguir el 90% de los participantes, y no la mejor prestación analítica alcanzable en la actualidad, que es el verdadero concepto del estado del arte. La especificación ideal sería la que consiguen el 20-25% de los participantes, los mejores, es decir el P20 o P25, o al menos la especificación que consiguen el 50% de los laboratorios (P50).

MODIFICACIÓN DE ESPECIFICACIONES

La base de datos de la EFLM es dinámica y las especificaciones se modifican cada vez que se incorpora un nuevo estudio sobre variación biológica. Desde el Comité de Programas Externos de la SEQC^{ML} se ha creído conveniente establecer las especificaciones de prestación analítica al inicio del ciclo anual de cada programa y mantenerlas durante todo el ciclo, para que los participantes puedan evaluar correctamente sus prestaciones a lo largo del periodo.

Las especificaciones basadas en el estado del arte también son dinámicas, modificables en el tiempo por los cambios y mejoras metodológicas. Por tanto, esta Comisión revisará el estado del arte de los laboratorios participantes y, si procede, modificará la especificación de alguna prueba al inicio de cada ciclo.

Siguiendo las recomendaciones del *EFLM Task and Finish Group on Allocation of laboratory tests to different models for performance specifications* (TFG-DM) (12), para los mesurandos inestables con débil regulación homeostática, como los de orina, se ha establecido el estado del arte como especificación de la prestación analítica para el error total. La SEQC^{ML} utiliza el percentil 90 de las desviaciones obtenidas respecto al valor diana (media del grupo específico) de todos los resultados de los laboratorios, para cada mesurando.

RECOMENDACIONES

El laboratorio individual observará la especificación recomendada por la SEQC^{ML} en su informe mensual. Si su resultado no cumple la especificación, es decir, si la desviación de su resultado supera el límite especificado, debería actuar en consecuencia, investigando las causas y emprendiendo las acciones correctivas pertinentes.

Cada laboratorio tiene que tener definido su criterio de actuación, en base al informe del programa de garantía externa de la calidad.

Por ejemplo: cuando un resultado de una magnitud biológica incumple el límite, registrar una incidencia, investigar las causas de la desviación, si tiene repercusión sobre los resultados de los pacientes y decidir si requiere una acción inmediata o si debe confirmarse con otro dato más de la misma característica.

Ejemplos de circunstancias que pueden ser la causa de este tipo de problemas son:

- errores tipográficos en la introducción de los resultados
- codificación incorrecta del método analítico utilizado en el laboratorio
- incumplimiento del plan de mantenimientos preventivos del analizador
- no haber procesado la muestra control pertinente o haberla reconstituido incorrectamente
- envío al programa externo de un resultado, cuya validación técnica fue errónea
- haber rechazado toda la serie de pacientes pero no el resultado de la muestra control del programa externo
- haber usado una regla de control interno inadecuada (demasiado permisiva)
- descubrimiento de error en el valor asignado del calibrador, por parte del proveedor
- problemas de trazabilidad del material calibrador

No se recomienda proponer como objetivo de los laboratorios cumplir las especificaciones mínimas de consenso entre Sociedades Científicas Españolas (13), porque implica rebajar la exigencia de cumplimiento a la peor prestación de calidad analítica que representa al 10% de los laboratorios del país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement. In: Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D. *Scan J Clin Lab Invest* 1999; 59:585.
2. Hyltoft Petersen P, Fraser CG. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine: 10 years on from the Stockholm Consensus Conference. *Accred Qual Assur* 2010; 15:323-30.
3. Burnett D, Ceriotti F, Cooper G, Parvin C, Plebani M, Westgard J. Collective opinion paper on findings of the 2009 convocation of experts on quality control. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48:41-52.
4. Cooper G, Dejonge N, Ehrmeyer S, Yundt-Pacheco J, Jansen R, Ricós C et al. Collective opinion paper on findings of the 2009 convocation of experts on quality control. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:793-802.

5. Adams O, Cooper G, Fraser CG, Hubmann M, Jones G, Plebani M. Collective opinion paper on findings of the 2009 convocation of experts on quality control. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50:1547-58.
6. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricós C. proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem* 1997; 34:8-12.
7. Hyltoft Petersen P, Sandberg S, Fraser CG. Do new concepts for deriving permissible limits for analytical imprecision and bias have any advantages over the existing consensus? *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:637-40.
8. Thue G and Sandberg S. Analytical performance specifications based on how clinicians use laboratory tests. Experiences from a post-analytical external quality assessment programme. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:857-62.
9. Hyltoft Petersen P. Performance criteria based on true and false classification and clinical outcomes. Influence of analytical performance on diagnostic outcome using single clinical component. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:849-55.
10. Panteghini M, Sandberg S. Defining analytical performance specifications 15 years after the Stockholm conference. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:829-32.
11. Bartlett WA, Braga F, Carobene A, Coşkun A, Prusa R, Fernández-Calle P, et al. Biological Variation Working Group, European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). A checklist for critical appraisal of studies of biological variation *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53:879-85.
12. Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, Nordin G, Sandberg S, Streichert T, Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(2):189-94.
13. Comité de Expertos Interdisciplinar sobre Especificaciones de la Calidad. Especificaciones Mínimas de Consenso 2017. SEQC^{ML}. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/comite/7/4384/1210558861/653219/cms/especificaciones-minimas-de-consenso-2017.pdf/>. Fecha de consulta: 6 Nov 2020.