



Sistemas de Control de Calidad Básico e Intermedio para el Laboratorio Clínico

BIO-RAD

**Bio-Rad
Laboratories**

Clinical
Diagnostics
Group

Website www.bio-rad.com/diagnostics **U.S.** 1-800-2BIO-RAD **Australia** 61-2-9914-2800 **Austria** 43-1-877-8901 **Belgium** 32-9-385-5511 **Brazil** 5521-3237-9400 **Canada** 1-514-334-4372 **China** 86-21-64260808 **Czech Republic** 420-241-430-532 **Denmark** +45-4452-1000 **Finland** 358-9-804-22-00 **France** 33-1-47-95-60-00 **Germany** +49-(0)89-318-840 **Greece** 30-210-7774396 **Hong Kong** 852-2789-3300 **Hungary** 36-1-455-8800 **India** 91-124-4029300 **Israel** 972-3-9636050 **Italy** +39-02-216091 **Japan** 81-3-5811-6290 **Korea** 82-2-3473-4460 **Mexico** +52-(555)-200-0520 **The Netherlands** +31-318-540666 **New Zealand** 64-9-415-2280 **Norway** 47-23-38-41-30 **Poland** 48-22-3319999 **Portugal** 351-21-472-7700 **Russia** 7-495-721-14-04 **Singapore** 65-6415-3188 **South Africa** 27-11-442-85-08 **Spain** 34-91-590-5200 **Sweden** 46-8-555-127-00 **Switzerland** 41-61-717-95-55 **Thailand** 662-651-8311 **United Kingdom** +44-(0)20-8328-2000

© 2007 Bio-Rad Laboratories, Inc. 5/07 Q-1102 Sp

BIO-RAD

Sistemas de Control de Calidad Básico e Intermedio para el Laboratorio Clínico

Escrito por

W. Gregory Cooper, CLS, MHA

Editado por

R. Neill Carey, Ph.D.

Segunda Edición – Junio 1997

Bio-Rad Laboratories
División de Control de Calidad
Irvine, CA

¿Qué es Control de Calidad?

El Control de Calidad en el laboratorio clínico es un sistema diseñado para incrementar la probabilidad de que cada resultado reportado por el laboratorio sea válido y pueda ser utilizado con confianza por el médico para tomar una decisión diagnóstica o terapéutica. Los procedimientos de Control de Calidad (CC) funcionan detectando los errores analíticos, idealmente cualquier error suficientemente grande para invalidar la utilidad médica de los resultados de laboratorio debe ser detectado. En la práctica, muchos procedimientos de CC operan introduciendo controles (materiales de muestras bien caracterizadas por ensayos previos) al proceso de ensayo del laboratorio y comparando los resultados de la prueba con el rango de valores esperado derivado del ensayo previo.

¿Cuáles son las estadísticas del control de calidad básico?

El rango esperado de los valores para un control es calculado usando estadísticas relativamente sencillas. Estas estadísticas incluyen:

- Media (\bar{x})
- Desviación estándar (s)
- Coeficiente de variación (CV); y
- El índice de desviación estándar (SDI).

Media

La media se define como el promedio aritmético de un conjunto de datos. Se expresa como:

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$$

donde:

x_i = cada dato

n = Número de datos en el conjunto

La media describe la “tendencia central” de un conjunto de datos. En el laboratorio clínico, la media identifica el “valor objetivo” de un conjunto de datos, usualmente de un control o de datos de un paciente.

La media es la estadística fundamental usada para comparar o calcular otras estadísticas. El Comité Nacional para Estándares Clínicos de laboratorio "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS), recomienda que se obtengan al menos 20 datos de 20 o más corridas "separadas" para ser utilizados en el establecimiento de los valores objetivo del laboratorio para los material de control. Los laboratorios deben establecer sus propios valores objetivo, usando los valores ensayados por el fabricante solo como una guía. Los valores objetivo provisionales deben establecerse corriendo 20 réplicas en menos de 20 corridas, y los valores provisionales deben reemplazarse después de que se acumulen los datos de las 20 corridas separadas. Sin embargo, para propósitos de esta discusión, solo se usarán 5 datos en los siguientes ejemplos ilustrativos.

Ejemplo: Valores del control de calidad LDH de {120, 115, 110, 119, 123 UI/L}, representan un conjunto de datos de 5 puntos. La suma del conjunto es de 587 y la media es $587 \div 5 = 117.4$ UI/L.

Desviación estándar

La desviación estándar (s) cuantifica el grado de dispersión de los puntos de los datos cerca de la media y es usada para establecer los límites en los que es determinada la aceptabilidad del resultado del control. Los datos de control de calidad muestran con frecuencia una distribución "normal" o Gaussiana alrededor de la media.

En una distribución Gaussiana:

- 68.3% de los valores están dentro ± 1.0 desviación estándar de la media
- 95.5% de los valores están dentro ± 2.0 desviaciones estándar de la media
- 99.7% de los valores están dentro ± 3.0 desviaciones estándar de la media

La desviación estándar es cuantificada usando la siguiente fórmula:

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x^2) - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1}}$$

donde:

$\sum(x^2)$ = la suma de los cuadrados de cada valor de x,

$(\sum x)^2$ = la suma de todos los datos al cuadrado,

n = el numero total de los datos en el conjunto

Usando el ejemplo previo de LDH, la desviación estándar es calculada como sigue:

$$\sum x = 587$$

$$(\sum x)^2 = (587)^2 = 344,569$$

$$(\sum x)^2/n = 344,569/5 = 68,913.8$$

$$\sum(x^2) = [(120)^2 + (115)^2 \dots n] = 69,015$$

$$s = \sqrt{(69,015 - 68,913.8)/4}$$

$$s = 5.03 \text{ UI/L}$$

Los límites para la aceptabilidad de los datos son definidos usando la desviación estándar estadística. El rango para el límite 1s es calculado como:

$$(\text{Media}) \pm (1)(s)$$

Consecuentemente, el rango 1s (limite) para nuestro ejemplo de LDH es calculado como:

$$117.4 \text{ UI/L} - 5.03 \text{ IU/L} = 112.4 \text{ UI/L}$$

$$117.4 \text{ UI/L} + 5.03 \text{ IU/L} = 122.4 \text{ UI/L}$$

El rango 1s es 112.4 a 122.4 UI/L.

Aproximadamente el 68% de los datos futuros deben estar entre 112.4 y 122.4 UI/L. Aproximadamente el 32% deben ser menores que 112.4 UI/L o mayores que 124.4 UI/L.

El rango 2s (limite) es calculado como:

(Media) +/- (2)(s)

$$117.4 \text{ UI/L} - (2 \times 5.03 \text{ UI/L}) = 107.3 \text{ UI/L}$$

$$117.4 \text{ UI/L} + (2 \times 5.03 \text{ UI/L}) = 127.5 \text{ UI/L}$$

El rango 2s es 107.3 a 127.5 UI/L.

Solamente cerca del 4.5% de los datos futuros deben ser menores a 107.3 UI/L o mayores a 127.5 UI/L; i.e., solamente un resultado en 20 puede estar fuera de estos limites

El rango 3s (limite) es calculado como:

(Media) +/- (3)(s)

$$117.4 \text{ UI/L} - (3 \times 5.03 \text{ UI/L}) = 102.3 \text{ UI/L}$$

$$117.4 \text{ UI/L} + (3 \times 5.03 \text{ UI/L}) = 132.5 \text{ UI/L}$$

El rango 3s es 102.3 UI/L a 132.5 UI/L.

Solo cerca del 0.3% de los datos futuros debe ser menor a 102.3 UI/L o mayor a 132.5 UI/L. Será muy inusual obtener un resultado fuera de estos limites.

En el laboratorio clínico, estos rangos (limites) son usados para determinar la aceptabilidad de una corrida de prueba solo basado en un solo dato pero también de en grupos de datos. Este tema se presenta en la siguiente sección.

La desviación estándar también es valiosa para comparar métodos o evaluación de nuevos instrumentos. Un método o instrumento con una desviación estándar baja produce resultados consistentes. El laboratorio que usa un instrumento o método con desviaciones estándar altas tendrá menor certeza a cerca de la exactitud del diagnostico o efectividad del tratamiento debido a la variabilidad de la prueba. En otras palabras, las desviaciones estándar altas (pobre precisión, gran variabilidad) pueden afectar la integridad de todos los resultados.

El método o instrumento seleccionado debe proporcionar una desviación estándar que sea aceptable médicamente.

Coefficiente de Variación

El coeficiente de variación (CV) es una medida de variabilidad. El CV de un método o instrumento es expresado como porcentaje y es calculado como:

$$\text{CV}(\%) = (\text{Desviación estándar (s)} \div \text{Media})(100)$$

El CV para nuestro ejemplo de LDH debe ser:

$$(5.03 \text{ UI/L} / 117.4 \text{ UI/L})(100) = 4.3\%$$

El CV es útil para comparaciones de precisión a diferentes concentraciones como los materiales similares usados y los CV sean determinados bajo condiciones similares. Esta estadística es comúnmente usada para comparar especificaciones del fabricante, resultados de investigación CAP y reportes de Control de Calidad entre grupos análogos. También puede usarse como una parte del sistema interno de calidad cuando se hace una prueba de precisión de muestra de paciente, que se presenta posteriormente:

Índice de Desviación Estándar

Otra estadística que puede ser de utilidad para evaluar el desempeño, es el índice de la desviación estándar (SDI). Esta estadística que puede ser usualmente obtenida por participación en un programa externo de Control de Calidad o un programa de aprovechamiento, se usa para comparar los resultados del laboratorio dentro de su grupo análogo. Permite al laboratorio evaluar su desempeño cuando es comparado con un grupo análogo.

El SDI para la media es calculado como sigue:

$$\text{SDI} = \frac{(\text{media del laboratorio} - \text{media del grupo análogo})}{\text{Desviación estándar del grupo análogo}}$$

El SDI objetivo es 0.0. Esto indica que el desempeño del laboratorio es idéntico al promedio del promedio del grupo análogo. Los valores aceptables de SDI están entre +/-1.0. Cualquier prueba/ método/ instrumento que tenga un SDI entre +/- 1.0 y 1.5 puede tener un problema y el laboratorio debe investigarlo. El laboratorio debe solucionar el problema y corregir cualquier prueba/método/ instrumento que tenga un SDI de +/-2.0 o mayor. La importancia relativa a la estadística de SDI depende, sin embargo en el tamaño del grupo análogo.

La estadística del SDI puede usarse también como parte del sistema interno de Control de Calidad que se presenta más adelante en este documento. Este también es útil en la interpretación de la prueba de aprovechamiento. Los resultados reportados por el laboratorio reemplazan la media del laboratorio en la ecuación para el SDI. En este caso, los valores de SDI que excedan 2 o 3 sugieren un problema.

¿Cuales son los retos del desempeño?

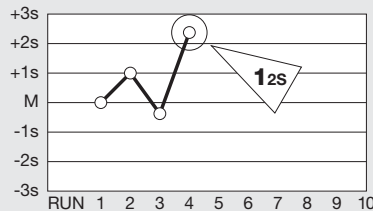
Los retos del desempeño consisten en varias reglas que definen límites específicos de desempeño. Estas reglas son comúnmente conocidas como las reglas de Westgard. Si cualquiera de las reglas es violada, entonces la corrida analítica debe invalidarse y los resultados de la pruebas no son aceptados. Son varias las reglas de Westgard. Algunas son diseñadas para detectar error aleatorio; otras detectan error sistemático que puede indicar un sesgo en el sistema.

Los laboratorios usan comúnmente seis reglas en varias combinaciones. Las combinaciones de reglas son seleccionadas por los laboratorios y se basan en el número de niveles de control corridos con cada corrida analítica. El objetivo general es obtener una alta probabilidad de detectar el error y una baja frecuencia de falso rechazo de las corridas.

Las seis reglas comúnmente usadas son:

1_{2s}

Esta es la “regla de advertencia.” Si una medición de control excede la media $\pm 2s$, entonces el técnico debe considerar otros controles en la corrida (“intra-ensayo”) y en corridas previas (“inter-ensayo”) antes de aceptar la corrida y reportar los resultados.



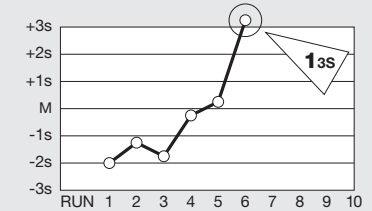
Los laboratorios que usan solo esta regla en la realización del control de calidad su control de calidad rechazara frecuentemente las corridas que son validas. De acuerdo a la regla Westgard¹, la falla en permitir puntos validos entre 2s y 3s resultara en rechazo:

- 5% de todas las corridas analíticas cuando se usa un nivel de control;
- 10% de todas las corridas analíticas cuando se usan dos niveles de control; y
- 14% de todas las corridas analíticas cuando se usa tres niveles de control.

Nota: Si cualquiera de las siguientes reglas es violada, el técnico debe revisar la realización de la prueba, consultando las guías de problemas, tal vez la realización del mantenimiento, corregir los problemas identificados o los del protocolo, y notificar al supervisor que toma las decisiones referentes al reporte de resultados y correr nuevamente la prueba.

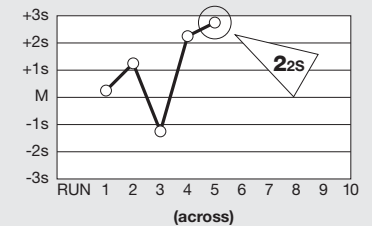
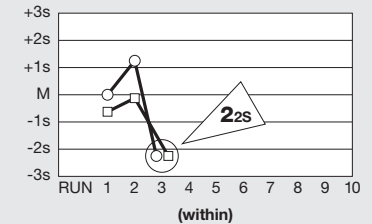
1_{3s}

Esta regla detecta el error aleatorio. La violación de esta regla también puede señalar un error sistemático. La corrida es considerada fuera de control cuando un valor control excede la media $\pm 3s$. Esta regla se aplica únicamente dentro de la corrida.



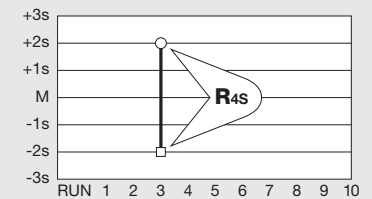
2_{2s}

Esta regla detecta el error sistemático. Debe aplicarse dentro de las corridas inter ensayo. Esta regla es violada dentro de la corrida cuando dos valores consecutivos del control (o 2 de 3 valores control cuando se corren 3 niveles) exceden el “mismo” límite (media $+2s$) o (media $-2s$). La regla es violada entre las corridas cuando un valor previo para un nivel particular del control excede el “mismo” límite (media $+2s$) o (media $-2s$).



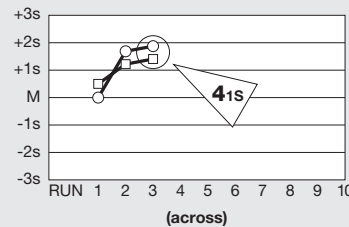
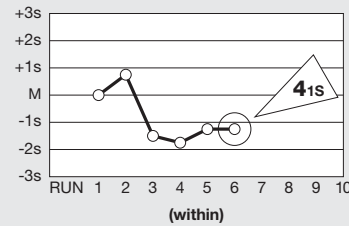
R_{4s}

Esta es una regla “rango” y detecta el error aleatorio. Esta regla es aplicada solamente dentro de la corrida. Esta regla es violada cuando la diferencia de la desviación estándar entre dos valores control consecutivos (o 2 de 3 valores control cuando se corren los 3 niveles) exceden 4s.

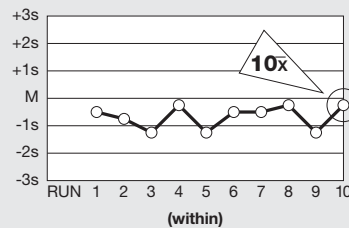


4_{1s}

Esta regla detecta el error sistemático y se aplica tanto a los controles de intra o inter ensayo. Esta regla es violada en control intra ensayo cuando los últimos cuatro valores control del mismo nivel de control exceden el “mismo” límite (media +1s) o (media -1s). La regla se viola en controles inter ensayo cuando los últimos cuatro valores control consecutivos para diferentes niveles de control exceden el “mismo” límite (media +1s) o (media -1s). Esta regla no requiere rechazo de la corrida. Pero puede ser un indicador para realizar el mantenimiento del instrumento o calibración del instrumento/equipo.

**10_{x̄}**

Esta regla detecta el error sistemático y se aplica tanto a los controles de intra e inter ensayo. La regla es violada de controles inter ensayo cuando los últimos 10 valores consecutivos, sin importar el nivel, están en el mismo lado de la media. La regla es violada con los controles intra ensayo cuando los 10 últimos valores del mismo nivel de control están todos en el mismo lado de la media. Esta regla puede modificarse a 9 réplicas cuando se corren tres niveles de control, u 8 réplicas cuando se corren 4 niveles de control. Esta regla no requiere de rechazo de la corrida. Pero puede ser un indicador para realizar el mantenimiento del instrumento o calibración del instrumento/equipo.



¿Cuáles son los protocolos opcionales y retos estadísticos?

Los protocolos opcionales y retos estadísticos que pueden usarse a discreción del laboratorio incluyen prueba de precisión con muestras de pacientes, CUSUM, cálculo de “anion gap” y SDI.

Índice de Desviación Estándar (SDI)

A pesar que el SDI es una estadística usualmente generada por participación en una programa externo de Control de Calidad o Programa de aprovechamiento, también puede ser usado como una herramienta para dar seguimiento al desempeño del control de calidad interno. Por ejemplo, si el laboratorio sospecha que se está presentando una tendencia, esta sospecha puede validarse usando la estadística del SDI. En este caso, es mejor usar la media acumulada del laboratorio y la desviación estándar acumulada, que los datos del grupo análogo para calcular la estadística. La fórmula del SDI es modificada como sigue: (Media de los datos sospechosos - la media acumulada del laboratorio) ÷ la desviación estándar acumulada del laboratorio. Un valor de SDI mayor que +/- 1.0 indica un posible problema dentro de la prueba.

Suma Acumulada (CUSUM)

Otra técnica que puede emplearse selectivamente en pruebas problemáticas para detectar tendencias es la CUSUM (Suma Acumulada).

La aplicación de esta técnica es muy simple. Se establece para cada nivel de control usando la media establecida y la desviación estándar. El laboratorio establece una dilución superior y una inferior para cada nivel de control. Cualquier resultado del control más allá de la dilución dispara el cálculo de CUSUM. El cálculo de CUSUM continua con resultados exitosos hasta la suma acumulada exceda el límite y se identifique una situación de “control fuera” para la prueba en observación, o tenga cambios de signo, entonces el cálculo se deja de usar.

Westgard recomienda una combinación límite de (dilución/control) de +/- (1s/2.7s) o +/- (0.5s/5.1s) para usos más específicos de esta técnica. 5 estas combinaciones proporcionan una baja frecuencia de falso rechazo de corridas válidas y alta detección de error sistemático. Usando el ejemplo de LDH con una media de 117 UI/L y un estándar de 5 UI/L, la combinación límite de CUSUM de dilución control +/- (1s/2.7s), resulta en una dilución inferior de 112 o (media -1s) y una dilución superior de 122 o (media +1s). El límite control debe ser +/- 13.5 o (±/2.7s).

Cada resultado del control para la prueba monitoreado es revisado. Si el resultado excede el límite de dilución, se inicia la CUSUM. La diferencia entre el resultado y el límite de la dilución se mantiene con el signo de la diferencia. Cada resultado de control subsiguiente es comparado con la primera dilución violada y se mantiene la suma acumulada a de las diferencias. Esto se continua hasta que los cambios de la suma acumulada o límite del control sean excedidos.

Tabla 1. Posible escenario de CUSUM

Fecha	Corrida	Valor	Dif.	CUSUM	
1/1	1	120			
1/1	2	117			
1/2	1	108	- 4.0	- 4.0	CUSUM Inicial
1/3	1	123	+ 11.0	+ 7.0	CUSUM Final
1/4	1	119			
1/5	1	126	+ 4.0	+ 4.0	CUSUM Inicial
1/6	1	127	+ 5.0	+ 9.0	
1/6	2	127	+ 5.0	+ 14.0	Control Fuera

En el ejemplo anterior, los primeros dos resultados del control no violan ni el límite de dilución inferior o superior. El desempeño es aceptable. El tercer resultado del control (108) viola el límite de dilución inferior por - 4 unidades. El cuarto resultado del control (123) es alto pero para los cálculos de CUSUM es comparado con el límite de la dilución inferior que fue el primero violado. La diferencia es +11 unidades. La CUSUM llega a ser de +7. El cálculo de CUSUM finaliza y vuelve a valor cero porque el signo de la CUSUM cambia de negativo a positivo. El sexto resultado del control viola el límite de la dilución superior. Los subsiguientes resultados del control causan una violación el límite de la dilución superior (+13.5) y la prueba es considerada estar fuera del control. El cálculo de la CUSUM finaliza cuando el método es declarado fuera de control y recibe una acción correctiva.

A pesar de que las reglas Westgard no se han roto, este escenario demuestra un posible sesgo en el sistema. Seis de ocho valores están por encima de la media y tres valores casi exceden el límite de la media +2s, los que han alcanzado 12s de advertencia, indicando la necesidad de revisión cumpliendo con otras reglas Westgard. Toda acción correctiva tomada en respuesta a la violación de la CUSUM o violación potencial debe notificarse en la tabla o en un formato por separado.

“Anion Gap”

Una herramienta frecuentemente desatendida, usada para verificar el desempeño de analizadores de electrolitos es el cálculo “Anion gap” que es definido como:²

$$\text{Na} - (\text{CO}_2 + \text{Cl}) = \text{de } 5 \text{ a } 14$$

Esta simple fórmula puede aplicarse a datos de electrolitos a intervalos específicos (tiempo, corridas, o pruebas) para dar seguimiento a un posible error analítico. Si varias muestras fallan en este simple escrutinio durante un día o corrida, entonces todos los resultados de los pacientes deben ser revisados por un posible error analítico.

Prueba de Precisión de Muestras de Pacientes

A pesar que el propósito de los controles es validar las corridas analíticas, también identifican problemas potenciales con el sistema analítico que incluyen el instrumento o equipo, técnico, equipamiento y reactivos. Algunas veces los laboratoristas tienen dificultad para decidir si el control es falla cuando ocurre una situación de fuera de control, especialmente si esto es repetitivo. La prueba de precisión de muestras de pacientes es un mecanismo útil para distinguir entre el desempeño del sistema analítico y el desempeño del control. También se incrementa la sensibilidad a errores aleatorios.

La prueba de precisión con muestra de pacientes es relativamente fácil de implantar. El laboratorio selecciona una muestra de paciente anormal o normal para repetir en la siguiente corrida analítica o día siguiente. También es una forma de duplicar la prueba.

Los límites para la diferencia máxima permitida entre los resultados duplicados puede derivarse por cualquiera de los dos métodos. Uno método requiere que el laboratorio realice series de pruebas en muestras de pacientes normales y/o anormales, definiendo la diferencia absoluta entre cada réplica, y finalmente estableciendo un rango aceptable del desempeño basado en estas diferencias de réplicas.^{4,5}

El otro sistema requiere del uso de muestras de pacientes normales y/o anormales y el CV para el nivel de control correspondiente. En este sistema, el CV se aplica al resultado del paciente inicial para definir un rango de réplicas aceptable.⁶ Cuando la muestra es nuevamente ensayada, el valor de la réplica es comparado con el rango predefinido. Los límites calculados para las diferencias permitidas son aplicados solo en un rango estrecho sobre el que la desviación estándar (o CV) es casi constante. Así, los rangos de concentración específica deben definirse para las muestra de pacientes seleccionados para usar como controles.

Los resultados de la prueba de precisión con muestras de Pacientes pueden interpretarse como sigue:

1. Si el control y la réplica de precisión del paciente están dentro de los límites aceptables, entonces hay la probabilidad que no haya problema con el control o el sistema.
2. Si el control y la réplica de precisión del paciente están fuera de los límites aceptables, entonces hay la probabilidad que haya un problema con el control o el sistema.
3. Si el control está dentro de los límites aceptables, pero la réplica de precisión del paciente está fuera de los límites aceptables, entonces no hay posibilidad de error aleatorio o haya un posible error con la integridad de la muestra de precisión.
4. Si el control está fuera de los límites aceptables, pero la réplica de la precisión del paciente está dentro de los límites aceptables, entonces es posible que esté ocurriendo error aleatorio o sistemático o un posible problema con la integridad del control.

¿Con qué frecuencia deben correrse los controles?

Los controles deben ensayarse con cada corrida analítica y colocarse aleatoriamente a lo largo de la corrida para detectar la imprecisión analítica. Los controles también deben tener valores ensayados dentro de los rangos clínicamente significativos. El uso de múltiples niveles de control permite tomar mejores decisiones en el laboratorio independientemente del error analítico y validez de la corrida.³

Referencias

1. Westgard, J. O., Barry P. L., Hunt, M. R., Groth, T., *A multi-rule Shewhart chart for Quality Control in Clinical Chemistry*. CLIN. CHEM. 27/3, 493-501 (1981).
2. Weisbrot, M. D., I. M., *Statistics for the Clinical Laboratory*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, (1985).
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Internal quality control: principles and definitions; Tentative Guideline*. NCCLS document C24-A. Villanova, Pa; NCCLS; (1991).
4. Cembrowski, G. S., Carey, R. N., *Laboratory Quality Management: QC & QA*, ASCP Press (1989).
5. Westgard, J. O. et. al., *Combined Shewhart-CUSUM control chart for improved quality control in Clinical Chemistry*. CLIN. CHEM.23/10, 1881-1887 (1977).
6. Davies, O. L., Goldsmith, P. L., *Statistical Methods in Research and Production*, Longman, New York (1984).

Lecturas recomendadas

1. Westgard, J. O., Koch, D. D., Oryall, J. J., Quam, E. F., Feldbruegge, D. H., Dowd, D. E., Barry, P. L., *Selection of medically useful Quality Control procedures for individual tests done in a multitest analytical system*. CLIN. CHEM. 36, 230 (1990).
2. Howanitz, Peter J. and Joan H., *Laboratory Quality Assurance*, McGraw-Hill Book Company (1987).