

Uso de la incertidumbre de medida por medio del método Nordtest en el laboratorio clínico

Use of measurement uncertainty by means of the Nordtest method in the clinical laboratory

Edgar Antonio Zumbado Rivera¹, Jorge Eduardo Leiva Quesada²

¹ Área de Salud Tibás Uruca Merced, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.

² Área de Salud Goicochea 2, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.

Correspondencia: jeleivaq@ccss.sa.cr; ezumbador@ccss.sa.cr

Recibido: 10/07/2021; aceptado para publicación: 12/10/2021.

Resumen

Los laboratorios clínicos tienen la obligación de evaluar el cumplimiento analítico de los métodos utilizados para la medición de los diferentes mensurandos. La norma de acreditación local INTE/ISO 15189:2014 establece que la incertidumbre de medida (IM) debe ser determinada para cada procedimiento de medición en la fase analítica. En este estudio se hace el cálculo de la IM para siete mensurandos analizados en el analizador Beckman Coulter™ AU 680 en la Clínica Clorito Picado utilizando un método sencillo como el Nordtest TR537.

Palabras clave

Incertidumbre de medida, coeficiente de variación, laboratorios clínicos, Nordtest TR537, calidad analítica, INTE/ISO 1589:2014

Abstract

Clinical laboratories have to evaluate the analytical compliance of different methods used for the measurement of different measurements. The local accreditation standard INTE/ISO 15189:2014 establishes that the measurement uncertainty (MU) must be determined for each measurement procedure in the analytical phase. The calculation of the MU is performed for 7 measured analyzed in the Beckman Coulter™ AU 680 analyser in the Clínica Clorito Picado using a simple method such as the Nordtest TR537.

Keywords

Measurement Uncertainty, Clinical Laboratories, Nordtest TR537, Analytical quality, INTE/ISO 1589:2014

Introducción

La evaluación del cumplimiento analítico de los diferentes métodos utilizados en los laboratorios clínicos, tradicionalmente, ha estado basada en el uso del concepto de error total (ET) y error total aceptable (1). El término error hace alusión a una diferencia entre el valor medido y un valor de referencia (2), mientras que el error total es obtenido a partir de la precisión, representada por medio del CV y del sesgo (bias) que se obtiene a través de programas de control externo (3). Por su parte, el error total aceptable representa una especificación permitida en un método analítico sin invalidar la utilidad clínica del resultado (4).

No obstante, en el año 2014, la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFLM) organizó la conferencia de Milán, en la que se planteó la importancia de la incertidumbre de medida (IM) y cómo armonizar el uso del ET en los laboratorios clínicos, por lo que se conformó un grupo para su análisis (5). En la actualidad, se ha llegado al consenso de que tanto el ET como la IM son herramientas complementarias para la evaluación de la calidad en los laboratorios clínicos (5).

Aunado a ello, con el auge de la norma ISO 15189, referente a los requisitos de calidad y competencia para los laboratorios clínicos, y la ISO 17025, referente a los requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración, se empezó a dar más importancia a la IM al incorporarla como un requisito para asegurar la calidad analítica (6). La IM está definida como un “parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un mensurando, a partir de la información que se utiliza” (2). Se ha establecido que la IM se asocia con la dispersión de los valores que podrían ser atribuidos al

analito a ser determinado (7). Por lo tanto, con el uso de la IM se intenta asegurar la fiabilidad del resultado en sí mismo (8), lo cual es de relevancia en el contexto clínico. La IM se expresa generalmente como el resultado medido \pm la incertidumbre expandida (U), la cual hace referencia a un intervalo en el cual se espera que se encuentre el resultado con un nivel de confianza del 95 %. La U es el producto de multiplicar la incertidumbre combinada (que agrupa elementos de precisión -error aleatorio- y el sesgo -error sistemático-) por un factor de cobertura k de 2 (8). Por lo tanto, la incertidumbre nos dice de qué tamaño puede ser el error de medición, por lo que es importante incluirlo en el reporte del resultado (9).

En Costa Rica, la norma INTE/ISO 15189:2014 ha planteado varias condiciones referentes a la incertidumbre (6):

- Se debe determinar la incertidumbre de medición para cada procedimiento de medición en la fase analítica (6).
- El laboratorio debe definir y revisar constantemente los requisitos para la incertidumbre de medición (6).
- “Las incertidumbres de medición pueden calcularse empleando valores de cantidad obtenidos mediante la medición de los materiales de control de calidad bajo condiciones de precisión intermedia” (6).

Si bien existen diferentes métodos para determinar la IM, en el presente artículo se utiliza el modelo Nordtest TR 537. En este se requiere especificar un mensurando o analito, la magnitud, sus unidades y el procedimiento de medida. Se utilizan datos de precisión intermedia por medio de mediciones a lo largo de un periodo de tiempo de un material de control de calidad interno y los datos del programa de control de calidad externo para

determinar el sesgo (9). Además, dado que los laboratorios deben definir un objetivo o un requisito de desempeño para la IM, para lo cual se utiliza una incertidumbre objetivo (U_{target}) que es la “incertidumbre de medida especificada como un límite superior y elegida en base al uso previsto de los resultados de medida” (2). Cabe destacar que la U debe ser menor a la U_{target} (9).

El objetivo del presente trabajo es estimar la IM para siete diferentes analitos de uso diario en los laboratorios clínicos de la CCSS por medio del modelo Nordtest TR537, así como definir un requisito de desempeño para cada una de estas por medio de la U_{target} . Este modelo fue seleccionado por su facilidad de implementación y tratamiento en cualquier programa informático de cálculo (3), lo cual permite su uso en los laboratorios clínicos del país.

Materiales y métodos

En este estudio se utilizaron los datos diarios de dos niveles de control interno de calidad de siete analitos: glucosa, creatinina, nitrógeno ureico, ácido úrico, colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos de la sección de química clínica del laboratorio clínico del Área de Salud Tibás Uruca Merced. La selección de estos mensurandos se hizo debido a que pertenecen al perfil de control básico de medicina general en Costa Rica. Los materiales de control interno corresponden a controles con base a suero humano liofilizados conocidos como Liquid Assayed Multiqual™ de la marca Bio-Rad™. Los datos del control interno fueron recolectados a lo largo de un año, para lo cual se utilizó el analizador AU680 de la casa comercial Beckman Coulter™. En el caso del control de calidad externo se utilizaron los datos de las últimas seis encuestas del Randox Internacional Quality Assessment Scheme (RIQAS) correspondientes al periodo comprendido entre abril y junio del año 2021.

En el cálculo de la incertidumbre combinada se utiliza la fórmula:

$$u_c = \sqrt{u_{Rw}^2 + u_{sesgo}^2}$$

El u_{Rw} es obtenido a partir del coeficiente de variación en condiciones de precisión intermedia. Mientras que la u_{sesgo} es calculada por medio del RMS_{sesgo} , el cual corresponde a la media cuadrática de los errores de medida provenientes de la diferencia porcentual entre el valor informado y el valor de consenso (9). Además, se requiere el $u(Cref)$ que corresponde a la incertidumbre del valor de consenso, la cual se obtiene como una desviación estándar de la media de consenso, por lo que es necesario contar con el número de participantes (n) y la precisión del grupo de comparación en condiciones de reproducibilidad (sR) (9) :

$$RMS_{sesgo} = \sqrt{\frac{\sum sesgo^2}{n}} \quad u(Cref) = \frac{sR}{\sqrt{n}}$$

Por lo tanto, la incertidumbre del sesgo se calcula con la fórmula:

$$u_{sesgo} = \sqrt{RMS_{sesgo}^2 + u(Cref)^2}$$

Una vez obtenida la incertidumbre combinada se procede a utilizar un factor de cobertura $k=2$ para un 95 % de confianza, con lo que se calcula la incertidumbre expandida:

$$U = 2 \times u_c$$

Por otra parte, para el cálculo de la U_{target} se considera la precisión en condiciones de reproducibilidad, por lo que se utiliza la fórmula:

$$U_{target} = 2.6 \times CV$$

Dado que el programa de evaluación externa de la calidad cuenta únicamente con un nivel, se calcula una U_{target} para cada analito.

Resultados

En el cuadro uno se muestran los resultados obtenidos para los dos niveles del control de calidad de cada uno de los siete analitos en cuestión. Además, se presenta la U expandida para cada nivel junto con la U_{target} correspondiente. También, dado que la incertidumbre es estimada en %, este valor se transformó en términos absolutos en referencia al valor cada control de calidad, lo cual se muestra en la columna de incertidumbre absoluta (I. absoluta). Además, se muestra cómo se debería reportar cada valor considerando la incertidumbre en términos absolutos. Por ejemplo, para el caso de la glucosa se obtuvieron valores de $(119,1 \pm 5,1)$ mg/dL para el nivel 1, mientras que para el nivel 2, el valor corresponde a $(356,0 \pm 18,9)$ mg/dL.

Cuadro 1. Incertidumbres asociadas a la determinación de glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos y ácido úrico del laboratorio clínico del Área de Salud Tibás Uruca Merced

Mensurando	Nivel	Valor del control	U (%)	U_{target} (%)	I.absoluta (mg/dL)	Reporte final
Glucosa	1	119,11	4,9	5,6	5,8	$(119,1 \pm 5,8)$ mg/dL
	2	356,01	5,1		18,2	$(356,0 \pm 18,2)$ mg/dL
Nitrógeno ureico	1	39,36	5,7	6,2	2,2	$(39,4 \pm 2,2)$ mg/dL

	2	68,00	5,7		3,9	(68,0 ± 3,9) mg/dL
Creatinina	1	1,68	7,1	7,2	0,1	(1,7 ± 0,1) mg/dL
	2	6,12	5,3		0,3	(6,1 ± 0,3) mg/dL
Colesterol total	1	177,10	5,2	6,8	6,1	(177,1 ± 6,1) mg/dL
	2	268,30	6,5		17,4	(268,3 ± 17,4) mg/dL
HDL- colesterol	1	42,33	10,3	11,6	4,4	(42,3 ± 4,4) mg/dL
	2	71,06	11,5		8,2	(71,1 ± 8,2) mg/dL
Triglicéridos	1	137,30	5,0	6,9	6,9	(137,3 ± 6,9) mg/dL
	2	211,30	4,5		9,5	(211,3 ± 9,5) mg/dL
Ácido úrico	1	5,86	3,7	4,3	0,2	(5,9 ± 0,2) mg/dL
	2	9,72	3,6		0,3	(9,7 ± 0,3) mg/dL

Adicionalmente, se realizó un cálculo de las incertidumbres para los valores de decisión médica de los mensurandos en cuestión (10). Para dicho cálculo se utilizó la incertidumbre del valor que se acerca más al nivel de decisión clínica (10).

En el cuadro dos se muestran los resultados de dichos cálculos.

Cuadro 2. Incertidumbres calculadas para los valores de decisión médica

Mensurando	Nivel de decisión clínica (mg/dL)	U (%)	I.absoluta (mg/dL)	Reporte final
Glucosa	100	4,9	4,9	(110 ± 4,9) mg/dL
	126	4,9	6,2	(126 ± 6,2) mg/dL
	200	4,9	9,8	(200 ± 9,8) mg/dL
Nitrógeno ureico	15	5,7	0,9	(15 ± 0,9) mg/dL
Creatinina	1,3	7,1	0,1	(1,3 ± 0,1) mg/dL
Colesterol total	200	5,2	10	(200 ± 10) mg/dL
HDL-colesterol	42	10,3	4	(42 ± 4) mg/dL
Triglicéridos	150	5,0	7,5	(150 ± 7,5) mg/dL
Ácido úrico	6,8	3,7	0,3	(6,8 ± 0,2) mg/dL

Discusión

Es responsabilidad de los laboratorios clínicos establecer en sus sistemas de gestión de la calidad procedimientos para asegurar la calidad analítica de los resultados que se reportan a diario. Si bien típicamente, se ha utilizado el ET, en el presente trabajo se muestra un ejemplo del uso de la IM para siete analitos de uso frecuente en las secciones de química clínica de los laboratorios de la CCSS. Cabe destacar que esto es un requerimiento de la norma local

INTE/ISO 15189:2014, lo cual puede ser también importante para procesos de acreditación (6).

Los valores de U expresados en términos absolutos, como los mostrados en el cuadro uno para cada analito, permiten brindar un intervalo dentro del cual se puede encontrar el valor real del mensurando con una alta probabilidad.

Dada la necesidad de contar con un requisito de desempeño para la IM, según lo planteado en la norma INTE/ISO 15189:2014, se procedió a calcular la U_{target} . En el cuadro uno se observa que todas la U calculadas fueron menores a la incertidumbre objetivo, lo cual indica que en este caso se cumple con el requerimiento planteado.

Se ha postulado que la utilidad del uso de la IM radica, no solo en el cumplimiento de los requerimientos de normas técnicas como la mencionada anteriormente, sino que también es una herramienta fundamental que evaluar el rendimiento analítico de los diferentes analitos que se reportan en un laboratorio clínico, así como también para identificar métodos que requieren una mejora en sus condiciones analíticas (10).

Conclusiones

Dada la facilidad en su implementación y cálculo, así como también de la existencia de programas de evaluación de control externo en la CCSS y el uso de controles de calidad interna, se recomienda el uso del modelo Nordtest TR537 para determinar la IM en los laboratorios clínicos de la institución.

Conocer la U asociada a cada analito no solo es importante para el cumplimiento de normas técnicas relacionadas al laboratorio clínico, sino que es un importante componente para

asegurar la calidad analítica de los resultados que se reportan a diario y sobre los cuales se toman decisiones clínicas que impactan en las condiciones de salud de los pacientes.

Se recomienda ampliar su cálculo para una mayor cantidad de mensurandos. En el caso de la CCSS, se podría ampliar a los mensurandos licitados con el equipo AU 680, a saber, el perfil hepático (bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT, proteínas totales y albúmina), a la deshidrogenasa láctica, creatin quinasa, CK-MB, magnesio, fósforo, sodio, potasio, cloruro y calcio. También a los correspondientes mensurandos en orina (nitrógeno ureico, creatinina, sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio, fósforo, proteínas, albúmina) así como la hemoglobina glicada. El cálculo también puede extenderse a áreas como hormonas, drogas e inmunología, siempre y cuando se participe en programas de gestión de la calidad externos (por ejemplo, RIQAS), pues Nordtest TR537 requiere de los datos que proporciona.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Referencias

1. Bignone C, Osinde E, Pace MC, Blanco I, Molfese A, Osta V, et al. Evaluación del comportamiento en términos de error total y 6 Sigma y estimación de la incertidumbre de medida de 16 magnitudes de bioquímica clínica. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2019; 12(2): 69-77.
2. Centro Español de Metrología. Vocabulario Internacional de Metrología. Madrid: JCGM; 2012.
3. Carboni R, Sáenz F. Incertidumbre de medida en laboratorios de análisis médicos. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2019; 66(2): 68-73.
4. Oosterhuis W, Theodorsson E. Total error vs. measurement uncertainty: revolution or evolution? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2016; 54(2): 235-239.
5. Oosterhuis W, Bayat H, Armbruster D, Coskun A, Freeman K, Kallner A, et al. The use of error and uncertainty methods in the medical laboratory. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018; 56(2): 209-219.

6. Instituto de Normas Técnicas de Costa Rica. INTE/ISO 15189:2014 Laboratorios clínicos requisitos para la calidad y la competencia. San José: INTE/ISO; 2014.
7. Bureau International des Poids et Mesures. Evaluation of Measurement Data—Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement. JCGM; 2008.
8. Milinkovic N, Ignjatovic S, Sumarac Z, Majkic-Singh N. Uncertainty of measurement in laboratory medicine. *Journal of Medical Biochemistry*. 2018; 37(3), 279-288.
9. Magnusson B, Krysell M, Sahlin E, Hovind H. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories, Nordtest Report TR 537; 2017
10. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
11. Braga F, Panteghini M. The utility of measurement uncertainty in medical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020; 58(9): 1407-1413.