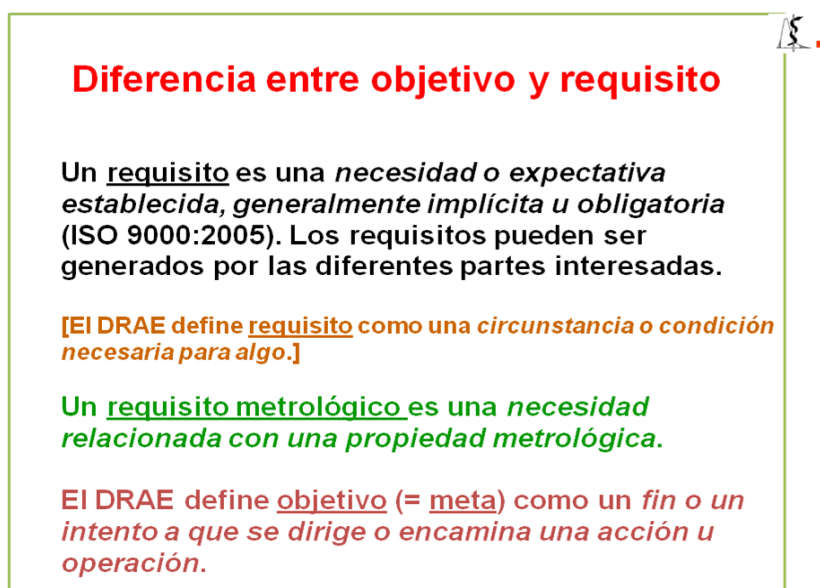


Opciones para Definir Requisitos Metroológicos en Química Clínica

Por el Dr. Xavier Fuentes Arderiu, director científico del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. Representante de la IFCC para el Vocabulario Internacional de Metrología.

Cuando, en los años sesenta, empezó de forma notoria la inquietud cualitativa, se hablaba de *goals* (objetivos) y no de *requirements* (requisitos); con la aparición de las normas ISO de distintos tipos, el concepto de requisito se fue implantando y de lo que se estamos tratando ahora es de requisitos y no de objetivos. Cuando hablamos de «objetivos» usamos la acepción habitual, que es la que se halla en los diccionarios de uso común, y que hace referencia a aquello de nos proponemos hacer. Cualquier laboratorio clínico, por ejemplo, que se preocupa por su calidad, en general, se plantea objetivos a cumplir. Los requisitos metroológicos responden al concepto general de requisito, pero aplicado a todo lo que esté relacionado con la metrología, que es la ciencia de la medida y sus aplicaciones (Fig. 1).



Diferencia entre objetivo y requisito

Un requisito es una *necesidad o expectativa establecida, generalmente implícita u obligatoria* (ISO 9000:2005). Los requisitos pueden ser generados por las diferentes partes interesadas.

[El DRAE define requisito como una *circunstancia o condición necesaria para algo.*]

Un requisito metroológico es una *necesidad relacionada con una propiedad metroológica.*

El DRAE define objetivo (= meta) como un *fin o un intento a que se dirige o encamina una acción u operación.*

Figura 1. Diferencia entre objetivo y requisito.

Otra cosa que hay que clarificar, es la diferencia entre requisito y especificación, conceptos para los que actualmente hay una confusión extraordinaria en la bibliografía. El lenguaje ISO que hace una diferenciación muy clara entre ellos: un requisito es una exigencia, mientras que una especificación es un documento, sea un papel o sea un documento electrónico, que contiene requisitos (exigencias). En realidad lo que nos preocupa es el establecimiento de los requisitos; las especificaciones son simplemente, insisto, un documento que contiene uno o más requisitos. Nuestro objeto de reflexión no son las especificaciones sino los requisitos.

Dentro del ámbito del laboratorio clínico, ¿que cosas son susceptibles de tener requisitos metrológicos? Fundamentalmente, los sistemas de medida, los «analizadores». Pero, también algunas pipetas, balanzas, termómetros, etc. requieren requisitos metrológicos. La reflexión que nos ocupa hace referencia a los sistemas de medida, entendiendo que un sistema de medida determinado puede ser usado siguiendo procedimientos de medida distintos. Así, un mismo sistema de medida, según se use siguiendo un procedimiento de medida u otro, puede tener propiedades metrológicas distintas; por lo tanto, podría ser que en un caso cumplieren los requisitos establecidos y en otro no. Un procedimiento de medida es simplemente un documento que nos indica cómo tenemos que hacer funcionar este sistema de medida.

Existen requisitos de seguimiento voluntario y otros que son obligatorios en algunos países. Los requisitos de seguimiento voluntario son los contenidos en las normas de seguimiento voluntario —como son las normas de certificación o acreditación—, aunque el cumplimiento de esos requisitos sea imprescindible para conseguir la finalidad de la norma. Los requisitos de seguimiento obligatorio son los que se hallan en las leyes u otras disposiciones gubernamentales. Por ejemplo, existe una ley europea que dice que los termómetros clínicos no pueden fabricarse de cualquier manera. Nadie de nosotros quisiera que cuando utilizásemos un termómetro para saber si tenemos fiebre no estuviéramos seguros de él. Si nosotros fuéramos autoridades sanitarias, probablemente formularíamos una ley que dijese que los fabricantes de termómetros clínicos deben fabricarlos de tal manera que cumplan unos requisitos determinados y así poder confiar en ellos.

Hay ejemplos de requisitos que, en principio, no son legales, entendiendo por ello que no están establecidos dentro del cuerpo de una ley, sino que están establecidos dentro de una norma que puede seguirse o no. Pero puede suceder que un país decida que el

seguimiento de una cierta norma es de obligado cumplimiento. Así, recientemente (hace poco más de un año), se convino que la Organización Internacional de Normalización (ISO) y el Comité Europeo de Normalización (CEN) hiciesen una norma que regulara la fabricación de los llamados «glucómetros» de uso doméstico para diabéticos, que es un caso parecido al de los termómetros clínicos. Otro ejemplo de norma de seguimiento obligatorio es la relacionada con la fabricación de instrumentos domésticos para medir el (mal llamado) «tiempo de protrombina» para regular la terapia anticoagulante.

Por lo tanto, estamos viendo que hay un cierto sector de la industria diagnóstica que, al fin y al cabo, es el sector en el que estamos trabajando todos, que está acostumbrado a tener requisitos, al menos para cierto tipo de objetos. En el laboratorio clínico, también tenemos que cumplir requisitos metrológicos, pero ¿cómo se establecen los valores de esos requisitos?

Sólo a una minoría le interesan los asuntos metrológicos; pero, hay algunas personas dentro de esa minoría a los que interesan especialmente (los profesionales del laboratorio clínico escandinavos son unos de ellos). Hace unos años, ya casi treinta, se tomó conciencia que cuando se hace el seguimiento de un enfermo con mediciones puede haber variaciones metrológicas, situación que no es ideal. Una situación ideal sería aquella en la que, si hubiese un cambio de un día para otro, pudiésemos decir que este paciente ha cambiado en algo, y no que este cambio puede ser debido a las variaciones metrológicas.

Así, se puede inferir de todos los indicadores de la imprecisión interdiaria— o la «precisión intermedia» según el Vocabulario Internacional de Metrología— debería ser cero. Pero hay una corriente entre los metrólogos que dice que esto es imposible, ya que no hay ninguna medición que tenga imprecisión cero. La teoría de la medición dice que todo tipo de medición tiene un error aleatorio implícito; el Vocabulario Internacional de Metrología admite que las numeraciones son mediciones. Si yo planteo al auditorio aquí presente que el sistema que voy a estudiar es la sala donde nos hallamos y el componente que me interesa es la pantalla de proyección y lo que voy a medir es el número de entidades (pantallas de proyección, en este caso), miro en todas direcciones y veo que sólo hay una pantalla de proyección. Si repito esta operación tres mil veces ¿cuál será la imprecisión de esta medición? Cero, porque cada vez diré que sólo hay una pantalla de proyección. Estos son casos excepcionales, en el laboratorio clínico hay muy pocos, como podría ser el número de cálculos renales que se emite en una micción, etc.; es decir, contar entidades sin muestreo.

Esto fue simplemente una anécdota que refleja que no siempre la corriente mayoritaria de pensamiento es la cierta.

En metrología, ISO también ha hecho una guía para el cálculo o la estimación de la incertidumbre de medida y una de las cosas básicas que dice esa guía es que el error sistemático no debiera existir, pero si existe y se conoce debe eliminarse. En esta declaración está implícito que el error sistemático óptimo es cero. Si el error sistemático óptimo es cero y la precisión intermedia óptima es cero, se infiere que el error de medida óptimo también es cero. No olvidemos que «óptimo» quiere decir «aquello que no puede ser superado», que es el superlativo de «bueno».

Hemos hablado de la situación óptima, pero la situación real en los laboratorios clínicos es otra muy distinta: los médicos solicitantes no conocen la existencia de requisitos metrológicos, pero si necesitan confiar en el laboratorio clínico que les suministra los datos. Aunque ellos generalmente piensan que los datos deben concordar con sus sospechas diagnósticas; en caso contrario, el sospechoso es el dato.

Aquellos conceptos de cualitología general sobre el establecimiento de requisitos en función de lo que quieren los clientes (usuarios), con el fin de tenerlos satisfechos, no son del todo aplicables al laboratorio clínico. En este caso la opinión de los clientes no es muy relevante para establecer requisitos metrológicos.

En cuanto a la evolución histórica para la propuesta de requisitos metrológicos en el laboratorio clínico, puede decirse que empezó de una manera notable en el año 1963 en la revista *Clinical Chemistry* con el canadiense David Tonks, quien publicó que la calidad¹, debía situarse en una cuarta parte del intervalo de referencia biológico, otros autores que fueron siguiendo el trabajo de Tonks, unos lo situaban a un tercio, otros a un sexto, etc.

Esta moda pasó y empezó otra, muy razonable, que consistió en preocuparse por conocer, a través de encuestas, la opinión de los médicos solicitantes. Se les daban unas series de valores, supuestos o reales, de un paciente que había ido generando durante una temporada (el primer resultado, el segundo resultado, y así sucesivamente) con o sin intervención médica. Se preguntaba cual era el resultado que se diferenciaba significativamente, en su opinión, de los otros. Con eso se pretendía hacer un cálculo para

¹ En todo lo que sigue sobre los requisitos metrológicos, para simplificar, me estaré refiriendo, fundamentalmente, a la imprecisión interdiaria, es decir, a la precisión intermedia, que es el coeficiente de variación metrológico que se obtiene día a día mediante el control interno de la calidad.

poder decidir cuál era el requisito para la imprecisión. Los estudios más famosos, que se publicaron en 1978, fueron una tesis doctoral de la holandesa W.E. Ellion-Gerritzen y el estadounidense L. P. Sckendzel. La conclusión general de estos estudios, que los mismos autores reconocieron, fue la gran dispersión de las opiniones cuando los médicos solicitantes tienen que decidir si el cambio ha sido significativo o no. Con lo cual se derivaron requisitos para la imprecisión del todo no convincentes.

En el año 1970 aparece la variabilidad biológica de la mano de un grupo de investigadores estadounidenses y escandinavos. Eugene Harris, un estadístico dedicado fundamentalmente al laboratorio clínico, diseñó por primera vez un sistema sencillo para poder estimar la variabilidad biológica intraindividual de las magnitudes biológicas. Este mismo autor, unos pocos años después de haber hecho este pequeño modelo estadístico para poder hacer estos cálculos, se le ocurrió que la mitad del coeficiente de variación de la variabilidad biológica intraindividual, calculada como él había diseñado, podría ser un requisito para la imprecisión interdiaria. Lo propuso en una conferencia que se hizo en Aspen, EUA, y se consideró una propuesta razonable sobre los requisitos para la imprecisión. La base argumental fue que la variabilidad biológica intraindividual existe, no es algo arbitrario y puede utilizarse como un punto fijo o de referencia sobre el cual construir y desarrollar otras ideas.

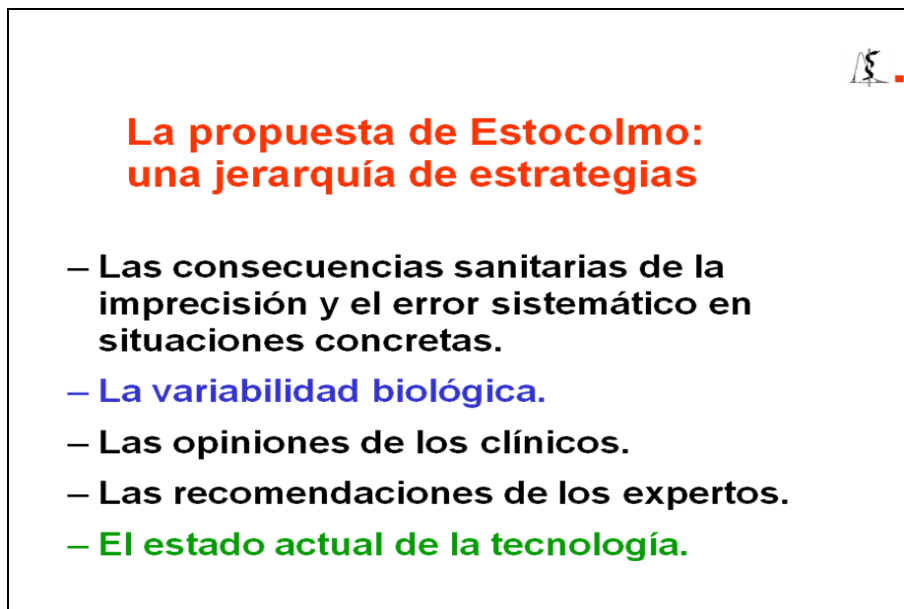
Durante la década de los ochenta, se desarrolló otra idea importante para el establecimiento de requisitos: los organizadores de programas de evaluación externa de la calidad, fundamentalmente, se dieron cuenta, a través de los miles de datos que tenían, que podían ser conscientes de cuál era el estado actual (en cada momento) de la tecnología para los laboratorios clínicos que participaban en estos programas. A partir de ahí, hicieron unas propuestas para el establecimiento de requisitos metrológicos basados en el estado actual de la tecnología, que solo ellos podrían conocer de una manera global porque son los poseedores de los datos.

Callum Fraser, un escocés dedicado durante muchos años a estos asuntos, fue colaborador de Harris y siguió parte de su obra, al punto de que hay personas que creen que Fraser es quien desarrolló la teoría de la variabilidad biológica aplicada al establecimiento de requisitos metrológicos. En 1997, siendo consciente de que la propuesta inicial de Harris de que la imprecisión interdiaria debía ser menor o igual a la mitad de la variabilidad biológica intraindividual en muchos casos no se cumplía, Fraser *et al.* postularon dividir la calidad

metrológica en óptima, deseable y mínima, basándose en unos argumentos que veremos más adelante.

Hay muy pocos países que hayan establecido requisitos metrológicos legales para los laboratorios clínicos, entre ellos se hallan Alemania y Estados Unidos de América. En ninguno de estos dos países, las autoridades sanitarias han decidido utilizar la variabilidad biológica como estrategia para la obtención de requisitos metrológicos, sino que se han basado en el estado actual de la tecnología y en las necesidades médicas, según dicen. Pero, lamentablemente, no dan ninguna explicación científica clara para saber el origen de sus requisitos metrológicos. En el caso del CLIA estadounidense, estos requisitos fueron obtenidos de la opinión de expertos y lo que se deriva de los programas de evaluación externa de la calidad; es decir, de conocer el estado actual de la tecnología.

Estas fueron ideas aportadas hasta 1997. Pero, en el año de 1999 en la ciudad de Estocolmo, Suecia, se hizo una reunión para llegar a un acuerdo general publicado como *Consenso de Estocolmo*.



**La propuesta de Estocolmo:
una jerarquía de estrategias**

- Las consecuencias sanitarias de la imprecisión y el error sistemático en situaciones concretas.
- La variabilidad biológica.
- Las opiniones de los clínicos.
- Las recomendaciones de los expertos.
- El estado actual de la tecnología.


Figura 2. La propuesta de Estocolmo.

En Estocolmo se hizo la siguiente propuesta (resumida) de jerarquía de modelos para el establecimiento de requisitos metrológicos (Fig. 2):

- Las consecuencias sanitarias de la imprecisión y el error sistemático en situaciones concretas.
- La variabilidad biológica.
- Las opiniones de los clínicos.
- Las recomendaciones de los expertos.
- El estado actual de la tecnología.

Según esta propuesta, el mejor modelo para establecer estos requisitos es el primero y el peor es el último. No obstante, aquí están recogidos todos los modelos para establecer requisitos que han aparecido hasta el momento, con la particularidad de que el primero, el de las consecuencias sanitarias resulta utópico, porque cada situación clínica podría tener necesidad de un requisito distinto. La variabilidad biológica es el que está en segundo lugar y el estado actual de la tecnología es el que está en último lugar.

A veces, la estimación de la variabilidad biológica es algo extraordinariamente complicado. Voy a referirme a Eugene Harris en el año setenta, cuando hizo su pequeño diseño estadístico: supongamos que los que estamos presentes en esta sala aceptamos que durante un año se nos haga una extracción de sangre mensual y se mida la magnitud «A». Cuando se acabe el año para cada uno de nosotros habrá doce valores medidos de esa magnitud «A». De cada uno de nosotros tendremos un coeficiente de variación biológico intraindividual, al que habremos restado el metrológico con un procedimiento sencillo; con lo cual tendremos una colección de coeficientes de variación correspondientes a la variabilidad biológica intraindividual de cada uno de nosotros. Pero, ¿nos dejaríamos hacer eso con líquido cefalorraquídeo?, ¿llevaríamos a nuestro niño de tres semanas a que le hicieran una extracción de sangre mensual?, etc. Esto quiere decir, que el modelo de la variabilidad biológica está condenado, *per se*, a estar limitado a un cierto número de magnitudes biológicas.



Diversidad interindividual de la variabilidad biológica intraindividual

Biochemical quantity	lowest %	highest %
S—Alanine aminotransferase; cat.c.	< 0.1	62.5
S—Bilirubin; subst.c.	15.9	38.9
S—Cholesterol; subst.c.	3.3	10.1
S—Creatininium; subst.c.	4.6	14.0
S—Glucose; subst.c.	3.2	6.9
S—Phosphate; subst.c.	1.9	13.4
S—Potassium ion; subst.c.	2.8	7.5
S—Protein; mass c.	1.6	6.8
S—Thyroxine; subst.c.	< 0.1	13.9
S—Triglyceride; subst.c.	9.9	36.3
S—Urate; subst.c.	7.0	21.5

Figura 3. Diversidad interindividual de la variabilidad biológica intraindividual. (Fuentes-Arderiu X. Variability of the biological variation. Scand J Clin Lab Invest 2002;62:561-4)

Imaginemos que tenemos todos los coeficientes de variación correspondientes a la variabilidad biológica intraindividual de la concentración de sustancia del ion potasio en el plasma de las personas presentes en esta sala, y para evitar posibles valores aberrantes eliminamos los valores más alto y más bajo. Supongamos (aunque estos datos proceden de un estudio real) que el menor coeficiente de variación es a 2,8 %, mientras que mayor es 7,5 % (Fig. 3). Esto refleja que la variabilidad biológica intraindividual puede ser muy distinta en cada uno de nosotros, como, al fin y al cabo, sucede con la mayor parte de magnitudes biológicas (altura, la masa corporal, etc.). Estamos acostumbrados a ser distintos.

Pero, para algunas magnitudes biológicas de uso frecuente, este tipo de estudios los han hecho muchos laboratorios clínicos. Cuando se revisan esos estudios, aplicando la misma metodología que en el caso anterior, se observa también que no sólo hay una gran variabilidad entre las personas, sino que entre los distintos estudios, que reflejan más aún esa diversidad de la variabilidad biológica.

La variabilidad biológica no es una constante de la naturaleza, como tampoco lo es la altura del *Homo sapiens sapiens*, que tiene una cierta longitud que se puede describir con algún estadístico como el media, la mediana, la desviación estándar, etc., pero no es una

constante; en cambio, la constante de Avogadro si es una constante de la naturaleza o, al menos, es constante hasta cierto decimal. En algunas tablas que se pueden hallar en Internet, se da el valor de variabilidad biológica intraindividual de una magnitud biológica, se está dando la media de las medias (o medianas) de diversos estudios, que en algunos casos, de un solo estudio. Todo esto, también es aplicable a los estudios de la variabilidad biológica interindividual que se utilizan para el establecimiento de los requisitos para el sesgo de medida.

Volvamos a aquello que se publicó en 1997: los requisitos óptimos, deseables y mínimos. Todo se basó en cambiar el factor que por el que se multiplica el coeficiente de variación correspondiente a la variabilidad metrológica intraindividual propuesto arbitrariamente por Eugene Harris. Cuando el cumplimiento de requisito propuesto por Harris es difícil de conseguir, en lugar de multiplicar por 0,50 el coeficiente de variación, lo multiplican por 0,75, y cuando el requisito de Harris se cumple con mucha facilidad, lo multiplican por 0,25 (Fig, 4). La selección de estos tres factores está basada en que el requisito para la imprecisión sea factible, con lo cual la selección del factor realmente ¡está basada en el estado actual de la tecnología!

§ .

Propuesta basada en la variabilidad biológica intraindividual

$CV_M < 0,50 CV_{Bw} \rightarrow$ deseable

$CV_M < 0,25 CV_{Bw} \rightarrow$ óptima

$CV_M < 0,75 CV_{Bw} \rightarrow$ mínima

Dos comentarios:

1) $CV_M < 0,25 CV_{Bw}$ es "óptima"

2) ¿"Mínima" significa "requisito"?

Figura 4. Propuesta basada en al variabilidad biológica intraindividual.

La consecuencia inmediata de lo anterior es que los requisitos metrológicos basados en la variabilidad biológica en diversos casos no pueden establecerse o son inalcanzables, y siempre son arbitrarios. Además, debe tenerse presente que un requisito debe ser una exigencia que pueda cumplir la mayoría de laboratorios clínicos; si un requisito sólo lo puede

cumplir una minoría de laboratorios clínicos, probablemente ese requisito es inapropiado. Por otro lado, la calidad metrológica que un laboratorio clínico puede alcanzar está limitada por sus sistemas de medida, que, por razones económicas, no pueden cambiarse con mucha frecuencia. Así, pues, un requisito metrológico debe ser «cumplible», por lo que debe establecerse por consenso, teniendo en cuenta el estado actual de la tecnología. Este consenso debe asegurar que los laboratorios clínicos trabajen tan bien como permitan los sistemas de medida disponibles en el mercado (Fig. 5).

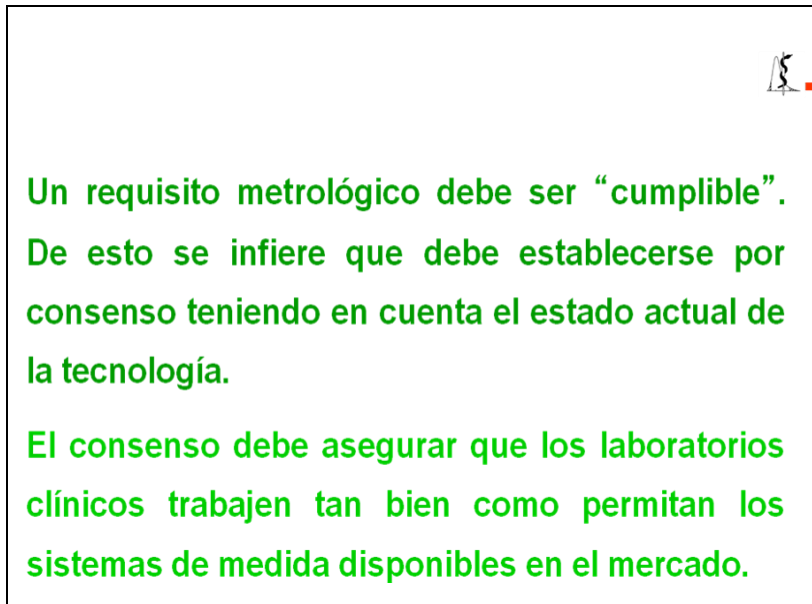


Figura 5. Requisito metrológico establecido por consenso.

Teniendo en cuenta que el establecimiento de requisitos basados en el estado actual de la tecnología no es más arbitrario que la selección del factor que multiplica la variabilidad biológica, debe tenerse en cuenta que cada país puede decidir cuál es el percentil de los coeficientes de variación —correspondientes a la imprecisión interdiaria de los laboratorios participantes en un programa de control interno de la calidad entre laboratorios (como es el caso del programa *Unity* de Bio-Rad, por ejemplo) — más apropiado para cada magnitud.

El modelo basado en el estado actual de la tecnología tiene una ventaja estratégica importante desde el punto de vista legal, ya que se puede conocer por adelantado la fracción aproximada de los laboratorios de un país que podrán alcanzar los requisitos. Y, está claro que el establecimiento de requisitos metrológicos basado en el estado actual de la tecnología ofrece diversas ventajas sobre el establecimiento basado en la variabilidad biológica.