



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

DESEMPEÑO DEL PROCEDIMIENTO DE MEDIDA DE LA
HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN

2015

PRESENTADA POR
MARÍA MARTHA VIZCARRA CABREDO

TESIS PARA OPTAR GRADO DE MAESTRA EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN PATOLOGÍA CLÍNICA

LIMA – PERÚ

2015



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**DESEMPEÑO DEL PROCEDIMIENTO DE MEDIDA DE LA
HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN,**

2015

TESIS

**PARA OPTAR GRADO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN
PATOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTADA POR

MARÍA MARTHA VIZCARRA CABREDO

LIMA-PERÚ

2015

ASESOR

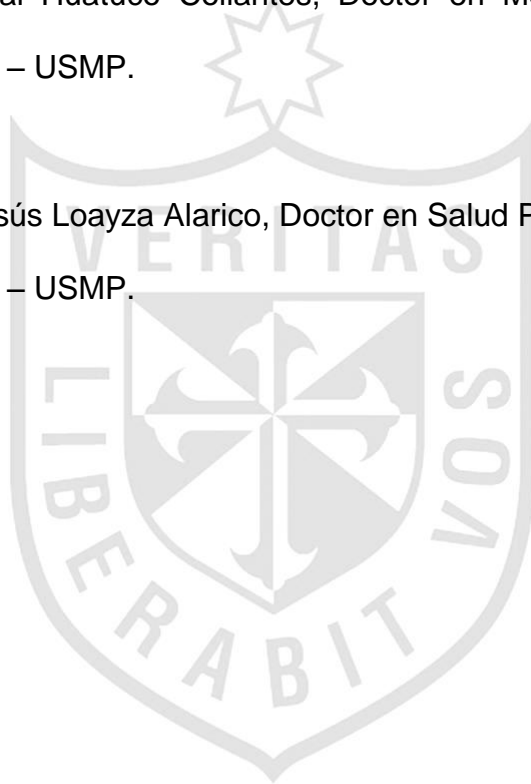
Pedro Navarrete Mejía, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP.

MIEMBROS DEL JURADO

Presidente: Juan Carlos Velasco Guerrero, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP.

Miembro: Zoel Aníbal Huatuco Collantes, Doctor en Medicina, docente de la Facultad de Medicina – USMP.

Miembro: Manuel Jesús Loayza Alarico, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP.



Agradecimiento

A mi asesor; Doctor Javier Navarrete Mejía por su apoyo y enseñanzas



ÍNDICE

	Pág.
Asesor y jurado	ii
Agradecimiento	iii
Resumen	iv
Abstract	vi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	
1.1 Antecedentes de la investigación	4
1.2 Bases teóricas	13
1.3 Definición de términos	25
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	
2.1 Tipo y diseño de investigación	27
2.2 Población y muestra	27
2.3 Recolección de datos. Instrumento	27
2.4 Procesamiento y análisis de los datos	28
2.5 Aspectos éticos	29
CAPÍTULO III. RESULTADOS	30
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	44
RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	50

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Base de datos de las muestras para verificar la precisión y cálculo indicadores básicos	32
Tabla 2. Cálculo de la Repetibilidad (Sr) y de la Precisión intralaboratorio (Si)	33
Tabla 3. Datos del fabricante del material de control para verificar la precisión	33
Tabla 4. Cálculo de la desviación estándar del fabricante	34
Tabla 5. Verificación de la Repetibilidad (Sr) y de la Precisión intralaboratorio (Si)	34
Tabla 6. Base de datos de las muestras para verificar la veracidad	35
Tabla 7. Datos del fabricante del material de control para verificar la veracidad	35
Tabla 8. Cálculo de límites de verificación de la veracidad	36
Tabla 9. Verificación de la veracidad	36
Tabla 10. Cálculo del Error Total	37
Tabla 11. Cálculo de la métrica Sigma	37
Tabla 12. Resultados del Programa de Control de Calidad Interlaboratorial de Randox	38

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
Figura 1: Relación entre los distintos tipos de error y los correspondientes conceptos cualitativos	21
Figura 2: Programa de control de calidad interlaboratorial Acusera de Radox	38



RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar el desempeño del procedimiento de medida de la Hormona Estimulante de Tiroides en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el 2015.

METODOLOGÍA: El tipo de investigación es no experimental. Se seleccionaron un aproximado de 5 muestras al azar de cada material de control (se analizó una muestra por día con una frecuencia de 3 veces por día) para el procedimiento de verificación de TSH. Se utilizaron 3 materiales de control.

RESULTADOS: Para el procedimiento de verificación de la precisión del TSH (uUI/ml), se estimó la Repetibilidad (S_r) y la Precisión Intralaboratorio (S_i). Se calculó la Repetibilidad para cada nivel, estos fueron S_r nivel 1=0,001; S_r nivel 2=0,027 y S_r nivel 3=0,168. Luego, se calculó la Precisión Intralaboratorio (S_i) para cada nivel, estos fueron S_i nivel 1=0,003; S_i nivel 2=0,038 y S_i nivel 3=0,244. La desviación estándar del fabricante (Repetibilidad) para el nivel 1 $\sigma_r = 0,007$; para el nivel 2 $\sigma_r = 0,045$ y para el nivel 3 $\sigma_r = 0,373$ y la desviación estándar del fabricante (Precisión Intralaboratorio) para el nivel 1 $\sigma_i = 0,010$; para el nivel 2 $\sigma_i = 0,130$ y para el nivel 3 $\sigma_i = 0,855$. Se demostró que la Repetibilidad es consistente con la indicada por el fabricante para cada uno de los niveles ($S_{r1}=0,001 < \sigma_{r1}=0,007$; $S_{r2}=0,027 < \sigma_{r2}=0,045$ y $S_{r3}=0,168 < \sigma_{r3}=0,373$), así también se demostró que la Precisión Intralaboratorio es consistente con la indicada por el fabricante ($S_{i1}=0,003 < \sigma_{i1}=0,010$; $S_{i2}=0,038 < \sigma_{i2}=0,130$ y $S_{i3}=0,244 < \sigma_{i3}=0,855$). El valor asignado del fabricante para el nivel 1 = 0,161; para el nivel 2 = 2,33 y para el nivel 3 = 17,00. Para verificar la veracidad del procedimiento del TSH, se calculó los límites de veracidad. Se demostró que la veracidad es consistente con la declarada por el fabricante, dado que el valor asignado del fabricante cae dentro del intervalo de verificación para cada uno de los niveles (Nivel1: $LI=0,080 < 0,161 < LS=0,235$; Nivel2: $LI=1,213 < 2,33 < LS=3,448$ y Nivel3: $LI=8,457 < 17,00 < LS=24,553$). El error total aceptable para el procedimiento de medida de TSH según la variabilidad biológica es 24,6%. Se calculó el porcentaje de error total (nivel 1 = 15,627; nivel 2 = 11,086 y nivel 3 = 8,465) y se demostró que era menor al error total aceptable para cada uno de los niveles. Se evaluó el desempeño a través de la métrica sigma encontrando que el nivel 1 tenía muy buen desempeño

(sigma=5), el nivel 2 y nivel 3 mostraron un excelente desempeño (sigma 7 y 9 respectivamente).

Con estos resultados, teniendo como objetivo lograr una probabilidad de detección de error (P_{ed}) de 0,90 o más y una probabilidad de falsos rechazos (P_{fr}) de 0,05 o menos, utilizando el nivel 1 (menor desempeño sigma), se demostró que las reglas de control de calidad que podían usarse para este procedimiento de medida son las reglas simples $1_{2,5s}$ con $N=2$, 1_{3s} con $N=2$ y las reglas múltiples $1_{3s}/2_{2,2s}/R_{4s}$ con $N=2$. Durante la investigación el Laboratorio del Hospital Sabogal participó en un Programa de Control de Calidad Interlaboratorial Acusera de Randox obteniendo índices de desviación estándar y coeficiente de variación para cada nivel de control en rango deseable, con lo cual se demostró que los resultados de TSH son comparables con los reportados por otros laboratorios que utilizan el mismo sistema de medición.

CONCLUSIÓN: Se comprobó que el laboratorio del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren cumple con el estándar de calidad para el desempeño de Precisión y Veracidad del procedimiento de medida del TSH. Además el error total de este procedimiento de medida es menor al error total aceptable, su desempeño sigma va de muy bueno a excelente según el nivel de concentración. Los resultados de TSH son comparables con los reportados por otros laboratorios que utilizan el mismo sistema de medición.

PALABRAS CLAVES: hormona estimulante de la tiroides, precisión, veracidad.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the performance of the measurement procedure of thyroid stimulating hormone in the National Hospital Alberto Sabogal Sologuren in 2015.

METHODOLOGY: The research is not experimental. Approximately 5 randomly selected samples of each material control (a sample was analyzed per day with a frequency of 3 times per day) for the verification procedure TSH. Three control materials were used.

RESULTS: For the procedure for verifying the accuracy of TSH (uUI/ml), Repeatability (S_r) and Interlaboratory precision (S_i) were estimated. Repeatability was calculated for each level, these were: S_r level 1=0,001; S_r level 2=0,027 y S_r level 3=0,168. Then, the intra-laboratory standard deviation was calculated (S_i) for each level, these were: S_i Level 1 = 0,003; S_i Level 2 = 0,038 and S_i Level 3 = 0,244. The standard deviation of the manufacturer (Repeatability); for level 1 $\sigma_r = 0,007$; for level 2 $\sigma_r = 0,045$ and for level 3 $\sigma_r = 0,373$ and the standard deviation of the manufacturer (Interlaboratory precision) for level 1 $\sigma_i = 0,010$; for level 2 $\sigma_i = 0,130$ and for level 3 $\sigma_i = 0,855$. It was shown that the repeatability is consistent with that indicated by the manufacturer for each of the levels ($S_{r1}=0,001 < \sigma_{r1}=0,007$; $S_{r2}=0,027 < \sigma_{r2}=0,045$ and $S_{r3}=0,168 < \sigma_{r3} = 0,373$), it was also shown that the Interlaboratory precision is consistent with that indicated by the manufacturer ($S_{i1}=0,003 < \sigma_{i1}=0,010$; $S_{i2}=0,038 < \sigma_{i2}=0,130$ and $S_{i3}=0,244 < \sigma_{i3} = 0,855$). The value assigned by the manufacturer, for level 1 = 0,161; for level 2 = 2,33 and for level 3 = 17,00. To verify the veracity of the procedure of TSH; accuracy limits were calculated. It was demonstrated that the veracity is consistent with the indicated by the manufacturer, since the manufacturer assigned value falls within the limits of verification for each of the levels (Level1: $LI=0,080 < 0,161 < LS=0,235$; Level2: $LI=1,213 < 2,33 < LS=3,448$ and Level3: $LI=8,457 < 17,00 < LS=24,553$). The total acceptable error for the method of measuring TSH according to biological variability is 24,6%. The total acceptable error for the method of measuring TSH according to biological variability is 24,6%. The percentage of total error (level 1 = 15,627, level 2 = 11,086 and level 3 = 8,465)

was calculated and was shown to be less than the total acceptable error for each level. The performance was evaluated by measuring the sigma finding that the level 1 had very good performance (sigma = 5), Level 2 and Level 3 showed excellent performance (sigma 7 and 9 respectively). With these results, aiming to achieve a probability of detection of error (P_{ed}) of 0,90 or more and a probability of false rejections (P_{fr}) of 0,05 or less, using the level 1 (lowest sigma performance); It showed that the quality control rules that could be used for this measurement procedure are simple rules $1_{2,5s}$ with $N = 2$, 1_{3s} $N = 2$ and multiple rules $1_{3s}/2_{2,2s}/R_{4s}$ with $N=2$. During the investigation, the Laboratory of Sabogal Hospital participated in a Quality Control Program Interlaboratorial Acusera Randox, obtaining indices standard deviation and coefficient of variation for each level of control at desirable range; thereby it showed that TSH results are comparable to those reported by other laboratories using the same measurement system.

CONCLUSION: It was found that the laboratory of National Hospital Alberto Sabogal Sologuren complies with the quality standard for the performance of precision and accuracy of measurement of TSH procedure. Furthermore, the total error of the measurement procedure is less than the total acceptable error; the sigma performance is very good to excellent depending on the level of concentration. TSH results are comparable to those reported by other laboratories using the same measurement system.

KEYWORDS: thyroid stimulating hormone, precision, veracity.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, las enfermedades tiroideas se han posicionado como un relevante problema de salud que aqueja un gran porcentaje de la población.¹ Se ha estimado que más del 5% de toda la población mundial padece de algún tipo de alteración tiroidea, ello se traduce en un aproximado de 200 millones de personas afectadas.² En este sentido pruebas bioquímicas como la determinación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) posee gran utilidad clínica, especialmente en el diagnóstico diferencial de hipotiroidismo primario (tiroides), secundario (hipófisis), terciario (hipotálamo) y como seguimiento de la sustitución tiroidea exógena, por estas razones su evaluación adquiere significancia dentro de todas aquellas pruebas funcionales de la glándula tiroidea³ y dada su trascendencia, resulta necesario que todo laboratorio disponga de un sistema que asegure la calidad de los resultados de estas pruebas.⁴

En la actualidad, el laboratorio clínico juega un papel fundamental en la salud por sus aportes en el diagnóstico y monitoreo de las enfermedades;⁵ sin embargo en Latinoamérica, es común que la introducción de tecnologías se realice sin un conocimiento detallado de su rendimiento analítico,⁶ ello adquiere mayor relevancia si tomamos en cuenta que los resultados de laboratorio son responsables del 70% de las decisiones médicas según Westgard J. *et al.*⁷ Frente a esta realidad la legislación para laboratorios Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) indica que “el laboratorio debe verificar las especificaciones de desempeño del fabricante, dadas en el inserto del reactivo para cada prueba nueva antes de emitir los resultados de los estudios de los pacientes”.⁸ Ello pone de relieve la cada vez mayor necesidad de adoptar estrategias adecuadas sobre el pilar básico del nivel de calidad de las prestaciones, entendiendo que la calidad de un servicio genera mayor bienestar en el paciente, por lo que debe ser centro, sujeto y objeto de la atención en salud.⁹

En el Perú, los laboratorios clínicos deben demostrar su competencia técnica a través de su acreditación, proceso para el cual es menester tener como referente la “Norma Técnica Peruana ISO 15189: 2008” que tiene por objetivo especificar los requisitos relacionados a la calidad y la competencia de los laboratorios

clínicos a nivel nacional;¹⁰ no obstante, esta norma técnica debe ser sometida a un proceso de actualización, dado que en el año 2012 se publicó la tercera edición de la Norma ISO 15189, donde se establece que los procedimientos de medida, previamente validados por el fabricante y utilizados sin modificaciones, deben ser objeto de verificación por los laboratorios antes de ser introducidos para su uso rutinario.¹¹ Es así que para verificar el logro de desempeño de la Precisión (Repetibilidad o Precisión intracorrida y Precisión intralaboratorio o Precisión total) y Veracidad (Sesgo) del procedimiento de medición de la TSH – objeto de estudio en la investigación- se debe de utilizar el protocolo de uso internacional EP15-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para verificar la coincidencia entre el desempeño real del laboratorio clínico donde se desea introducir el procedimiento de medición y el desempeño esperado, es decir permite corroborar si el sistema analítico cumple con las especificaciones de desempeño declaradas por el fabricante y verificar el correcto rendimiento de las metodologías evaluadas.¹²

En el Servicio de Patología Clínica (laboratorio Clínico) del Hospital Nacional Alberto Sabogal de EsSalud (HNASS) se realizan más de 44,000 pruebas de TSH anualmente, por lo que constituye una de las pruebas hormonales de mayor demanda. Para su estudio se utiliza analizadores de inmunoensayo y cuya metodología de análisis puede variar de una quimioluminiscencia convencional o variante según el proveedor adjudicado en la compra anual, analizadores que procesan 212,990 pruebas en forma anual. Debido a que esta institución donde se llevará a cabo el estudio es un centro de referencia para otros establecimientos de menor capacidad resolutive de la red asistencial del mismo nombre es necesario garantizar un adecuado desempeño analítico de las pruebas que aquí se realizan. Si bien el laboratorio del HNASS cuenta con un Control de Calidad Interno, Interlaboratorial y Externo, aún no se han realizado investigaciones donde mediante el uso de la guía EP15-A2 se verifique el desempeño (precisión y veracidad) del procedimiento de medida de la prueba de función tiroidea más solicitada, la TSH; ello adquiere mayor relevancia si tenemos en cuenta que esta evaluación es un requisito establecido por la ISO 15182: 2012 para la acreditación del laboratorio clínico.

Por lo expuesto en líneas previas, el objetivo del estudio es evaluar el desempeño del procedimiento de medida de la TSH utilizando la guía EP15-A2, para que el laboratorio del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren siga cumpliendo con los lineamientos de buenas prácticas de calidad.

Por ello el objetivo de la investigación fue evaluar el desempeño del procedimiento de medida de la Hormona Estimulante de Tiroides en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el 2015.

La relevancia práctica del estudio radica en que la evaluación del desempeño del procedimiento de medida de la TSH utilizando el protocolo de uso internacional EP15-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) no solo tendrán un impacto en el aseguramiento de la calidad del procedimiento de medida de la TSH sino que además permitirá cumplir con uno de los requisitos para la acreditación del laboratorio, más aún si tenemos en cuenta que el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren es un centro de referencia para otros establecimientos de menor complejidad adscritos a la red asistencial del mismo nombre donde se atienden un considerable número de pacientes con patologías tiroideas.¹³ En última instancia, este esquema de trabajo podrá ser empleado en la evaluación de los Procedimientos de medición de otros analitos que también se miden en estos analizadores de inmunoensayo junto con la medición de la Hormona Estimulante de la Tiroides y los datos generados servirán para mejorar un futuro en la Planificación del Control de Calidad Interno del Servicio de Patología Clínica de la institución.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de la investigación

Antecedentes internacionales

Se realizó el 2015 un estudio en Argentina de Verificación de Precisión y Veracidad para dosaje de HbA1c según protocolo EP 15 A2. El objetivo fue evaluar Precisión y Veracidad utilizando herramientas disponibles en el laboratorio de análisis clínicos, para ello se hizo uso de reactivos de HbA1c marca Randox en un autoanalizador Hitachi 917 donde se procesaron dos muestras de material de referencia marca POINTE, con concentraciones próximas a niveles de decisión clínica, ambas por triplicado durante 5 días. En planilla de cálculo se estudiaron las condiciones de repetibilidad y de precisión intermedia, calculando Desvío Estandar intracorrida (S_r), Varianza entrecorridas (S_b^2) y Desvío Estandar intralaboratorio (S_i). Los resultados pusieron en evidencia que tanto el S_r como el S_i , resultaron menores a los certificados por el fabricante del reactivo (S_r : $0,09 < 0,17$; S_i : $0,3 < 0,38$), por lo cual se verifica la Precisión del ensayo en la plataforma analítica. El intervalo de veracidad calculado para ambos niveles de control de calidad del material de referencia, incluyó el valor asignado por el fabricante ($4,8\% \pm 0,3$ para $4,6\%$ y $8,37 \pm 0,4$ para $8,3\%$), con lo cual se verifica Veracidad en el ensayo. Se llegó a la conclusión que es posible evaluar parámetros de desempeño con materiales disponibles cotidianamente en los laboratorios de análisis clínicos, como calibradores de otra marca u otro lote, y protocolos sencillos, sin sumar costos en el objetivo de garantizar calidad.¹⁴

Se realizó el 2014 un estudio de evaluación de Desempeño analítico en la determinación de colesterol y triglicéridos en laboratorios clínicos de la ciudad de Maracaibo en Venezuela. El objetivo fue evaluar el desempeño analítico en la determinación de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), en 13 laboratorios clínicos aplicando una evaluación externa de la calidad. Para evaluar el desempeño se determinó la Precisión inter e intralaboratorio mediante el coeficiente de variación (CV) y exactitud por medio del cálculo del desvío relativo porcentual (DRP). La meta analítica utilizada para la valoración interlaboratorio

fue Aspen (CV para CT hasta 8,3% y TG hasta 12,5%) y para la intralaboratorio los criterios de six sigma: 2,8% para CT y 4,2% para TG. En la precisión interlaboratorio el CV obtenido fue de 7,88% y 9,35% para CT y TG respectivamente, e intralaboratorio el CV para CT fue de 4,87% y para TG 5,84%. De los laboratorios evaluados solo el 15,38% para CT y el 46,15% para TG alcanzaron precisión intralaboratorio. El porcentaje de laboratorios con DRP aceptables en CT fue 73,08% y para TG 92,11%. La mayoría de los laboratorios no alcanzaron la meta analítica en la precisión intralaboratorio y la exactitud fue satisfactoria para ambas determinaciones y ambos controles. En el estudio concluyeron que puede ser posible la transferibilidad de los resultados entre los laboratorios de la zona/región para CT y TG, obteniéndose el mejor desempeño analítico para TG. También se evidenció fallas en el control de calidad interno siendo necesaria la implementación de programas de EEC en la región.¹⁵

En el año 2014, también se realizó en Argentina un estudio en el Hospital G. Rawson de la Pcia. De Córdoba, cuyo objetivo fue aplicar el protocolo de verificación de métodos definido por el Clinical Laboratory and Standard Institute (CLSI) en la guía EP15-A2, para lo cual se utilizaron 121 muestras de sangre periférica entera anticoagulada con EDTA-K3, provenientes de pacientes diabéticos. Los resultados verificaron la precisión a dos niveles de concentración según el protocolo: 5,89% y 11,05%. Los valores de CV (%) obtenidos fueron: 3,3% y 1,1%, respectivamente; los cuales no difirieron estadísticamente del requerimiento de calidad estipulado I (%) = 1,7. En cuanto a la veracidad, se verificó este parámetro dentro del rango calculado (LI=4,9%; LI=14,8%). Además, se obtuvo un valor aceptable relativo de -3,42%, el cual no difirió estadísticamente del requerimiento de calidad estipulado.¹⁶

Se realizó el 2011 un estudio en Argentina de Verificación de métodos en un laboratorio acreditado y planificación del control de calidad interno. El objetivo fue realizar la verificación de los métodos de acuerdo a especificaciones internacionales detalladas en guías publicadas por el CLSI para verificar el correcto rendimiento de las metodologías evaluadas y diseñar e implementar una estrategia de control de calidad interno (CCI) que permita evaluar la estabilidad del sistema de medición en el tiempo. Los resultados sobre la precisión se

realizaron por triplicado durante 5 días, a partir de lo cual se encontró que los tres analitos evaluados, en términos de repetibilidad y precisión intermedia, fueron menores a lo especificado por el fabricante, verificando en consecuencia estos parámetros de precisión, los resultados para Glucosa fueron: (DE intracorrída del laboratorio=0,58<DE intracorrída del fabricante=2,20; DE intra laboratorio del laboratorio=2,30<DE intracorrída fabricante=3,30), para Creatinina fueron: (DE intracorrída del laboratorio=0,04<DE intracorrída del fabricante=0,09; DE intra laboratorio del laboratorio=0,05<DE intracorrída fabricante=0,12) y para el LDH fueron: (DE intracorrída del laboratorio=4,1<DE intracorrída del fabricante=6,0; DE intra laboratorio del laboratorio=5,6<DE intracorrída fabricante=6,0). Respecto a la veracidad se emplearon los duplicados de los cinco días del protocolo de precisión, de los cuales se encontró que se cumplió con el protocolo para verificar veracidad analitos evaluados (glucosa, creatinina, LDH), entre los resultados para Glucosa fueron: (LI=93,7<Valor asignado=95,5<LS=98,7), para Creatinina: (LI=1,12<Valor asignado=1,21<LS=1,22,) y para LDH: (LI=314<Valor asignado=329<LS=329). Asimismo, se confeccionó una matriz de calidad. Concluyeron que la verificación de los métodos permite diseñar y aplicar una estrategia de CCI para evaluar la estabilidad analítica de los sistemas de medición en el tiempo, dentro de un marco de seguridad analítica.¹⁷

Se elaboró en el año 2010 una investigación en Argentina cuyo objetivo fue verificar la precisión y veracidad de T3 (Triyodotironina), T4L (Tiroxina Libre) y TSH (Tirotrófina). Se utilizaron controles comerciales Precicontrol Universal 1 y 2 (PCU1/2 Roche) procesados en un autoanalizador Modular E 170 (Roche), requerimientos para precisión y veracidad del fabricante (Roche), requerimientos de calidad de distinta jerarquía (VB, RCPA) y el protocolo de la CLSI EP15A2 (User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline). En relación a la precisión; se compararon los valores obtenidos por el laboratorio en los dos niveles de control para precisión intracorrída (PCU1 =0,03; PCU2=0,15) y precisión intermedia (PCU1 =0,04; PCU2=0,27), con las especificaciones del fabricante precisión intracorrída (PCU1 =0,08; PCU2=0,18) y precisión intermedia (PCU1 =0,11; PCU2=0,36), La verificación es aceptada cuando valores obtenidos en el laboratorio son menores que los declarados por el fabricante. Verificaron la Veracidad de la prueba de TSH calcularon el intervalo de

veracidad para el PCU1 fue 1,27-1,58 y para el PCU2 3,20 – 4,08. La concentración asignada por el fabricante PCU1 de 1,39 y para el PCU2 3,41, como estos datos se encuentran dentro de los intervalos calculados se verifica la veracidad

Con los datos obtenidos a partir del desarrollo de este protocolo, estimaron el sesgo que fue 5,3% y CV% que fue 2,6%, de manera tal que, al combinarlos, calcularon el Error Total de la prueba que fue 10,5%.

Posteriormente se comparó con el error total aceptable con respecto al requerimiento de calidad correspondiente (ETa: 15%). Concluyeron que el error analítico para cada test evaluado fue, en todos los casos, menor que el requerimiento de calidad (RC) correspondiente. De esta manera se comprobó la utilidad clínica del test para el uso destinado validado por el fabricante.¹⁸

Se realizó el 2009 un estudio en Venezuela sobre la evaluación de Desempeño y la Concordancia entre Resultados de Dos Sistemas Automatizados de Química Clínica como Requisito de Calidad Analítica de la Norma COVENIN-ISO 15189:2007. El objetivo fue evaluar el desempeño y la concordancia entre resultados obtenidos de dos sistemas automatizados de química clínica; para lo cual se planteó un diseño de tipo experimental donde se evaluó la presencia y magnitud de los errores, tanto aleatorios como sistemáticos, que pudieran atribuirse a sistemas en evaluación. Los resultados evidenciaron que hubo discrepancias entre especificaciones de calidad analítica (Precisión) declaradas por fabricantes y las obtenidas, en contraposición con las condiciones de trabajo en los Servicios de Bioanálisis públicos del área Metropolitana, lo cual refuerza la necesidad de la verificación del desempeño real de los Sistemas analíticos en condiciones de uso dentro de los laboratorios. De los 11 parámetros analizados en el BT 3000 plus encontramos que el 50% cumple las especificaciones analíticas declaradas por el fabricante y 77,3% las de variabilidad biológica, en cada uno de los dos niveles evaluados. Las magnitudes que superaron el límite establecido para la variabilidad biológica fueron la creatitina, el calcio y la albumina. La Reproducibilidad (imprecisión interserial o entre días), para el Sistema Express plus, superó en el 62,5% de los casos los límites de imprecisión declarados por el fabricante en el inserto de los reactivos. Al contrastar los resultados obtenidos con los criterios de aceptabilidad para la Variabilidad

Biológica, el 68,2% cumple con el límite de aceptabilidad “mínimo” establecido, llegando a alcanzar el límite “deseable” en el 50% de los casos. La Bilirrubina directa fue la magnitud más imprecisa.¹⁹

Se realizó en el 2009 una investigación en Venezuela con el objetivo de evaluar la confiabilidad analítica en la determinación de creatinina en suero en laboratorios de la región. Se prepararon muestras controles “normales” y “anormales” de creatinina, utilizando el método evaluado. Luego, estos controles fueron enviados en viales, a 15 laboratorios clínicos, donde en un periodo de un mes se valoró el analito en estudio. Se consideró como límite de precisión, coeficiente de variación menor al 7,3% y de veracidad una desviación relativa porcentual menor a 15%. En los resultados de la evaluación de la precisión del método se obtuvo coeficiente de variación 10,0% y 3,4% para el control “normal” y “anormal”, respectivamente. En los patrones de concentración baja, se halló el límite de cuantificación a partir del estándar de 0,3 mg/dl, pues fue desde éste patrón que se obtuvo precisión y veracidad. La linealidad del método se comprobó hasta el estándar de concentración 18 mg/dl, con un valor r^2 de 0,996. En los resultados de la evaluación de los laboratorios, la precisión interlaboratorio obtenida fue de 17,0% y 13,9% para el suero control con valor dentro y fuera, respectivamente. Sólo el 20% de laboratorios alcanzó precisión intralaboratorio y la desviación sistemática fue de 46,6% y 66,6% para el control con valor dentro y fuera, respectivamente. Se concluye que el método para determinación directa de creatinina en suero puede ser empleado con confiabilidad a niveles bajos, dentro y superior al rango de referencia de este analito. Los laboratorios participantes deben mejorar su desempeño analítico en la determinación de creatinina, ya que la precisión intra e interlaboratorio y la veracidad fue baja en la mayoría de los participantes.²⁰

Se realizó el 2009 una investigación en Argentina de Six sigma en el laboratorio de química clínica. El objetivo fue evaluar los procedimientos de determinación para 21 analitos (albumina, amilasa, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, bilirrubina directa, bilirrubina total, colesterol HDL, colesterol LDL, ácido úrico, urea, creatinfosfoquinasa, fosfatasa alcalina, gamaglutamiltranspeptidasa, lipasa, lactato deshidrogenasa, etc.) y determinar la calidad de los resultados. Se hizo

uso de un autoanalizador de química Roche Hitachi 912 y se empleó reactivos marca Roche. Los resultados pusieron en evidencia que 4 analitos tuvieron valores Sigma de 3 (19,0%), otros 4 presentaron valores sigma de 4 (19,0%), 3 analitos presentaron valores Sigma de 5 (14,0%), 5 analitos presentaron valores Sigma de 6 (24,0%) y otros 5 analitos presentaron valores Sigma > 6 (24,0%); hallazgos que ponen en realce la distinta métrica Sigma entre los distintos analitos analizados aunque en todos los casos se obtuvieron Sigmas mayores a 3, siendo este valor en límite de un proceso estable y por lo tanto ponen de relieve la distinta performance de los métodos analizados. Concluyeron que existen muchos métodos que demuestran una performance excelente y requieren de un control de calidad mínimo. Si bien en todos los casos se cumplen especificaciones de calidad, se observan diferencias de desempeño en los métodos utilizados.²¹

Se realizó el 2009 en Venezuela un estudio comparativo y retrospectivo del desempeño de dos equipos de hematología, para ello procesaron 70 muestras de biometría hemática de pacientes ambulatorios y aparentemente sanos que acudieron al laboratorio para su cuantificación. La misma muestra fue procesada en dos equipos en el mismo día, y los resultados fueron analizados de manera retrospectiva. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los equipos para: leucocitos, eritrocitos, hemoglobina, hematocrito y plaquetas. El porcentaje de CV para cada uno de los parámetros analizados en los dos instrumentos fue menor al 3%. En conclusión las mediciones efectuadas en ambos equipos fueron equiparables.²²

Se realizó en el 2009 una investigación en Bélgica para realizar la validación analítica basada en la medición error total y la interpretación de corte de un cribado neonatal de TSH-inmunoensayo. En este estudio se expresó la veracidad como sesgo absoluto, sesgo relativo y recuperación para los diferentes niveles de las normas de validación. La recuperación fue cercana al 100% para la concentración de valores superiores a 15,6 mUI / L. El nivel más alto mostró un valor reducido ligeramente (90,9%). De acuerdo con los límites de aceptación fijos a $\pm 30\%$, el método se encontró preciso sobre un intervalo de concentración 17,48 a 250 mUI / L. Sobre la base de 99,5 percentil de una población recién nacido 16459, de corte se fijó en 20,1 mUI/L y se valida contra las poblaciones

neonatales normales y patológicos. Concluyeron que la técnica inmunológica local cumplió con criterios de una política de cribado neonatal.²³

Se realizó el 2008 un estudio en Venezuela de evaluación del desempeño analítico del equipo hematológico Medonic CA 530 Thor” donde analizaron sangre control en 4 replicados durante 5 días para calcular la precisión y compararla con la informada por el fabricante. En la precisión, se demostró consistencia de los datos publicados por el fabricante en glóbulos blancos y plaquetas, además las metas de calidad analítica fueron cumplidas en todos los parámetros. De acuerdo al estudio de correlación con el equipo de comparación y al análisis de muestras del PEEC, el Medonic tiene una exactitud aceptable. En conclusión los resultados obtenidos indican que el Medonic es adecuado para su uso en el laboratorio y satisface los requisitos de calidad establecidos.⁶

Se desarrolló en el año 2004 en Italia un estudio con el objetivo de investigar la precisión analítica y de diagnóstico de ensayos de receptores de anticuerpos de tirotopina (TSH) utilizando receptores de TSH humana recombinante. Se incluyeron 68 pacientes con enfermedad de Graves, 23 pacientes con tiroiditis autoinmune, y 119 controles sanos, todos ellos fueron evaluados en cuatro laboratorios diferentes utilizando tanto trazadores radiactivos como quimioluminiscencia. Se encontró que la sensibilidad funcional fue de 0,98 UI / l para ambos ensayos. De precisión entre laboratorios, expresado como porcentaje coeficiente de variación en un amplio intervalo de concentraciones de anticuerpo, varió de 5,7% a 15,1% para el radioligando, y desde 6,6% a 19,9% para el ensayo de quimioluminiscencia. La precisión intralaboratorio se expresó como porcentaje coeficiente de variación en un amplio intervalo de concentraciones de anticuerpo, varió de 5,7% a 15,1% para el radioligando, y desde 6,6% a 19,9% para el ensayo de quimioluminiscencia. Hubo una alta correlación positiva entre la radiactivo y las pruebas no radiactivos. La ecuación de regresión de Deming fue: $y = 0,957$ (95% intervalo de confianza (IC), 0,9181 a 0,9960) $x + 0,5355$ (IC del 95%, 0,0474-1,0237) UI / litro ($R= 0.97$), donde x es la concentración TBII medido por el DYNOfest (método radiactivo), y Y medido por el LUMItest (método quimioluminiscencia). Concluyeron que existió una alta precisión de análisis y

diagnóstico de los ensayos de receptor de TSH humanos, tanto con trazadores radiactivos como con los quimioluminiscentes.²⁴

Se presentó en el año 2003 en Cuba un estudio de la evaluación analítica de un ensayo de segunda generación (IRMA-I125-hTSH-BGTâ) producido y comercializado por el Centro de Isótopos. El objetivo fue determinar la sensibilidad analítica y funcional, intervalo de referencia, imprecisión y exactitud del diagnosticador. En cuanto a la exactitud, se obtuvieron valores promedios de 100,03 y 105,5 % en la prueba de dilución y recobrado o recuperación respectivamente. El porcentaje promedio de exactitud obtenido fue 102,75 %. El intervalo de referencia fue de 0,52-3,92 mUI/L; n = 215 y 95,33 %. Asimismo, el método presentó sensibilidad analítica de 0,014 mUI/ L y funcional de 0,11 mUI/L. El límite mínimo de detección evaluado como sensibilidad funcional correspondiente a la concentración mínima de hTSH con un CV del 20 % obtenido del perfil de imprecisión acumulado fue de 0,11 mUI/L, n = 13. Concluyeron que el juego de reactivo IRMA-I125-hTSH-GBTâ reunió las condiciones adecuadas para la cuantificación de hTSH en suero, y fue un procedimiento sensible, preciso y exacto, adecuado para su comercialización y uso en la asistencia médica endocrinológica.²⁵

Antecedentes nacionales

Se realizó en el 2014 un estudio en Perú sobre la Inexactitud en las determinaciones bioquímicas de glucosa, colesterol y triglicéridos, en laboratorios clínicos de Lima. El objetivo fue determinar la inexactitud en las determinaciones bioquímicas de glucosa, colesterol y triglicéridos, en laboratorios clínicos de Lima Metropolitana. Los laboratorios clínicos participaron de manera anónima y con consentimiento informado. La muestra control estuvo conformada por un suero comercial univalue de glucosa, colesterol y triglicéridos por el método enzimático colorimétrico, preparado por los autores y conservado en cadena de frío. Los resultados de los laboratorios participantes, se compararon con los del suero control, se midió la inexactitud por la fórmula del riesgo relativo y la validación de la variabilidad biológica, estos muestran inexactitud promedio de 12,2 %, 13,3 % y 17,4 % para glucosa, colesterol y triglicéridos respectivamente; y mediante el índice de calidad por variabilidad biológica, el 63,6 %, 42 % y 17 % de laboratorios

se encontraron fuera de control, respectivamente. El estudio concluye que la inexactitud metrológica de una muestra de laboratorios de análisis clínicos de Lima es mayor en la determinación de glucosa y colesterol que para triglicéridos, con mayor tendencia a inexactitud en defecto, y en todos los casos se relaciona con sistemas de mediciones manuales y semiautomáticas, más que en las automatizadas.²⁶

Se realizó el 2012 un estudio en Perú cuyo objetivo fue evaluar la precisión de laboratorios de análisis clínicos de Lima, en la determinación de glucosa, colesterol y triglicéridos séricos. El análisis se llevó a cabo en el Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Enviaron muestras séricas ciegas duplicadas a 88 laboratorios clínicos, que constituyeron la muestra del estudio. Los resultados fueron recibidos vía correo electrónico y con ellos se obtuvo la media, desviación estándar (DE), coeficiente de variación (CV) y el índice de desviación estándar (SDI); también se valoró la precisión usando la validación de la variabilidad biológica (VB). Las medidas de resultados consideradas en el estudio fueron: Concentración de glucosa, colesterol y triglicéridos. Los resultados del estudio fueron: La mayoría (>75%) de los resultados de los laboratorios se encontraron dentro del rango aceptable; hubo laboratorios fuera del rango de control, entre 9,1 a 12,5% de ellos. La evaluación del índice de calidad mediante la variabilidad biológica para la mayoría de laboratorios estuvo en control, sea esta óptima, deseable o mínima; 42% de los laboratorios estuvo fuera de control para la prueba del colesterol, 25% fuera de control para la glucosa y 11,4% para triglicéridos. Los laboratorios con equipos automatizados presentaron mejor precisión. El estudio concluye que los laboratorios clínicos en su mayoría tuvieron buena precisión en las mediciones; sin embargo, aún existen laboratorios con amplia imprecisión en sus resultados, por lo que deben hacerse esfuerzos para mejorar estos índices de calidad.²⁷

1.2 Bases teóricas

1.2.1 Guía para verificar las especificaciones de desempeño declarados por el fabricante para precisión y veracidad

El EP 15 ha sido diseñado para que los laboratorios verifiquen que sus métodos tienen un desempeño comparable al desempeño declarado por el fabricante en sus especificaciones. Otros documentos del CLSI ofrecen lineamientos a los fabricantes para establecer sus características de desempeño para precisión y veracidad.

El EP 15 brinda un protocolo y análisis de datos para verificar las especificaciones de desempeño del fabricante para repetibilidad, precisión intralaboratorio y veracidad. Estas características de desempeño están definidas en EP 15 de la siguiente forma:

- Repetibilidad (de los resultados de una medición): proximidad o acuerdo entre los resultados de mediciones sucesivas del mismo mensurando llevadas a cabo bajo las mismas condiciones de medición. Formalmente se empleaba el término de precisión intra corrida o intra serie.
- Condiciones de repetibilidad: condiciones a partir de las cuales resultados independientes de un ensayo son obtenidos con el mismo método sobre el mismo material en el mismo laboratorio por el mismo operador usando el mismo equipo en un periodo corto de tiempo.
- Precisión intra laboratorio: precisión obtenida en un periodo determinado de tiempo; operadores, calibración y lotes de reactivos pudiendo variar dentro del mismo laboratorio y usando el mismo equipo. Formalmente se empleaba el término de precisión total.
- Veracidad (de una medición): proximidad o acuerdo entre el valor promedio a partir de una serie de resultados obtenidos sobre el mismo material y un valor de referencia aceptado. La medida de veracidad se expresa usualmente en términos de sesgo.

La guía EP 15 se caracteriza por describir tres protocolos: uno para precisión basado en el análisis de tres replicados sobre un material de control durante 5 días; otro para veracidad basado en el análisis, por lo menos, de dos materiales de referencias con valores asignados.²⁸

1.2.2 Calidad

Según Valcárcel, M. y Ríos, A.²⁹ la calidad ha sido considerada genéricamente como un concepto abstracto que tiene muchas implicaciones, por lo que no es de extrañar que se encuentren un sinnúmero de definiciones que hacen énfasis en distintos aspectos. Una primera aproximación es de tipo relativista-comparativa. La Real Academia de la Lengua define a la calidad como “propiedad o conjunto de propiedades inherentes a una cosa, que permitan apreciarla como igual, mejor o peor que las restantes de su especie”. Así un resultado analítico “A” será mejor que otro “B” (procedentes ambos de aplicar procesos analíticos diferentes de un mismo analito en la misma muestra) si el primero se acerca más al verdadero valor y presenta menor dispersión (mayor precisión). La International Organization for Standardization (ISO) ha definido la calidad como todas las características de una entidad que sustentan su capacidad de satisfacer necesidades expresas e implícitas. Esta capacidad del laboratorio para satisfacer las necesidades del clínico siempre estará basada en la calidad y esta sólo se mantendrá siguiendo un conjunto de medidas llamadas control de calidad, que tienen como propósito lograr la confiabilidad de los resultados.^{30,31}

1.2.3 Garantía, control y evaluación de calidad analítica

Se dice que la *garantía de calidad* como el conjunto de actividades diseñadas, ejecutadas y contrastadas para proporcionar al ente público o privado, o al usuario la seguridad de que un producto, sistema o servicio posee unos requisitos (denominados de calidad) perfectamente definidos y con un determinado margen de confianza. Así, la garantía de calidad de un laboratorio analítico se refiere al conjunto de actividades planificadas, realizadas y contrastadas para asegurar que la información analítica (resultados) que genera tenga el nivel de calidad que se ha establecido previamente y, por tanto, pueda exigirse. Los sistemas de garantía de calidad emplean diversos sistemas de evaluación de calidad para contrastar con la periodicidad adecuada, la eficacia y adecuación de los sistemas de control de calidad. En definitiva, la garantía de calidad proporciona al laboratorio analítico un aval fundamentado sobre la credibilidad y confianza de la información generada, siempre que las actividades de control y evaluación de la calidad se apliquen y documenten sistemáticamente.²⁹

El *control de la calidad* (“Quality control”) se define como el conjunto específico de actividades planificadas y ejecutadas para proporcionar un producto, sistema o servicio con un nivel definido de calidad que sea satisfactorio, adecuado, fidedigno y económico. El control de calidad referido a un laboratorio analítico se concreta en una serie de acciones diferenciadas de trabajo ordinario, planificadas y ejecutadas para proporcionar una información analítica con un alto nivel de calidad que satisfaga los requisitos impuestos. El control de calidad es una parte activa de los sistemas de garantía de calidad y esta sujeto a su contraste mediante los sistemas de evaluación.²⁹

El *plan de garantía de calidad* constituye el núcleo básico de la calidad de los laboratorios analíticos. Se define como el conjunto pormenorizado de actividades conducentes a asegurar la calidad de los resultados, establecidas según requerimientos. Es imprescindible que esté perfecta y minuciosamente descrito en un denominado manual de calidad, que debe convertirse en el pilar básico de trabajo en el laboratorio. Se trata de una amplia documentación que contiene una descripción de todos los pasos a seguir para implementar la garantía de calidad.²⁹

1.2.4 Parámetros de calidad (desempeño analítico)

El desempeño analítico hace referencia a confirmar que el laboratorio utilizando un procedimiento de medida puede obtener un desempeño semejante al declarado por el fabricante en el inserto del ensayo.

Exactitud: se refiere al grado de concordancia entre el resultado de una medición y el valor de referencia aceptado o verdadero.

Precisión de medición: se refiere a la cercanía al acuerdo entre resultados de pruebas independientes obtenidas bajo condiciones estipuladas. Se expresa cuantitativamente en términos de **imprecisión** – la desviación estándar (SD) o el coeficiente de variación (CV%) de los resultados en un grupo de mediciones replicadas. Se denomina **Precisión Intralaboratorio** a la precisión en un tiempo definido y operadores, dentro de la misma instalación y con el mismo equipo. La calibración y reactivos pueden variar. Anteriormente, el término “precisión total” se usó en EP15-A. Por otro lado **Repetibilidad de resultados de las mediciones** es definido como el acuerdo más cercano entre los resultados de mediciones sucesivas del mismo mesurando llevado a cabo bajo las mismas

condiciones de medición. Anteriormente, se usó el término precisión intracorrida en el EP15-A.¹²

Veracidad de medición: hace referencia al acuerdo más cercano entre el valor promedio obtenido de una gran serie de resultados de pruebas y un valor aceptado de referencia. Se expresa normalmente en términos de sesgo.¹²

1.2.5 Verificación del desempeño de los procedimientos de medida

Confirmar mediante la obtención de evidencia objetiva (en forma de características del desempeño) que se han cumplido las especificaciones declaradas del desempeño para el procedimiento analítico.¹¹

1.2.6 Estimación del error aleatorio (Precisión)

Se especifica un periodo de familiarización para aprender a operar el sistema analítico, incluyendo calibración, procedimientos de mantenimiento y procedimientos de monitoreo (control estadístico interno de la calidad). Los procedimientos de control de la calidad recomendados por el fabricante son usados para monitorear el desempeño del sistema analítico durante el desarrollo del protocolo EP 15. Los materiales de control a emplear en el protocolo deben ser seleccionados considerando que sus concentraciones deben estar próximas o representar niveles de decisión médica. Las concentraciones de los materiales de control también deben estar próximas a las concentraciones empleadas por los fabricantes al momento de establecer sus especificaciones para precisión. Si es posible, deberían ser los mismos materiales que empleo el fabricante al momento de establecer sus especificaciones, o muy similares. El protocolo del examen es el siguiente:

1. “Analizar una corrida por día con tres replicados por muestra para cada una de las dos (o tres) concentraciones seleccionadas a diario durante cinco días”.
2. Si una corrida debe ser rechazada a causa de los resultados del procedimiento de control interno de la calidad o dificultades operativas, descartar los datos y agregar una corrida adicional.
3. Incluir dentro de la corrida analítica del protocolo los controles diarios para monitorear del desempeño del método durante el protocolo.

4. Las muestras para veracidad deben ser incluidas dentro de la misma corrida.
5. Calibrar como especifica el fabricante en sus instrucciones para la operación rutinaria método en el equipo. Si el fabricante menciona en sus especificaciones de desempeño que los datos para precisión fueron obtenidos considerando ciclos múltiples de calibración, entonces el operador puede elegir calibrar también durante el experimento.

Todos estos cálculos para la precisión son posibles realizarlos en una hoja de cálculo en Excel.²⁸

Cálculo de datos: el EP 15 brinda estimaciones para repetibilidad (S_r) y precisión intra laboratorio (S_i). Los cálculos implican determinar las varianzas intra corrida y entre corridas, luego combinar las dos para conseguir la varianza total, la cual es la base para calcular el desvío estándar intra laboratorio (S_i). Es necesario tener presente que la varianza es el cuadrado de la desviación estándar, por lo tanto la precisión intra laboratorio es la raíz cuadrada de la varianza total del laboratorio. El EP 15 hace referencia a una hoja de cálculo comercial para realizar estos cálculos, pero la CLSI aún no ha lanzado una herramienta de cálculo hasta comienzos del año 2008. Si se tuviera acceso a una herramienta de cálculo para EP 15 estos lineamientos no serán necesarios y solo se necesitará comprender los resultados y como son los mismos interpretados para verificar las especificaciones de desempeño de los fabricantes.²⁸

La precisión usualmente se especifica en términos de desviación estándar o desviación estándar relativa. Para identificar la precisión en los procedimientos analíticos se deben realizar mediciones repetidas y aplicar algunos conceptos estadísticos fundamentales como el cálculo de la media (X), la desviación estándar (DE), la desviación estándar relativa (DER), el coeficiente de variación (%CV) y la varianza (s^2).²⁸

La precisión del método obtenida por el laboratorio debe ser menor o igual a la precisión del método que proporciona el fabricante.³¹ En caso de que sea mayor, el laboratorio deberá presentar la justificación estadística documentada de que no

existe una diferencia significativa. La prueba F es apropiada para evaluar la precisión considerando una distribución normal.³³

La precisión acorde a criterios del Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) pone en evidencia que los resultados en la corrida intraserial o en la intradía tendrán mejor precisión que la interserial, por lo tanto el criterio de aceptabilidad debe ser diferente.

Para la precisión intraserial o intradía, la desviación estándar obtenida debe ser igual o menor a $\frac{1}{4}$ del error total permitido esto es:

$\text{DE intraserial o DE intradía} \leq 0,25 \text{ ET (error total permitido)}$
--

De manera similar para la precisión interserial, la desviación estándar debe ser de $\frac{1}{3}$ o menor del error total, esto es:

$\text{DE interserial} \leq 0,33 \text{ ET (error total permitido)}$
--

Una mayor desviación estándar implica un mayor coeficiente de variación y por lo tanto una menor precisión del método analítico.

1.2.7 Estimación del error sistemático (Veracidad)

El término veracidad se define como el grado de concordancia existente entre la media aritmética de un gran número de resultados y el valor verdadero o aceptado como referencia.³³

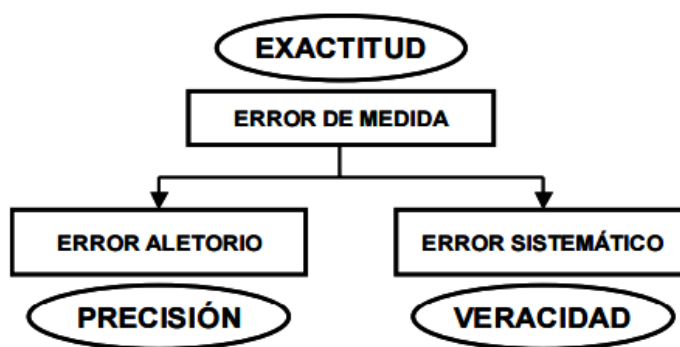
La veracidad se relaciona con la presencia de errores de tipo sistemático, también llamado “sesgo” o “desviación”; que puede expresarse como un valor absoluto o relativo al valor verdadero.³⁴ La veracidad de un método de medición es de interés cuando es posible disponer del valor verdadero del mensurando sujeto a medición. El valor verdadero no se conoce exactamente en algunos métodos de medición, pero es posible contar con un valor de referencia certificado para el mensurando sujeto a medición; por ejemplo si se dispone de materiales de referencia adecuados, se establece el valor de referencia con base a otro método de medición o mediante la preparación de una muestra conocida. Se puede

investigar la veracidad de un método de medición mediante la comparación del valor de referencia certificado con los resultados obtenidos por el método de medición. Normalmente la veracidad se expresa en términos de sesgo, en un análisis químico por ejemplo dicho sesgo se puede presentar si el método falla en extraer a todo el elemento de interés o si la presencia de un elemento interfiere en la determinación de otro.³⁴

El término sesgo se ha utilizado durante mucho tiempo en cuestiones estadísticas, pero debido a que causó algunas objeciones de carácter filosófico en algunos campos profesionales (tales como la medicina y las leyes), se ha decidido acentuar el aspecto positivo usando veracidad como nuevo término.³² El término exactitud se utilizó durante cierto tiempo para referirse únicamente a la componente ahora denominada veracidad, pero quedó claro para muchas personas que dicho término debía indicar el desplazamiento total de un resultado con respecto a su valor de referencia, debido tanto a los efectos aleatorios como a los sistemáticos.

Por lo anterior, el término general de exactitud se usa en esta guía para referirse conjuntamente, a la veracidad y a la precisión.³⁵

Figura 1. Relación entre los distintos tipos de error y los correspondientes conceptos cualitativos



Extraído de: Trazabilidad Metrológica y Laboratorio Clínico

La veracidad de un método analítico se puede estimar por medio del error relativo, para lo cual se utiliza un material de referencia certificado (MRC), un material de

referencia (MR), un calibrador o un suero con un valor conocido del analito, considerado el valor asignado a éste como el valor verdadero.

El cálculo del porcentaje de error relativo, se puede estimar mediante el cálculo inicial de la media aritmética desviación estándar y el coeficiente de variación de una muestra de suero usada, aplicando la siguiente fórmula:³⁶

$$\% \text{ de error relativo} = \left[\frac{(\text{Valor real} - \text{Valor de la medición})}{\text{Valor real}} \right] * 100$$

Entre menor sea el porcentaje de error relativo mayor será la veracidad del método. El criterio de aceptabilidad es que el valor del error relativo sea menor o igual al reportado por el fabricante del equipo.

Otra forma de verificar la veracidad es mediante la obtención de los valores esperados de los materiales de referencia ensayados. Se puede utilizar material de referencia certificado, un material de referencia (MR) o un calibrador de valor conocido. El material se somete a examen 10 veces y se estima la concentración media del analito y con el valor obtenido se puede determinar el porcentaje de recuperación:³⁶

$$\% \text{ recuperación} = \left[\frac{\text{Valor obtenido}}{\text{Valor de referencia}} \right] \times 100$$

El porcentaje de recuperación tiene que ser igual o lo más cercano a 100. Valores menores indican menor cantidad recuperada del analito cuantificado y a mayor porcentaje mayor cantidad del analito recuperado. El criterio de aceptación es que el valor sea menor o igual al reportado por el fabricante del instrumento.

El Protocolo EP 15 evalúa dos métodos para la verificación de la veracidad de una prueba analítica, empleando muestra de pacientes y a través de materiales de referencia.

Protocolo de Veracidad empleando Muestras de pacientes:

Es una práctica común para validar el desempeño de un nuevo método a analizar, se asume que los resultados del método de comparación son correctos y esta es la base sobre lo cual los fabricantes establecen sus especificaciones de desempeño para veracidad o sesgo.

El protocolo EP 15 recomienda lo siguiente:

1. Analizar 15 muestras cuyas concentraciones cubran el rango reportable del método evaluado.
2. Analizar muestras frescas en las mismas condiciones de operación de rutina en el laboratorio.
3. Medir de 5 a 7 muestras por día durante un periodo de 3 o 4 días por el método a evaluar y el método de comparación no dejando pasar más de 4 horas en el procesamiento por uno y otro método.
4. Evaluar los resultados del control estadístico interno de la calidad para asegurar que el sistema analítico está trabajando de manera estable y validar los resultados obtenidos.
5. Inspeccionar los datos comparados para identificar resultados discrepantes.
6. Calcular las diferencias entre los pares de datos y graficar esas diferencias versus los valores obtenidos por el método de comparación para obtener una visualización grafica de los datos.
7. Someter a los pares de datos a una prueba t de datos pareados para determinar la media de las diferencias entre métodos (sesgo) así como también la desviación estándar de las diferencias (S_{dif}).
8. Calcular los límites de confianza y/o verificación para comparar el sesgo observado con el declarado por el fabricante en sus especificaciones de desempeño.²⁸

Protocolo de Veracidad empleando Materiales de referencia:

El EP 15 permite además la verificación de la veracidad de un método a través de los materiales de referencia con valores asignados. Estos materiales deben ser cuidadosamente seleccionados, las recomendaciones para ello son los siguientes:

1. Materiales certificados de referencia (CRM, por sus siglas en inglés) disponibles para algunos analitos en el NIST “National Institute of Estándar and Tecnología”
2. Materiales de referencia pertenecientes a esquemas de evaluación de la competencia con valores asignados.
3. Materiales provistos por fabricantes con valores asignados.
4. Materiales empleados en programas de evaluación externa de la calidad.
5. Materiales provistos por tercera personas que tienen valores asignados a través de sus análisis en distintos laboratorios.
6. Materiales estándar que pueden ser preparados a concentraciones conocidas.

Los materiales deben ser preparados de acuerdo a las recomendaciones del fabricante y analizados por duplicados durante 3 o 5 corridas, luego se debe calcular media y desvío estándar junto con los límites de confianza para ayudar a la verificación del valor asignado.²⁸

Es muy probable que el Protocolo EP 15 se convierta en una práctica estándar para verificar las especificaciones de precisión y veracidad declaradas por los fabricantes, para que la verificación sea confiable los cálculos se deben de realizar de manera correcta. Los cálculos de la precisión son más complejos que la replicación simple para lo cual se toma una única medida del material por cada día. El periodo más corto implica mediciones repetidas de los materiales cada día esto hace necesario combinar la varianza intracorrida con la varianza entre corridas para obtener una estimación confiable de la desviación estándar Intralaboratorio. El protocolo de veracidad. El protocolo de veracidad a partir de muestras de pacientes ha sido usado anteriormente como un método tradicional, sin embargo el protocolo utiliza materiales de referencia con valores asignados, esto implica un análisis cuidadoso y la comprensión del nuevo concepto de incertidumbre de la medición.²⁸

1.2.8 Planificación del control de calidad interno

En los laboratorios actualmente utilizan herramientas de control que surgen de la planificación del control de calidad interno, para su planificación se debe de

conocer el desempeño del procedimiento de medida en el laboratorio de estudio y de las condiciones de trabajo.¹⁷ La selección de los procedimientos de control de la calidad óptimos requieren la implementación de un proceso de planificación cuantitativa, este proceso ayudará a seleccionar las reglas de control y número de mediciones de control en base a la calidad requerida, es decir se debe individualizar el diseño del control estadístico de la Calidad de acuerdo a la calidad requerida para la prueba, precisión y sesgo observado para el procedimiento de medida.

La C24-A3 recomienda realizar lo siguiente para la selección de procedimientos de Control de la calidad:

1. Definir las especificaciones de la calidad para el procedimiento de medida en la forma de error total permitido (TE_P) según los criterios CLIA.
2. Seleccionar materiales de control apropiados; en al menos dos niveles con concentraciones adecuadas para los niveles de decisión clínica críticos del procedimiento de medida.
3. Determinar las características de desempeño del procedimiento; a través de la media, SD y CV para cada nivel de control.
4. Identificar estrategias de Control de la calidad; que representen las reglas, número de niveles de control y el número total de mediciones del control que podrían implementarse en su laboratorio.
5. Predecir el desempeño del Control de la calidad; a través de la probabilidad de detectar errores sistemáticos críticos y la probabilidad de falsos rechazos.
6. Especificar objetivos de desempeño del Control de la calidad.
7. Seleccionar el control de la calidad cuyo desempeño pronosticado satisfaga los objetivos para el desempeño del Control de la calidad.

En resumen para planificar el control de la calidad se necesita estimar los datos de desempeño como el coeficiente de variación (CV), con el cual se evalúa la imprecisión (error aleatorio) y el sesgo que mide la veracidad (error sistemático), con ambos parámetros se calcula el error total del método en el laboratorio (ET_L) el cual es comparado con el error total permitido elegido (ET_P), con el análisis de estos datos se puede lograr una correcta planificación del CCI y un seguimiento

de forma continua a través de los parámetros de desempeño (error total, presupuesto de error y six-sigma);¹⁷ la realidad es que no todos los laboratorios manejan esta información por lo que es frecuente encontrar que el Control de la Calidad no está planificado de manera adecuada. No existe una única regla o conjunto de reglas que pueden aplicarse a todas las pruebas, métodos o instrumentos, ya que unos procedimientos de medida son más precisos que otros por lo tanto requerirán procedimientos de Control de Calidad diferentes.

Lo que si hace necesario es la implementación de un proceso de Planificación de Control de Calidad Estándar para optimizar la calidad y los costos del Control de la Calidad, ello implica mantener los falsos rechazos por debajo del 5% y preferiblemente de 1% a menos, excepto en situaciones donde es necesario tolerar falsos rechazos a efectos de lograr la detección de errores deseados.²⁸

1.2.9 Desempeño Sigma

El Error Total (ET) y el valor Sigma son útiles para el seguimiento del desempeño de métodos en química clínica. Six-sigma es una herramienta creada para mejorar los procesos de producción, utilizada inicialmente en la actividad industrial y que hace unos años su empleo se ha extendido en el laboratorio de análisis clínicos para el monitoreo del rendimiento de los métodos analíticos.²⁸

El nombre de Sigma, deriva del “Gold estándar” de calidad que apunta a lograr que entre los límites establecidos por el Requisito de Calidad (E_{ta}), se alojen 6 unidades de desvío estándar a cada lado de la media.¹⁷

El sigma estadístico se calcula como $[(\%TE_a - \%Sesgo) / \%CV]$ a partir de los requisitos de la calidad del procedimiento de medida ($\%TE_a$) y la precisión (CV) y la exactitud ($\%Sesgo$) observadas para el mismo. Desempeño sigma alto ($\geq 5\sigma$) indican que el procedimiento de medida requiere un control de la calidad mínimo, normalmente 2 o 3 mediciones de control por corrida analítica con límites de control que van de 2.5s a 3.0 s. los procedimientos de medida con un desempeño sigma moderado ($\geq 4\sigma - < 5\sigma$) requieren más Control de la Calidad. Algunas veces esto se puede lograr empleando criterios de reglas múltiples en lugar de un esquema de regla única. Los procedimientos de medida con un desempeño sigma bajo ($\leq 4\sigma$) requieren un Control de Calidad máximo, generalmente de 4 a 6

mediciones del control con un esquema de reglas múltiples y a veces más de una corrida analítica.²⁸

Según el desempeño sigma se logra la planificación para el control de calidad del procedimiento de medida, este se esquematiza de la siguiente tabla:²⁸

Sigma	Desempeño
$\sigma < 2$	Inaceptable: no válido como procedimiento de medición de rutina
$2 \leq \sigma < 3$	Marginal, necesita que se le aplique un esquema de mejoramiento de la calidad.
$3 \leq \sigma < 4$	Pobre, va necesitar de un esquema de control estadístico interno de la calidad con más de una corrida analítica (R) y varios resultados por Corrida (N)
$4 \leq \sigma < 5$	Bueno, con un esquema de reglas múltiples se asegura la utilidad clínica de los resultados
$5 \leq \sigma < 6$	Muy Bueno, con un esquema de reglas múltiples se asegura la utilidad clínica de los resultados
$\sigma > 6$	Excelente.

El cálculo de Six Sigma permite conocer la calidad de los métodos, detectar necesidades, oportunidades de mejora y evaluar la eficacia de las acciones correctivas, contribuyendo a la Mejora continua de la calidad.¹⁷

El desempeño de un método analítico es aceptable cuando el Error total es menor al ETa. Éste define la tasa de error que puede ser permitida en un método analítico sin invalidar la utilidad clínica del resultado. Sigma y el Error Sistemático crítico (ESc) son buenos indicadores del desempeño de un método analítico frente al ETa. A mayor ESc o Sigma, mejor es el desempeño del procedimiento de medida, y es posible utilizar un esquema de control de calidad más simple.¹⁷

1.3 Definición de términos

a) Acreditación: “procedimiento por el cual un organismo autorizado confiere reconocimiento formal de que una organización es competente para efectuar tareas específicas”.¹¹

b) Procesos posanalíticos: “proceso que siguen al análisis incluyendo la revisión de los resultados, la retención y almacenamiento del material clínico, el desecho de la muestra (y residuos), y el tipo de formato, autorización para entrega, preparación del informe de laboratorio y retención de los resultados del análisis”.¹¹

c) Procesos preanalíticos: “procesos que comienzan cronológicamente a partir de la petición de los análisis, la preparación e identificación del paciente, la toma de las(s) muestra(s) primaria(s) y el transporte hasta el interior del laboratorio, y que terminan cuando comienza el proceso analítico”.¹¹

d) Validación: “confirmación, mediante la aportación de evidencia objetiva, de que se han cumplido los requisitos para una utilización o aplicación prevista específica”.¹¹

e) Verificación: “confirmación mediante la aportación de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos especificados”.¹¹

Veracidad: “grado de concordancia existente entre la media aritmética de un gran número de resultados y el valor verdadero o aceptado como referencia”.³⁴

Precisión: “grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos, utilizando una muestra homogénea, bajo condiciones establecidas”.³⁷

Calidad: Según Morán, L.³⁸ “es el conjunto de características que se atribuyen a una persona, objeto o acción para calificarla” y según Clavijo, A.³⁹ “la calidad de la información analítica producida en un laboratorio depende de la calidad de la información que posea el administrador del estudio en cuestión, de la definición y el diseño del problema analítico, y de cómo plantean el proceso analítico y ajustan sus características, para que los resultados producidos concuerden con los objetivos exigidos”.

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

2.1 Tipo y diseño de investigación

El tipo y diseño de la investigación es no experimental.

2.2 Población y muestra

Población: Materiales de control para evaluar el TSH en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Unidad de Análisis: Material de control para evaluar el TSH en el Hospital Nacional Sabogal Sologuren 2015.

Muestra y tipo de muestreo: Muestreo probabilístico. Se seleccionaron un aproximado de 5 muestras al azar de cada material de control (se analizó una muestra por día con una frecuencia de 3 veces por día) para el procedimiento de verificación de TSH. Se utilizaron 3 materiales de control.

Materiales

Para la verificación de la precisión y veracidad se utilizó el calibrador, analizador automatizado y reactivo del sistema ADVIA Centaur XP, además los tres materiales de control (suero humano) utilizados fueron de la Empresa Randox Laboratories Limited. Se utilizó la Guía EP 15 A2 de la CLSI.

Variables de estudio

Desempeño de Fabricante

- Precisión
- Veracidad

2.3 Recolección de datos. Instrumentos

La recolección de datos se realizó mediante la observación, es decir luego de seleccionar a las unidades de estudios, se observó los valores de cada medida del TSH en tres materiales de control de la Empresa Randox utilizando el sistema ADVIA Centaur, los cuales se registraron en la ficha de investigación. También se

utilizó la técnica de la documentación para obtener los máximos errores permitidos de acuerdo al tipo de prueba utilizada.

Instrumentos de recolección de datos

Se elaboró una ficha de datos para registrar los valores de cada medida del TSH obtenidos al procesar las muestras del material de control por el personal tecnólogo medico del Servicio de Patología Clínica adecuadamente entrenado para el uso del Sistema Advia Centaur XP , esta ficha se denominó ficha de investigación.

2.4 Procesamiento de datos y análisis de los datos

Hoja de cálculo

Los datos recopilados fueron procesados en la hoja de cálculo de Microsoft Excel 2013, donde se procedió a aplicar las fórmulas planteadas en la Guía EP15 A2 de la CLSI.

Estadísticos empleados

Los principales estadísticos utilizados para los cálculos fueron la media, desviación estándar, la varianza y el coeficiente de variación.

Pasos de Evaluación

Para la evaluación de las variables de estudio se realizó los siguientes pasos.

- 1. Estimación de Repetibilidad (S_r) y de la precisión intermedia (S_i):** se utilizó la Guía la EP15 A2
- 2. Verificación de la precisión del procedimiento de medida de la TSH:** se comparó la variabilidad del laboratorio en el procedimiento de medida de TSH y la variabilidad informada por el fabricante, si la del laboratorio era menor el desempeño era aceptable.
- 3. Estimación de la veracidad:** Para calcular el error sistemático se utilizó la Guía EP15 A2 empleando materiales de control de calidad con valores asignados.
- 4. Verificación de la veracidad del procedimiento de medida de la TSH:** Para la aceptación de la especificación de veracidad del fabricante se calculará los límites de verificación (L_i), para ello es necesario identificar el

valor t-student y calcular la incertidumbre de la estimación del valor verdadero (S_a), finalmente se aceptará si el valor del sesgo (error sistemático) está dentro de los límites de verificación permitidos por el fabricante.

2.5 Aspectos éticos

Los procedimientos que han de realizarse se enmarcaron dentro de las estipulaciones éticas de la declaración de Helsinki, corregidas y aumentadas en la 64a Asamblea Médica Mundial, realizada en Fortaleza, Brasil en octubre del año 2013, en la que se plantearon principios éticos para la investigación médica, incluida la investigación del material humano y de información identificables.⁴⁰⁻⁴² El recojo de la información se realizó a partir de la observación de medidas del TSH, más no directamente de pacientes. También cabe resaltar que previo a la puesta en marcha del presente estudio, este se evaluó por el Comité de Ética en Investigación (CIEI) de la institución, garantizando el cumplimiento de los principios bioéticos planteados por Beauchamp, T. y Childress, J. que toda investigación debe respetar.⁴³

CAPÍTULO III. RESULTADOS

La finalidad de esta investigación fue evaluar el desempeño del procedimiento de medida de la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, para verificar la precisión y veracidad se utilizó, analizador automatizado, reactivo y calibrador del sistema ADVIA Centaur y durante 5 días se realizó mediciones diarias del TSH, estas mediciones fueron realizadas por triplicado, se utilizó la Guía EP 15 A2 de la CLSI. Estos fueron los resultados:

A) Procedimiento para verificar la precisión:

Tabla 1. Base de datos de las muestras para verificar la Precisión y cálculo indicadores básicos - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

Nivel	Días	Rep. 1 (uUI/ml)	Rep. 2 (uUI/ml)	Rep. 3 (uUI/ml)	Promedio (uUI/ml)	Desv. Estándar (uUI/ml)	Varianza
1	Día 1	0,156	0,155	0,156	0,156	0,001	0,000
	Día 2	0,161	0,157	0,159	0,159	0,002	0,000
	Día 3	0,156	0,158	0,156	0,157	0,001	0,000
	Día 4	0,163	0,160	0,160	0,161	0,002	0,000
	Día 5	0,155	0,157	0,155	0,156	0,001	0,000
2	Día 1	2,313	2,313	2,384	2,337	0,041	0,002
	Día 2	2,286	2,303	2,294	2,294	0,009	0,000
	Día 3	2,322	2,272	2,318	2,304	0,028	0,001
	Día 4	2,377	2,352	2,312	2,347	0,033	0,001
	Día 5	2,382	2,369	2,361	2,371	0,011	0,000
3	Día 1	16,674	16,475	16,781	16,643	0,155	0,024
	Día 2	16,224	16,649	16,430	16,434	0,213	0,045
	Día 3	16,271	16,000	16,369	16,213	0,191	0,037
	Día 4	16,433	16,698	16,538	16,556	0,133	0,018
	Día 5	16,696	16,616	16,877	16,730	0,134	0,018

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

En la Tabla 1, se observa la base de datos de las muestras para cada nivel con tres réplicas diarias durante cinco días, y los cálculos de los estadísticos básicos (promedio, desviación estándar y varianza) que nos permitirán estimar la Repetibilidad (S_r) y la Precisión Intralaboratorio (S_i) para verificar el desempeño de la Precisión del TSH.

Tabla 2. Cálculo de la Repetibilidad (S_r) y de la Precisión intralaboratorio (S_i) - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Media promedio	0,158	2,331	16,515
Varianza intra corrida (V_r)	0,000	0,001	0,028
S_r (Repetibilidad)	0,001	0,027	0,168
S (desviación estándar entre corridas)	0,002	0,031	0,201
Varianza Entre corridas (V_b)	0,000	0,001	0,040
Cociente V_r/V_b	0,366	0,755	0,700
Varianza total	0,000	0,001	0,059
S_i (Precisión intralaboratorio)	0,003	0,038	0,244
% CV_i (Precisión intralaboratorio)	1,655	1,650	1,475

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

A partir de los datos se obtuvieron la Repetibilidad para cada nivel, los resultados fueron S_r nivel 1=0,001, S_r nivel 2=0,027 y S_r nivel 3=0,168. Luego, se calculó la Precisión Intralaboratorio para cada nivel, estos fueron S_i nivel 1=0,003, S_i nivel 2=0,038 y S_i nivel 3=0,244 (Ver tabla 2).

Tabla 3. Datos del fabricante del material de control para verificar la precisión - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Media	0,161	2,33	17,00
Límite bajo	0,109	1,58	11,6
Límite alto	0,213	3,08	22,4
CV% del fabricante (Repetibilidad)	4,69	1,95	2,26
CV% del fabricante (Precisión intralaboratorio)	6,64	5,58	5,18

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

En la tabla 3, se muestran los datos del fabricante del material de control, que ayudaron a verificar la precisión intralaboratorio del TSH.

Tabla 4. Cálculo de la desviación estándar del fabricante - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Media promedio del laboratorio evaluado	0,158	2,331	16,515
CV% del fabricante (Repetibilidad)	4,69	1,95	2,26
CV% del fabricante (Precisión intralaboratorio)	6,64	5,58	5,18
σ_r del fabricante (Repetibilidad)	0,007	0,045	0,373
σ_i del fabricante (Precisión intralaboratorio)	0,010	0,130	0,855

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

Para verificar la Repetibilidad (S_r) y la Precisión Intralaboratorio (S_i), se calculó la desviación estándar del fabricante en condiciones de Repetibilidad (σ_r) utilizando el coeficiente de variación del fabricante y la media promedio obtenida por el laboratorio evaluado. De la misma manera se calculó la desviación estándar del fabricante en condiciones de Precisión Intralaboratorio (σ_i) utilizando el coeficiente de variación del fabricante y la media promedio obtenida por el laboratorio evaluado. Siendo la desviación estándar del fabricante (Repetibilidad) para el nivel 1 $\sigma_r = 0,007$, para el nivel 2 $\sigma_r = 0,045$ y para el nivel 3 $\sigma_r = 0,373$ y la desviación estándar del fabricante (Precisión Intralaboratorio) para el nivel 1 $\sigma_i = 0,010$, para el nivel 2 $\sigma_i = 0,130$ y para el nivel 3 $\sigma_i = 0,855$ (Ver tabla 4).

Tabla 5: Verificación de la Repetibilidad (S_r) y de la Precisión Intralaboratorio (S_i) - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

	Valor (uUI/ml)		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
S_r (Repetibilidad)	0,001	0,027	0,168
σ_r del fabricante(Repetibilidad)	0,007	0,045	0,373
S_r calculada < σ_r definida	SI	SI	SI
Repetibilidad consistente con la indicada por el fabricante	Demostrada	Demostrada	Demostrada
S_i (Precisión intralaboratorio)	0,003	0,038	0,244
σ_i del fabricante(Precisión intralaboratorio)	0,010	0,130	0,855
S_i calculada < σ_i definida	SI	SI	SI
Precisión intralaboratorio consistente con la indicada por el fabricante	Demostrada	Demostrada	Demostrada

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

Se demostró que la Repetibilidad (S_r) del laboratorio es consistente con la indicada por el fabricante para cada uno de los niveles ($S_{r1}=0,001 < \sigma_{r1}=0,007$;

$S_{r2}=0,027 < \sigma_{r2}=0,045$ y $S_{r3}=0,168 < \sigma_{r3}=0,373$), así también se demostró que la Precisión Intralaboratorio es consistente con la indicada por el fabricante ($S_{i1}=0,003 < \sigma_{i1}=0,010$; $S_{i2}=0,038 < \sigma_{i2}=0,130$ y $S_{i3}=0,244 < \sigma_{i3}=0,855$) (Ver tabla 5).

B) Procedimiento para verificar la Veracidad

Tabla 6. Base de datos de las muestras para verificar la Veracidad - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

Día	Replicado	Valor (uUI/ml)		
		Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Día 1	Replicado 1	0,156	2,313	16,674
	Replicado 2	0,155	2,313	16,475
	Replicado 3	0,156	2,384	16,781
Día 2	Replicado 1	0,161	2,286	16,224
	Replicado 2	0,157	2,303	16,649
	Replicado 3	0,159	2,294	16,430
Día 3	Replicado 1	0,156	2,322	16,271
	Replicado 2	0,158	2,272	16,000
	Replicado 3	0,156	2,318	16,210
Día 4	Replicado 1	0,163	2,377	16,433
	Replicado 2	0,160	2,352	16,698
	Replicado 3	0,160	2,312	16,538
Día 5	Replicado 1	0,155	2,382	16,696
	Replicado 2	0,157	2,369	16,616
	Replicado 3	0,155	2,361	16,877

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

En la Tabla 6, se observa la base de datos de las muestras para cada nivel con tres réplicas diarias durante cinco días que nos permitirán verificar la veracidad del desempeño del TSH.

Tabla 7. Datos del fabricante del material de control para verificar la veracidad - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

	Valor (uUI/ml)		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Media	0,161	2,33	17,00
Limite bajo	0,109	1,58	11,60
Limite alto	0,213	3,08	22,40
S (desviación estándar del valor asignado)	0,026	0,375	2,700

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

En la tabla 7, se muestran los datos del fabricante del material de control, que ayudaran a verificar la veracidad del TSH.

Tabla 8. Cálculo de límites de verificación de la veracidad - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Recuento (mediciones efectuadas)	15	15	15
Media	0,158	2,331	16,505
S (desviación estándar)	0,002	0,037	0,230
S_x (error estándar de la media)	0,001	0,010	0,059
Valor t-crítico (14 grados de libertad y p=0,010)	2,980	2,980	2,980
S_a (desviación estándar del valor asignado)	0,026	0,375	2,700
Incertidumbre combinada	0,026	0,375	2,701
Límite de Verificación Inferior	0,080	1,213	8,457
Límite de Verificación Superior	0,235	3,448	24,553

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

Para determinar los límites de verificación de la veracidad, se necesita determinar el error estándar de la media (S_x) así como la desviación estándar del valor asignado (S_a), se utilizó la siguiente formula $\bar{X} \pm t_{1-\alpha/2, 2n-1} * (S_{media}^2 + S_a^2)^{1/2}$, siendo los límites de verificación para el nivel 1 (LI=0,080; LS=0,235), para el nivel 2 (LI=1,213; LS=3,448) y para el nivel 3 (LI=8,457; LS=24,553) (Ver tabla 8).

Tabla 9. Verificación de la Veracidad - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

	Valor(uUI/ml)		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Valor asignado por fabricante	0,161	2,33	17,00
Límite de Verificación Inferior	0,080	1,213	8,457
Límite de Verificación Superior	0,235	3,448	24,553
Intervalo incluye el valor asignado	SI	SI	SI
Veracidad consistente con lo definido por el fabricante	Demostrada	Demostrada	Demostrada

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

Se demostró que la veracidad es consistente con la declarada por el fabricante, dado que el valor asignado del fabricante cae dentro de los límites de verificación de la especificación declarada, para cada uno de los niveles (Nivel1: LI=0,080 <

0,161 < LS=0,235; Nivel2: LI=1,213 < 2,33 < LS=3,448 y Nivel3: LI=8,457 < 17,0 < LS=24,553) (Ver tabla 9).

C. Cálculo del Error Total

Tabla 10. Cálculo del Error Total - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Media del Grupo de comparación	0,173	2,462	17,466
Media del laboratorio evaluado	0,156	2,322	16,756
Sesgo %	9,827	5,686	4,065
CV% del laboratorio	2,900	2,700	2,200
Error Total %	15,627	11,086	8,465
Error Total aceptable % (VB)	24,6	24,6	24,6

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

El error total aceptable para el procedimiento de medida de TSH según la variabilidad biológica es 24.6%. Se calculó el porcentaje de error total (nivel 1= 15,627< 24.6; nivel 2= 11,086<24,6 y nivel 3=8,465<24,6) y se demostró que era menor al error total aceptable para cada uno de los niveles.

Tabla 11. Cálculo de la métrica Sigma - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Error Total aceptable % (VB)	24.6	24.6	24.6
Sesgo %	9.827	5.686	4.065
CV% del laboratorio	2.900	2.700	2.200
Valor Sigma	5.094	7.005	9.334
Desempeño	Muy bueno	Excelente	Excelente
Error Sistemático Crítico	3.444	5.355	7.684

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

Se evaluó el desempeño a través de la métrica sigma encontrando que el nivel 1 tenía muy buen desempeño (sigma=5), el nivel 2 y nivel 3 mostraron un excelente desempeño (sigma 7 y 9 respectivamente). Se calculó el error sistemático crítico

restando del valor sigma para cada nivel el valor de 1,65. El nivel 1 fue el nivel limitante por tener menor valor sigma.

Con el objetivo de lograr una probabilidad de detección de error (P_{ed}) de 0,90 o más y una probabilidad de falsos rechazos (P_{fr}) de 0,05 o menos, utilizando el nivel 1, se demostró que las reglas de control de calidad que podían usarse para este procedimiento de medida son las reglas simples $1_{2,5s}$ con $N=2$, 1_{3s} con $N=2$ y las reglas múltiples $1_{3s}/2_{2,2s}/R_{4s}$ con $N=2$.

D. Resultados de la Participación en el Programa de Control de Calidad Interlaboratorial Acusera de Randox

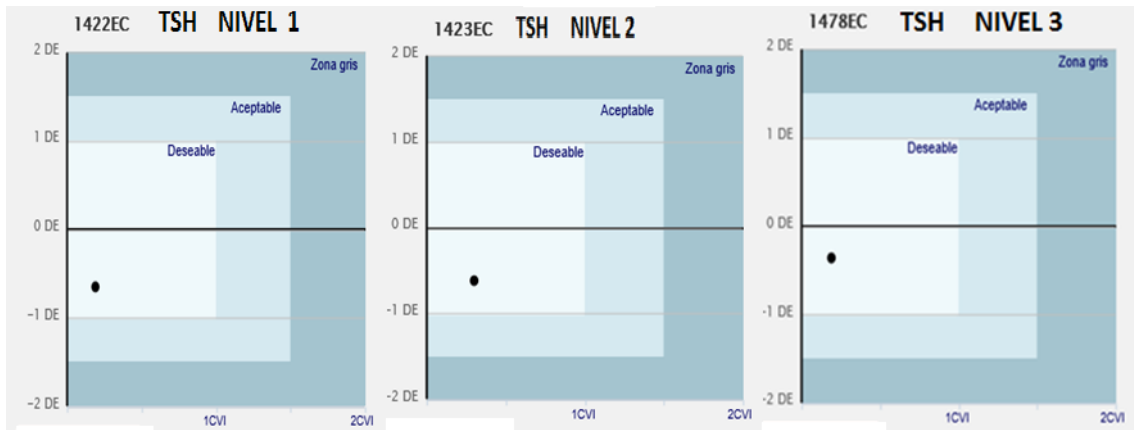
Tabla 12. Resultados del Programa de Control de Calidad Interlaboratorial de Randox - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - 2015

INDICES	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
SDI	- 0,65	-0,62	-0,36
CVI	0,19	0,3	0,19

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Patología Clínica

Durante la investigación el Laboratorio del Hospital Sabogal participó en un Programa de Control de Calidad Interlaboratorial Acusera de Randox obteniendo índices de desviación estándar y coeficiente de variación para cada nivel de control en rango deseable, con lo cual se demostró que los resultados de TSH son comparables con los reportados por otros laboratorios que utilizan el mismo sistema de medición.

Figura 2: Programa de Control de Calidad Interlaboratorial Acusera de Randox - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – 2015



CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

A nivel mundial, las enfermedades tiroideas se han convertido en un relevante problema de salud que aqueja un gran porcentaje de la población.¹ La determinación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) posee gran utilidad clínica, especialmente en el diagnóstico diferencial de hipotiroidismo primario (tiroides), secundario (hipófisis), terciario (hipotálamo) y como seguimiento de la sustitución tiroidea exógena.²

En el Servicio de Patología Clínica (laboratorio Clínico) del Hospital Nacional Alberto Sabogal de EsSalud (HNASS) se realizan aproximadamente 44 307 solicitudes anuales de la prueba de TSH, por lo que se constituye como la prueba de mayor demanda, por estas razones su evaluación adquiere significancia dentro de todas aquellas pruebas funcionales de la glándula tiroidea y dada su trascendencia, resulta evidente que el laboratorio debe de disponer de un sistema que asegure la calidad de los resultados de esta prueba .

Por otro lado la Gestión de la calidad en los laboratorios de análisis clínicos en forma general está sujeta a estándares (ISO), guías (CLSI), regulaciones (CLIA, RCPA) que brindan orientación a los laboratorios clínicos sobre las buenas prácticas que deberían implementarse.

La Norma ISO 15189 es la norma internacional utilizada para desarrollar sistemas de gestión de la calidad y es usada como una herramienta para evaluar la competencia del laboratorio Clínico con fines de acreditación.¹¹ En esta norma se menciona que el laboratorio Clínico debe verificar los procedimientos de medida (validados sin modificación) antes de ser utilizados en el trabajo de rutina.¹¹ A pesar que los fabricantes recolectan datos de validación de métodos durante la instalación de nuevos sistemas analíticos, el laboratorio clínico aun es responsable de ver que los nuevos métodos brindan un desempeño aceptable en el laboratorio. Por lo tanto, todo laboratorio que pretende acreditar debe empezar a verificar el desempeño de sus procedimientos de medición.

Actualmente se cuenta con la guía de la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) N° EP15-A2 diseñada para la verificación del Desempeño de la Precisión y Veracidad por el usuario.¹²

En el laboratorio Clínico del HNASS aún no se había realizado investigaciones donde se utilice la guía EP15-A2 para verificar el desempeño (precisión y veracidad) del procedimiento de medida de la prueba de función tiroidea más solicitada, la TSH; ello adquiere mayor relevancia si tenemos en cuenta que esta evaluación es un requisito establecido por la ISO 15182: 2012 para la acreditación del laboratorio clínico.

En el presente estudio se verificó el desempeño del procedimiento de medida para la TSH del laboratorio del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, utilizando el analizador Advia Centaur XP, tres materiales de controles comerciales (Randox) con niveles de concentración diferentes, a través de dos parámetros: precisión y veracidad. Según la guía de la CLSI EP15 A2, se procesaron los tres niveles de control por triplicado durante cinco días consecutivos, para la verificación de la precisión se calculó la Repetibilidad (Sr) y la Precisión Intralaboratorio (Si). A su vez para la verificación de la veracidad, se calculó el intervalo de verificación.

La Repetibilidad (Sr) que evalúa la proximidad entre los resultados de mediciones sucesivas del mismo mensurando llevadas a cabo bajo las mismas condiciones de medición; es decir, el mismo método sobre el mismo material en el mismo laboratorio por el mismo operador usando el mismo equipo en un periodo corto de tiempo,³⁴ fue verificada calculando la Repetibilidad (Sr) del procedimiento de medida del TSH en los tres niveles de concentración, encontrándose para el nivel 1 = 0,001; para el nivel 2 = 0,027 y para el nivel 3 = 0,168 y luego se comparó estos resultados con la desviación estándar del fabricante, Repetibilidad, en sus tres niveles (nivel 1=0,007; nivel 2=0,045 y nivel 3=0,373). Verificando que la Repetibilidad (Sr) fue menor que la desviación estándar del fabricante (Repetibilidad), por lo tanto los datos son consistentes con los definidos por el fabricante para la Repetibilidad.

De la misma forma la Precisión Intralaboratorio (Si) que es la obtenida en un tiempo definido con operadores, calibración y lotes de reactivos que pueden variar dentro del mismo laboratorio y usando el mismo equipo,³⁴ también fue evaluada calculando la Precisión Intralaboratorio (Si) del procedimiento de medida del TSH en tres niveles de concentración, encontrándose para el nivel 1=0,003; para el nivel 2=0,038 y para el nivel 3=0,244 y luego estos resultados se compararon con la desviación estándar del fabricante (Precisión Intralaboratorio) en sus tres niveles (nivel 1=0,010; nivel 2=0,130 y nivel 3=0,855). Verificando que la Precisión Intralaboratorio (Si) fue menor a la desviación estándar del fabricante (Precisión Intralaboratorio), por lo tanto los datos son consistentes con los definidos por el fabricante para la Precisión Intralaboratorio.

En la literatura se encuentran experiencias donde se han evaluado la Precisión y Veracidad de la hormona TSH, es el caso del estudio de Agratti, G. *et al* ²⁴, realizado en Argentina donde verificó la precisión y veracidad de hormonas tiroideas entre ellas la TSH, utilizando el autoanalizador Modular E 170 (Roche, dos controles comerciales "Precicontrol Universal 1 y 2 (Roche)". Fue calculada la desviación estándar del laboratorio (Sr) en dos niveles de concentración, reportando para el PUC1 = 0,03 y para el nivel PUC2 = 0,015 y luego se comparó estos resultados con la desviación estándar del fabricante, Precisión Intracorrída, en sus dos niveles (PUC1=0,08 y PUC2=0,18), dado que la desviación estándar del laboratorio es menor que la declarada por el fabricante la verificación fue aceptada. Del mismo modo fue calculada la desviación estándar del laboratorio (Si) en los dos niveles de concentración, reportando para el PUC1 = 0,04 y para el nivel PUC2 = 0,027 y luego se comparó estos resultados con la desviación estándar del fabricante, Precisión Intralaboratorio, en sus dos niveles (PUC1=0,11 y PUC2=0,36), dado que la desviación estándar del laboratorio es menor que la declarada por el fabricante la verificación fue aceptada.

El otro parámetro que determina el desempeño de un procedimiento de medida es la veracidad, la cual es definida como la proximidad o acuerdo entre el valor promedio obtenido a partir de una serie de resultados conseguidos sobre el mismo material y un valor de referencia aceptado, se expresa usualmente como sesgo,³⁴ el cual también fue evaluado según el protocolo EP15 A2, los resultados

fueron los siguientes para cada uno de los niveles de concentración: nivel 1 (LI=0,080; LS=0,235), para el nivel 2 (LI=1,213; LS=3,448) y para el nivel 3 (LI=8,457; LS=24,553), siendo el valor asignado por el fabricante para el material de control nivel 1=0,161; nivel 2=2,33 y nivel 3= 17,0, se observó que el valor asignado por el fabricante se encontró dentro del intervalo de verificación, por lo que se verificó el valor definido por el fabricante para veracidad.

Así también en el estudio de Agratti, G. *et al*²⁴ comprobaron la veracidad de su laboratorio para el procedimiento de medida de TSH, ya que la concentración asignada por el fabricante para el PUC1 fue 1,52 y para el PUC2 fue 9,01 estuvo dentro de los límites de verificación de la veracidad del laboratorio estudiado siendo estos, para el PUC1 (LI=1,31; LS=1,56), para el PUC2 (LI=7,56; LS=9,45).

Por otro lado la FDA (Food and Drug Administration) aprueba los nuevos exámenes y sistemas analíticos, solicitando a los fabricantes referir los datos que respalden las pruebas presentadas sobre determinadas características de desempeño, como el rango reportable, límite de detección, precisión, exactitud, interferencia e intervalos de referencia. La FDA se enfoca en si los datos presentados confirman o no las pruebas presentadas por los fabricantes y no en si la calidad del procedimiento de medición es o no aceptable para el cuidado del paciente. Debido a lo antes mencionado se hace cada vez más importante el cálculo del error total que es el efecto combinado de los errores aleatorios y sistemáticos y señala que tan erróneo puede ser el resultado de un procedimiento de medida debido a ambos errores, por lo que provee una medida del desempeño orientada al cliente. Por este motivo la decisión sobre la aceptabilidad del desempeño de un método implicará evaluar si los errores observados afectarán la utilidad clínica del examen basado en la comparación de este error con el requisito de la calidad que define el error clínico permitido (TEa). El desempeño es aceptable cuando los errores observados son más pequeños que el error clínico permitido y no es aceptable cuando los errores observados son más grandes. La Situación en muchos laboratorios de América Latina es que no es frecuente el uso de requisitos de la calidad (meta o especificaciones).⁴⁵ Por otro lado existen varios principios para establecer el requisito de calidad para la calidad analítica de los laboratorios Clínicos, pero lo más utilizados son CLIA

(Clinical Laboratory Improvements Amendments), RCPA (Royal College of Pathologists of Australasia) y la Variabilidad Biológica. En el presente estudio se utilizó la variabilidad biológica que resultó ser para el procedimiento de medida de la TSH 24,6%.

Otro parámetro importante para evaluar el desempeño es el error total, el cual se calcula teniendo en cuenta el sesgo (error sistemático) del método y la desviación estándar (error aleatorio) del procedimiento de medida.

Debido a que durante la investigación el laboratorio participaba en un Programa de Control de calidad Interlaboratorial se pudo calcular el porcentaje del sesgo comparando la media obtenida para cada nivel de concentración y la media del Grupo de comparación (informada por el Programa). Además se determinó el coeficiente de variación mensual. Con estos datos se calculó el porcentaje de error total para cada nivel de concentración, siendo el valor para el nivel 1 de 15,627% (<24,6%), para el nivel 2 de 11,086% (<24,6%), y para el nivel 3 de 8,465% (<24,6%) y se demostró que era menor al error total aceptable para cada uno de los niveles.

En el estudio de Agratti, G. *et al*²⁴ también calcularon el porcentaje de error total para el procedimiento de medida de TSH, para el PUC1 fue de 10,5% y para el PUC2 fue de 11,5%, utilizaron como error Total Aceptable 15%, con lo que verificaron que el error analítico para la TSH es, en todos los casos, menor que el requerimiento de calidad (RC) correspondiente. Sin embargo, aparentemente en este estudio el sesgo fue calculado comparando la concentración media de laboratorio y la concentración asignada del fabricante y además el coeficiente de variación aparentemente fue calculado durante los cinco días del estudio, es decir en un tiempo menor al utilizado en la presente investigación. Por otro lado hay diferencias en el nivel de concentración media del PUC1 (1,44) y del Nivel 1 (0,156). Esto pueden explicar las diferencias entre el porcentaje de error calculado entre ambos estudios.

Otro Problema que hay en los laboratorios de América es que el control de la calidad no se Planifica, para planificarlo se necesita establecer requisitos de la

calidad (%TEa), conocer el % sesgo y precisión (% sesgo CV) del procedimiento de medida.⁴⁵ Con esta finalidad en la presente investigación se calculó la métrica sigma utilizando la fórmula: $((\%Tea - \%Sesgo) / \%CV)$.⁴⁵ De acuerdo al valor sigma el desempeño del método puede ser clasificado en Inaceptable (valor sigma <2), marginal ($2 \leq$ valor sigma <3), pobre ($3 \leq$ valor sigma <4), bueno ($4 \leq$ valor sigma <5), muy bueno ($5 \leq$ valor sigma <6), excelente (valor sigma >6). En esta investigación se evaluó el desempeño a través de la métrica sigma encontrando que el nivel 1 tenía muy buen desempeño (sigma=5), el nivel 2 y nivel 3 mostraron un excelente desempeño (sigma 7 y 9 respectivamente). El nivel 1 fue el nivel limitante por tener menor valor sigma.

Utilizando el valor sigma y teniendo como objetivo lograr una P_{ed} de 0,90 se identificó aquellos procedimientos de Control de Calidad candidatos que proporcionaban la detección de error deseada, y se demostró que las reglas para dos niveles de control de calidad que podían usarse para este procedimiento de medida son las reglas simples $1_{2,5s}$ con $N=2$, 1_{3s} con $N=2$ y las reglas múltiples $1_{3s} / 2_{2,2s} / R_{4s}$ con $N=2$.

Sánchez, *et al*⁴⁴ realizaron un estudio en Argentina donde evaluaron el desempeño analítico de FSH, LH, Prolactina y TSH haciendo uso del indicador Six Sigma, en las plataformas analíticas Sigma AxSYM (método MEIA) y Sigma Architect (método Quimioluminiscencia). Utilizaron un control de calidad interno de matriz humana, marca Bio Rad, en tres niveles de concentración. En su estudio utilizaron valores de error total deseable derivados de variabilidad biológica la cual fue 22,8%. Según el instrumento AxSYM los valores sigma para TSH en cada nivel de concentración fue: nivel 1= 2,44, nivel 2= 3,13 y nivel 3= 2,17. Sin embargo, los resultados obtenidos con el instrumento Architect fueron: nivel 1= 6,23, nivel 2= 7,07 y nivel 3=6,44. Estos resultados evidenciaron un aumento en los indicadores sigma con la actualización de instrumentos (AxSYM a Architect) para el procedimiento de medida de la TSH y todos los niveles de control usados. El cambio tecnológico permitió mejorar el comportamiento analítico así como utilizar sistemas de reglas de control más sencillas.

Durante la ejecución del estudio el Laboratorio del hospital Sabogal participó en un Programa de Control de Calidad Interlaboratorial obteniendo índices de desviación estándar y coeficiente de variación para cada nivel de control en rango deseable, con lo cual se demostró que los resultados de TSH son comparables con los reportados por otros laboratorios que utilizan el mismo sistema de medición.

No se han encontrado muchos estudios publicados sobre la evaluación del desempeño para el procedimiento de medida del TSH, sin embargo hay investigaciones que comprobaron la precisión y veracidad de otros analitos que no son motivo de estudio pero utilizan la guía CLSI EP15 para evaluar el control de calidad interno de un laboratorio por lo que se avala su empleo para la verificación del desempeño de un procedimiento de medida, tal es así que Díaz, C. *et al.*²² en Argentina, utilizó esta guía para comprobar la verificación y veracidad del dosaje de HbA1c, también Guglielmone, R. *et al.*²³ en su estudio de verificación de métodos de un laboratorio y la planificación de su control de calidad interno, se basó en los parámetros de dicha guía.

La guía EP15 del CLSI permitió verificar si el desempeño del procedimiento de medida del TSH en el laboratorio cumplía con lo declarado por el fabricante. Además se demostró que el porcentaje de error era menor al porcentaje de error aceptable y de acuerdo a la métrica sigma el desempeño va de muy bueno a excelente dependiendo del nivel de control, a su vez se utilizó la métrica sigma para seleccionar las reglas de control de calidad a usar teniendo en cuenta la probabilidad de detectar errores y la probabilidad de falsos rechazos, quedando comprobado que el laboratorio del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren cumple con el estándar de calidad para el desempeño de precisión y veracidad del procedimiento de medida de TSH.

CONCLUSIONES

- Los resultados de la investigación verifican la especificación declarada por el fabricante para la precisión y la veracidad del procedimiento de medida para la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH).
- La estimación de la Repetibilidad del procedimiento de medida para la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH). es menor para cada nivel de control que la del fabricante, se demostró que la Repetibilidad es consistente con la indicada por el fabricante.
- La estimación de la precisión intralaboratorio del procedimiento de medida para la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH). es menor para cada nivel de control que la del fabricante, se demostró que la Precisión Intralaboratorio es consistente con la indicada por el fabricante.
- Se demostró que la veracidad es consistente con la declarada por el fabricante, dado que el valor asignado del fabricante cae dentro del intervalo de verificación para cada uno de los niveles de control.
- El error total de este procedimiento de medida es menor al error total aceptable (Variabilidad Biológica).
- El desempeño evaluado a través de la métrica sigma va de muy bueno a excelente según el nivel de concentración.
- Se demostró que los resultados de TSH son comparables con los reportados por otros laboratorios que utilizan el mismo sistema de medición de acuerdo al índice de desviación estándar e índice de coeficiente de variación para cada nivel de control obtenidos en el Programa de Control de Calidad Interlaboratorial que lo ubican en un rango deseable.

RECOMENDACIONES

- Realizar la verificación de la precisión y veracidad antes de introducir a la rutina un nuevo procedimiento de medida en el laboratorio.
- Establecer Metas o requisitos de calidad para cada procedimiento de medida (%Eta).
- Participar en un Programa de Control de la calidad Interlaboratorial y un Programa de Control de Calidad Externo que permita obtener la media del grupo de comparación elemento fundamental para el cálculo del porcentaje de sesgo, porcentaje de error total y la métrica sigma procedimiento de medida.
- Utilizar la métrica sigma para conocer el verdadero desempeño del procedimiento de medida en el laboratorio.
- Planificar el Control de Calidad Analítico seleccionando las reglas de control a utilizar para cada procedimiento de medida de acuerdo a la métrica sigma, la probabilidad de detectar error y la probabilidad de falsos rechazos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Liberman C. Prevalencia e incidencia de los principales trastornos endocrinos y metabólicos. *Rev Med Clin Condes*. 2013; 24(5): 735-741.
2. Radio Capital. Trastornos tiroideos afectan a 200 millones personas en el mundo. (20 de julio de 2013). Lima-Perú: Radio Capital. Recuperado de: http://www.capital.com.pe/2013-07-20-los-trastornos-tiroideos-afectan-a-200-millones-de-personas-en-el-mundo-noticia_6_15015.html
3. Marrero M. Utilidad clínica de las pruebas hormonales e inmunológicas en la evaluación de las enfermedades del tiroides. *Medios Diagnósticos y Terapéuticos*. 2012; 23(3): 248-255.
4. Cooper G, Carey N. Sistemas de control de calidad básico e intermedio para el laboratorio clínico. 2da edición: California-Estados Unidos: Bio-Red Laboratories. 2007. Organización Mundial de la Salud Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de microbiología farmacéutica. Washington, DC: OPS, 2012. (Red PARF Documento Técnico N° 11).
5. García J, Silva C. Técnicos especialistas de laboratorio. 2da edición: Sevilla-España: Editorial MAS S.L. 2006.
6. Chávez L, López S, Barlandas E, Armenta A. Evaluación del desempeño analítico del equipo hemtológico Medonic CA 530 Thor. *Bioquímica*. 2009; 34(2): 69-76.
7. Westgard J, Mercapide L, Sáez A, Porras A, Martínez O, Amaya E, et al. Como garantizar la Calidad Analítica. *Rev. Mex. Patol. Clin*. 2010; 57(4): 179-189.
8. US Department of Health and Human Services. Medicare, Medicaid and CLIA programs: Regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988. Final rule. *Fed Regist*. 1992; 57: 7002-7186.
9. Pérez M. Calidad en el laboratorio de análisis clínicos. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas UNR. Argentina. 2009.
10. Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección Intelectual. Norma Técnica Peruana ISO 15189: 2008. Requisitos particulares para la calidad y competencia. 2da edición. Lima-Perú: INDECOPI. 2008.
11. Asociación Española de Normalización y Certificación. European Standard UNE-EN ISO 15189: 2012. España: AENOR. 2012.

12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Verificación del Desempeño de la Precisión y Veracidad por el Usuario: Directriz Aprobada Segunda Edición. 2012; 25 (17).
13. Oré J, Otárola M. Patología maligna tiroidea. Hospital Sabogal, Callao. Anales de la Facultad de Medicina. 2004; 65(1): 36-41. Oré J, Otárola M. Revisión de la patología quirúrgica de la glándula tiroidea en el hospital Alberto Sabogal Sologuren: 190 casos. Acta Med Peru. 2003; 20 (2): 76-81.
14. Gómez A, Abratte R, Mercadé J, Sethson J, Bennardo L, Sturgeon C. Verificación de Precisión y Veracidad para dosaje de HbA1c según protocolo EP 15 A2. Argentina: 1er Congreso Bioquímica Clínica. 2015.
15. Cruz S, Bozo M, Molero T, Gómez M, Zambrano A. Desempeño analítico en la determinación de colesterol y triglicéridos en laboratorios clínicos de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. Saber 2014; 26(2):127-135.
16. Díaz C, Pérez S, Errecart MJ, Galetti A, Petrazzini R, Mora Dengra F, Collino C. Ensayo de verificación del método de inhibición inmunoturbidimétrico para la determinación cuantitativa de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c). Revista Bioreview. 2014; 3(37).
17. Guglielmone R, de Elías R, Kiener O, Collino C, Barzón S. Verificación de métodos en un laboratorio acreditado y planificación del control de calidad interno. Acta Bioquím. Clín. Latinoam. 2011; 45(2): 335-347.
18. Agratti G, Coniglio S, Fernández López R, Ghisolfi C, Sebastian S. Estimación del error analítico para T3, T4L y TSH. Stamboulían Laboratorio. 2010. [Consultado el 15, octubre, 2015]. Disponible en: <http://www.stamboulían.com.ar/posters/Estimacion-del-error-analitico-para-T3-T4L-y-TSH.pdf>
19. Méndez A. Evaluación del Desempeño y de la Concordancia entre Resultados de Dos Sistemas Automatizados de Química Clínica como Requisito de Calidad Analítica de la Norma COVENIN-ISO 15189: 2007. [Tesis de especialidad en sistemas de calidad]. Caracas-Venezuela: Universidad Católica Andrés Bello. 2009.
20. Guarache H. Confiabilidad analítica en la determinación de creatinina en suero en los laboratorios clínicos de Cumaná, EDO. Sucre. [Tesis maestría en biología aplicada mención toxicología]. Cumaná-Venezuela: Universidad de Oriente. 2009.

21. D'Isa G, Rubinstein, M. Six sigma en el laboratorio de química clínica. *Revista Bionálisis*. 2009; 30: 129-135.
22. Sierra R, Ramírez M, Sierra A, Uscanga M, Manes M. Estudio Comparativo Y Restrospectivo Del Desempeño De Dos Equipos De Hematología. *Medigraphic*. 2009; 34(1):72: 45-49.
23. Boemera F, Boursa V, Schoosa R, Hubert P, Rozet E. Analytical validation based on total error measurement and cut-off interpretation of a neonatal screening TSH-immunoassay. *Journal of Chromatography B*, 877 (2009) 2412–2417.
24. Villalta D, Orunesu E, Tozzoli R, Montagna P, Pesce G, Bizzaro N, et al. Analytical and diagnostic accuracy of “second generation” assays for thyrotrophin receptor antibodies with radioactive and chemiluminescent tracers. *J Clin Pathol* 2004; 57:378–382.
25. Melo P, Rodríguez J, Pizarro L, Hernández A., Marrero M. Validación analítica de un juego de reactivos para cuantificar la tirotropina humana sérica. *Rev Cubana Endocrinol*. 2003; 14(1):
26. Sandoval M, Salazar Y, Loli R, Huamán O. Inexactitud en las determinaciones bioquímicas de glucosa, colesterol y triglicéridos, en laboratorios clínicos de Lima. *Revista de Investigación de la Universidad Norbert Wiener* 2014;3: 31-40
27. Sandoval M, Barrón H, Loli R, Salazar Y. Precisión en la determinación de glucosa, colesterol y triglicéridos séricos, en laboratorios clínicos de Lima, Perú. *An Fac med* 2012; 73(3): 233-8.
28. Westgard Q. *Validación Básica de Métodos*. Ed Wallace Coulter. 2013.
29. Valcárcel M, Ríos A. *La calidad en los laboratorios analíticos*. 2da edición. Sevilla-España: Editorial Reverté S.A. 2002.
30. De Brito A, Nicieza C. Resultados de un estudio interlaboratorios en la determinación de colesterol y triglicéridos en laboratorios clínicos privados de Puerto Ordaz. Estado Bolívar. Tesis de grado. Dpto. de Bioanálisis. 2005. Esc. Cs. Salud. Bolívar. U.D.O. pp. 37. (Multígrafo).
31. Henry B, Davey F, Herman C, McPherson R, Pincus M, Threatte G. 2005. *El laboratorio en el diagnóstico clínico*. Edit. Marbán. España. 20º ed. Pp. 1413.
32. NCCLS. Document EP6-A: Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. 2003.

33. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis. Pure Appl Chem. 2002; 74(5): 835-855.
34. NMX-CH-5725-1-IMNC-2006. Exactitud (veracidad y precisión) de resultados y métodos de medición, parte 1: Principios generales y definiciones. 1ª. Edición, 2006.
35. Gella F. Metrología en el laboratorio clínico. Monografía. Barcelona: BioSystems. 2005.
36. Westgard O. Basic Method Validation. 2nd. Edition. 2003 pp.29-30, 87-99, 111-122.
37. Oficina de Acreditación Guatemala. Política de selección y validación de métodos de ensayo. Oct 2005.
38. Morán L. Obtención de muestras sanguíneas de calidad analítica: mejoría continua de la etapa preanalítica. 2da edición. México: Editorial médica Panamericana. 2004. pp.27.
39. Clavijo A. Fundamentos de química analítica. Equilibrio iónico y análisis químico. 1ra edición. Colombia: Universidad Nacional de Colombia. 2002. pp.6.
40. Ramsay S. World Medical Association strengthens Declaration of Helsinki. Lancet 2000; 356: 1389.
41. Human D. Why the WMA decided to revise the Declaration of Helsinki. Conferencia "The revised Declaration of Helsinki: interpreting and implementing ethical principles in biomedical research". Pretoria, 27-28 marzo 2001.
42. Ferriman A. WMA agrees to refine changes to Declaration of Helsinki. BMJ 2001; 322: 1142.
43. Beauchamp T, Childress J. Principles of Bioethical Ethics. Oxford University Press, New York, 2º edition, 1979-1994. pp. 148-149.
44. Sánchez M, Souto J, Bechi P, Rolé N, Moya A, Hidalgo M, et al. Comportamiento analítico y efecto del cambio de tecnología en la medición de hormonas proteicas. RAEM. 2009; 46 (Supl): 140.
45. Westgard Q. Practicas Basicas de Control de Calidad. Ed Wallace Coulter. 2013.

ANEXOS

ANEXO 1A. HOJA DE REGISTRO DE DATOS

Verificación de la Precisión

Analizador: _____ Analito: _____ Concentración: _____

Reactivo/lote _____ Calibrador/lote: _____

Base de datos de las muestras para verificar la Precisión y cálculo

Nivel	Días	Rep. 1 (uUI/ml)	Rep. 2 (uUI/ml)	Rep. 3 (uUI/ml)	Promedio (uUI/ml)	Desv. Estándar (uUI/ml)	Varianza
1	Día 1						
	Día 2						
	Día 3						
	Día 4						
	Día 5						
2	Día 1						
	Día 2						
	Día 3						
	Día 4						
	Día 5						
3	Día 1						
	Día 2						
	Día 3						
	Día 4						
	Día 5						

Cálculo de la Repetibilidad (S_r) y de la Precisión intralaboratorio (S_i)

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Media promedio			
Varianza intra corrida (V_r)			
S_r (Repetibilidad)			
S (desviación estándar entre corridas)			
Varianza Entre corridas (V_b)			
Cociente V_r/V_b			
Varianza total			
S_i (Precisión intralaboratorio)			
% CV_i (Precisión intralaboratorio)			

Datos del fabricante del material de control para verificar la precisión

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Media			
Límite bajo			
Límite alto			
CV% del fabricante (Repetibilidad)			
CV% del fabricante (Precisión intralaboratorio)			

Cálculo de la desviación estándar del fabricante

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Media promedio del laboratorio evaluado			
CV% del fabricante (Repetibilidad)			
CV% del fabricante (Precisión intralaboratorio)			
σ_r del fabricante (Repetibilidad)			
σ_i del fabricante (Precisión intralaboratorio)			

Verificación de la Repetibilidad (S_r) y de la Precisión Intralaboratorio(S_i)

	Valor (uUI/ml)		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
S_r (Repetibilidad)			
σ_r del fabricante(Repetibilidad)			
S_r calculada < σ_r definida			
Repetibilidad consistente con la indicada por el fabricante			
S_i (Precisión intralaboratorio)			
σ_i del fabricante(Precisión intralaboratorio)			
S_i calculada < σ_i definida			
Precisión intralaboratorio consistente con la indicada por el fabricante			

ANEXO 1B. HOJA DE REGISTRO DE DATOS

Verificación de la Veracidad

Analizador: _____ Analito: _____ Concentración: _____

Reactivo/lote _____ Calibrador/lote: _____

Base de datos de las muestras para verificar la Veracidad

Día	Replicado	Valor (uUI/ml)		
		Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Día 1	Replicado 1			
	Replicado 2			
	Replicado 3			
Día 2	Replicado 1			
	Replicado 2			
	Replicado 3			
Día 3	Replicado 1			
	Replicado 2			
	Replicado 3			
Día 4	Replicado 1			
	Replicado 2			
	Replicado 3			
Día 5	Replicado 1			
	Replicado 2			
	Replicado 3			

Datos del fabricante del material de control para verificar la veracidad

	Valor (uUI/ml)		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Media			
Limite bajo			
Limite alto			
S (desviación estándar del valor asignado)			

Cálculo de límites de verificación de la veracidad

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Recuento (mediciones efectuadas)			
Media			
S (desviación estándar)			
S_x (error estándar de la media)			
Valor t-crítico (14 grados de libertad y p=0,010)			
S_a (desviación estándar del valor asignado)			
Incertidumbre combinada			
Límite de Verificación Inferior			
Límite de Verificación Superior			

Verificación de la Veracidad

	Valor(uUI/ml)		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Valor asignado por fabricante			
Límite de Verificación Inferior			
Límite de Verificación Superior			
Intervalo incluye el valor asignado			
Veracidad consistente con lo definido por el fabricante			

ANEXO 1C. HOJA DE REGISTRO DE DATOS

Error Total y Métrica Sigma

Analizador: _____ Analito: _____ Concentración: _____

Reactivo/lote _____ Calibrador/lote: _____

Cálculo del Porcentaje de Error Total

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Media del Grupo de comparación			
Media del laboratorio evaluado			
Sesgo %			
CV% del laboratorio			
Error Total %			
Error Total aceptable % (VB)			

Cálculo de la métrica Sigma

	Valor		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Error Total aceptable % (VB)			
Sesgo %			
CV% del laboratorio			
Valor Sigma			
Desempeño			
Error Sistemático Crítico			