

# FONAMENTS DE LES CIÈNCIES DE LABORATORI CLÍNIC

**XAVIER FUENTES ARDERIU**

EDICIÓ A CURA DE  
**JAUME MIRÓ BALAGUÉ**

PUBLICACIÓ COMMEMORATIVA DEL  
**XIII CONGRÉS CATALÀ DE CIÈNCIES DE LABORATORI CLÍNIC**

**Associació Catalana  
de  
Ciències de Laboratori Clínic**



# **FONAMENTS DE LES CIÈNCIES DE LABORATORI CLÍNIC**

XAVIER FUENTES ARDERIU

EDICIÓ A CURA DE  
JAUME MIRÓ BALAGUÉ

PUBLICACIÓ COMMEMORATIVA DEL  
XIII CONGRÉS CATALÀ DE CIÈNCIES DE LABORATORI CLÍNIC

**Associació Catalana  
de  
Ciències de Laboratori Clínic**

© Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic

Edició: Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic

1a edició: febrer de 2018

Tiratge: 250 exemplars

Dipòsit legal: B.2807-2018

Disseny, impressió i enquadernació:

SIGNO IMPRESSIÓ GRÀFICA, S.A.

Carrer Múrcia, 54 d, Polígon Industrial Can Calderon

08830 Sant Boi de Llobregat (Barcelona)

[www.signo.es](http://www.signo.es)

# ÍNDEX

---

<b>Denominació completa i sigles de les organitzacions que apareixen al llarg de l'obra</b> .....	<b>11</b>
<b>Pròleg</b> .....	<b>13</b>
<b>Introducció</b> .....	<b>15</b>
<b>1 Ciència i tecnologia</b> .....	<b>19</b>
1.1 Els conceptes de ciència i tecnologia.....	19
1.2 Ciències de laboratori clínic.....	20
1.3 Mètode científic.....	23
1.4 Estadística.....	25
1.5 Bibliografia.....	28
<b>2 Propietats biològiques dels pacients</b> .....	<b>29</b>
2.1 El concepte de propietat.....	29
2.2 Objectes.....	30
2.3 Propietats.....	34
2.3.1 Valors de les propietats.....	37
2.3.2 Tipus de valors de les propietats.....	38
2.3.3 Classificació de les propietats.....	41
2.3.3.1 Propietats nominals.....	41
2.3.3.2 Magnituds.....	43
2.3.3.2.1 Magnituds ordinals.....	44
2.3.3.2.2 Magnituds escalars.....	45
2.4 Unitats de mesura: el Sistema Internacional d'Unitats.....	47
2.4.1 Prefixos de les unitats SI.....	50
2.4.2 Regles d'escriptura dels símbols de les unitats SI.....	50
2.5 Descripció sistemàtica de les propietats biològiques.....	51
2.6 Bibliografia.....	56
<b>3 Estudi de les propietats individuals</b> .....	<b>59</b>
3.1 Determinacions i sistemes determinadors.....	59
3.2 Mesuraments i sistemes de mesura.....	60
3.2.1 Sistemes de mesura escalar.....	61
3.2.2 Sistemes de mesura ordinal.....	61
3.3 Identificacions i sistemes identificadors.....	62

3.4 Calibratges .....	<b>64</b>
3.5 Materials de referència. Commutabilitat dels materials de referència .....	<b>65</b>
3.6 Traçabilitat metrològica <i>lato sensu</i> .....	<b>68</b>
3.7 Diferents casos de traçabilitat metrològica en ciències de laboratori clínic .....	<b>69</b>
3.8 Bibliografia .....	<b>73</b>
<b>4 Sistemes de mesura i valors mesurats de magnituds escalars .....</b>	<b>75</b>
4.1 Exactitud de mesura escalar .....	<b>75</b>
4.1.1 Error de mesura escalar .....	<b>75</b>
4.1.2 Requisits per a l'error de mesura escalar .....	<b>76</b>
4.2 Precisió de mesura escalar .....	<b>76</b>
4.2.1 Homoscedasticitat i heteroscedasticitat .....	<b>77</b>
4.2.2 Repetibilitat de mesura de magnituds escalars .....	<b>78</b>
4.2.3 Precisió intermèdia de mesura de magnituds escalars .....	<b>78</b>
4.2.3.1 Estimació de la imprecisió interdiària .....	<b>78</b>
4.2.3.2 Requisits per a la imprecisió interdiària .....	<b>80</b>
4.2.4 Reproductibilitat de mesura escalar .....	<b>80</b>
4.3 Veracitat de mesura escalar .....	<b>80</b>
4.3.1 Biaix de mesura escalar .....	<b>81</b>
4.3.2 Requisits per al biaix de mesura escalar .....	<b>83</b>
4.4 Detectabilitat .....	<b>84</b>
4.5 Incertesa de mesura escalar .....	<b>85</b>
4.5.1 Estimació de la incertesa estàndard .....	<b>91</b>
4.5.1.1 Distribució uniforme contínua .....	<b>92</b>
4.5.1.2 Distribució triangular isòsceles contínua .....	<b>92</b>
4.5.1.3 Distribució triangular rectangular contínua .....	<b>93</b>
4.5.1.4 Distribució de Poisson .....	<b>93</b>
4.5.2 Estimació de la incertesa estàndard combinada .....	<b>94</b>
4.5.3 Estimació de la incertesa expandida .....	<b>94</b>
4.5.4 Expressió de la incertesa de mesura escalar .....	<b>94</b>
4.5.5 Diferents casos d'estimació de la incertesa de mesura escalar .....	<b>95</b>
4.5.5.1 Mesurament de la concentració de massa d'albumina en l'orina .....	<b>95</b>
4.5.5.2 Mesurament de la tensió de dioxigen en la sang arterial .....	<b>96</b>
4.5.5.3 Mesurament de la concentració d'urat en el plasma .....	<b>97</b>
4.5.5.4 Mesurament de la concentració de leucòcits en la sang .....	<b>99</b>
4.5.5.5 Mesurament de la fracció dels diferents tipus de leucòcits en la sang .....	<b>100</b>
4.5.5.6 Mesurament de la concentració de nombre de bacteris en l'orina .....	<b>103</b>
4.5.5.7 Mesurament de la concentració de virus de la immunodeficiència humana del tipus 1 en el plasma .....	<b>104</b>
4.5.5.8 Mesurament del cabal de volum de l'excreció d'orina .....	<b>105</b>
4.5.5.9 Magnituds biològiques humanes calculades .....	<b>106</b>

4.5.5.10 Mesurament de la massa d'una mostra clínica.....	<b>107</b>
4.5.5.11 Assignació d'un valor a un calibrador.....	<b>108</b>
4.6 Xifres decimals significatives i arrodoniment de valors mesurats.....	<b>110</b>
4.7 Interval de mesura dels sistemes de mesura escalars.....	<b>112</b>
4.8 Sensibilitat dels sistemes de mesura.....	<b>112</b>
4.9 Selectivitat dels sistemes de mesura.....	<b>113</b>
4.10 Magnituds d'influència: interferència i contaminació en els sistemes de mesura.....	<b>113</b>
4.10.1 Interferències metrològiques.....	<b>114</b>
4.10.2 Efecte matriu.....	<b>115</b>
4.10.3 Contaminació metrològica.....	<b>115</b>
4.11 Comparabilitat metrològica, compatibilitat metrològica, equivalència i intercanviabilitat.....	<b>116</b>
4.11.1 Comparabilitat metrològica de resultats de mesura escalar.....	<b>117</b>
4.11.2 Compatibilitat metrològica de resultats de mesura escalar.....	<b>117</b>
4.11.3 Equivalència de resultats de mesura escalar.....	<b>118</b>
4.11.4 Intercanviabilitat dels resultats de mesura i dels sistemes de mesura escalars.....	<b>118</b>
4.12 Resolució i llindar de discriminació dels sistemes de mesura escalars.....	<b>119</b>
4.13 Verificació i validació dels sistemes de mesura escalars.....	<b>119</b>
4.14 Bibliografia.....	<b>121</b>
<b>5 Sistemes de mesura i valors mesurats de magnituds ordinals.....</b>	<b>123</b>
5.1 Exactitud i error de mesura ordinal.....	<b>123</b>
5.2 Precisió de mesura ordinal.....	<b>125</b>
5.2.1 Raó de variació per a valors i sistemes de mesura ordinals.....	<b>125</b>
5.2.2 Índex de dispersió per a valors i sistemes de mesura ordinals.....	<b>127</b>
5.3 Veracitat de mesura ordinal.....	<b>127</b>
5.4 Límit de detecció.....	<b>128</b>
5.5 Incertesa de mesura ordinal.....	<b>128</b>
5.6 Interval de mesura dels sistemes de mesura ordinals.....	<b>129</b>
5.7 Magnituds d'influència ordinals: interferència i contaminació en els sistemes de mesura ordinals.....	<b>129</b>
5.8 Comparabilitat i intercanviabilitat de mesura ordinals.....	<b>129</b>
5.9 Intervals de discriminació dels sistemes de mesura ordinals.....	<b>130</b>
5.10 Verificació i validació dels sistemes de mesura ordinals.....	<b>131</b>
5.10.1 Requisits que ha de complir el fabricant.....	<b>131</b>
5.10.2 Comprovacions que ha de fer el laboratori.....	<b>132</b>

5.11 Bibliografia .....	<b>133</b>
<b>6 Sistemes identificadors i valors identificats .....</b>	<b>135</b>
6.1 Exactitud d'identificació .....	<b>135</b>
6.2 Veracitat d'identificació .....	<b>135</b>
6.3 Precisió d'identificació .....	<b>136</b>
6.3.1 Raó de variació per a variables nominals .....	<b>137</b>
6.3.2 Índex de variació qualitativa per a variables nominals .....	<b>138</b>
6.4 Error d'identificació .....	<b>140</b>
6.4.1 Error sistemàtic d'identificació .....	<b>140</b>
6.4.2 Error aleatori d'identificació .....	<b>143</b>
6.5 Incertesa d'identificació .....	<b>144</b>
6.6 Propietats d'influència: contaminació i interferència en els sistemes identifica- dors .....	<b>144</b>
6.6.1 Contaminació d'identificació .....	<b>145</b>
6.6.2 Interferències d'identificació .....	<b>145</b>
6.7 Comparabilitat i intercanviabilitat d'identificació .....	<b>146</b>
6.8 Verificació i validació dels sistemes identificadors .....	<b>148</b>
6.9 Bibliografia .....	<b>149</b>
<b>7 Control de la qualitat .....</b>	<b>151</b>
7.1 Control de la qualitat dels resultats .....	<b>151</b>
7.2 Control de la qualitat dels mesuraments de magnituds escalars .....	<b>151</b>
7.2.1 Control intern de la qualitat dels mesuraments de magnituds escalars .....	<b>152</b>
7.2.1.1 Control intern de la qualitat dels mesuraments de magnituds escalars amb materials de control .....	<b>152</b>
7.2.1.1.1 Sistemes de mesura d'ús freqüent i materials de control estables .....	<b>156</b>
7.2.1.1.2 Sistemes de mesura d'ús poc freqüent o materials de control poc estables .....	<b>158</b>
7.2.1.2 Control intern de la qualitat dels mesuraments de magnituds escalars sense materials de control .....	<b>159</b>
7.2.2 Avaluació externa de la qualitat dels mesuraments de magnituds escalars .....	<b>161</b>
7.2.2.1 Avaluació externa de la qualitat: verificació dels valors mesurats de con- trol .....	<b>161</b>
7.2.2.2 Interpretació dels valors mesurats de control en l'avaluació externa de la qualitat .....	<b>162</b>
7.2.3 Control de la plausibilitat dels mesuraments de magnituds escalars .....	<b>165</b>
7.3 Control de la qualitat dels mesuraments de magnituds ordinals .....	<b>180</b>
7.3.1 Control intern de la qualitat dels mesuraments de magnituds ordinals .....	<b>181</b>
7.3.2 Avaluació externa de la qualitat dels mesuraments de magnituds ordinals .....	<b>183</b>



7.4 Control de la qualitat de les identificacions.....	<b>183</b>
7.5 Bibliografia.....	<b>185</b>
<b>8 Variabilitat premetrological i preidentificativa.....</b>	<b>187</b>
8.1 Estimació de la incertesa de la fase premetrological.....	<b>187</b>
8.2 Normalització premetrological i preidentificativa.....	<b>187</b>
8.2.1 Normalització de la preparació del pacient.....	<b>188</b>
8.2.2 Normalització de l'obtenció, preparació, transport i emmagatzematge de les mostres clíniques.....	<b>188</b>
8.2.3 Normalització de la inspecció de les mostres clíniques.....	<b>189</b>
8.3 Bibliografia.....	<b>190</b>
<b>9 Variabilitat de les magnituds biològiques humanes escalars.....</b>	<b>193</b>
9.1 Variabilitat biològica.....	<b>193</b>
9.2 Variabilitat fisiològica intraindividual.....	<b>196</b>
9.3 Variabilitat fisiològica interindividual.....	<b>198</b>
9.4 Variabilitat nosològica (fisiopatològica) intraindividual i interindividual.....	<b>199</b>
9.5 Variabilitat iatrogènica.....	<b>200</b>
9.6 Aplicacions dels dades sobre variabilitat biològica.....	<b>200</b>
9.7 Bibliografia.....	<b>202</b>
<b>10 Valors de referència biològics.....</b>	<b>203</b>
10.1 Conceptes bàsics.....	<b>203</b>
10.2 Producció de valors de referència biològics i estimació dels intervals corresponents.....	<b>206</b>
10.2.1 Definició de la població de referència i selecció d'individus de referència.....	<b>207</b>
10.2.2 Criteris de partició.....	<b>207</b>
10.2.3 Establiment de la grandària de la mostra de referència.....	<b>208</b>
10.2.4 Eliminació dels valors aberrants.....	<b>208</b>
10.2.5 Distribució de freqüències dels valors de referència biològics.....	<b>208</b>
10.2.6 Estimació dels límits de referència biològics.....	<b>209</b>
10.2.6.1 Estimació paramètrica dels límits de referència biològics.....	<b>210</b>
10.2.6.2 Estimació no paramètrica dels límits de referència biològics.....	<b>210</b>
10.2.7 Producció multicèntrica de valors de referència biològics.....	<b>210</b>
10.3 Adopció d'interval de referència biològics.....	<b>211</b>
10.3.1 Adopció de valors de referència biològics produïts per un altre laboratori.....	<b>212</b>
10.3.2 Adopció de valors de referència biològics produïts pel propi laboratori però amb diferent sistema de mesura.....	<b>212</b>
10.4 Fiabilitat dels valors de referència biològics procedents de la bibliografia.....	<b>213</b>

10.5	Seguiment dels intervals de referència .....	<b>214</b>
10.6	Valors de referència biològics multivariats .....	<b>215</b>
10.7	Seguretat en relació amb els límits de referència .....	<b>216</b>
10.8	Bibliografia .....	<b>218</b>
<b>11</b>	<b>Valor semiològic de les propietats biològiques .....</b>	<b>221</b>
11.1	Salut i malalties .....	<b>221</b>
11.2	Comparació transversal .....	<b>223</b>
11.2.1	Cas de les magnituds escalars .....	<b>224</b>
11.2.2	Cas de les magnituds ordinals binàries .....	<b>226</b>
11.2.3	Cas de les magnituds ordinals polinàries .....	<b>227</b>
11.2.4	Cas de les propietats nominals binàries .....	<b>227</b>
11.2.5	Cas de les propietats nominals polinàries .....	<b>227</b>
11.2.6	Sensibilitat, especificitat i exactitud diagnòstiques .....	<b>228</b>
11.2.6.1	Estimació de la sensibilitat diagnòstica .....	<b>229</b>
11.2.6.2	Estimació de l'especificitat diagnòstica .....	<b>230</b>
11.2.6.3	Estimació de l'exactitud diagnòstica .....	<b>231</b>
11.2.6.4	Comparació de sensibilitats, especificitats i exactituds diagnòstiques .....	<b>231</b>
11.2.6.5	Estimació i comparació de capacitats discriminants: corbes ROC .....	<b>232</b>
11.2.6.6	Variabilitat dels estudis de la capacitat discriminant: iniciativa STARD .....	<b>233</b>
11.2.6.7	Raó de versemblança .....	<b>234</b>
11.2.6.8	Valor predictiu .....	<b>234</b>
11.3	Comparació longitudinal .....	<b>236</b>
11.4	Sol·licitud de determinacions al laboratori clínic .....	<b>237</b>
11.5	Assessoria semiològica i comentaris interpretatius .....	<b>238</b>
11.6	Límits d'alarma i valors alarmants .....	<b>239</b>
11.7	Ordre d'aparició de les propietats biològiques en l'informe de laboratori clínic .....	<b>239</b>
11.8	Avaluació de les conseqüències sanitàries: utilitat clínica .....	<b>240</b>
11.9	Bibliografia .....	<b>241</b>
<b>12</b>	<b>Qualitologia .....</b>	<b>243</b>
12.1	Generalitats .....	<b>243</b>
12.2	Normalització .....	<b>243</b>
12.2.1	Els antecedents i l'evolució històrica de la normalització .....	<b>246</b>
12.2.2	Les organitzacions normalitzadores .....	<b>247</b>
12.2.3	La normalització en ciències de laboratori clínic .....	<b>247</b>
12.3	Sistemes de gestió qualitològica .....	<b>252</b>
12.3.1	La direcció qualitològica .....	<b>253</b>

12.3.2 El sistema qualitològic.....	<b>254</b>
12.3.3 El manual de la qualitat: els requisits qualitològics.....	<b>257</b>
12.3.4 Objectius i requisits metrològics per als sistemes de determinació.....	<b>257</b>
12.3.5 L'auditoria qualitològica.....	<b>258</b>
12.4 Certificació i acreditació.....	<b>259</b>
12.5 Harmonització dels resultats.....	<b>261</b>
12.6 Bibliografia.....	<b>263</b>



## DENOMINACIÓ COMPLETA I SIGLES DE LES ORGANITZACIONS QUE APAREIXEN AL LLARG DE L'OBRA

<b>AACC</b>	Associació Americana de Química Clínica
<b>ACCLC</b>	Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic
<b>BIPM</b>	Oficina Internacional de Pesos i Mesures
<b>CAP</b>	Col·legi Americà de Patòlegs
<b>CEN</b>	Comitè Europeu de Normalització
<b>CGPM</b>	Conferència General de Pesos i Mesures
<b>CHLC</b>	Comissió d'Harmonització de Laboratoris Clínics de l'Institut Català de la Salut
<b>CISMEL</b>	Comitè Italià per a la Normalització dels Mètodes Hematològics i del Laboratori
<b>CLSI</b>	Institut de Patrons Clínics i de Laboratori
<b>DGKL</b>	Societat Alemanya de Clínica Química i Medicina de Laboratori
<b>DIN</b>	Societat Alemanya de Normalització
<b>EFLM</b>	Federació Europea de Química Clínica i Ciències de Laboratori Clínic
<b>GUM</b>	Guia per a la Incertesa de Mesura
<b>ICD-10</b>	Classificació Internacional i Estadística de Malalties i Problemes Relacionats amb la Salut
<b>ICHCLR</b>	Consorci Internacional per a l'Harmonització dels Resultats del Laboratori Clínic
<b>IDIV</b>	Indústria del diagnòstic <i>in vitro</i>
<b>IEC</b>	Comissió Electrotècnica Internacional
<b>IEC</b>	Institut d'Estudis Catalans
<b>IFCC</b>	Federació Internacional de Química Clínica i Ciències de Laboratori Clínic
<b>ILAC</b>	Cooperació Internacional per a l'Accreditació de Laboratoris
<b>IRMM</b>	Institut de Materials de Referència i Mesures
<b>ISO</b>	Organització Internacional de Normalització
<b>IUPAC</b>	Unió Internacional de Química Pura i Aplicada

<b>IUPAP</b>	Unió Internacional de Física Pura i Aplicada
<b>JCTLM</b>	Comitè Conjunt per a la Traçabilitat al Laboratori Clínic
<b>NIBSC</b>	Institut Nacional de Patrons Biològics i Control
<b>NIST</b>	Institut Nacional de Patrons Biològics i Tecnologia
<b>OIML</b>	Organització Internacional de Metrologia Legal
<b>OMS</b>	Organització Mundial de la Salut
<b>SIBioC</b>	Societat Italiana de Bioquímica Clínica i Biologia
<b>SIMel</b>	Societat Italiana de Ciències de Laboratori Clínic
<b>SNOMED</b>	Nomenclatura Sistematitzada de les Malalties
<b>VIM</b>	Vocabulari Internacional de Metrologia

# PRÒLEG

---

DOLORS DOT BACH

*Presidenta de l'ACCLC*

Com és sabut, en Xavier Fuentes és un reconegut i prestigiós professional que amb la seva trajectòria ha contribuït a millorar molts dels àmbits relacionats amb les ciències del laboratori clínic entre els quals destaquen: la terminologia, la nomenclatura i les unitats de les propietats biològiques, l'estandardització, l'estadística aplicada, la qualitat metro lògica en totes les seves vessants, des del control de la qualitat, l'estudi de la incertesa de mesura i l'establiment de requisits metro lògics, la interpretació dels resultats lligat a l'estudi de valors de referència i, també són remarcables, les seves aportacions en l'àmbit de la certificació i l'acreditació dels laboratoris clínics. És autor de més de 300 articles, la majoria d'ells, publicats en revistes de reconegut prestigi internacional i factor d'impacte. Ha publicat diversos llibres i n'ha dirigit l'edició d'altres.

Em centraré, en aquest curt text, a destacar principalment la seva contribució a l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic (d'ara endavant ACCLC).

La idea inicial de crear una associació catalana on estiguessin barrejats membres de totes les especialitats i llicenciatures relacionades amb el laboratori clínic va sorgir d'en Xavier Fuentes. Per ell, aquesta organització hauria de permetre als professionals fer reunions i publicacions en català i convertir-se en l'interlocutor de l'Administració per a tots els afers relacionats amb el laboratori clínic. Amb aquesta idea i amb la complicitat d'en Joan Colomines, en Jaume Miró i en Joan Badia, juntament amb d'altres professionals membres del Programa Especial dels Laboratoris Clínics (PELAC) i membres dirigents catalans de la Societat Espanyola de Bioquímica Clínica i Patologia Molecular (SEQC) es va tirar endavant el projecte i van fundar l'ACCLC el 1995. Un dels acords de la Junta Constituent va ser proposar a Joan Colomines ser-ne el president, càrrec que va acceptar encantat, i en segon lloc, que la Junta Directiva Provisional estigués constituïda per vuit membres: un president, un vicepresident, un secretari, un tresorer, un vocal representant d'anàlisis clíniques, un de bioquímica clínica, un de microbiologia i parasitologia i un darrer que representés conjuntament la immunologia i l'hematologia i hemoteràpia. Així doncs, el mes de juny de 1996, després d'una votació, es va elegir la Junta Directiva Provisional de la qual en Xavier Fuentes en va ser elegit vicepresident. El desembre d'aquell mateix any, després d'obtenir el permís de la Unió Internacional de Química Pura i Aplicada (IUPAC) per traduir al català tots els documents que es publicuessin a la seva revista, es va presentar la primera publicació de l'ACCLC, un glossari de la IUPAC. Del 1995 al 1997 l'ACCLC es va anar consolidant, ampliant el nombre de

membres associats i aprovant un reglament de règim intern electoral, fet que va permetre l'elecció de la Junta Directiva per sufragi universal. En aquesta votació, novament en Xavier Fuentes va ser elegit vicepresident, càrrec que va exercir fins el 2001, en què va ser elegit president. Com a president va ser reelegit el 2005 i va exercir el càrrec fins el 2009. Durant aquests anys, amb el seu afany, dedicació, esforç i implicació ha fet avançar i consolidar el projecte i convertir l'ACCLC en un referent al nostre país.

Val a dir que, estic plenament convençuda que l'ACCLC és avui aquí al lloc on és, gràcies a la perseverança d'en Xavier Fuentes perquè, de bon principi, la idea que va tenir se la va creure i va lluitar per fer-la realitat. Amb el seu esperit crític i la seva capacitat dialèctica, ha estat durant molts anys el motor i pal de pallar i el seu lideratge i il·lusió ens ha arrossegat a molts dels que avui en formem part.

Ens trobem davant d'una obra fonamental, un llibre necessari, en el camp de les ciències del laboratori clínic, escrit en català, amb molt de rigor, que és, segons el meu punt de vista, l'expressió de la base filosòfica de l'autor sobre els conceptes fonamentals de les ciències del laboratori clínic. En el llibre es posa de manifest la seva habilitat didàctica, amb una redacció impecable i una terminologia científicament acurada; a més es complementa amb una gran diversitat d'exemples que fan el text encara més amè i entenedor.

Hem d'agrair a en Xavier Fuentes aquesta aportació tan meritòria que permet, per primera vegada, reunir en una obra els coneixements essencials i substancials, imprescindibles per als professionals de les ciències del laboratori clínic de qualsevol de les diferents disciplines. De ben segur que els lectors hi coincidirán i ho sabran apreciar.



# INTRODUCCIÓ

---

JAUME MIRÓ BALAGUÉ

*Curador de l'edició d'aquest llibre*

*Prefereixo de crear el futur d'un país  
i deixar-te. Apa, adéu!*

**Joan Colomines** [Comiat (1968)]

En aquest *Fonaments de les Ciències de Laboratori Clínic* es troba l'essència del pensament científic-professional que ha guiat l'autor al llarg de la seva trajectòria laboral, docent, investigadora i associativa. I és que en Xavier Fuentes defensa de manera incansable i continuada una proposta molt ben estructurada, trencadora i combatuda per alguns, sobre la funció i les bases científic-tecnològiques de les disciplines de laboratori clínic. Podem dir que la seva és una visió transversal dels coneixements en què es fonamenten les disciplines de laboratori clínic, la gran majoria dels quals són manllevats de diverses àrees de coneixement, com ara la física, la química, la bioquímica, l'estadística, la biologia molecular, la microbiologia, la nosologia, la semiologia mèdica, etc..., però en alguns casos, com ara en la teoria dels valors de referència, assoleixen una originalitat que pot aplicar-se a altres disciplines tècniques o científiques.

Per entendre bé la proposta del Dr. Fuentes és bo tenir en compte la seva trajectòria acadèmica, laboral i cultural. Va cursar els estudis de Farmàcia a la Universitat de Barcelona, compatibilitzant-los amb una feina de laborant en la indústria farmacèutica. Tot i que aquesta vinculació amb la indústria no va tenir continuïtat, sí que ha exercit una gran influència en la seva visió professional.

Cap a la segona meitat del segle XIX la preparació dels medicaments va començar a ser transferida de les apotecaries cap a la incipient indústria farmacèutica, la qual finalment es va consolidar com a productora, quasi en exclusiva, dels fàrmacs. Històricament els apotecaris formaven part d'un gremi molt ben considerat que s'ocupava de l'elaboració de remeis i antídots. Al llarg dels anys, com va passar amb la gent que practicava la resta d'oficis amb més repercussió social, aquests artesans van perfeccionar la seves pràctiques fins al punt d'elaborar uns tractats, com ara les farmacopees, que establien una base de coneixement de gran vàlua. Així, doncs, amb la denominació de farmacèutic, les universitats els donaren el substrat formatiu que els atorgava la categoria d'alta qualificació. Això no obstant, el professional era l'única garantia del producte. Res assegurava que els medicaments dispensats per un farmacèutic tinguessin les mateixes propietats que els dispensats per un altre. La industrialització de la producció de medicaments va implicar, al marge de la millora de l'eficiència

deguda a la producció en sèrie, la implantació de protocols regulats per l'administració sanitària, la normalització dels procediments de fabricació, el control de la qualitat i la justificació de l'eficàcia terapèutica dels fàrmacs.

Quan Xavier Fuentes es va incorporar a la pràctica de les anàlisis clíniques, els laboratoris funcionaven, encara en gran part, amb procediments manuals i a l'igual que succeïa a les antigues farmàcies, la fiabilitat dels resultats depenia dels coneixements i habilitats dels seus titulars. Però a finals dels anys seixanta del passat segle, va començar el procés d'automatització, inici del canvi de paradigma que va fer dels laboratoris clínics organitzacions complexes i participatives. La irrupció de la robòtica, la informàtica i la transmissió electrònica de les dades va propiciar l'agrupació de laboratoris clínics i la creació de grans plataformes analítiques. La majoria de professionals del sector veien amb recel aquestes noves tendències, ja que creien que afectaria el prestigi de la professió, "tot ho faran les màquines", i també la continuïtat d'una part dels llocs de treball. En canvi ell va veure-hi l'oportunitat substituir una pràctica personalista, "tants caps, tants barrets", a una pràctica estructurada que redundés en benefici de la feina ben feta. Per això, tenint en compte el rigor tècnic-científic que va veure en la indústria farmacèutica, Xavier Fuentes s'ha dedicat prioritàriament als aspectes transversals de la pràctica analítica que ell anomena "Fonaments de les Ciències de Laboratori Clínic".

Les disciplines fonamentals de les Ciències de Laboratori Clínic són marc híbrid, ja que hi conflueixen coneixements ben diversos com la química analítica, la bioquímica, la biologia, la microbiologia, la genètica, la nosologia o patologia, la fisiologia, l'estadística, etc. És per aquest motiu que en l'actualitat diverses llicenciatures donen accés a la formació especialitzada. Tot i que un cop superada la formació post-grau l'origen acadèmic hauria de ser irrellevant, és innegable que aquest origen sol influir en la visió de la professió. El Dr. Fuentes, que és un decidit partidari de la pluralitat acadèmica per accedir a l'especialització en qualsevol de les branques del Laboratori Clínic i s'oposa fermament a qualsevol criteri *supremacista* en funció dels estudis de partença, ha proposat en diverses ocasions que aquestes disciplines de base siguin els principals subjectes del *curriculum* acadèmic d'uns estudis de grau o post-grau a partir dels quals es pugui accedir directament a la formació pràctica sense la necessitat de compensar les mancances existents en qualsevol dels actuals estudis d'accés.

Les Ciències de Laboratori Clínic, a l'igual que les ciències farmacèutiques, constitueixen potser un dels principals lligams entre la Medicina i les ciències experimentals. Per tant, el seguiment de mètode científic ha de ser un requisit imprescindible per a tots el professionals del Laboratori Clínic. La terminologia i la lingüística en general sempre van de bracet amb la Ciència, ja que el mètode científic implica comunicació i contrast d'experiments i troballes. Cal, doncs, una acurada i concisa, mancada d'ambigüitat, descripció dels procediments i de les observacions. És clar, doncs, que la lingüística terminològica és una de les principals fal·leres, en el millor sentit del terme, d'en Xavier Fuentes. Una altra

és la Metrologia, atès que la funció del Laboratori Clínic és mesurar, observar i sobre tot poder comparar aquestes mesures i observacions. I lligant totes dues, la Normalització. L'existència i el seguiment de les normes fa possible la comunicació precisa entre persones i entorns molt diversos, preferiblement en un àmbit global. No és d'estranyar, docs, que el seu discurs d'ingrés a l'Acadèmia de Doctors, l'any 1996, portés per títol "La normalització en Bioquímica Clínica".

El Dr. Fuentes no s'ha circumscrit a difondre la seva filosofia o doctrina científic-professional als àmbits docent, acadèmic i bibliogràfic internacionals sinó, que l'ha aplicada als llocs on ha treballat i ha pogut implantar-la, com ara el Servei de Bioquímica de l'Hospital Universitari de Bellvitge. També ha desplegat al llarg dels anys, una ingent quantitat d'energia per fer que aquests criteris fossin adoptats en els àmbits nacional i internacional. En l'àmbit nacional ha participat i dirigit nombrosos consells i comitès assessors del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya i va fundar, empènyer i presidir durant anys l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic. En l'àmbit internacional ha participat com a membre actiu de comitès de la IFCC, la IUPAC i l'ISO. L'aspecte més rellevant és la proposta d'aplicació de la normalització de propietats i unitats (NPU) propugnades per les tres organitzacions abans citades. Ell mateix ha fet la versió catalana dels documents sobre nomenclatura i unitats a través de l'ACCLC. Aquesta aposta emblemàtica ha estat acollida de manera heterogènia, ja que no tots els centres han vist amb bons ulls l'oportunitat d'emprendre un canvi d'hàbits, tot i reconèixer que la dispersió de denominacions i unitats és un factor distorsionant en un sistema sanitari cada cop més interrelacionat.

Feta la contextualització, passo a descriure breument la gènesi d'aquest llibre. Xavier Fuentes, un cop jubilat de les seves funcions assistencials al laboratori Clínic de l'Hospital Universitari de Bellvitge, va voler reflectir en un llibre els coneixements més actuals sobre aspectes troncal de les Ciències de Laboratori Clínic on, a més, es fes ressò de les seves reflexions i opinions. Per fer-ho es basava tant en la transmissió de l'"estat de la qüestió", incloent les múltiples comunicacions pròpies, originades moltes d'elles en treballs experimentals propis i en documents preparats per grups de treball de l'ACCLC, i altres textos procedents de materials emprats en la docència. L'objectiu era escriure un llibre diferent dels que tracten aquest tema, tant els capítols inicials dels tractats de Bioquímica Clínica o Anàlisis Clíniques com d'altres més específics. La diferència era una visió rigorosa i l'aportació d'elements discursius propis.

Quan el llibre estava en fase avançada d'esborrany, amb una gran majoria dels continguts recollits, greus problemes de salut van impedir-li completar la tasca. Fou en aquestes circumstàncies quan va plantejar-me la finalització de l'obra en règim de coautoría. No cal dir que immediatament vaig acceptar el repte amb molta il·lusió. Amb en Xavier hem estat companys de feina des del principi de la nostres carreres professionals i hem compartit en gran mesura la visió sobre la nostra professió i el nostre país, fet que ens portat a una intensa col·laboració en la docència, la recerca aplicada i l'associacionisme professio-

nal, manifestada sobre tot en la fundació i desenvolupament de l'ACCLC i, per damunt de tot ha bastit una pregonia amistat. Un cop examinats els materials aplegats, vaig adonar-me que la meua funció s'hauria de circumscriure a la tria d'aquells que estaven prou avançats per ser inclosos en el llibre i a la revisió estilística que, òbviament, sempre es deixa per al final. Per aquest motiu vaig considerar adient fer reflectir la realitat i que jo constés als crèdits només com a curador de l'edició. Cal dir que per portar a terme aquesta funció ha estat de gran vàlua la col·laboració de Dolors Dot Bach i Joan Nicolau Costa que han revisat els esborranys finals i han fet valuoses observacions. També en aquesta fase hi ha contribuït el propi Xavier Fuentes, força millorat de la seva malaltia.

El llibre consta de dotze capítols, cadascun dels quals té entitat pròpia, de manera que no és imprescindible haver llegit el text anterior per entendre qual-sevol concepte que es vulgui consultar, però s'informa de la interrelació entre capítols o apartats mitjançant anotacions entre claudàtors. La seqüència dels capítols, però, no és aleatòria sinó que parteix de conceptes molt generals, fins i tot filosòfics, com ara la descripció de què és el mètode científic en el primer capítol. En els cinc capítols següents s'aborden els àmbits terminològic i metro-lògic. A partir del capítol vuitè s'entra en un àmbit específic del laboratori clínic tractant la variabilitat preanalítica, la variabilitat biològica, la teoria dels valors de referència i, finalment un aspecte més pragmàtic, però essencial per als professionals del laboratori clínic com és la qualitat, o sigui control i la garantia de la qualitat. La pretensió és donar una visió integral del laboratori clínic, per damunt de les especialitzacions existents en l'actualitat. Els continguts del llibre són vàlids tant per la bioquímica clínic, l'hematologia biològica, la bacteriologia, la immunologia, la genòmica, etc..., ja que s'ocupa tant de les anàlisis quantitatives com de les qualitatives.

Hi ha una notable quantitat d'exemples que es vol que ajudin a la comprensió de les definicions, a vegades força denses. Aquests exemples estan impresos en tipus de lletra diferent de la del text per facilitar-ne la lectura, en funció dels desitjos o necessitats de cadascú. Al final de cada capítol hi un apartat dedicat a la bibliografia que constitueix un principal referent en què s'han basat els conceptes exposats. Les cites estan ordenades alfabèticament. En algunes ocasions s'explicita la relació entre concepte i cita inserint en el text, entre parèntesi, el nom del primer autor i l'any de publicació.

Finalment, vull expressar el meu agraïment a Francesca Roget i a Maria Lluïsa Galan, mullers d'en Xavier i meua, respectivament, per l'ajut i suport que ens han prestat en tot moment i desitjar que els que ens atorguin l'honor de llegir-nos totalment o parcial, adquireixin nous coneixements i trobin explicacions a dubtes que poguessin tenir i, tant de bo, els n'inspiri de nous.

# 1 CIÈNCIA I TECNOLOGIA

---

## 1.1 Els conceptes de ciència i tecnologia

La humanitat sempre ha volgut conèixer els objectes existents (incloent-hi, és clar, les persones), saber què són, de què estan fets, com funcionen, per a què serveixen, quin és el seu origen, quin és el sentit de la seva existència, etc. Aquesta és la raó de l'aparició de la filosofia i la *ciència*, o, filant més prim, de la *ciència bàsica* (o *pura*), que no és altra cosa que el conjunt de coneixements adquirits d'una manera particular –el mètode científic, que comentarem més endavant en aquest capítol– la finalitat del qual és la comprensió de l'univers, motivada per la curiositat.

D'altra banda, la humanitat, a més de conèixer els objectes existents, també n'ha volgut crear altres de nous, raó per la qual ha desenvolupat la *tecnologia*, que és el conjunt de coneixements adquirits d'una manera particular –també amb el mètode científic– la finalitat de la qual és controlar, transformar o crear coses, motivada per la necessitat o el negoci.

Les descripcions donades en les línies precedents sobre ciència i tecnologia són extremes i la seva finalitat és eminentment pedagògica. En realitat, sol haver-hi un espai intermedi entre elles, anomenat *ciència aplicada* que, com el seu nom indica, és ciència bàsica (o pura) dedicada a la producció de coneixement de possible ús pràctic.

Això no obstant, es pot dir que, malgrat l'interès que la humanitat ha tingut al llarg de la història per la ciència i la tecnologia, les creences també han tingut una importància extraordinària. Una gran part de la humanitat considera veritables moltes coses que no estan comprovades o demostrades, és a dir que no pertanyen ni a la ciència ni a la tecnologia i, per tant, no són coneixements rigorosos.

Dins les ciències aplicades i les tecnologies, les *ciències de la salut*, són especialment notòries perquè tracten de la preservació i restauració de la salut. Entre elles destaquen històricament (per ordre alfabètic) la farmàcia, la infermeria, la medicina, l'odontologia, la psicologia clínica i la veterinària, entre d'altres. Encara que, en el context d'aquest llibre, hem de destacar de forma especial les *ciències de laboratori clínic*. Aquest concepte el definim com la branca de les ciències de la salut que, mitjançant les tècniques de la química i de la biologia, estudia *in vitro* les propietats biològiques dels pacients, el valor de les quals és útil per a la prevenció, el diagnòstic, el pronòstic, l'evolució, el control del tractament i la millora del coneixement de les malalties.

## 1.2 Ciències de laboratori clínic

La vida és un estat de la matèria caracteritzat per uns processos físics i químics la conjunció dels quals permet que aquesta matèria s'autoorganitzi, es relacioni, es reproduïxi i evolucioni. La vida d'un individu del tàxon *Homo sapiens sapiens*, com la de qualsevol altre mamífer, s'inicia en el moment en què un espermatozoide fecunda un òvul, donant lloc a un zigot, i finalitza amb la mort, la definició de la qual presenta certa dificultat científica i força controvèrsia legal.

La biologia humana és la ciència que estudia la vida de l'ésser humà. Aquesta ciència té diverses branques que s'ocupen d'estudiar els múltiples aspectes de la vida humana. Així, la composició del cos humà l'estudien l'anatomia (escala macroscòpica), la citologia i la histologia (escala microscòpica) i la bioquímica (escala molecular); les funcions del cos humà les estudien la fisiologia i la bioquímica; l'herència biològica l'estudia la genètica; de l'estudi del comportament i dels estats de consciència de l'ésser humà se n'ocupa la psicologia; l'ecologia estudia la interrelació dels éssers humans amb el medi ambient; i dels orígens, l'evolució i la diversitat de l'ésser humà com espècie biològica se n'ocupa l'antropologia biològica.

En un ésser humà, com en qualsevol altre ésser vivent, es produeixen una multitud de processos biològics, les propietats dels quals poden variar, en diferents graus, tant entre els individus com dins de cadascun d'ells. Les diverses propietats d'aquests processos configuren els estats en què es pot trobar una persona. Hi ha un gran nombre d'estats en els quals els humans manifestem sentir-nos bé físicament, mentalment i socialment, i fem la nostra vida habitual (encara que això inclogui estats els quals posteriorment esdevindran malalties). Cadascun d'aquests estats generalment es considera un estat de salut i els qui els gaudeixen tenen salut, és a dir, estan sans.

Algú que no estigui en un dels estats esmentats està, doncs, afectat per una o més malalties que en alguns casos condueixen a la mort. Gràcies a la medicina i la farmàcia, moltes malalties poden curar-se i altres poden deixar de ser mortals.

Les malalties poden ser d'origen exogen o endogen. Les d'origen exogen són degudes a l'excés o a la falta d'agents externs que provoquen canvis dels valors de les propietats biològiques dels individus sans: agents biològics (bacteris o paràsits, per exemple), agents químics (tòxics o nutrients), agents físics (radiacions o fred, per exemple), socials (traumatismes o estrès, per exemple). Les d'origen intern són degudes a les alteracions congènites i a les mutacions espontànies o induïdes.

La patologia humana és la ciència que estudia les malalties de l'ésser humà, tant des del punt de vista morfològic com del funcional. Aquesta disciplina, conjuntament amb la terapèutica, constitueix el nucli essencial de la medicina. La fisiopatologia humana és la branca que s'encarrega des l'estudi de les alteracions dels processos fisiològics, la bioquímica clínica estudia les alteracions

dels processos bioquímics, l'anatomia patològica estudia les alteracions morfològiques dels òrgans, dels teixits i de les cèl·lules. D'altra banda, l'etiologia s'encarrega de l'estudi de les causes de les malalties, i altres ciències, com la microbiologia clínica, l'al·lèrgologia o la toxicologia, es dediquen a l'estudi dels agents causals de certes malalties.

Una part dels coneixements de la patologia humana és útil per al diagnòstic *in vitro* de diverses malalties. Aquests coneixements són la base de les determinacions *in vitro*, que es fan al laboratori clínic. El conjunt d'aquests coneixements i dels coneixements necessaris per a la realització, control i interpretació de les determinacions *in vitro* constitueix la disciplina anomenada *ciències de laboratori clínic*.

El metge, en front d'un individu malalt intenta diagnosticar la malaltia que pateix amb l'afany de curar-la. En el procés diagnòstic, el metge s'interessa pels símptomes i pels signes del pacient; els símptomes, subjectius, els refereix el pacient, mentre que els signes, objectius, els percep el propi metge o una persona que col·labora amb ell. Hi ha signes simples que el metge pot percebre *in vivo* fàcilment durant la consulta, a vegades amb l'ajut d'instruments senzills. Altres signes no són fàcilment perceptibles i cal recórrer a l'ús d'instruments i procediments complexos que requereixen un coneixement especialitzat. Alguns d'aquests procediments complexos es realitzen *in vivo* –radiografies, ecografies, etc.– i altres es realitzen *in vitro* determinant els valors de propietats de materials derivats del cos humà; cadascuna de les determinacions realitzades *in vitro*, o un conjunt d'elles, es coneix com una *anàlisi clínica*.

Els signes obtinguts *in vitro* són valors de propietats biològiques, com el valor de la concentració de glucosa en el plasma sanguini, el grup sanguini dels eritròcits o la composició microbiana de l'orina, per exemple. Cal destacar que aquests signes poden servir, a més del diagnòstic, per a la prevenció, el pronòstic i el control del tractament de les malalties.

Els coneixements inclosos en les ciències de laboratori clínic es poden classificar en dos grans grups: coneixements analítics-metrològics i coneixements fisiopatològic-semiològics. Els primers permeten la realització i verificació de les determinacions *in vitro* de les propietats biològiques i els segons permeten la interpretació dels resultats.

Encara que la finalitat de la patologia humana és el coneixement de les malalties, una part dels seus continguts, especialment la fisiopatologia, són la base del vessant semiològic (interpretació de resultats) de les ciències de laboratori clínic. Per un altre costat, els coneixements necessaris per a l'execució de les determinacions *in vitro* de les propietats biològiques i del seu control de la qualitat, procedeixen fonamentalment de la química analítica, de les tècniques de diverses branques de la biologia i, cada dia més, de la metrologia.

Les determinacions *in vitro* pròpies de les ciències de laboratori clínic es fan a escala macroscòpica, microscòpica o molecular. Les determinacions *in vitro* a escala macroscòpica són poc freqüents (relacionades amb femta, semen,

càlculs urinaris); les determinacions *in vitro* a escala microscòpica solen ser citològiques, histològiques, microbiològiques i parasitològiques; i les determinacions *in vitro* a escala molecular, que són la majoria, estan relacionades amb els components moleculars dels sistemes biològics i dels processos bioquímics. Aquestes determinacions estan lligades a diverses disciplines bàsiques, íntimes aliades de la medicina: l'anatomia, la bioquímica, la microbiologia, la parasitologia, la histologia i la citologia. Així, lògicament, per necessitats mèdiques de millorar el procés diagnòstic apareixen, a mesura que es descobreixen les eines que permeten estudiar les diverses escales esmentades, noves disciplines que no són altra cosa que l'aplicació de les disciplines científiques bàsiques al procés diagnòstic: la bioquímica clínica, la immunologia clínica, la microbiologia clínica, etc. Però cal destacar una petita desviació d'aquest repartiment del treball lògic de les distintes disciplines: l'hematologia de laboratori clínic (o hematologia biològica o hematologia *in vitro*), que es divideix en cito-hematologia i hemostasiologia.

L'aplicació de la genètica a la patologia ha estat la més tardana. La genètica durant molt de temps ha actuat només a escala microscòpica com una subdisciplina de la citologia, la cito-genètica. La genètica fonamentalment dedicada a l'estudi microscòpic dels cromosomes en les malalties hereditàries, amb el desenvolupament de la tecnologia dels àcids nucleics per a l'estudi dels gens, passa de l'escala microscòpica a la molecular i origina la genètica molecular.

El coneixement de les malalties a escala molecular, revela que l'estudi *in vitro* de la composició química dels diversos sistemes biològics pot servir per diagnosticar, pronosticar o seguir l'evolució de certes malalties. Això és la bioquímica clínica. Aquesta especialitat estudia les alteracions dels processos bioquímics intracel·lulars i extracel·lulars; els sistemes extracel·lulars en què tradicionalment més s'estudien les alteracions bioquímiques són els diversos fluids biològics, especialment el plasma (encara que moltes vegades al laboratori clínic s'utilitzi sèrum). Dins dels estudis intracel·lulars, actualment els que tenen més dedicació són l'estudi de les seqüències de bases púriques i pirimídiques dels gens responsables de la síntesi de les proteïnes, l'absència o la presència de les quals origina diverses malalties. L'estudi de les seqüències de bases dels gens i dels mecanismes de regulació de la síntesi proteica amb finalitats diagnòstiques o preventives constitueix la genètica molecular clínica. Així, doncs, la genètica molecular és una branca de la genètica de gran importància en biologia humana, en general, i en ciències de laboratori clínic, en particular.

L'activitat pròpia de les ciències de laboratori clínic, es realitza principalment, tal com indica el seu nom, en un laboratori clínic. Si algú entra en un laboratori clínic en plena activitat veurà un conjunt de persones (habitualment amb bata blanca) que feinegen manipulant petits tubs d'assaig i altres recipients que contenen sang, plasma, sèrum, orina o un altre tipus de mostra clínica. En moltes ocasions les manipulacions dels recipients amb mostres clíniques consisteixen en posar-los i treure'ls d'uns instruments força voluminosos que anomenen



*analitzadors*. Aquests instruments, un temps després de prendre una petita, o petitíssima, mostra del contingut d'un dels recipients esmentats donen uns valors (resultats) corresponents a la mostra en qüestió i, per tant, del pacient de la que prové. Aquests valors es traslladaran a un informe de laboratori clínic que es lliurarà al metge que l'hagi sol·licitat. Naturalment, prèviament a tot això, uns pacients, seguint les instruccions del seu metge, s'han sotmès a un procés de presa de mostres. La imatge general d'un laboratori clínic, prescindint de l'aspecte de les mostres clíniques s'assembla la de qualsevol altre laboratori en què es facin anàlisis químic-biològiques.

Al laboratori clínic es fan anàlisis químic-biològiques –sobre tot anàlisis químiques, cito-hematològiques i microbiològiques– en mostres biològiques humanes (i animals en el cas dels laboratoris clínics veterinaris). Tots aquests tipus d'anàlisis poden considerar-se conjuntament com processos en què es determinen *in vitro* els valors de les propietats de mostres clíniques obtingudes *ex vivo*.

Hi ha països en què l'anatomia patològica està inclosa en les activitats del laboratori clínic. Per raons històriques, al nostre país això no és així. Encara que, des d'un punt de vista procedimental, la diferència essencial entre un laboratori clínic i un laboratori d'anatomia patològica és que en el darrer, a més a més de determinar *in vitro* els valors de propietats de mostres clíniques obtingudes *ex vivo*, també es fan determinacions *post mortem*, tant *in vitro* com *in situ*.

En qualsevol cas, podem afirmar que la missió principal del laboratori clínic és determinar *in vitro* propietats biològiques els valors de les quals són útils per ajudar al metge clínic en la prevenció, el diagnòstic, el pronòstic, el control del tractament i la millora en el coneixement de les malalties.

### 1.3 Mètode científic

Tant la ciència com la tecnologia tenen en comú el *mètode científic*. Les activitats que integren el mètode científic permeten obtenir coneixements que es consideren veritables, al menys, provisionalment. El mètode científic es pot definir com el conjunt d'activitats sistemàtiques i reproduïbles destinades a l'obtenció de coneixement contrastable i compatible amb el coneixement científic existent.

Les “veritats” científico-tecnològiques no són definitives, sinó que poden anar canviant a mesura que passa el temps i són substituïdes per altres “veritats” fruit de nous estudis i noves demostracions. Aquest procés s'anomena *falsació*, i un dels principis del mètode científic és la *falsabilitat* de les conclusions.

En tot procés intel·lectual, com és la creació de coneixement científic, per arribar a una conclusió és necessari disposar d'una informació adquirida prèviament, és a dir, d'uns dades inicials sobre l'assumpte de què es tracta. Una *dada* és allò que s'admet sense dubtar-ne i que serveix de punt de partida per a les interpretacions o les demostracions. Així, una dada és un antecedent necessari

per arribar al coneixement d'alguna cosa o per deduir les conseqüències d'un fet. El concepte de dada, al ser tan general, és molt fàcil d'exemplificar, així, són dades: un nombre (amb significat aritmètic o sense), una lletra, un acrònim, una paraula, un sintagma, una frase, un document textual, un document gràfic (tècnic o artístic), una gravació d'àudio, una gravació de vídeo, etc. Sempre que sigui possible, per facilitar el procés de creació de coneixement científic, aquesta informació (el conjunt de dades) es representa en un format adient perquè pugui ser tractada en un procés informàtic o en un sistema automàtic en general.

En el cas de les ciències de laboratori clínic, les dades són els valors de les propietats biològiques mesurades o identificades en les mostres clíniques i, també, les malalties que pateixen els pacients i les propietats demogràfiques d'aquests pacients.

A partir de les dades es construeixen *hipòtesis* (suposicions), la confirmació o rebuig de les quals conduirà a unes conclusions susceptibles de ser *falsades* posteriorment, com ja hem comentat abans.

Les activitats fonamentals que formen part del mètode científic pertanyen a dues grans famílies: les observacions i els experiments. Una *observació* és una percepció deliberada, i es considera el procediment empíric bàsic, com un mesurament o una identificació simples, mentre que un *experiment* consisteix en una alteració deliberada d'algunes propietats d'un objecte per esbrinar com aquesta alteració afecta les propietats d'altres objectes. Segons es basin en observacions o en experiments, els estudis realitzats quan s'aplica el mètode científic es divideixen en *estudis observacionals* i *estudis experimentals*. En la pràctica assistencial quotidiana del laboratori clínic, majoritàriament es fan estudis observacionals i només en alguns casos, com les anomenades *proves funcionals*, es fan estudis experimentals.

Els estudis observacionals poden ser longitudinals o transversals. Un *estudi longitudinal* consisteix en fer observacions en un individu o en un grup durant un temps i comparar-les entre sí, mentre que un *estudi transversal* consisteix en fer observacions en individus o en un grup i comparar-les amb les observacions fetes en un altre grup, prescindint del temps. En les ciències de laboratori clínic se'n fan dels dos tipus, com es pot veure en els exemples següents: estudi de la utilitat d'una propietat biològica en el control del tractament d'una malaltia (estudi longitudinal); estudi de la utilitat diagnòstica d'una propietat biològica (estudi transversal).

Aplicant el mètode científic s'obtenen conclusions gràcies a les inferències. La *inferència* és un mètode discursiu que permet obtenir una conclusió a partir d'unes premisses. Dins de les ciències de laboratori clínic, la conclusió principal que es pretén inferir a partir dels valors de les propietats biològiques humanes (les premisses) és informació per a la prevenció, diagnòstic, pronòstic, control del tractament i millor coneixement de les malalties (la conclusió).

Les inferències poden ser inductives o deductives. Una *inferència deductiva*, o simplement una *deducció*, és un raonament lògic que va de les generalitats a

les particularitats, mentre que una *inferència inductiva*, o simplement *inducció*, és un raonament lògic que va de les particularitats a les generalitats. Quan es raona inductivament s'arriba a una conclusió a partir d'observacions diverses, però aquesta conclusió podria ser veritable o falsa, per la qual cosa s'ha de sotmetre a un procés de verificació o de falsació a partir de noves observacions. En canvi, quan es raona deductivament no cal verificació ni falsació, degut a que en una inferència deductiva correcta des del punt de vista lògic, si les premisses són veritables la conclusió també ho és.

#### Exemples d'inferència deductiva:

1. Per a la propietat biològica humana PB, l'error de mesura relatiu màxim permès al laboratori clínic és  $x\%$  (a una concentració donada) i el sistema de mesura A genera un error de mesura relatiu inferior al màxim permès; així, doncs, el sistema de mesura A és apte pel seu ús al laboratori clínic.
2. Les mostres de plasma vermelles provenen de sang hemolitzada i una mostra de plasma és vermella; per tant, aquesta mostra de plasma prové de sang hemolitzada.
3. Els pacients anèmics tenen una concentració d'hemoglobina en la sang inferior al límit inferior de l'interval de referència biològic [magnitud biològica patognomònica] i aquesta pacient té una concentració d'hemoglobina en la sang inferior al límit inferior de l'interval de referència biològic; per tant, aquesta pacient està anèmica.

#### Exemples d'inferència inductiva:

1. Per a una propietat biològica humana, el 95 % dels pacients hospitalitzats que tenen valors dins de l'interval de referència biològic corresponent presenten un canvi entre els resultats de dos mesuraments consecutius inferior a un  $x\%$ , i el canvi del pacient XYZ és superior a  $x\%$ ; així, doncs, aquest canvi és medicament important.
2. El 95 % d'una mostra de persones presumptament sanes tenen una concentració de substància de "nosequantina" en el plasma inferior a  $x$  mmol/L; aquest pacient té una concentració de substància de "nosequantina" en el plasma superior a  $x$  mmol/L; per tant, el resultat d'aquest pacient probablement és "patològic".
3. Hi ha pacients en els quals la concentració catalítica de  $\gamma$ -glutamilttransferasa en el plasma augmenta quan tenen una neoplàsia hepàtica; aquest pacient té una concentració catalítica de  $\gamma$ -glutamilttransferasa en el plasma augmentada; així, doncs, aquest pacient potser tingui una neoplàsia hepàtica.
4. La concentració de troponina T en plasma augmenta sobtadament en la síndrome coronària aguda; un pacient ingressat d'urgència per dolor toràcic a qui se li troba una concentració de troponina T en plasma inferior al límit de detecció d'un mètode de mesura d'alta capacitat de detecció, és molt improbable que hagi patit un infart agut de miocardi.

## 1.4 Estadística

El mètode científic utilitza les ciències formals (matemàtiques i lògica) com eines bàsiques per aconseguir el rigor que li és propi. La lògica li permet fer els raonaments adients i les matemàtiques, fonamentalment l'estadística, li permet arribar a conclusions amb certa fiabilitat. En els propers paràgrafs revisarem

els conceptes generals d'estadística que podem trobar en qualsevol tractat d'aquesta disciplina.

L'estadística és la branca de les matemàtiques que facilita la presa, organització, recopilació, i presentació de les dades i, gràcies als estudis probabilístics, permet inferir conclusions i prendre decisions raonables.

L'estadística *descriptiva* s'ocupa de descriure poblacions o mostres poblacionals mitjançant paràmetres o estadístics de tendència central o de dispersió, principalment. Una *població* la podem definir com un conjunt constituït per tots els objectes a considerar, com ara el conjunt de les concentracions d'eritròcits en la sang de totes les dones postmenopàusiques censades al municipi de Barcelona, mentre que una mostra poblacional la podem definir com un subconjunt dels objectes d'una població, destinat a subministrar informació o ser la base d'una decisió sobre aquesta població, com ho és el conjunt de les concentracions d'eritròcits en la sang de 1 000 dones postmenopàusiques triades al atzar del cens del municipi de Barcelona. El nombre d'objectes que componen la mostra poblacional és inferior al de la població, però ha de tenir una grandària suficient perquè es puguin treure conclusions sobre la població corresponent.

En estadística, anomenem *paràmetre* a cadascuna de les magnituds utilitzades per descriure una població, com la mitjana aritmètica, una proporció o la desviació estàndard d'una població, i denominem *estadístic* (o *estimador*) a cadascuna de les magnituds utilitzades per descriure una mostra poblacional. Qualsevol estadístic pot adquirir diferents valors numèrics segons la mostra poblacional a partir de la qual s'obtingui, i cadascun d'aquests valors numèrics poden ser utilitzats com una aproximació (estimació) d'un paràmetre d'una població, com ara les esmentades mitjana aritmètica, proporció o desviació estàndard.

L'estadística *inferencial* es dedica a obtenir conclusions sobre poblacions a partir de les dades obtingudes de les seves mostres. Existeixen diferents maneres de fer inferències estadístiques, entre les quals destaquen les estimacions puntuals i les intervalars, i els contrastos d'hipòtesis. La diferència entre les dues estimacions és que les primeres generen dades aïllades i les segones generen intervals de valors entre els quals s'inclou, amb una probabilitat d'encert preestablerta, el valor del paràmetre en estudi.

Per al tractament estadístic dels valors de les propietats biològiques humanes ("les dades") és convenient que aquestes propietats es representin mitjançant variables. Una *variable* o, més rigorosament, una *variable matemàtica*, és un símbol que representa una propietat; així, doncs, el concepte matemàtic de variable és similar al concepte ontològic de propietat, que veurem en el proper capítol. Com és natural, cada valor possible de la propietat és un valor possible de la variable que representa. Les variables matemàtiques poden ser controlades i aleatòries. Una *variable controlada* pot tenir només els valors que se li permeti tenir (per això també es diu *variable dependent*), mentre que una *variable aleatòria* és una variable capaç d'adoptar qualsevol valor d'un conjunt donat de

valors (raó per la qual també es coneix com *variable independent*), a la qual hi ha associada una llei de probabilitat.

Les variables aleatòries poden ser contínues o discretes. Una *variable contínua* (o *concreta*) és una variable aleatòria que pot adoptar tots els valors compresos en un interval finit o infinit (prescindint de l'arrodoniment). En les ciències de laboratori clínic aquestes variables prenen qualsevol valor dins d'un interval finit de valors numèrics reals (els valors compatibles amb la vida). D'altra banda, una *variable discreta* (o *discontínua*) és una variable aleatòria que només pot adoptar valors aïllats; aquests valors són nombres naturals, valors numèrics ordinals o valors no numèrics, ordenables o no per la seva grandària, inclosos els nombres sense significat numèric o ordinal, les categories, els codis, etc.

Aplicant les idees exposades anteriorment sobre observacions i experiments, es pot afegir que un problema de relació entre dues o més variables aleatòries, siguin contínues o discretes, és un estudi observacional, i un estudi de relació entre una o més variables controlades (o variables dependents) i una o més variables aleatòries (o variables independents) és un estudi experimental.

## 1.5 Bibliografia

Bunge M. Filosofía para médicos. Barcelona: Gedisa; 2012.

Fuentes Arderiu X. Systematic terminology for specialities and disciplines related to clinical laboratory. Clin Chem Lab Med 2005;43:667–9.

Fuentes Arderiu X, Miró Balagué J. Naturalesa de les propietats biològiques examinades al laboratori clínic. *In vitro veritas* 2011;12:150-9. <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv135.pdf>> (Consultat 2018-01-16).

## 2 PROPIETATS BIOLÒGIQUES DELS PACIENTS

---

### 2.1 El concepte de propietat

El coneixement científic-tecnològic és la informació obtinguda mitjançant l'aplicació del mètode científic. Aquesta informació es pot desglossar en fragments individuals que tenen un significat propi; cadascun d'aquests fragments és una dada. Són dades els valors de les variables matemàtiques, incloent-hi les estadístiques, els signes i símptomes de la medicina i, en general, els valors de les propietats estudiades en les diverses disciplines de la ciència i la tecnologia. Al laboratori clínic diàriament es generen milers de milions de dades corresponents a propietats biològiques humanes.

Com ja hem dit, l'activitat fonamental que es realitza al laboratori clínic és la determinació *in vitro*, de propietats biològiques dels pacients, per la qual cosa el concepte de propietat és una peça clau de l'entramat conceptual de les ciències de laboratori clínic. El concepte científic (no jurídic) de propietat no és fàcil de definir. Per facilitar la comprensió d'aquest concepte és recomanable conèixer altres conceptes bàsics i els termes que els designen. Aquests conceptes pertanyen a dues àrees del coneixement fonamentals i transversals, aplicables a totes les branques de la ciència i la tecnologia: l'ontologia i la terminologia<sup>1</sup>.

En l'àmbit científic-tecnològic ens resulten habituals propietats molt diverses; així, gràcies a la metodologia científica més elemental coneixem les propietats organolèptiques (olor, sabor, color, etc.), en fisicoquímica hem estudiat les propietats col·ligatives (pressió de vapor, pressió osmòtica, punt de congelació, punt d'ebullició), en mineralogia sabem les propietats cristal·logràfiques, en ciències de la salut coneixem les propietats farmacològiques d'aquesta o aquella molècula, o sabem que la composició és una propietat química fonamental de qualsevol material, o coneixem les propietats que caracteritzen certes espècies bacterianes, entre altres.

En les ciències de laboratori clínic s'entén per propietat biològica humana qualsevol propietat d'un sistema biològic humà que es determina *in vitro*. De les diverses propietats biològiques humanes, unes són constants per a un individu concret (Exemple: el color dels ulls) o per a tots els membres d'un grup d'individus concret (Exemple: el nombre d'ulls) i d'altres són variables, ja sigui entre els membres d'un col·lectiu (Exemple: el color dels cabells) o dins de cada membre (Exemple: la massa corporal). Les principals propietats biològiques humanes que es determinen *in vitro* i tenen interès sanitari són les que consten als catàlegs de prestacions dels laboratoris clínics. Els conceptes i els termes dels quals parla aquest

---

<sup>1</sup> L'ontologia és la branca de la filosofia dedicada a l'estudi de l'existència en general i de les relacions entre els objectes existents. La terminologia és la ciència que estudia els termes i el seu ús.

capítol, per extensió, els podem aplicar als laboratoris dedicats l'estudi *in vitro* de propietats de sistemes biològics animals (no humans) d'interès veterinari.

## 2.2 Objectes

Un objecte és allò que es pot percebre o concebre. En altres paraules, un objecte és qualsevol cosa; de fet, als objectes en el llenguatge comú també els diem *cosa*, *entitat*, *ens*, *element* (no confondre amb *element químic*), etc. Els objectes poden ser reals, que a l'hora poden ser materials (*Exemple*: una mostra d'orina, una pipeta, un pacient) o immaterials (*Exemple*: l'electromagnetisme, un acord verbal) o imaginaris (*Exemple*: el déu Zeus, un analitzador perfecte). No obstant això, els objectes no es poden descriure de forma matemàtica conjuntista; d'ells només podem dir que tot objecte pertany a un conjunt no buit –encara que ell en sigui l'únic element– i que tot conjunt és un objecte. Òbviament, en les ciències de laboratori clínic els objectes imaginaris no tenen cap interès, per la qual cosa en aquest llibre en prescindirem.

Tant la definició d'*objecte* com el terme que el designa fan referència indistintament a objectes considerats genèricament i a les seves exemplificacions. Cadascuna d'aquestes exemplificacions és un *individu* (o *ítem*, com sol dir-se en estadística). Dit d'altra manera, un individu és un objecte singular. Els objectes poden classificar-se en classes jerarquitzades o no-jerarquitzades. Si les classes estan jerarquitzades, com més gran sigui el seu nivell jeràrquic, més objectes contindrà.

Dos objectes són equivalents (o similars) si pertanyen a la mateixa classe d'equivalència<sup>2</sup>; això vol dir que tenen certes propietats comunes, que en cap cas poden ser les seves coordenades espaciotemporals. Així, dues molècules de glucosa són dos objectes que pertanyen a la mateixa classe d'equivalència (l'espècie química glucosa) i, per tant, són equivalents entre sí. Però un conjunt de molècules de glucosa que formen un granulat blanc també és un objecte. Generalitzant aquest fet, si diversos objectes (com les espècies biològiques o químiques) tenen les mateixes propietats, excepte les seves coordenades espaciotemporals, es poden considerar equivalents i el seu conjunt és un altre objecte que conserva les propietats dels objectes que el formen.

En qualsevol cas es pot fer al·lusió a un objecte de forma concreta (*Exemple*: la pacient F.R.P., el goril·la Floquet de Neu, els tubs d'extracció de la marca Z del lot 12345) o no-concreta (*Exemple*: una pacient ambulatoria, un exemplar de l'espècie *Gorilla gorilla*, uns tubs d'extracció). Naturalment, les accions físiques només poden recaure sobre els objectes concrets.

---

<sup>2</sup> Una relació entre els objectes d'un conjunt que comparteixen certa propietat és una relació d'equivalència. Qualsevol relació d'equivalència definida en un conjunt permet dividir-lo en subconjunts disjunts, en què cadascun d'ells està format per tots els objectes relacionats entre ells i s'anomena *classe d'equivalència*.



Els objectes més estudiats per les ciències de laboratori clínic són els sistemes biològics humans i els seus components (anomenats *constituents* o *analits* per alguns autors), que també són objectes. Un sistema, sigui biològic o no, es defineix com un conjunt d'objectes relacionats recíprocament. Hem de destacar que tots els sistemes són objectes però no tots els objectes són sistemes, i també que tots els sistemes són conjunts, però no tots els conjunts són sistemes.

Naturalment, els sistemes biològics que tenen interès en les ciències del laboratori clínic són aquells [Taula 2.1] en què es produeixen canvis relacionats amb les malalties; d'aquests sistemes biològics els que més sovint s'estudien són els que aquí es descriuen.

Els components dels sistemes biològics dels quals s'ocupen les ciències de laboratori clínic són *entitats moleculars*, *entitats biològiques*, com ara cèl·lules, microorganismes i paràsits, i *processos* (fisiològics o patològics). Els sistemes són components d'altres sistemes superiors; ocasionalment és convenient destacar aquest fet i al sistema superior el denominem *supersistema*. L'únic sistema que no és un component d'un supersistema és l'Univers.

Els components poden dividir-se en homogenis i heterogenis. Un component homogeni és un conjunt d'objectes individuals de la mateixa classe d'equivalència (Exemple: glucosa), mentre que un component heterogeni és un conjunt d'objectes individuals pertanyents a diverses classes d'equivalència (Exemple: bacteris).

Les entitats moleculars d'interès en les ciències de laboratori clínic són àtoms (amb algun grau d'oxidació), molècules, fragments de polímers, ions o radicals. L'estructura química i la massa molar d'aquestes entitats moleculars de vegades es coneix perfectament (Exemple: glucosa, colesterol, tiroxina), però en altres ocasions no, degut principalment a les isoformes (Exemple: prolactina, antigen carcinoembriogènic, anticòs contra el virus de l'hepatitis C). Les entitats moleculars d'interès es poden reduir a dos grups: components endògens i components exògens (també anomenats *xenobiòtics*), entre els quals s'inclouen els fàrmacs.

Quant a les entitats biològiques que podem trobar en els sistemes biològics estudiats al laboratori clínic, les més importants són les entitats cel·lulars de la sang, els bacteris, els fongs, els virus i els paràsits.

Dins dels sistemes biològics es produeixen processos fisiològics i fisiopatològics. Aquests processos també es consideren com components d'aquests sistemes biològics. Entre els processos biològics amb més interès per a les ciències de laboratori clínic destacarem els relacionats amb la coagulació sanguínia, les excrecions urinàries i les secrecions endocrines.

**Taula 2.1 Sistemes biològics freqüentment estudiats en el laboratori clínic i símbols recomanats, si se n'han descrit, per a les llengües romàniques**

<b>Sistema</b>	<b>Símbol</b>
Àcid desoxiribonucleic	DNA
Àcid ribonucleic	RNA
Bilis	
Càlcul urinari	CUr
Catèter	
Cèl·lules	ClS
Cèl·lules de les vellositats coriòniques	CVC
Contingut duodenal	CDu
Contingut gàstric	CGa
Eritròcits	Ers
Escata	
Espermatozoides	Spz
Esput	Spu
Estómac	Gst
Exsudat conjuntival	
Exsudat cutani	
Exsudat d'abscess	
Exsudat de cremada	
Exsudat de ferida	
Exsudat de fístula	
Exsudat d'úlcer	
Exsudat endocervical	
Exsudat faringoamigdal	
Exsudat gingival	
Exsudat nasal	
Exsudat òtic	EOt

<b>Sistema</b>	<b>Símbol</b>
Exsudat rectal	
Exsudat umbilical	
Exsudat uretral	EUr
Exsudat uterí	
Exsudat vaginal	
Femta	Fae
Fetge, hepatòcits	Hep
Filtrat glomerular	FGI
Gangli	Gan
Glàndules suprarenals	Adr
Glomèruls	Glo
Hemoglobina	Hb
Hipòfisi	Hph
Intestí	Int
Leucòcits	Lks
Limfòcits	Lfs
Líquid amniòtic	LAm
Líquid ascític	LAs
Líquid cefaloraquidi	LCR
Líquid de diàlisi	
Líquid de nutrició parenteral	
Líquid pericàrdic	LPe
Líquid peritoneal	LPt
Líquid pleural	LPI
Líquid quístic	
Líquid sinovial	LSi

Sistema	Símbol
Loqui	
Material bronquial	
Material corneal	
Material de drenatge	
Material d'hematoma	
Material nasofaringi	
Material ossi	
Material placentari	
Material traqueal	
Meconi	Mec
Medul·la òssia	MOs
Melsa	Spl
Moc cervical	
Múscul (esquelètic)	Mus
Monòcits	Mcs
Orina	Uri
Ovaris	Ova
Pacient	Pac
Pàncrees	Pan
Paratiroide	Pth

Sistema	Símbol
Pèl	Pil
Pell	Cut
Plaquetes	Pqs
Plasma sanguini	Pla
Plasma seminal	PSe
Proteïna	Prt
Pròtesi	
Ronyó	Ren
Saliva	Slv
Sang	San
Sang de cordó umbilical	
Secreció lacrimal	SLa
Secreció vaginal	SVa
Semen	Sem
Sèrum	Srm
Suor	Sud
Teixit	
Testicles	Tes
Tiroides	Thy
Ungla	

En certes ocasions és convenient afegir al nom o al símbol del sistema una especificació (que de vegades és un super-sistema) entre parèntesi, però sense deixar espai, descrita en forma textual o simbòlica:

Catèter(central; connexió)
DNA(Lcs)
Exsudat d'abscess(mà dreta)
Exsudat d'úlcer(a)genital)
LCR(drenatge ventricular)

Cls(MOs)
Material bronquial(aspiració)
Material bronquial(rentat bronco-alveolar)
Pròtesi(vàlvula cardíaca)
Teixit(fetge; biòpsia)

Uri(punció vesical)
---------------------

Uri(sondatge permanent)
-------------------------

Uri(urèter; cateterisme)
--------------------------

Altres símbols que es poden utilitzar en la descripció d'una propietat biològica humana són: arterial = a; per via oral = p.o.; capil·lar = c; subcutani = s.c.; intramuscular = i.m.; intravenós(a) = i.v.

### 2.3 Propietats

Tots els objectes tenen propietats; algunes d'elles són constants, mentre que altres varien amb el temps. Malgrat això, el concepte *propietat* no acostuma a definir-se en els contextos en què apareix, això és, acostuma a aparèixer com un concepte primitiu<sup>3</sup>. Això no obstant, des d'un punt de vista ontològic, podem definir una propietat com allò que quan és posseït per un objecte contribueix a que l'objecte sigui com és (*Exemple*: color vermell, massa d'1 kg). En altres textos a les propietats se les denomina *atributs* o *característiques*. La norma ISO 3534-1 reserva el concepte (i el terme) *característiques* per a les propietats que permeten identificar o diferenciar els objectes d'una població particular.

El concepte de propietat no fa referència a cap objecte concret; la propietat és abstracta. Heus aquí alguns exemples de propietat:

- tenir color groc
- ser del sexe femení
- tenir grup sanguini AB
- tenir una concentració de substància de colesterol a la sang de 5,2 mmol/L
- tenir una fracció de volum d'eritròcits en la sang de 0,48

Com hem vist en els exemples anteriors, les propietats poden fer referència a aspectes no quantificables (qualitats, categories) o a aspectes quantificables (quanties, quantitats), i com senyala la seva definició ontològica, una propietat pot ser posseïda per un objecte:

- un líquid cefaloraquidi de color groguenc
- una pacient de sexe femení
- uns eritròcits del grup sanguini AB
- un plasma amb una concentració de substància de colesterol de 5,2 mmol/L
- una sang amb una fracció de volum d'eritròcits de 0,48

El concepte (i el terme) de propietat fa al·lusió indistinta a conceptes molt relacionats però que tenen diversos graus d'ambigüitat respecte a l'objecte posseïdor de la propietat en qüestió. Així, de qualsevol dels conceptes següents es pot dir que és una propietat:

- *concentració de substància*

<sup>3</sup> Un concepte primitiu és un concepte no definit en un context donat.

- *concentració de substància de colesterol*
- *concentració de substància de colesterol en el plasma*
- *concentració de substància de colesterol en el plasma del pacient AC, el dia D, a l'hora H.*

Per reduir aquesta ambigüitat sembla raonable acompanyar el terme *propietat* amb un adjectiu que indiqui el grau de concreció respecte a l'objecte posseïdor de la propietat. D'acord amb aquesta idea, a més del concepte de propietat, es poden utilitzar els termes (i conceptes) següents:

1. *Propietat genèrica*, quan no es fa referència a cap sistema ni a cap component (Exemple: concentració de substància).
2. *Propietat subgenèrica*, quan no es fa referència a cap sistema, però sí a un component d'algun sistema (Exemple: concentració de substància de colesterol).
3. *Propietat específica*, quan es fa referència a un sistema, o a un sistema i algun o alguns dels seus components (Exemple: concentració de substància de colesterol en el plasma).
4. *Propietat individual*, quan es fa referència a un sistema particular, o a un sistema particular i algun o alguns dels seus components, definit en el temps i en l'espai (Exemple: concentració de substància de colesterol en el plasma del pacient ABC, el dia D, a l'hora H).

Algunes de les propietats genèriques<sup>4</sup> amb més interès al laboratori clínic les podem veure a la Taula 2.2.

Les propietats biològiques humanes que consten als catàlegs de prestacions dels laboratoris clínics són propietats específiques, mentre que les propietats biològiques que realment es determinen en la pràctica quotidiana són les propietats individuals.

Per fer operacions matemàtiques o lògiques, les propietats es representen mitjançant símbols anomenats *variables matemàtiques*, de les quals ja hem tractat al final del Capítol 1.

**Taula 2.2 Propietats genèriques d'ús freqüent al laboratori clínic amb els símbols (IUPAC-ISO), abreviatures (IUPAC-IFCC) i unitats corresponents**

Propietat genèrica	Símbol	Abreviatura	Unitat
Activitat catalítica	$z_E$	act.cat.	kat
Activitat catalítica arbitrària	—	act.cat.arb.	—
Activitat catalítica entítica	$z_E/N$	act.cat.entítica	kat

<sup>4</sup> En termes matemàtics conjuntistes, el concepte de propietat genèrica es pot definir com una "relació binària heterogènia", ja que relaciona dos conjunts diferents: el de les propietats individuals corresponents a una propietat específica i el conjunt dels seus possibles valors (espai mostral).

Propietat genèrica	Símbol	Abreviatura	Unitat
Cabal d'activitat catalítica	$z_E$	cabal cat.	kat/s, kat/d, kat/h
Cabal de massa	$m/t, q_m$	cabal massa	kg/s, kg/d, kg/h
Cabal de nombre (d'entitats)	$q_N$	cabal nom	1/s
Cabal de substància	$n/t, q_n$	cabal subst.	mol/s, mol/d, mol/h
Cabal de volum	$V/t$	cabal vol.	L/s, L/d
Concentració arbitrària	—	c.arb.	—
Concentració catalítica	$b$	c.cat.	kat/L
Concentració de massa	$r$	c.massa	kg/L
Concentració de nombre	$C$	c.nom.	1/L
Concentració de substància	$c$	c.subst.	mol/L
Concentració de substància arbitrària	—	c.subst.arb.	arb.u./L, int.u./L
Concentració de substància relativa	$D_{c,B}$	c.subst.rel.	1
Contingut arbitrari	—	cont.arb.	—
Contingut catalític	$z/m$	cont.cat.	kat/kg
Contingut de nombre	$N/m$	cont.nom.	1/kg
Contingut de substància	$n/m$	cont.subst.	mol/kg
Contingut de substància arbitrària	—	cont.subst.arb.	arb.u./kg, int.u./kg
Forma (o morfologia)	—	—	—
Fracció arbitrària	—	fr.arb.	—
Fracció catalítica	$z_{f,i}$	fr.cat.	1
Fracció de massa	$w$	fr.massa	1
Fracció de nombre	$d$	fr.núm.	1
Fracció de substància	$x$	fr.subst.	1
Fracció de volum	$f$	fr.vol.	1
Identitat	—	—	—
Longitud	$l$	long.	m

Propietat genèrica	Símbol	Abreviatura	Unitat
Massa	$m$	—	kg
Massa entítica	$m/N$	—	kg
Massa volúmica relativa	$d$	massa volúmica rel.	1
Nombre	$N$	nom.	1
Nombre entític	$N/N$	nom.entític	1
Nombre entític arbitrari	—	nom.entític arb.	—
Olor	—	—	—
Osmolalitat	$b$	—	mol/kg
pH	pH	pH	1
Propietat arbitrària	—	prop.arb.	—
Quantitat de substància	$n$	subst.	mol
Quantitat de substància entítica	$n/N$	subst.entítica	mol
Raó de massa	$w$	raó massa	1
Raó de nombre	$d$	raó nom.	1
Raó de substància	$r$	raó subst..	1
Susceptibilitat	—	suscept.	—
Taxonalitat	—	tàxon.	—
Temps	$t$	—	s, d
Temps relatiu	$t_r$	temps rel.	1
Tensió (de gas)	$p$	tensió	Pa
Variació de seqüència	—	var.seq.	—
Volum	$V$	vol.	L
Volum entític	$V/N$	vol.entític	L

### 2.3.1 Valors de les propietats

Cada propietat genèrica (Exemple: color, massa) que afecta a un objecte in-concret (abstracte) la podem associar a qualsevol valor d'un conjunt de valors possibles (Exemple: color → groc, vermell, etc.; massa → 1 kg, 5 kg, etc.). Un valor d'una propietat el podem considerar, en coherència amb el VIM (CEI, 2012), com

l'expressió d'una propietat<sup>5</sup>, i pot fer referència a aspectes relacionats amb la quantitat, amb l'ordre de quantia, la identitat o alguna altra qualitat.

Com hem vist anteriorment, segons el grau d'ambigüitat amb el qual es faci referència a un objecte, les propietats es poden dividir en genèriques, subgenèriques, específiques o individuals. Les que pertanyen a les tres primeres són conceptes abstractes, de forma que no se'ls pot assignar empíricament un valor, només es pot fer teòricament. Mentre que a les de la quarta categoria, sí que se'ls pot assignar empíricament un valor.

El valor d'una propietat individual permet comparar-la amb una altra propietat individual de la mateixa naturalesa, sempre que els dos valors siguin traçables a una mateixa referència. Cada propietat individual tindrà un d'aquests valors, permanentment si es tracta d'una propietat constant (Exemple: color dels ulls del pacient XYZ), o transitòriament si es tracta d'una propietat variable (Exemple: concentració catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma del pacient XYZ).

Generalitzant la definició del VIM, un *valor veritable* és un valor d'una propietat individual compatible amb la definició d'aquesta propietat. Les propietats individuals tenen valors veritables, malgrat que, degut a limitacions tecnològiques, la majoria de vegades només es pot conèixer un interval de valors que el conté amb una probabilitat preestablerta, com veurem al tractar de la incertesa de mesura. Un cas particular el constitueixen les propietats individuals que fan referència al nombre d'entitats; algunes d'aquestes propietats individuals tenen un valor veritable únic i cognoscible empíricament.

Quan d'una propietat individual no se'n pot conèixer cap *valor veritable*, com succeeix en molts casos en les ciències de laboratori clínic, per suplir-lo es recorre al concepte *valor convencional*, el qual, tornant a generalitzar la definició donada pel VIM, és un valor assignat a una propietat individual, per a un propòsit particular, mitjançant un acord (Exemple: valor convencional d'un material de referència de concentració de massa de proteïna de 40,00 g/L). Un valor convencional acostuma a ser un dels possibles valors veritables d'una magnitud individual, degudament arrodonit, o la mitjana (o la mediana) d'un conjunt de valors.

### 2.3.2 Tipus de valors de les propietats

Com hem vist en l'apartat anterior, un valor és l'expressió d'una propietat. Cada propietat individual té un valor material, no abstracte. En canvi, les propietats específiques, per la seva naturalesa, no tenen valors. Això no obstant, a cada propietat específica li correspon potencialment un conjunt de valors, que són els valors possibles de les propietats individuals corresponents.

---

<sup>5</sup> Però també es pot definir des d'un punt de vista matemàtic conjuntista com un objecte d'un conjunt imatge (o condomini) que correspon a un o més objectes del conjunt origen (o domini) quan s'aplica entre ambdós una correspondència matemàtica. En les ciències de laboratori clínic aquestes correspondències matemàtiques són les propietats dels sistemes biològics humans (o animals, en veterinària).



Els valors es poden dividir en *numèrics*, *ordinals*, *nominals* i, eventualment, *qualitatius*. Els *valors numèrics* fan referència a aspectes quantitatius i es poden dividir en *valors racionals*, *valors intervalars*, *valors absoluts* i *valors fraccionaris*.

Els *valors racionals*, contenen nombres racionals multiplicats per una unitat de mesura [Apartat 2.4]; en aquest tipus de valors, als augments o a les disminucions de les propietats individuals que tenen valors racionals els pertoquen els mateixos quocients que existeixen entre els nombres racionals corresponents, i el 0 indica l'absència de la propietat de què es tracti, però la unitat de mesura és arbitrària. A aquest tipus de valors els podem aplicar, sense restriccions, els tractaments estadístics propis de les variables contínues. En les ciències de laboratori clínic, les principals propietats genèriques amb què estan relacionades aquest tipus de valors són: concentració de massa, concentració de substància, concentració catalítica i concentració de nombre.

Els *valors intervalars*, també contenen nombres racionals, o els seus logaritmes, multiplicats per una unitat de mesura; però, a diferència del valors racionals, les distàncies (interval) entre els valors es fixen mitjançant la unitat de mesura, que és arbitrària, com també ho és el 0. Amb aquests valors podem calcular mitjanes i desviacions estàndard, però no coeficients de variació. Les propietats genèriques relacionades amb aquest tipus de valors tenen poca aplicació en les ciències de laboratori clínic; en són exemples la temperatura Celsius, el pH i l'“excés de base”.

Els *valors absoluts* estan compostos de nombres naturals amb significació pròpia (cada nombre indica el nombre d'objectes considerats, inclòs el 0 que indica absència). En els valors absoluts la unitat de mesura, “1”, no és arbitrària, sinó que correspon a “un objecte”. Aquests tipus de valors no permeten transformacions, però sí operacions aritmètiques. Malgrat que els nombres naturals corresponguin a variables discretes, a aquest tipus de valors els podem aplicar els tractaments estadístics propis de les variables contínues, sense que els estadístics descriptius siguin, necessàriament, nombres naturals. Al laboratori clínic l'única propietat genèrica relacionada amb aquest tipus de valors és el *nombre d'entitats* i els seus derivats.

Els *valors fraccionaris* consten de nombres racionals corresponents a *fraccions pròpies*, que tenen el numerador inferior o igual al denominador, per la qual cosa estan limitats per 0 i 1. Això no obstant, en moltes ocasions l'interval es transforma en (0; 100) quan es multipliquen els valors per 100 (*percentatge* o *tant per cent*) i s'afegeix el símbol %, que significa “multiplicat per 0,01”. Al laboratori clínic les principals propietats relacionades amb aquest tipus de valors són: fracció de nombre, fracció de volum, fracció de massa i fracció de substància; però també podem destacar les propietats semiològiques de les propietats biològiques dels pacients (com la sensibilitat i l'especificitat diagnòstiques).

Els *valors ordinals* usats al laboratori clínic fan referència a aspectes ordinals, és a dir, aspectes relacionats amb la quantia, però de forma comparada (“aquest és més gran que aquell”). Són nombres ordinals, paraules, o altres

símbols, tots els quals denoten ordre de quantia. Els valors d'aquest tipus són successions monòtones creixents o decreixents i estan relacionats amb propietats definides arbitràriament: concentració arbitrària, contingut arbitrari, etc. Els valors ordinals poden pertànyer a escales binàries, amb només dos valors possibles (Exemple: {0; 1}, {negatiu; positiu}), o polinàries (o  $n$ -àries), amb més de dos valors possibles (Exemple: {0; 1; 2; 3}). Hem de fer notar que la presència o absència d'un component correspon a un valor ordinal pertanyent a una escala binària, i no és un valor nominal.

Els *valors nominals* fan referència principalment a aspectes relacionats amb la identitat i poden ser noms sense valor numèric, paraules, o altres símbols, sense denotar ni ordre ni quantia. En ciències de laboratori clínic, les principals propietats genèriques amb què estan relacionats els valors nominals són la variació de seqüència, la forma (o morfologia), el color i la taxonalitat, que pot tenir diversos valors alhora. Aquí insistirem en què la presència o absència d'un component correspon a un valor ordinal, i no a un valor nominal.

Tot i això, per a la majoria de laboratoris es poden afegir valors d'un altre tipus, els *valors qualitius*. Aquest tipus de valors resulta de considerar conjuntament els valors nominals i els valors ordinals que fan referència a l'absència o presència d'un component d'un sistema. A la Taula 2.3 s'exposen els diversos tipus de valors i les particularitats matemàtiques i estadístiques que els afecten.

**Taula 2.3 Tipus de valors i peculiaritats matemàtiques i estadístiques destacables**

<b>Tipus de valor</b>	<b>Operacions matemàtiques i transformacions permeses</b>	<b>Estimacions estadístiques permeses</b>
Valors nominals	Comptatge. Cap transformació permesa.	Moda, índex de dispersió, proves estadístiques de proporcions.
Valors ordinals	Comptatge. Transformacions monòtones, creixents o decreixents.	Ídem anterior més fractils, correlació ordinal, proves estadístiques de proporcions.
Valors intervalars	Suma, resta i multiplicació. Transformació $y = a + bx$ .	Ídem anterior més mitjana, variància, amplitud, interval interquartílic, proves estadístiques paramètriques i no paramètriques.
Valors logarítmico-intervalars	Transformació $\log y = a + b \log x$ .	Ídem anterior.
Valors racionals	Suma, resta, multiplicació i divisió. Transformació $y = bx$ .	Ídem anterior més mitjana geomètrica.

Tipus de valor	Operacions matemàtiques i transformacions permeses	Estimacions estadístiques permeses
Valors absoluts	Suma, resta, multiplicació i divisió. Cap transformació permesa.	Ídem anterior.
Valors fraccionals	Suma, resta, multiplicació i divisió. Cap transformació permesa.	Proves estadístiques de proporcions.

### 2.3.3 Classificació de les propietats

Les propietats poden fer referència a valors nominals, valors ordinals o valors numèrics. Les primeres s'anomenen *propietats nominals* i les segones i terceres *magnituds*. Les diverses classificacions de les propietats tractades en aquest apartat són subdivisions del concepte de propietat proposades anteriorment: *propietat genèrica*, *propietat subgenèrica*, *propietat específica* i *propietat individual*. Una propietat individual, quan la volem determinar, l'anomenem *determinand*.

Ni el concepte de propietat ni el concepte de magnitud els hem de confondre amb el concepte de paràmetre, que es pot definir com una constant que caracteritza un sistema (Exemple: el pendent d'una recta, la mitjana d'una distribució de Laplace-Gauss).

#### 2.3.3.1 Propietats nominals

Les propietats nominals (o propietats categòriques) amb més interès per a les ciències de laboratori clínic, solen estar relacionades amb la microbiologia, la parasitologia, la cito-hematologia o la genètica molecular clíniques. En altres textos a les propietats nominals se les anomena *atributs*, *característiques*, *trets*, *qualitats* o *categories*, entre altres denominacions. No obstant això, i amb independència de la seva denominació, la principal propietat nominal de qualsevol objecte, ja sigui un sistema o un component, potser sigui la seva identitat<sup>6</sup>. La identitat d'un objecte és allò que es vol saber d'ell quan es pregunta qui o què és. La identitat d'un objecte material es pot definir com el conjunt de propietats que permeten identificar-lo o diferenciar-lo d'altres objectes materials.

En funció del seu grau d'abstracció es poden aplicar els termes *propietat nominal genèrica*, *propietat nominal subgenèrica*, *propietat nominal específica* i *propietat nominal individual*.

<sup>6</sup> La identitat, propietat fonamental de qualsevol objecte, no s'ha de confondre amb el concepte matemàtic del mateix nom o relació d'identitat. Sobre tot perquè no existeixen dos objectes materials idèntics: perquè l'objecte A sigui idèntic a l'objecte B ( $A = B$ ), els dos objectes haurien de tenir totes les seves propietats iguals, però això és impossible, al menys per a unes de les seves propietats: les seves coordenades espaciotemporals.

A més de les propietats nominals habituals (color, forma, etc.), en destaquen dues per la seva singularitat, la *variació de seqüència* i la *taxonalitat*. La primera té una aplicació restringida al camp de la genètica molecular, relacionada amb l'estudi de les mutacions, i la segona és important ja que es tracta d'una propietat relacionada amb la composició –habitualment parcial– d'un component o d'un sistema.

Tots els objectes materials tenen una identitat, però no tots els objectes materials es poden identificar fàcilment al nivell màxim de concreció. Així, no es pot esbrinar fàcilment la identitat d'un protó particular d'un àtom d'heli particular, ni d'un *Escherichia coli* particular, ni d'una molècula particular, per exemple. Cal destacar que un objecte material pot estar identificat (un cultiu bacterià pot estar identificat per un codi, per exemple), però pot ser que no es conegui la seva identitat química o biològica. La identitat és una propietat nominal similar a altres propietats nominals, com ara la nacionalitat, l'ètnia, la confessió religiosa o el sexe.

Per facilitar el seu estudi, alguns sistemes i alguns components es classifiquen, en base a consideracions científiques, en classes jerarquitza- des. El cas més conegut d'aquest tipus de classificació és la dels éssers vius, iniciada el segle XVIII per Carl von Linné. En aquesta classificació, cada classe jerarquitza- da està definida per un conjunt de propietats que tenen en comú els éssers vius que hi pertanyen. Aquestes classes, anomenades *categories taxonòmiques*, són conjunts estructurats en una jerarquia inclusiva, en què un conjunt inclou a un altre més petit al mateix temps que ell està inclòs en un de més gran. Cada- cuna de les categories taxonòmiques està constituïda per una o més classes d'equivalència anomenades *tàxons* [Taula 2.4]. Les classes d'equivalència d'una mateixa categoria taxonòmica no estan jerarquitza- des entre elles. En les ciències de laboratori clínic les categories taxonòmiques a les quals més s'al·ludeix són *gènere* i *espècie*.

**Taula 2.4 Exemples de classificacions dels éssers humans o dels “bacils de Koch”**

Regne: <i>Animalia</i> // <i>Eubacteri</i>
Fílum: <i>Chordata</i> // <i>Actinobacteri</i>
Classe: <i>Mammalia</i> // <i>Actinobacteri</i> ; subclasse: <i>Actinobacteridae</i>
Ordre: <i>Primates</i> // <i>Actinomycineae</i> ; subordre: <i>Corynebacterineae</i>
Família: <i>Hominidae</i> // <i>Mycobactericeae</i>
Gènere: <i>Homo</i> // <i>Mycobacterium</i>
Espècie: <i>Homo sapiens</i> o <i>H. sapiens</i> // <i>Mycobacterium tuberculosis</i> o <i>M. tuberculosis</i>

Un component heterogeni d'un sistema biològic (com *bacteris* o *fongs* es pot associar a una o diverses categories taxonòmiques i tenir adjudicats, per tant, un o més tàxons. Així, per exemple, el cultiu d'una orina es pot associar al tàxon *Candida albicans*, mentre que el cultiu d'una altra orina es pot associar als tàxons *Escherichia coli* i *Proteus vulgaris*.

La taxonomia és la branca de la ciència que es dedica a l'estudi de la classificació. Habitualment el terme *taxonomia* s'utilitza per a designar l'estudi de la classificació relacionada amb els éssers vius (*taxonomia biològica*), encara que per extensió es pot aplicar a tot tipus de components dels sistemes biològics; així, la taxonomia es pot aplicar a la química, ampliant el concepte *tàxon* als noms vulgars o sistemàtics recomanats per la IUPAC de les entitats moleculars que integren una mescla (Exemple: un càlcul urinari, un grup farmacològic, etc.). El concepte *tàxon* correspon a una unitat taxonòmica (o classificatòria) i és, per tant, un objecte físic i no a una propietat genèrica. Per això, és preferible usar el neologisme *taxonalitat*, establert per analogia amb el parell de termes *nació* – *nacionalitat*, per fer referència a la propietat genèrica en qüestió.

La taxonalitat, que és un cas particular de la identitat, es pot definir com una propietat nominal genèrica que indica el tàxon o els tàxons als quals pertanyen els individus que formen part d'un component d'un sistema. Els tàxons són els diversos valors que es poden associar a la taxonalitat<sup>7</sup>.

La taxonalitat indica la composició principal o majoritària concretada al nivell que convingui: si es tracta d'éssers vius, habitualment gènere o espècie, si es tracta d'espècies moleculars, habitualment el nom vulgar recomanat.

En l'àmbit de les ciències de la salut humana, sempre que es fa referència a un pacient, és obvi que la seva taxonalitat és *Homo sapiens sapiens*, per la qual cosa no és necessari dir-ho. Si el laboratori clínic fos veterinari, de cada "pacient", a més d'identificar-lo, s'hauria d'especificar la seva taxonalitat.

### 2.3.3.2 Magnituds

El concepte de magnitud és un cas particular (subordinat) del concepte de propietat. La definició de magnitud que dona el VIM és "propietat d'un fenomen, cos o substància, que es pot expressar quantitativament mitjançant un nombre i una referència". Aquesta definició té la mateixa ambigüïtat que té la definició de propietat. Per tant, per evitar aquesta ambigüïtat, el concepte magnitud el podem dividir de la mateixa manera que ho hem fet amb el concepte de propietat: *magnitud genèrica*, *magnitud subgenèrica*, *magnitud específica* i *magnitud individual*.

---

<sup>7</sup> Des del punt de vista matemàtic conjuntista, la taxonalitat és una correspondència matemàtica no unívoca per la qual a qualsevol objecte del domini li corresponen un o més objectes (els tàxons en aquest cas). Aquest aclariment posa de manifest que un tàxon, a més de ser una classe d'equivalència, també és un valor d'una propietat nominal.

El terme *magnitud* (sense adjectiu) és el que usen l'ISO i la IUPAC per tal de referir-se a conceptes com temperatura, massa, longitud o concentració de substància, aquí denominats *magnituds genèriques*. Encara que, per una altra banda, les magnituds es poden desglossar en magnituds escalars (que són aquelles a les quals es fa referència habitualment amb el terme *magnitud* (sense adjectiu), expressades per un nombre i una referència, i les magnituds ordinals, definides per un procediment de mesura [com veurem en el pròxim apartat]. Quan una magnitud individual, ja sigui escalar o ordinal, la volem mesurar l'anomenem *mesurand*.

Les magnituds genèriques que donen lloc a les magnituds individuals, els valors de les quals varien segons la grandària del sistema, les anomenem *magnituds extensives* (Exemple: massa, volum); en cas contrari les anomenem *magnituds intensives* (Exemple: temperatura, concentració de massa); i aquestes últimes, alhora, les dividim en *magnituds composicionals* en què el numerador fa referència a un component i el denominador al sistema o un conjunt de components (Exemple: concentració de substància, fracció de nombre), i *magnituds materials*, en què el numerador i el denominador fan referència al mateix sistema o al mateix component (Exemple: massa molar, constant d'Avogadro).

Tal com hem dit en el cas de les propietats, usarem el terme *magnitud biològica* per referir-nos a qualsevol magnitud d'un sistema biològic humà que es determini *in vitro*.

#### 2.3.3.2.1 Magnituds ordinals

Segons el VIM, una magnitud ordinal és una “magnitud definida mitjançant un procediment de mesura adoptat per convenció, la qual pot classificar-se amb altres magnituds de la mateixa naturalesa per ordre creixent o decreixent de quantia però per a la qual no es pot establir cap relació algebraica entre aquestes magnituds”. Es tracta de magnituds en les quals l'expressió del seu valor es realitza mitjançant nombres ordinals, paraules, o símbols, de forma monòtona creixent o decreixent, sense tenir en compte el valor veritable de la magnitud escalar corresponent. Aquestes magnituds no tenen dimensions ni unitats de mesura pertanyents a cap sistema d'unitats. [En altres textos a les magnituds ordinals se les anomena *propietats semiquantitatives*, *propietats ordinals*, *atributs ordinals*, *característiques ordinals* i *qualitats ordinals*, entre altres denominacions.]

Naturalment, els valors relacionats amb les magnituds ordinals són valors ordinals. Aquests valors poden pertànyer a escales binàries i polinàries (o *n-àries*), amb la qual cosa les magnituds ordinals les podem dividir en *magnituds ordinals binàries* i *magnituds ordinals polinàries* (o *n-àries*). Aquí també destacarem que les magnituds ordinals binàries poden indicar l'expressió ordenada més simple de quantia (absència o presència d'un component):  $\{0; 1\} = \{\text{absent}; \text{present}\} = \{< x \cdot \text{unitat de mesura}; \geq x \cdot \text{unitat de mesura}\}$ . Les escales ordinals

polinàries s'utilitzen per a la resta de les “semiquantificacions”, fent les transformacions necessàries.

Exemple:

$$(\leq c_1) \rightarrow 0, (> c_1; c_2) \rightarrow 1; (> c_2; c_3) \rightarrow 2, (> c_3) \rightarrow 3,$$

poden originar

$$\{0; 1; 2; 3\} = \{\text{absent, poc, moderat, molt}\} = \{\approx 0 \text{ mg/L; } \approx 0,3 \text{ mg/L; } \approx 1 \text{ g/L; } \approx 10 \text{ g/L}\}$$

Les magnituds ordinals binàries que acabem d'esmentar solen fer referència a la presència o absència d'un component químic o biològic donat, per la qual cosa sovint es confonen amb propietats nominals. Per aquesta raó, és freqüent que les propietats nominals i les magnituds ordinals binàries es considerin conjuntament i es denominin *propietats qualitatives*.

Les magnituds ordinals amb més interès al laboratori clínic solen estar relacionades amb la immunologia, la microbiologia i la parasitologia clíniques, i amb els mesuraments en l'orina. Un gran nombre de les magnituds ordinals específiques que formen part dels catàlegs de prestacions dels laboratoris clínics tenen en comú les magnituds ordinals genèriques següents: activitat catalítica arbitrària, concentració arbitrària, contingut arbitrari, fracció arbitrària i nombre d'entitats arbitrari, entre altres. Un cas peculiar de magnitud arbitrària és el “títol (de dilució)”, aplicat sobre tot a estudis d'antígens i anticossos microbians.

### 2.3.3.2.2 Magnituds escalars

En física, les magnituds genèriques es divideixen en escalars, vectorials i tensorials. Els valors numèrics de les magnituds escalars individuals queden descrits per nombres racionals multiplicats per una unitat de mesura. Les altres dues classes de magnituds són més complexes i no tenen interès en les ciències de laboratori clínic. Són exemples de magnitud escalar les magnituds relacionades amb el volum, la concentració de substància, el contingut catalític, etc.

En altres textos, a les magnituds escalars se les coneix com *propietats quantitatives*, *propietats numèriques*, *atributs numèrics*, *característiques quantitatives* i *característiques numèriques*, entre altres denominacions.

Les magnituds genèriques escalars poden ser de base o derivades. Les magnituds genèriques escalars de base són les que, dins d'un conjunt particular de magnituds genèriques, no poden ser expressades en funció de cap altra magnitud genèrica. El Sistema Internacional de Magnituds, publicat en les sèries de normes ISO 80000 i IEC 80000 Magnituds i unitats, estableix set magnituds de base: corrent elèctric, intensitat lluminosa, longitud, massa, quantitat de substància, temperatura termodinàmica i temps. Cadascuna d'aquestes magnituds genèriques de base representa una *dimensió*, representada mitjançant un símbol [Taula 2.5].

La resta de magnituds genèriques del Sistema Internacional de Magnituds són magnituds genèriques derivades, ja que es defineixen en funció de les de

base. La relació d'una magnitud genèrica derivada amb una o més magnituds genèriques de base s'estableix mitjançant el producte de potències de factors corresponents a les dimensions de les magnituds genèriques de base, ometent qualsevol factor numèric. Per tant la dimensió d'una magnitud genèrica derivada Q s'expressa mitjançant la següent fórmula:

$$\dim Q = L^{\alpha} M^{\beta} T^{\gamma} I^{\delta} \Theta^{\epsilon} N^{\zeta} J^{\eta}$$

on els exponents, anomenats exponents dimensionals, són números positius, negatius o nuls

A la Taula 2.6 es mostren les dimensions d'algunes magnituds genèriques derivades.

Les magnituds de dimensió 1, també anomenades magnituds adimensionals, són aquelles en què tots els exponents dimensionals són nuls.

Les magnituds escalars poden tenir valors pertanyents a escales intervalars, racionals, absolutes i fraccionàries, que són múltiples d'una magnitud individual denominada unitat de mesura [Apartat 2.4]. Les magnituds escalars relacionades amb els valors racionals són les de major interès general en les ciències de laboratori clínic i estan relacionades amb totes les disciplines que les integren. En canvi, les relacionades amb els valors intervalars –deixant de banda la temperatura Celsius, l'“excés de base” o el pH– són molt poc freqüents.

**Taula 2.5 Símbols de les dimensions de les magnituds genèriques de base**

<b>Magnitud genèrica de base</b>	<b>Dimensions</b>
Corrent elèctric	I
Intensitat lluminosa	J
Longitud	L
Massa	M
Quantitat de substància	N
Temperatura termodinàmica	$\Theta$
Temps	T



**Taula 2.6** Dimensions d'algunes magnituds genèriques derivades

<b>Magnitud genèrica derivada</b>	<b>Dimensions</b>
Activitat catalítica	$N T^{-1}$
Concentració catalítica	$N T^{-1} L^{-3}$
Concentració de massa	$L^{-3} M$
Concentració de substància	$L^{-3} N$
Contingut de substància	$N M^{-1}$
Fracció de massa	1 (= $M M^{-1}$ )
Volum	$L^3$

## 2.4 Unitats de mesura: el Sistema Internacional d'Unitats

Una unitat de mesura és una “magnitud escalar real, definida i adoptada per convenció, amb la qual es pot comparar qualsevol altra magnitud de la mateixa naturalesa de magnitud a fi d'expressar la relació entre ambdues en forma numèrica”. El primer conjunt d'unitats concebut com un sistema va ser el Sistema Mètric Decimal, creat a França a finals del segle XVIII. Basat en aquest sistema, l'any 1901 el físic i enginyer italià Giovanni Giorgi (1871-1950) va proposar el sistema MKS (també anomenat Sistema Giorgi), que va originar, després de ser ampliat, l'SI, el qual va ser adoptat i recomanat internacionalment per la CGPM l'any 1960. L'SI està constituït per tres classes d'unitats: de base, derivades i suplementàries. Cadascuna d'aquestes unitats pot correspondre a diverses magnituds genèriques, però a una magnitud genèrica concreta només li correspon una unitat de l'SI (BIPM, 2006).

Les unitats de base són set i corresponen per convenció a cadascuna de les magnituds de base i, per tant, són independents entre elles. La resta de les unitats de l'SI són unitats derivades i provenen de la multiplicació o divisió entre les unitats de base. Algunes d'aquestes unitats tenen noms i símbols particulars [Taula 2.7].

**Taula 2.7** Magnituds genèriques amb les unitats SI corresponents que tenen nom i símbols particulars

Magnitud genèrica de base		Unitats de base	
Nom	Símbol	Nom	Símbol
Intensitat de corrent elèctric	<i>I</i>	ampere	A
Intensitat lluminosa	<i>J</i>	candela	cd
Longitud	<i>L</i>	metre	m
Massa	<i>M</i>	kilogram	kg
Quantitat de substància	<i>N</i>	mol	mol
Temperatura termodinàmica	<i>Q</i>	kelvin	K
Temps	<i>T</i>	segon	s

Magnitud genèrica derivada		Unitats derivades	
Nom	Símbol	Nom	Símbol
Activitat (d'un radionúclid)	<i>A</i>	becquerel	Bq
Capacitància	<i>C</i>	farad	F
Càrrega elèctrica, quantitat d'electricitat	<i>Q</i>	coulomb	C
Conductància elèctrica	<i>G</i>	siemens	S
Densitat de flux magnètic	<i>B</i>	tesla	T
Dosi absorbida	<i>D</i>	gray	Gy
Dosi equivalent	<i>H</i>	sievert	Sv
Energia, treball	<i>E</i>	joule	J
Flux lluminós	<i>F</i>	lumen	lm
Flux magnètic	<i>F</i>	weber	Wb
Força	<i>F</i>	newton	N
Freqüència	<i>f, u</i>	hertz	Hz
Il·luminància	<i>E</i>	lux	lx
Inductància	<i>L</i>	henry	H
Potència	<i>P</i>	watt	W

Magnitud genèrica derivada		Unitats derivades	
Nom	Símbol	Nom	Símbol
Potencial elèctric, diferència de potencial, força electromotriu	$V$	volt	V
Pressió	$p$	pascal	Pa
Quantitat d'activitat catalítica	$Z_e$	katal	kat
Resistència elèctrica	$R$	ohm	$\Omega$
Temperatura Celsius	$t, q$	grau Celsius	$^{\circ}\text{C}$

Un cas especial d'unitat derivada és la unitat 1, la qual pertany a les magnituds genèriques adimensionals. Aquesta unitat prové del quocient entre dues unitats de l'SI idèntiques, per la qual cosa el seu valor és 1. En certs casos s'expressen mitjançant quocients com el milimol per mol, igual a  $10^{-3}$ , o el microgram per kilogram, igual a  $10^{-9}$ .

La CGPM, ha admès en alguns casos l'ús temporal d'altres unitats que, sense pertànyer a l'SI, són importants i àmpliament usades en tot el món [Taula 2.8].

**Taula 2.8** Magnituds genèriques amb unitats que no pertanyen a l'SI però que s'utilitzen conjuntament

Magnitud genèrica		Unitat	
Nom	Símbols	Nom	Símbols
Angle pla	$a, b, g, \text{etc.}$	grau	$^{\circ}$
Angle pla	$a, b, g, \text{etc.}$	minut	'
Angle pla	$a, b, g, \text{etc.}$	segon	"
Constant de massa atòmica (unificada)	$m_u$	unitat de massa atòmica (unificada)	u
Energia cinètica	$E_k$	electró-volt	eV
Massa	$m$	tona	t
Temps	$t$	dia	d
Temps	$t$	hora	h
Temps	$t$	minut	min
Volum	$V$	litre	l, L

Hem de destacar la unitat litre ja que, malgrat no pertànyer a l'SI, substitueix al metre cúbic, unitat de volum pròpia de l'SI, en diverses magnituds genèriques derivades d'ús molt freqüent.

#### 2.4.1 Prefixos de les unitats SI

Per no haver d'utilitzar números molt grans o molt petits, l'SI admet l'ús de múltiples i submúltiples de les unitats, que s'indiquen mitjançant prefixos [Taula 2.9]. Aquests prefixos s'utilitzen conjuntament amb els símbols de les unitats SI.

Per formar un múltiple o submúltiple d'una unitat derivada es recomana usar només un prefix; si la unitat derivada és un quocient, el prefix mai ha d'acompanyar la unitat del denominador

Exemple:

mg/mL és incorrecte

mg/L és correcte

#### 2.4.2 Regles d'escriptura dels símbols de les unitats SI

1) Els símbols s'escriuen amb lletres rectes (romanes) i minúscules (amb independència del tipus de lletra del text que els contingui), excepte en el cas dels símbols de les unitats derivades de noms propis, la primera lletra dels quals ha de ser majúscula.

Exemple:

Kg és incorrecte

kg és correcte

Excepcionalment, en el cas del litre s'admeten tant la "l" com la "L", a causa de les possibles confusions entre "l" i "1".

**Taula 2.9 Noms i símbols dels prefixos de l'SI i els factors que representen**

Nom	Símbol	Factor
yotta	Y	$10^{24}$
zetta	Z	$10^{21}$
exa	E	$10^{18}$
peta	P	$10^{15}$
tera	T	$10^{12}$
giga	G	$10^9$
mega	M	$10^6$

Nom	Símbol	Factor
kilo	k	$10^3$
hecto	h	$10^2$
deca	da	$10^1$
deci	d	$10^{-1}$
centi	c	$10^{-2}$
mili	m	$10^{-3}$
micro	$\mu$	$10^{-6}$

Nom	Símbol	Factor
nano	n	$10^{-9}$
pico	p	$10^{-12}$
femto	f	$10^{-15}$

Nom	Símbol	Factor
atto	a	$10^{-18}$
zepto	z	$10^{-21}$
yocto	y	$10^{-24}$

2) Els símbols s'escriuen igual en singular que en plural

Exemple:

7 mLs és incorrecte

7 mL és correcte

3) Els símbols mai han d'anar seguits d'un punt, excepte en el cas que es trobi al final d'una frase

Exemple:

cm. és incorrecte

cm és correcte

4) Les unitats derivades formades per la multiplicació de dues o més unitats, es poden escriure de qualsevol de les formes següents: "N·m" o "Nm". Encara que cal tenir en compte que quan s'utilitza una unitat que té el mateix símbol que un prefix, l'ordre és molt important, ja que pot provocar confusions. Així, "Nm" és el símbol de newton per metre, però "mN" és el símbol de milinewton.

5) Les unitats derivades formades per la divisió de dues o més unitats, es poden escriure de qualsevol de les formes següents: "mol/s" o "mol s<sup>-1</sup>". Per evitar confusions, en una unitat derivada mai s'ha d'escriure més d'una barra de fracció.

## 2.5 Descripció sistemàtica de les propietats biològiques

En aquest llibre per a la descripció sistemàtica de les propietats biològiques que apareixen en els informes de laboratori clínic i en els catàlegs de prestacions (o carteres de serveis) seguim la nomenclatura i la sintaxi proposada per la IUPAC i la IFCC i reconegudes, i també recomanades, per l'OMS<sup>8</sup>.

Aquesta recomanació internacional parteix de conceptes metroològics bàsics, inclòs el concepte de propietat biològica humana, i unes regles sintàctiques simples. La nomenclatura sistemàtica de qualsevol propietat biològica humana requereix la descripció del sistema en estudi (Exemple: plasma, orina, hipòfisi), del component considerat (Exemple: glucosa, leucòcits, excreció) i de la propietat genèrica (Exemple: concentració de substància, concentració de nombre, cabal de substància),

<sup>8</sup> Els criteris metroològics i terminològics aplicats a les ciències de laboratori clínic estan recollits en el Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences anomenat Silver Book pel color platejat de la seva coberta [Férard G, Dybkaer R, Fuentes-Arderiu X. (2017)].

i, quan és necessari, alguna especificació de cadascuna d'aquestes tres parts. També inclourem els operadors relacionals (com ara els signes “igual” o “menor que”) i els valors determinats, acompanyats o no de la seva incertesa [de la qual tractarem al Capítol 4], als quals, per simplificar, anomenarem *resultats*. Fixant l'ordenació d'aquestes parts obtenim un sintagma especial que, de forma abreujada, descriu la propietat biològica humana i el resultat corresponent. La sintaxi recomanada internacionalment inclou les regles següents:

1. En primer lloc s'escriu el nom o el símbol del sistema [Taula 2.1] i, si cal, s'afegeix, entre parèntesi i sense deixar cap espai, una especificació.

Exemple:

Cls(MOs) és el símbol de *cèl·lules de la medul·la òssia*

2. A continuació, però sense deixar cap espai, s'escriu un guió (—) o dos guionets (--).
3. A continuació i sense deixar cap espai, s'escriu, seguint la nomenclatura internacional corresponent, el nom complet del component amb la primera lletra en majúscules; quan és necessari s'afegeix una especificació entre parèntesi i sense deixar cap espai;

Exemple:

Tiroxina(lliure)

4. A continuació, sense deixar cap espai, s'escriu un punt i coma.
5. Després del punt i coma, deixant un espai, s'escriu el nom o l'abreviatura [Taula 2.2] de la propietat genèrica, afegint, entre parèntesi i sense deixar cap espai, les especificacions necessàries, com el sistema, mètode o procediment de determinació,

Exemple:

taxonalitat(Gram)

el material de referència respecte al qual hi ha traçabilitat [de la qual tractarem al Capítol 3],

Exemple:

c.subst.arb.(IS 83/575)

o, si es tracta d'una magnitud ordinal, el conjunt de valors possibles, indicat amb unes claus, que sempre han d'acompanyar una magnitud genèrica ordinal;

Exemple:

c.arb.(immunoquímic; {0; 1}), c.arb.(cultiu; {negatiu, positiu}), c.arb.(microscòpia; {0; 1; 2}), c.arb.(microscòpia; {absents; escassos; abundants});

6. A continuació es deixen un o més espais i s'escriu l'operador relacional corresponent.

Exemple:

=, <

7. Finalment, es deixen un o més espais, s'escriu el resultat i s'afegeix, quan la propietat genèrica ho requereix, la unitat de l'SI [Taula 2.2], o la unitat arbitrària corresponent; el signe decimal ha de ser sempre una coma.

Hi ha propietats biològiques que indiquen indirectament com funcionen certs òrgans, com les corresponents a les habitualment denominades *proves funcionals*. En aquests casos, per sota de la descripció sistemàtica de la propietat en qüestió, escrita amb lletres cursives per destacar que no es determina directament, s'afegeixen les propietats biològiques que en realitat es determinen:

Exemple:

- Hph—*Secreació de lutropina; cabal subst.(després de 84,6 mmol (100 mg) de gonadorelina i.v.); expressat per:*
- Pla—Lutropina; c.subst.arb.(basal)
- Pla—Lutropina; c.subst.arb.(als 30 min)
- Pla—Lutropina; c.subst.arb.(als 60 min)

En algunes ocasions és convenient descriure algunes propietats biològiques i els resultats corresponents (que en els exemples que segueixen són signes d'interrogació) en forma d'una agrupació precedida per una "capçalera". En aquests casos per al·ludir a l'agrupació, s'utilitza la descripció d'una propietat biològica fictícia que inclou *propietat arbitrària* (prop.arb.) com propietat genèrica també fictícia, el component de la qual ha de correspondre a un terme que descriu el conjunt dels components corresponents a cadascuna de les propietats biològiques que formen l'agrupació; tot escrit amb lletra cursiva per tal de destacar que es tracta d'una "capçalera";

Exemple:

*Uri—Entitats microscòpiques; prop.arb.(sediment; microscòpia; llista); expressat per:*

- Uri—Bacteris; c.arb.({absents; escassos; abundants}) = ?
- Uri—Cèl·lules epitelials; c.arb.({absents; escasses; abundants}) = ?
- Uri—Cilindres granulosos; c.arb.({absents; escassos; abundants}) = ?
- Uri—Cilindres eritrocítics; c.arb.({absents; escassos; abundants}) = ?
- Uri—Cilindres hialins; c.arb.({absents; escassos; abundants}) = ?
- Uri—Eritròcits; c.arb.({<10; 10-20; 21-50; >50}) = ?
- Uri—Fongs; c.arb.({absents; escassos; abundants}) = ?
- Uri—Leucòcits; c.arb.({<10; 10-20; 21-50; >50}) = ?
- Uri—*Trichomonas vaginalis*; c.arb.({absents; escassos; abundants}) = ?

*Srm—Proteïnes; prop.arb.(electroforesi; llista); expressat per:*

- Srm—Albúmina; fr.massa = ?
- Srm— $\alpha_1$ -Globulines; fr.massa = ?
- Srm— $\alpha_2$ -Globulines; fr.massa = ?
- Srm— $\beta$ -Globulines; fr.massa = ?
- Srm— $\gamma$ -Globulines; fr.massa = ?

L'ús dels sintagmes que serveixen de “capçalera” té l'avantatge que es pot fer extensiu a la petició, la qual cosa millora la coherència entre la dita petició i l'informe del laboratori clínic. Però també té un inconvenient: en general, el conjunt de propietats biològiques “encapçalades” pot variar segons el laboratori, i fins i tot segons el pacient estudiat.

La IUPAC i la IFCC mantenen una base de dades de nomenclatura, propietats i unitats d'accés lliure a la pàgina web: <<http://www.npu-terminology.org>>

Quan els resultats contenen valors numèrics els hem d'escriure seguint les normes internacionals que s'exposen a continuació:

1. Els números s'han d'escriure en caràcters rectes (no en cursives). Per facilitar la lectura dels nombres, els dígitos poden separar-se, mitjançant un petit espai (mai un punt o una coma) en grups de tres, comptant des del signe decimal en un sentit i en un altre.

Exemple:

21 975 198,302 5].

2. El signe decimal ha de ser una coma (i no un punt) a l'alçada de la línia de base del número.
3. Si el valor absolut d'un nombre és inferior a 1, el signe decimal ha d'estar precedit d'un zero.

Exemple:

0,195 1

En algunes ocasions, potser convingui escriure un interval en lloc d'un nombre únic. En aquests casos s'ha de seleccionar el tipus d'interval adient per a cada tipus de valor numèric que es vol expressar; considerant que el valor numèric de la magnitud particular en qüestió sigui  $x$ :

- $]a;b[$  és un interval obert:  $a < x < b$
- $[a;b]$  és un interval tancat:  $a \leq x \leq b$
- $[a;b[$  és un interval semiobert pel límit superior:  $a \leq x < b$
- $]a;b]$  és un interval semiobert pel límit inferior:  $a < x \leq b$

Les unitats de mesura recomanades són les de l'SI, encara que en certs casos hem de recórrer a unitats de mesura corresponents a la magnitud genèrica *concentració de substància arbitrària* que no pertanyen a cap sistema d'unitats. Un cas particular és el de les unitats de mesura usades amb els materials de referència de l'OMS (*unitats internacionals*).

En els informes de laboratori clínic cal posar la data, i de vegades l'hora, en què s'han obtingut les mostres clíniques. Per fer-ho, es recomana seguir les regles internacionals per a la representació simbòlica de la data i l'hora. D'acord



amb aquestes regles, la representació simbòlica de la data ha de seguir la seqüència any-mes-dia.

Exemple:

4 d'agost de 1975 → 1975-08-04

22 d'octubre de 1983 → 1983-10-22

El format numèric per a l'hora, segons les mateixes regles, ha de ser hores:minuts:segons.

Exemple:

un quart i cinc de nou del matí → 09:20

les onze de la nit → 23:00

tres quarts de tres de la matinada → 02:45:00

La data i l'hora es poden descriure numèricament de forma conjunta, unint-les mitjançant la interposició de la lletra T (majúscula).

Exemple:

1951-05-16T09:20

1972-09-24T12:00

## 2.6 Bibliografia

- Bosch Ferrer MÀ, Calvet Combelles I, Prats Pastor G, Trujillo Isern G, Vidal Tort J. Nomenclatura dels sistemes estudiats en microbiologia i parasitologia clíniques. *In vitro veritas* 1998; 1. <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv001.pdf>> (Consultat: 2017-11-24).
- Bureau international des poids et mesures. Le Système international d'unités (SI). 2006. <[http://www.bipm.org/utis/common/pdf/si\\_brochure\\_8.pdf](http://www.bipm.org/utis/common/pdf/si_brochure_8.pdf)> (Consultat: 2017-11-24).
- Candás Estébanez B, Valero Politi J, Huguet Ballester J, Fuentes Arderiu X. Nomenclatura i unitats de les propietats biològiques. *In vitro veritas* 2011; 12:15-78. <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv044.pdf>> (Consultat: 2018-01-16).
- Comisió Electrotècnica Internacional, Cooperació Internacional per a l'acreditació de Laboratoris, Federació Internacional de Química Clínica, Oficina Internacional de Pesos i Mesures, Organització Internacional de Metrologia Legal, Organització Internacional de Normalització, Unió Internacional de Física Pura i Aplicada, Unió Internacional de Química Pura i Aplicada. Vocabulari internacional de metrologia. Conceptes fonamentals i generals, i termes associats. (JCGM 200:2012). <<https://www.bipm.org/en/publications/guides/vim.html>> (Consultat: 2017-11-24).
- Férard G, Dybkaer R, Fuentes-Arderiu X. Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences: Recommendations 2016. IUPAC-IFCC. Londres: Royal Society of Chemistry; 2017.
- Fuentes-Arderiu X. Working terms. *eJIFCC* 2015;26:197-8.
- Fuentes-Arderiu X. Proposed terminology of “lato sensu metrology” for scientific methodology. *Accred Qual Assur* 2013; 18:247-52.
- Fuentes-Aderiu J, Miró-Balagué J. Codes for description of systems in Clinical Chemistry. *IFCC News* 1987;2:7.
- International Organization for Standardization. Quantities and units — Part 1: General (ISO 80000-1:2009). Geneve: ISO; 2009.
- International Union of Pure and Applied Chemistry, International Federation of Clinical Chemistry. Properties and units in the clinical laboratory sciences-I. Syntax and semantic rules (Recommendations 1995). *Pure Appl Chem* 1995; 67:1563-74.
- Juan-Pereira L, Fuentes-Arderiu X. Titre is not an internationally recognized quantity. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:541.

Sánchez-Álvarez J, Cano-Corres R, Fuentes-Arderiu X. A complement for the WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen (First Edition, 2010). eJIFCC 2012;23.

Valbuena Parralejo H, Mosquera Parrado M. Estadística descriptiva aplicada a variables discretas. *In vitro veritas* 2013;14:137-146.



## 3 ESTUDI DE LES PROPIETATS INDIVIDUALS

---

### 3.1 Determinacions i sistemes determinadors

Al laboratori clínic tant es fan mesuraments escalars i ordinals com identificacions, per la qual cosa és convenient disposar d'un concepte (i un terme) que englobi els tres processos; en aquest llibre utilitzarem el concepte (i el terme) *determinació*, àmpliament emprat en aquest sentit en nombrosos textos científico-tecnològics; i atès que encara no s'ha acceptat internacionalment un terme per designar la ciència de les determinacions, utilitzarem “metrologia *lato sensu*” per referir-nos a la disciplina corresponent. El concepte de *determinació* el definim de forma anàloga a com es defineix internacionalment mesurament: “procés consistent en obtenir empíricament un o més valors que poden atribuir-se raonablement a una propietat”. En altres textos a aquest procés se li diu *anàlisi, prova, assaig o examen*, entre altres denominacions.

Una determinació es duu a terme amb un *sistema determinador*, que és un “conjunt d'una o més persones capacitades i sovint d'un o més instruments de mesura i altres dispositius, incloent reactius, calibradors i, en alguns casos, materials de control, acoblats i adaptats per donar informacions destinades a obtenir valors de magnituds escalars o ordinals o de propietats nominals, dins d'interval·ls definits”.

Les determinacions de laboratori clínic es basen en fenòmens de naturalesa biològica, física o química als quals denominarem *principis de determinació*, encara que els podem diferenciar com *principis de mesura escalar, principis de mesura ordinal o principis d'identificació*<sup>9</sup>.

La descripció de com dur a terme una determinació de laboratori clínic pot fer-se de manera genèrica o detallada. La descripció genèrica la denominem *mètode de determinació* i a la detallada –que permet que una persona capacitada faci la determinació– la denominem *procediment de determinació*, que és un document que també es coneix com *instruccions de treball* (encara que alguns autors li diuen *PNT*, sigles de “procediment normalitzat de treball”). Els següents exemples il·lustren aquestes idees:

- El “cultiu de bacteris *in vitro*” és un principi d'identificació.
- El “cultiu de bacteris de l'orina en agar-sang” és un mètode d'identificació.
- La “descripció detallada de cultiu de bacteris de l'orina amb agar-sang en placa de Petri a 37 °C durant 24 h” és un procediment d'identificació.

---

<sup>9</sup> Hem de remarcar que d'ara endavant, a no ser que s'indiqui el contrari, sempre que utilitzem la forma adjectiva de “determinació” podem substituir-la per “de mesura escalar”, “de mesura ordinal” o “d'identificació”, segons el cas.

- El “mesurament de la concentració aproximada de glucosa en l’orina, amb una tira reactiva i la reacció de la glucosa oxidasa-peroxidasa” és un mètode de mesura ordinal.
- L’“espectrometria d’absorció molecular” és un principi de mesura escalar o ordinal.
- La “descripció detallada del mesurament de la concentració de substància de glucosa en el plasma amb l’anàlitzador X i amb l’equip de reactius Z, seguint fil per randa les instruccions del fabricant” és un procediment de mesura escalar.

Existeixen altres *sistemes determinadors* concebuts per fer determinacions més refinades que les habituals, com són els *sistemes determinadors primaris* i els *sistemes determinadors de referència*. Els *sistemes determinadors primaris* s’utilitzen per a obtenir valors sense usar cap material de referència [del qual tractarem a l’apartat 3.4] (Exemple: el volum d’aigua subministrat per una pipeta de 5 mL a 20 °C es mesura pesant l’aigua abocada per la pipeta), mentre que els *sistemes determinadors de referència* utilitzen un material de referència apropiat, i se solen usar per a avaluar altres *sistemes determinadors* i per assignar valors a materials de referència d’ús comú i quotidià. Els dos conceptes són aplicables per separat als sistemes de mesura, tant escalars com ordinals, i als *sistemes identificadors*.

Al laboratori clínic hi ha poques propietats biològiques humanes que puguin ser determinades sense cap instrument, sigui del tipus que sigui: microscopi, pipeta, separador electroforètic, espectròmetre, etc. Fins i tot la inspecció visual directa requereix algun instrument en la majoria de les ocasions, al menys en una fase preparatòria (separació, tinció, etc.). En qualsevol cas, els diversos objectes que participen en una determinació, fins i tot les persones que hi intervenen, estan subjectes a variacions, aleatòries en uns casos i sistemàtiques en altres. Aquesta variabilitat, es coneix com *variabilitat de determinació*, encara que segons afecti a un mesurament, escalar o ordinal, o a una identificació podem parlar de *variabilitat metrològica escalar*, *variabilitat metrològica ordinal* o *variabilitat d’identificació* (o *identificativa*).

## 3.2 Mesuraments i sistemes de mesura

La *metrologia* és la “ciència dels mesuraments i les seves aplicacions”, i inclou tots els aspectes teòrics i pràctics de qualsevol tipus de mesurament, i un *mesurament*<sup>10</sup> és un “procés consistent en obtenir empíricament un o més valors que poden atribuir-se raonablement a una magnitud”. Sobre el concepte *mesurament* s’han publicat diverses teories, entre les quals destaquen la *teoria operacional* i la *teoria representacional*, que accepten que l’assignació d’un valor a qualsevol propietat individual és un mesurament, encara que la propietat de què es tracti sigui una propietat nominal. Malgrat això, per les raons exposades

<sup>10</sup> En el llenguatge comú les paraules *mesurament* i *mesura* són sinònims parcials, és a dir, són intercanviables en alguns casos però no en tots, ja que el terme *mesura* té altres significats. Per aquesta raó, i per evitar confusions, la paraula *mesura* no la utilitzarem de forma aïllada en aquest llibre, sinó que la reservarem per formar altres termes metrològics (Exemple: *unitat de mesura*, *sistema de mesura*).

al capítol anterior, en aquest llibre mantindrem separat el procés aplicat a l'assignació de valors a les magnituds escalars, al qual anomenarem *mesurament escalar* o, simplement, *mesurament* (que inclou els *comptatges*), del que s'aplica a l'assignació de valors a les magnituds ordinals, procés que anomenarem *mesurament ordinal* (encara que alguns autors en diuen *classificacions ordinals*), i separat del que s'aplica a l'assignació de valors a les propietats nominals, que també es poden aplicar a algunes magnituds ordinals binàries<sup>11</sup>, al qual anomenarem *identificació*. Els adjectius metro Lògic(a) escalar, metro Lògic(a) ordinal i identificatiu(iva) els usarem seguint el mateix criteri.

### 3.2.1 Sistemes de mesura escalar

Un *sistema de mesura escalar* és un “conjunt d'un o més instruments de mesura i sovint altres dispositius, incloent reactius, calibradors i, en alguns casos, materials de control, acoblats i adaptats per donar informacions destinades a obtenir valors escalars en intervals especificats per a magnituds escalars”, i un *resultat de mesura escalar* és un “interval que conté el valor numèric obtingut en el mesurament escalar, la incertesa de mesura i la unitat de mesura corresponent” [Capítol 4]. Això no obstant, si la incertesa de mesura es considera negligible per a una finalitat concreta (fet que no implica que no existeixi), el valor mesurat escalar s'utilitza com si fos el resultat de mesura ordinal.

### 3.2.2 Sistemes de mesura ordinal

Un *sistema de mesura ordinal* és un “conjunt d'una o més persones capacitades i sovint altres instruments o dispositius, incloent qualsevol reactiu i, en alguns casos, materials de control i calibradors, acoblats i adaptats per donar informacions destinades a obtenir valors ordinals corresponents a intervals especificats per a magnituds ordinals d'una certa naturalesa”, i un *resultat de mesura ordinal* és el “conjunt del valor ordinal obtingut en un mesurament ordinal i la seva incertesa de mesura ordinal”. No obstant això, si la incertesa de mesura ordinal es considera negligible per a la finalitat perseguida, fet que no implica que no existeixi una incertesa, el valor mesurat ordinal s'utilitza com si fos el resultat de mesura ordinal.

A tall d'exemple, esmentarem algunes de les magnituds ordinals individuals, binàries i polinàries, que es mesuren al laboratori clínic i que corresponen a les magnituds ordinals específiques que es descriuen a continuació:

- <Uri—Glucosa; c.arb.(tira reactiva; {0; 1; 2; 3;4})>; on, segons consta al procediment de mesura ordinal, 0 ≈ 0 mmol/L, 1 ≈ 2,8 mmol/L, 2 ≈ 5,5 mmol/L, 3 ≈ 17 mmol/L i 4 ≈ 55 mmol/L.
- <Fae—Paràsits; cont.arb.(inspecció visual; {negatiu; positiu})>.

<sup>11</sup> Es tracta de les magnituds ordinals binàries que fan referència a la presència o absència d'un component d'un sistema biològic.

- <Uri(sediment)—*Trichomonas vaginalis*; c.arb.(microscòpia; {negatiu; alguns; abundants})>.
- <Spu—Bacils acido-alcohol resistents; cont.arb.(Ziehl-Neelsen; {negatiu; positiu})>.
- <Uri—Barbiturats; c.arb.(immunoanàlisi; {negatiu; positiu})>.
- <Uri—Nitrit; c.arb.(tira reactiva; {negatiu; positiu})>.
- <San—Bacteris+fongs; c.arb.(cultiu; {negatiu; positiu})>.
- <Pla—Anticòs antinuclear; c.arb.(immunofluorescència; {negatiu; positiu dèbil; positiu})>.

Per a les magnituds ordinals en alguns casos són necessaris sistemes de mesura ordinals complexos, però en altres casos es poden fer mesuraments ordinals per inspecció visual, ja sigui directament o mitjançant algun instrument d'ampliació (*Exemple*: lupa estereoscòpica, microscopi) però sense reactius ni instruments específics. En casos més complexos pot ser necessària la concurrència d'algun instrument, dispositiu o reactiu específics.

Cal destacar que les magnituds ordinals binàries que fan referència a l'absència o la presència d'un component d'un sistema biològic es poden confondre amb propietats nominals binàries.

En immunologia, hi ha casos en què una concentració arbitrària és anomenada *títol*, encara que aquesta denominació no sigui admesa per cap recomanació metro lògica internacional (Juan-Pereira L, 1993). El concepte immunològic de *títol* el podem definir com el “valor recíproc del factor de la dilució més gran realitzada en una mostra clínica en què encara es detecta la presència d'un anticòs o un antigen concret”. Quan apareix un senyal indicador (aglutinació, hemòlisi, etc.), es considera que el component en estudi –un anticòs o un antigen concret– està present en la mostra clínica estudiada; llavors es realitzen dilucions consecutives (1/2, 1/4, 1/8, etc.), i en cadascuna d'elles es fa un mesurament ordinal fins la dilució en què no es detecta el component en estudi. El valor ordinal correspon al recíproc del factor de dilució de l'última dilució en què s'observa el senyal indicador (2, 4, 8, etc.). El “títol” s'utilitza principalment amb els sistemes de mesura ordinals basats en la visualització macroscòpica o microscòpica d'una reacció immunològica per a la qual s'utilitzen reactius compostos per partícules de làtex, carbó o eritròcits amb un recobriment d'anticòsos o antigens, segons convingui. Un exemple d'això és <Pla—Antiestreptolisina O; c.arb. = 8>, que s'interpreta com que en la dilució 1/8 de la mostra clínica, però no en la 1/16, s'ha observat aglutinació.

### 3.3 Identificacions i sistemes identificadors

Per analogia amb la definició de mesurament, ja sigui escalar o ordinal, el concepte d'*identificació* es pot definir com un “procés que consisteix en obtenir empíricament un o més valors que poden atribuir-se raonablement a una propietat nominal”. Les identificacions inclouen l'anomenada *anàlisi sensorial*, és a dir, les identificacions que poden realitzar-se mitjançant els òrgans dels sentits (*Exemple*: identificació de les propietats organolèptiques).



Per una altra banda, la identificació d'un objecte consisteix en esbrinar la identitat que interessa conèixer: un cultiu bacterià està identificat si té assignat un número de laboratori (encara que no es conegui la seva composició), un pacient està identificat si es coneix el número del seu passaport, un ordinador està identificat si es coneix la seva marca, model i el seu número de sèrie, etc.

Si se suposa quina és la identitat d'un objecte, llavors identificar-lo és, simplement, demostrar que aquest objecte és el que se suposa que és. Per això una identificació també es pot considerar com un procés que permet esbrinar la identitat d'un objecte, o la demostració que un objecte és realment el que se suposa que és. Des d'aquest punt de vista, els processos d'*identificació* es poden fer amb diversos graus de concreció segons la seva finalitat. Així, a una persona concreta se la pot identificar com: un animal, un mamífer, un home, un mexicà o el ciutadà A.B.C. [nom i cognoms], del país Z amb el passaport número 12345678. Per identificar un objecte cal conèixer una o més de les seves propietats característiques, com ara: els bacteris de l'espècie *Mycobacterium tuberculosis* són bacils àcido-alcohol resistents; les persones anèmiques tenen la concentració d'hemoglobina en la sang menor que les sanes.

Les següents activitats identificatives són exemples de les que es fan al laboratori clínic:

- Identificar la taxonalitat d'un paràsit trobat en una mostra de femta [només un valor esperat d'entre diversos possibles].
- Identificar la taxonalitat dels microorganismes d'una mostra d'orina infectada [un o més valors esperats, d'entre diversos possibles].
- Identificar la taxonalitat de les entitats moleculars que componen un càlcul renal [un o més valors esperats, d'entre pocs possibles].
- Identificar certa variació de seqüència d'un gen [només un valor esperat per al·lel].
- Identificar el color d'un líquid cefaloraquidi [només un valor esperat].
- Identificar la forma d'uns eritròcits [només un valor esperat].

Un *sistema identificador* és, per analogia amb la definició de sistema de mesura, un "conjunt d'una o més persones capacitades i sovint altres instruments o dispositius, incloent qualsevol reactiu i, en alguns casos, materials de control i calibradors, acoblats i adaptats per donar informacions destinades a obtenir valors de propietats nominals".

Certes propietats genèriques com el color, la forma, la taxonalitat o la variació de seqüència estan relacionades, com hem vist anteriorment, amb valors nominals. En general, els *sistemes identificadors* de propietats nominals potser siguin els que estan menys automatitzats i en què la importància del component humà (l'operador) acostuma a ser més gran. La majoria de *sistemes identificadors* de propietats nominals són els utilitzats en cito-hematologia, immunologia, microbiologia i genètica molecular.

### 3.4 Calibratges

Des d'un punt de vista "metrològic *lato sensu*", un calibratge és un "conjunt d'operacions fetes per establir, en condicions definides, la relació entre les indicacions<sup>12</sup> (Exemple: absorbàncies, colors) subministrades per un sistema *determinador* i els valors assignats als materials de referència corresponents" o, en altres paraules, és un "procés que confereix a un sistema *determinador* la capacitat de fer el mesurament d'una magnitud escalar o d'una magnitud ordinal o la identificació d'una propietat nominal, després de conèixer la relació entre els valors d'unes indicacions generades pel sistema *determinador* i els valors dels calibradors"<sup>13</sup>.

La gran majoria dels calibratges que es fan al laboratori clínic corresponen a sistemes de mesura escalars. Aquests calibratges poden expressar-se mitjançant corbes de calibratge que, alhora, expressen la relació biunívoca entre una indicació i el valor d'un calibrador. Tot i que el calibratge no inclou l'ajustament del sistema de mesura per obtenir indicacions correctes (Exemple: ajustament del zero en espectròmetres, pH-metres, balances, etc.).

Pels sistemes de mesura específics del laboratori clínic que requereixen calibratges periòdics (els anomenats *analitzadors*), els calibradors tenen una gran responsabilitat sobre la qualitat dels mesuraments. En el cas dels sistemes de mesura que no requereixen calibratges [alguns sistemes de mesura només usen una constant fisicoquímica], les pipetes que actuen amb les mostres clíniques són les que més poden influir en la qualitat dels mesuraments i, en el cas dels mesuraments de concentracions catalítiques, els termòmetres també són molt importants.

Els calibratges s'han de repetir periòdicament. La freqüència dels calibratges generalment la recomana el fabricant del sistema de mesura, que té en compte, entre d'altres, la freqüència d'ús, l'estabilitat i el procediment de mesura.

En el cas dels *sistemes determinadors* basats en la inspecció visual, en els quals lògicament l'operador humà (persona capacitada) n'és la peça principal o única, el procés de calibratge inclou un procés d'aprenentatge (capacitació) que li confereix els coneixements necessaris per realitzar les determinacions que hagi de fer.

En el cas dels sistemes identificadors emprats per a identificar els tàxons microbiològics que hi ha en una mostra clínica, el calibratge, si existeix, és molt diferent del que es requereix per a un mesurament escalar. Per poder identificar els bacteris d'una mostra clínica es fan cultius i es poden fer determinacions

---

<sup>12</sup> Una indicació, o senyal, és un valor subministrat per un sistema de mesura o d'identificació en relació a un *mesurand* o un *identificand*.

<sup>13</sup> Un calibrador és un patró utilitzat habitualment per calibrar *sistemes determinadors*, consistent en un material suficientment homogeni i estable respecte a unes propietats concretes, del qual cal conèixer la traçabilitat i la incertesa dels seus valors assignats, quan sigui possible.

bioquímiques, immunològiques i genètiques, entre d'altres, i amb la informació obtinguda es poden establir els tàxons presents.

### 3.5 Materials de referència. Commutabilitat dels materials de referència

Un *material de referència* emprat al laboratori clínic és un “material suficientment homogeni i estable en relació amb unes propietats concretes, que s’ha establert com a apte per a un ús previst en una determinació”, que pot tenir valors assignats o no tenir-los, però sempre ha de comportar-se com una mostra clínica.

Els materials de referència sense valors assignats poden servir per al control de la qualitat, mentre que els materials amb valors assignats poden utilitzar-se per a calibrar o per al control de la qualitat, malgrat que en un *sistema determinant* particular, un material de referència ha d'utilitzar-se únicament per a una de les dues activitats. Quan un material de referència s’usa per calibrar un *sistema determinant* es denomina *calibrador* i quan s’usa pel control de la qualitat s’acostuma a denominar *material de control*, encara que aquest terme també inclou els materials de control preparats en el propi laboratori (“casolans”). Com podem veure a la Taula 3.1, existeix una gran relació conceptual entre els calibradors i els patrons de mesura.

Els materials de referència comprenen materials que representen propietats individuals, ja siguin magnituds escalars, magnituds ordinals o propietats nominals, com s’aprecia en els exemples següents:

#### Exemple:

- Material de referència A: sèrum humà sense valors assignats utilitzat solament com material pel control de la qualitat [representa magnituds escalars].
- Material de referència B: sèrum humà amb valors assignats per a diverses magnituds específiques emprat per a calibrar sistemes de mesura [representa magnituds escalars].
- Material de referència C: orina humana que té assignada una concentració de massa de coriogonadotropina, utilitzada solament com material per al control de la qualitat [representa magnituds ordinals].
- Material de referència D: orina que conté diverses drogues d’abús [representa propietats nominals].
- Material de referència E: DNA que conté una seqüència especificada de nucleòtid [representa una propietat nominal].
- Material de referència F: carta de colors del plasma amb diversos graus de hemòlisi [representa propietats nominals].

Un valor assignat a un material de referència és un *valor de referència metro-lògic* lato sensu i serveix com base de comparació amb valors de propietats de la mateixa naturalesa.

Quan un material de referència va acompanyat de la documentació emesa per un organisme autoritzat, en què es declaren un o diversos valors d’una

o més propietats d'aquest material, amb les corresponents incerteses i traçabilitats metrològiques, es denomina *material de referència certificat*. Atesa la importància dels materials de referència certificats en les ciències de laboratori clínic, el BIPM, la IFCC, la ILAC mantenen una base de dades de materials de referència, la JCTLM, accessible a la pàgina web <<http://www.bipm.org/jctlm>> (Consultada: 2018-02-01).

L'OMS, en col·laboració amb el NIBSC del Regne Unit i altres organitzacions, ha preparat materials de referència internacionals que serveixen a la IDIV per assignar valors als seus calibradors. Els valors de les magnituds principals d'aquests materials de referència estan assignats amb mètodes de determinació basats en funcions biològiques (*Exemple*: coagulació, catàlisi enzimàtica), en principis immunoquímics (*Exemple*: enzimoinmunoanàlisi, immunonefelometria) o en l'amplificació d'àcids nucleics i no són traçables a l'SI. Tots aquests mètodes de determinació produeixen resultats, les unitats dels quals són arbitràries, incloent-hi les unitats internacionals de l'OMS. Al laboratori clínic, la definició de cada unitat arbitrària emprada ha de constar al procediment de mesura corresponent.

**Taula 3.1 Patrons de mesura emprats per a calibrar**  
[Adaptat del VIM]

<b>calibrador</b>	patró de mesura emprat per a calibrar
<b>patró de mesura</b> [= calibrador]	materialització de la definició d'una magnitud donada, amb un valor donat i una incertesa de mesura associada, utilitzada com referència
<u>Exemples:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Sèrie de dissolucions de referència de cortisol en sèrum humà, que tenen un valor certificat i una incertesa de mesura.</li> <li>Material de referència amb valors i incerteses de mesura associades per a la concentració de massa de deu proteïnes diferents.</li> </ol>	
<b>patró de mesura internacional</b> [= calibrador internacional]	patró de mesura [= calibrador] reconegut pels signataris d'un acord internacional per a una utilització mundial
<b>patró de mesura primari</b> [= calibrador primari]	patró de mesura [= calibrador] establert mitjançant un procediment de mesura primari o creat com a objecte, triat per convenció.
<u>Exemple:</u>	
Patró de mesura [= calibrador] primari preparat dissolent una quantitat de substància coneguda d'un component químic pur en un volum conegut de solució.	
<b>patró de mesura secundari</b> [= calibrador secundari]	patró de mesura [= calibrador] establert mitjançant un calibratge amb un patró de mesura primari de la mateixa naturalesa
<b>patró de mesura de referència</b> [= calibrador de referència]	patró de mesura [= calibrador] concebut per al calibratge d'altres patrons de la mateixa naturalesa en una organització concreta o en un lloc concret

*Nota:* Un calibrador de referència no és internacional, sinó que habitualment és d'ús intern en una organització.

<b>patró de mesura de treball</b> [= calibrador de treball]	patró de mesura [= calibrador] utilitzat habitualment per a calibrar o verificar instruments de mesura o sistemes de mesura
--	---

De les propietats que posseeix un material de referència, mereix una atenció especial la *commutabilitat*. Per a una propietat específica, un material de referència és commutable si el comportament de la propietat subjecta a determinació amb un sistema donat és el mateix en el material de referència i en les mostres clíniques (*Exemple:* és indistint estimar la imprecisió interdiària d'un sistema de mesura amb un material de referència no commutable que amb una mostra clínica). Lògicament, un calibrador sempre ha de ser commutable (intercanviable) amb les mostres clíniques. La commutabilitat del calibrador té diversos condicionants, entre els quals destaquen la procedència del material, el procediment de purificació, la matriu, la liofilització i l'addició d'estabilitzadors o altres additius.

La commutabilitat entre mostres clíniques (*Exemple:* plasma o sèrum sanguinis) i materials de referència (*Exemple:* materials de control) no s'ha de donar per suposada, com podem veure a la Taula 3.2.

**Taula 3.2** Commutabilitat entre el sèrum de pacients (prèviament congelat) i un material de control (prèviament liofilitzat) en relació a la imprecisió interdiària (dades pròpies)

Magnitud	Commutabilitat	Magnitud	Commutabilitat
Srm—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	No	Srm—Fosfat; c.subst.	Sí
Srm— $\alpha$ -Amilasa pancreàtica; c.cat.	No	Srm—Glucosa; c.subst.	No
Srm—Aspartat-aminotransferasa; c.cat.	No	Srm—Proteïna; c.massa	No
Srm—Bilirubina; c.subst.	No	Srm—Tirotopina; c.subst.arb.	Sí
Srm—Calci(II); c.subst.	No	Srm—Tiroxina; c.subst.	Sí
Srm—Creatina-cinasa; c.cat.	No	Srm—Tiroxina(lliure); c.subst.	Sí
Srm—Colesterol; c.subst.	Sí	Srm—Triglicèrid; c.subst.	Sí
Srm—Creatinini; c.subst.	No	Srm—Triiodotironina; c.subst.	Sí
Srm—Ferritina; c.massa	No	Srm—Troponina T; c.massa	No
		Srm—Urea; c.subst.	Sí

### 3.6 Traçabilitat metrològica *lato sensu*

Els laboratoris clínics utilitzen *sistemes determinadors* diferents, però, si fos possible, aquestes diferències no haurien de produir valors diferents. Les organitzacions internacionals relacionades amb les ciències de laboratori clínic col·laboren amb les organitzacions internacionals dedicades a la metrologia, com és el JCTLM esmentat anteriorment, per aconseguir que els resultats del laboratori clínic (especialment dels mesuraments escalars) siguin comparables (que no vol dir intercanviables) en tot el món, sigui quin sigui el laboratori clínic que els ha produït, i per això es preocupen principalment de la traçabilitat metrològica. En aquest text expandirem el concepte de traçabilitat metrològica i el convertirem en traçabilitat metrològica *lato sensu*, amb la qual cosa donarem cabuda a tot tipus de valors obtinguts al laboratori clínic, i no només als obtinguts en els mesuraments escalars. La traçabilitat metrològica *lato sensu* és el mitjà pel qual els valors obtinguts en mostres clíniques estan relacionats amb el valor d'un material de referència certificat. La *traçabilitat metrològica "lato sensu"*, per analogia amb la definició de traçabilitat metrològica, la podem definir com la "propietat d'un resultat d'una determinació gràcies a la qual aquest resultat es pot relacionar amb una referència mitjançant una cadena ininterrompuda i documentada de calibratges de tot tipus, que contribueixen a la incertesa de la determinació".

En aquesta definició, quan es tracta d'una magnitud escalar, la referència pot ser una unitat de mesura, un procediment de mesura, que inclou la unitat de mesura, o un material de referència; quan es tracta d'una magnitud ordinal, la referència pot ser un procediment de mesura ordinal (sense unitats de mesura) o un material de referència; i quan es tracta d'una propietat nominal, la referència és un material de referència.

Atès que el concepte de traçabilitat metrològica ja existeix, el concepte de traçabilitat *lato sensu* ha d'incloure –de fet ja ho inclou implícitament– el concepte de *traçabilitat identificativa* (o *d'identificació*) que el podem definir com la "propietat d'un valor obtingut en una identificació gràcies a la qual aquest valor pot relacionar-se amb una referència mitjançant una cadena ininterrompuda i documentada de calibratges". Al laboratori clínic es mesuren *in vitro* magnituds escalars relacionades amb components dels sistemes biològics humans (animals, en veterinària), la majoria dels quals són entitats moleculars més o menys conegudes. Una part d'aquestes entitats moleculars tenen una estructura definida i estan molt caracteritzades des del punt de vista fisico-químic. Els valors de les magnituds individuals escalars relacionades amb aquests components són traçables a l'SI; als components relacionats amb aquestes magnituds l'OMS els denomina de *categoria A*. Però altres entitats moleculars no es coneixen tant bé, com pot passar amb moltes proteïnes. Els valors de les magnituds relacio-

nades amb aquests altres components no són traçables a l'SI, però si que ho són a altres referències, com ara:

- un patró de referència internacional
- un patró de referència singular (generalment patentat)
- un sistema de mesura de referència o, simplement
- un sistema de mesura singular (generalment patentat)

Als components relacionats amb les magnituds amb valors que no són traçables a l'SI, l'OMS els denomina de *categoria B*.

Pot succeir que un laboratori utilitzi un sistema de mesura escalar format per objectes (instrument, reactius, calibradors, materials de control, altres materials fungibles) de diferents fabricants. En aquest cas, l'únic objecte responsable de la traçabilitat metrològica és el calibrador.

El fet que un resultat determinat sigui traçable a l'SI (o a una altra referència) no implica que no hi hagi cap error sistemàtic de mesura, ja que el *sistema determinant* pot no ser prou selectiu per determinar només el determinant en estudi. L'existència de traçabilitat no implica intercanviabilitat. Si hi ha reaccions immunològiques no queda garantida l'absència d'error sistemàtic de mesura. Si, a més, el component pot tenir diverses isoformes que poden reaccionar de forma diferent amb els anticossos, encara pitjor.

#### Alerta terminològica:

Algunes vegades el terme *traçabilitat*, sense adjectiu, s'utilitza per indicar la traçabilitat d'una mostra clínica (*traçabilitat biològica*), d'un document (*traçabilitat documental*), etc., que s'ha d'entendre com el rastreig d'aquest objecte fins el seu origen. Per tant, cal utilitzar el terme complet *traçabilitat metrològica* (o *traçabilitat metrològica lato sensu*, segons el cas) per tal d'evitar confusions.

### **3.7 Diferents casos de traçabilitat metrològica en ciències de laboratori clínic**

Cas I: Existeixen un sistema de mesura de referència primari, un o més calibradors primaris i traçabilitat a l'SI.

1. Una organització internacional, o un laboratori de referència acreditat amb un abast que inclogui el mesurament de les magnituds de què es tracti (*Exemple:* IRMM, NIST), produeix un o més calibradors primaris pesant i dissolent una substància química pura (*Exemple:* NIST SRM 921) o assignant valors a un o més materials (*Exemple:* NIST SRM 909b) mitjançant un sistema de mesura de referència primari (*Exemple:* ID-GC/MS). En ambdós casos es calculen les incerteses de mesura corresponents.
2. Un fabricant de la IDIV, utilitzant un sistema de mesura de referència internacional (*Exemple:* GC/MS) i un o més calibradors primaris, assigna valors –i

calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors secundaris.

3. Un fabricant, utilitzant un sistema de mesura procedent de la IDIV (que ell considera de referència) i un o més calibradors secundaris, assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors de treball (comercials). [Quan un fabricant ho creu convenient, aquest procés també l'aplica a la producció de materials de control de la veracitat].
4. Un laboratori clínic, amb un sistema de mesura ordinari i amb un o més calibradors de treball del fabricant esmentat, assigna un valor –i calcula la incertesa de mesura corresponent– a cada mostra clínica (amb traçabilitat a l'SI).

Cas II: Existeixen un sistema de mesura de referència internacional (no primari) i un o més calibradors certificats internacionals (no primaris), però no hi ha traçabilitat a l'SI.

1. Una organització internacional (Exemple: IRMM, ERM), o un laboratori de referència acreditat amb un abast que inclogui el mesurament de les magnituds de què es tracti mitjançant un sistema de mesura de referència internacional (no primari), assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors certificats internacionals (no primaris; vegeu els que hi ha a <http://www.bipm.org/jctlm/>).
2. Un fabricant de la IDIV, utilitzant un sistema de mesura de referència internacional, i un o més calibradors certificats internacionals, assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors secundaris.
3. Un fabricant, utilitzant un sistema de mesura comercial (que ell considera de referència) i un o més calibradors secundaris, assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors de treball preparats per la IDIV (Exemple: Roche C.f.a.s. Proteïns). [Quan un fabricant ho creu convenient, aquest procés també l'aplica a la producció de materials de control de la veracitat].
4. Un laboratori clínic, amb un sistema de mesura ordinari i amb un o més calibradors de treball del fabricant esmentat, assigna un valor –i calcula la incertesa de mesura corresponent– a cada mostra clínica amb traçabilitat a un calibrador certificat establert per un acord internacional (Exemple: ERM-DA47k/IFCC).

Cas III: Existeix un sistema de mesura de referència internacional (no primari), però no existeix un calibrador certificat internacional ni hi ha traçabilitat a l'SI.

1. Una organització internacional (Exemple: IFCC) o un laboratori de referència acreditat amb un abast que inclogui el mesurament de les magnituds de què es tracti mitjançant un sistema de mesura de referència internacional



- (no primari) (Exemple: per a HDL-colesterol, eritròcits, factors de la coagulació, enzims), assigna un valor –i calcula la incertesa de mesura corresponent– a un o més calibradors certificats internacionals (no primaris) (Exemple: IFCC per a concentracions catalítiques d'enzims).
2. Un fabricant de la IDIV, utilitza un sistema de mesura ordinari i un o més calibradors certificats internacionals, assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors secundaris.
  3. Un fabricant de la IDIV, utilitzant un sistema de mesura ordinari i un o més calibradors secundaris, assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors de treball (IDIV). [Quan un fabricant ho creu convenient, aquest procés també l'aplica a la producció de materials de control de la veracitat].
  4. Un laboratori clínic, amb un sistema de mesura ordinari i amb un o més calibradors de treball del fabricant esmentat, assigna un valor –i calcula la incertesa de mesura corresponent– a cada mostra clínica amb traçabilitat al sistema de mesura de referència internacional (Exemple: IFCC per a una concentració catalítica).

Cas IV: Existeixen calibradors certificats internacionals, però no existeix un sistema de mesura de referència internacional ni hi ha traçabilitat a l'SI.

1. Una organització internacional (Exemple: OMS), mitjançant un sistema de mesura que la dita organització considera de referència (Exemple: "sistema de mesura [basat en un principi] biològic" per a <Pla–Fol–litropina; c.subst.arb.>), assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors certificats internacionals.
2. Un fabricant de la IDIV, utilitzant un sistema de mesura (que ell considera de referència) i un o més calibradors certificats internacionals, assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors secundaris.
3. Un fabricant, utilitzant un sistema de mesura de la IDIV (que ell considera de referència) i un o més calibradors secundaris, assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors de treball (de la IDIV). [Quan un fabricant ho creu convenient, aquest procés també l'aplica a la producció de materials de control de la veracitat].
4. Un laboratori clínic, amb un sistema de mesura ordinari i un o més calibradors de treball del fabricant esmentat, assigna un valor –i calcula la incertesa de mesura corresponent– a cada mostra clínica amb traçabilitat a un calibrador internacional (Exemple: OMS IRP 78/549).

Cas V: Existeix un sistema de mesura considerat de referència per un fabricant, però no existeixen sistemes de mesura de referència internacionals ni calibradors certificats internacionals ni hi ha traçabilitat a l'SI.

1. Un fabricant de la IDIV, utilitzant un sistema de mesura (propi o aliè) que ell considera de referència (Exemple: CA 125 II RIA Fujirebio Diagnostics), assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors secundaris.
2. Un fabricant, utilitzant un sistema de mesura ordinari propi i un calibrador secundari, assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors de treball preparats per la IDIV. [Quan un fabricant ho creu convenient, aquest procés també l'aplica a la producció de materials de control de la veracitat].
3. Un laboratori clínic, amb un sistema de mesura ordinari i amb un o més calibradors de treball del fabricant esmentat (preparats segons el punt anterior) assigna un valor –i calcula la incertesa de mesura corresponent– a cada mostra clínica amb traçabilitat a un sistema de mesura ordinari que fa la funció de sistema de referència (Exemple: CA 125 II RIA Fujirebio Diagnostics).

Cas VI (seguint l'ISO18153:2003): Existeix un sistema de mesura de referència internacional primari per a concentracions catalítiques d'enzims i un o més calibradors primaris per a concentracions catalítiques d'enzims i traçabilitat a l'SI.

1. Una organització internacional (Exemple: IFCC), o un laboratori de referència acreditat amb un abast que inclogui el mesurament de les magnituds de què es tracti, mitjançant un sistema de mesura de referència internacional primari per a concentracions catalítiques d'enzims assigna un valor –i calcula la incertesa de mesura corresponent– a un o més calibradors certificats internacionals primaris (Exemple: IFCC per a concentracions catalítiques d'enzims).
2. Un fabricant de la IDIV, utilitzant un sistema de mesura ordinari i un o més calibradors certificats internacionals, assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors secundaris.
3. Un fabricant, utilitzant un sistema de mesura ordinari i un o més calibradors secundaris, assigna valors –i calcula les incerteses de mesura corresponents– a un o més calibradors de treball. [Quan un fabricant ho creu convenient, aquest procés també l'aplica a la producció de materials de control de la veracitat].
4. Un laboratori clínic, amb un sistema de mesura ordinari i amb un o més calibradors de treball del fabricant esmentat, assigna un valor –i calcula la incertesa de mesura corresponent– a cada mostra clínica (amb traçabilitat a l'SI).

### 3.8 Bibliografia

- BIPM, IEC, IFCC, ILAC, IUPAC, IUPAP, ISO, OIML (2012). Nicolau Costa J i Fuentes-Arderiu X, trad. Vocabulari Internacional de Metrologia. Conceptes fonamentals i generals, i termes associats. (JCGM 200:2008). ACLCC-TERMAT. Barcelona, 2012. <<http://www.acclc.cat/wp-content/uploads/2015/11/ivv1141.pdf>> (Consultat: 2017-10-28).
- BIPM, IEC, IFCC, ILAC, IUPAC, IUPAP, ISO, OIML (2012). The international vocabulary of metrology—basic and general concepts and associated terms (VIM), 3rd ed. JCGM 200:2012.<<https://www.bipm.org/en/publications/guides/vim.html>> (Consultat: 2017-11-24).
- Centro Nacional de Metrología, Entidad Mexicana de Acreditación. Guía de trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y material de control empleados por el laboratorio clínico. México DF: CENAM, EMA; 2009. <<http://www.cenam.mx/publicaciones/gratuitas>> (Consultat: 2017-10-28).
- De Bièvre P, Dybkaer R, Fajgelj A, Hibbert D.B. Metrological traceability of measurement results in chemistry: Concepts and implementation (IUPAC Technical Report). Pure Appl. Chem 2011;83:1873–935.
- Dybkaer R. Metrology in laboratory medicine – Reference measurement systems, Accred Qual Assur 2001;6:16-9.
- Fuentes Arderiu X, González de la Presa B. Interchangeability of estimates of day to day imprecision between commercial control materials and serum pools. Clin Chem 2002;48:573–4.
- Fuentes-Arderiu X, Porrás-Caicedo A. About “measurement result” and “measured value”. Accred Qual Assur 2011;16:387-8.
- Fuentes-Arderiu X. Proposed terminology of “lato sensu metrology” for scientific methodology. Accred Qual Assur 2013; 18:247-52.
- Fuentes-Arderiu X. Protometrology. Accred Qual Assur 2004;9:644–5.
- International Organization for Standardization. In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. (ISO 17511:2003) Geneva: ISO; 2003.
- IUPAC. Metrological Traceability of Measurement Results in Chemistry. Accred Qual Assur (2011) 16:473. <https://doi.org/10.1007/s00769-011-0805-y>. (Consultat: 2017-10-13).
- Juan-Pereira L, Fuentes-Arderiu X. Titre is not an internationally recognized quantity. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993;31:541.

NIST. Biological reference materials. <[http://www.nibsc.org/products/brm\\_product\\_catalogue.aspx](http://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue.aspx)> (Consultat: 2017-10-13).

Union International of Pure and Applied Chemistry, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences. Recommendations 2016. [Férard G, Dybkaer R, Fuentes-Arderiu X]. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2017.

Vesper HW, Thienpont LM. Traceability in Laboratory Medicine. Clin Chem 2009;55:1067-5.

White R. The meaning of measurement in metrology. Accred Qual Assur 2011;16:31-41.

World Health Organization. Consultation on international biological standards for *in vitro* diagnostic procedures. Geneva: WHO; 2000.

## 4 SISTEMES DE MESURA I VALORS MESURATS DE MAGNITUDS ESCALARS

---

### 4.1 Exactitud de mesura escalar

Cada sistema de mesura posseeix, de forma inherent, certa variabilitat metro-lògica per la qual els valors mesurats de forma repetida d'un mateix mesurand no són idèntics. Aquesta variabilitat metro-lògica genera desviacions entre els valors mesurats dels mesurands i els seus valors veritables. Aquestes desviacions seran més grans o més petites segons com siguin les propietats metro-lògiques dels sistemes de mesura i segons com sigui la qualitat del calibratge [Capítol 3].

L'*exactitud de mesura* és una "propietat metro-lògica ordinal que expressa la concordança entre un valor mesurat i un valor veritable o, en el seu defecte, un valor convencional d'un mesurand". Aquest concepte no s'expressa numèricament, però es diu que un valor mesurat és més exacte quan més petit és l'error de mesura [del qual es tractarà en el proper apartat].

L'exactitud de mesura és una propietat metro-lògica d'un valor mesurat i, per extensió, d'un mesurament, però no d'un sistema de mesura. Això no obstant, sí que s'acostuma a dir d'un sistema de mesura que és més o menys exacte que un altre, volent dir amb això que genera valors mesurats més o menys exactes que els generats per un altre sistema de mesura.

#### 4.1.1 Error de mesura escalar

Pràcticament tots els valors mesurats poden posseir un error de mesura a causa de les fluctuacions que es produeixen en gairebé tots els mesuraments<sup>14</sup>. L'*error de mesura* és la "diferència entre un valor mesurat d'un mesurand i un valor veritable o, en el seu defecte, un valor convencional d'aquest mesurand". El valor convencional acostuma a ser un valor assignat a un material de referència amb diversos graus de rigor metro-lògic. L'*error de mesura relatiu* és l'error de mesura dividit pel valor de referència metro-lògic i multiplicat per cent.

El "component de l'error de mesura que en mesuraments repetits varia de manera impredecible", es denomina *error aleatori de mesura*, mentre que el component de l'error de mesura que en mesuraments repetits, roman constant, o varia de manera predecible, es denomina *error sistemàtic de mesura*; les seves causes poden ser conegudes o no i és igual a la diferència entre l'error de mesura i l'error aleatori de mesura.

---

<sup>14</sup> L'excepció es dona en els mesuraments en els quals la magnitud genèrica és *nombre d'entitats* (a aquests mesuraments també se'ls coneix com *recomptes*) i les seves escales de valors són subconjunts dels nombres naturals. Perquè aquesta excepció sigui certa ha de complir-se que el mesurament es faci per inspecció visual directa del sistema complet (sense mostreig).

Un error de mesura és igual a un error aleatori més un error sistemàtic, encara que el sistemàtic pot ser sempre zero i l'aleatori pot ser alguna vegada zero per atzar.

En la realitat, no podem conèixer l'error de mesura d'un valor mesurat en una mostra clínica. Per conèixer-lo hauríem de conèixer un valor veritable o, en el seu defecte, un valor convencional prèviament assignat, de la magnitud mesurada en la mostra clínica de què es tracti. L'error de mesura pot ser constant o variar segons el valor del mesurand.

Un error de mesura encara que l'hagi generat un sistema de mesura, no és una propietat d'aquest sistema, sinó d'un valor mesurat. No obstant això, per a una magnitud individual mesurada repetidament es pot conèixer amb certa facilitat la mitjana quadràtica de l'error de mesura d'un sistema de mesura, que sí que és una propietat del sistema de mesura. En la pràctica, el concepte d'error de mesura l'usarem principalment en els programes d'avaluació externa de la qualitat [dels quals tractarem al Capítol 7] per poder avaluar l'exactitud d'un mesurament. Per millorar l'error cal disminuir l'error aleatori, l'error sistemàtic o ambdós.

#### 4.1.2 Requisits per a l'error de mesura escalar

Idealment, els requisits per als errors de mesura haurien de derivar-se dels requisits eventualment establerts pels metges clínics per acceptar la idoneïtat mèdica del mesurament d'una magnitud biològica humana, però aquests últims requisits encara no els ha establert ningú.

D'altra banda, el procés d'acreditació [Capítol 12] exigeix als laboratoris clínics que participin en algun programa d'avaluació externa de la qualitat per a totes les magnituds biològiques humanes en què això sigui possible, i que satisfacin els requisits per a l'error de mesura establerts pels organitzadors dels programes en què participin.

En el cas de les magnituds biològiques humanes per a les quals no hi ha programes d'avaluació externa de la qualitat a l'abast, els requisits es poden establir per analogia amb els disponibles per a altres magnituds de la mateixa naturalesa o, si els intervals de referència biològics estan produïts amb procediments que contenen el mateix error sistemàtic que els valors mesurats actualment, considerant zero el biaix de mesura [Apartat 4.3.1].

## 4.2 Precisió de mesura escalar

La *precisió de mesura*, o simplement *precisió*, segons el VIM es defineix com la "concordança entre els valors mesurats obtinguts mitjançant mesuraments repetits d'un mesurand, o de mesurands similars, en condicions especificades".

La precisió de mesura és una propietat metrològica ordinal d'un conjunt de valors mesurats i d'un sistema de mesura, emprat seguint un procediment de

mesura particular, en unes condicions concretes. Aquestes condicions poden ser de repetibilitat, de precisió intermèdia o de reproductibilitat, i les veurem en apartats posteriors.

La precisió de mesura no pot expressar-se numèricament, per la qual cosa es recorre al concepte *imprecisió de mesura* (o simplement *imprecisió*), que permet expressar-la numèricament mitjançant la desviació estàndard, que és el més habitual. En qualsevol cas, l'estimació de la imprecisió tant es pot fer puntual com intervalar.

Finalment, hem de tenir present que per poder afirmar rigorosament si un conjunt de valors mesurats és més precís que un altre en les mateixes condicions, s'ha d'aplicar la prova estadística *F de Snedecor* per a la comparació de variàncies (Doménech JM, 1997).

En les ciències de laboratori clínic, sovint es considera que la precisió de mesura d'un sistema de mesura (a una concentració donada) estimada utilitzant materials de control és la mateixa que si s'estima amb mostres clíniques. Però, degut principalment a les diferències entre les matrius, no sempre hi ha comutabilitat entre els dos tipus de materials [Capítol 3]. Per aquesta raó, quan l'objectiu és estimar la imprecisió interdiària que afecta als pacients, es millor utilitzar mostres clíniques.

#### 4.2.1 Homoscedasticitat i heteroscedasticitat

Des d'un punt de vista metrològic<sup>15</sup>, l'*heteroscedasticitat* és una propietat d'un sistema de mesura, utilitzat seguint un procediment de mesura particular, que es defineix com una "propietat per la qual la variància metrològica varia amb les mitjanes dels valors mesurats repetidament de diverses magnituds individuals", mentre que la *homoscedasticitat* és una "propietat per la qual la variància metrològica és constant per a qualsevol mitjana de valors mesurats de diverses magnituds individuals d'una mateixa magnitud específica". Aquestes propietats metrològiques són la base dels perfils de precisió, un dels aspectes més importants que han tenir-se en compte per caracteritzar un sistema de mesura particular. Un *perfil de precisió* és una "representació gràfica de les variàncies metrològiques, o de les desviacions estàndards, o dels coeficients de variació, corresponents a les mitjanes dels valors mesurats de diferents magnituds individuals de la mateixa magnitud específica". Hem de ressaltar que quan el coeficient de variació metrològic és constant no hi ha homoscedasticitat, perquè en aquest cas cada valor de la magnitud individual sotmesa a un mesurament correspon a una variància metrològica diferent. Un dels usos més importants de l'homoscedasticitat i l'heteroscedasticitat és l'estimació de la incertesa de mesura [de la qual tractarem posteriorment en aquest capítol]. Per tant, és im-

---

<sup>15</sup> En el seu origen l'homoscedasticitat i l'heteroscedasticitat són conceptes estadístics; es diu que existeix homoscedasticitat quan la variància dels errors estocàstics (aleatoris) de la regressió lineal és la mateixa per a cada dada; en cas contrari existeix heteroscedasticitat.

portant disposar de molts perfils de precisió, encara que això no és una tasca fàcil per als laboratoris clínics (Sánchez-Àlvarez, 2011).

#### 4.2.2 Repetibilitat de mesura de magnituds escalars

Seguint el VIM, la *repetibilitat de mesura*, més coneguda en les ciències de laboratori clínic com *imprecisió intraserial*, és la precisió de mesura en condicions de repetibilitat.

Les condicions de repetibilitat inclouen el mateix sistema de mesura (emprat amb el mateix procediment de mesura), els mateixos operadors, les mateixes condicions d'operació i el mateix lloc, així com mesuraments repetits del mateix mesurand, o de mesurands similars, en un període curt de temps (dins d'una mateixa sèrie<sup>16</sup> de mesuraments).

#### 4.2.3 Precisió intermèdia de mesura de magnituds escalars

La *precisió intermèdia de mesura*, més coneguda en les ciències de laboratori clínic com *imprecisió interdiària*, és la precisió de mesura en condicions de precisió intermèdia, d'acord amb el VIM.

Les condicions de precisió intermèdia inclouen el mateix sistema de mesura (emprat seguint el mateix procediment de mesura), el mateix lloc i mesuraments repetits del mateix mesurand, o de mesurands similars, durant un període ampli de temps, diferents calibratges, canvis de lot de calibradors i reactius i canvis d'operadors.

##### 4.2.3.1 Estimació de la imprecisió interdiària

Perquè l'estimació puntual de la imprecisió interdiària sigui fiable s'ha de fer amb 100 o més valors mesurats d'un material de control commutable amb les mostres clíniques. La imprecisió interdiària inclou els errors aleatoris propis del sistema de mesura a més d'alguns errors sistemàtics que es comporten, al llarg del temps, com errors aleatoris (*Exemple*: variacions en la reconstitució dels calibradors liofilitzats, canvis de lot de reactius i calibradors, canvis de components instrumentals, manteniment, etc.).

Alguns laboratoris clínics, sobre tot els laboratoris d'urgències, per mesurar algunes magnituds biològiques humanes utilitzen indistintament, i de forma aleatòria, dos o més sistemes de mesura. Idealment, les imprecisions interdiàries i els biaixos d'aquests sistemes de mesura haurien de ser els mateixos. No obstant això, en la realitat freqüentment no és així, i els resultats es transfereixen als sistemes d'informació sense saber de quin sistema de mesura procedeix cadascun d'ells. Per poder simular que només existeix un sistema de mesura per

---

<sup>16</sup> Una sèrie de mesuraments (o de determinacions) és el conjunt de mesuraments (o determinacions) realitzades entre dos moments concrets.



al mesurament de la magnitud biològica en qüestió és necessari combinar les diverses imprecisions interdiàries. Per això s'han de combinar les desviacions estàndard (obtingudes en concentracions fisiològiques, per simplificar) seguint la fórmula A o B segons el criteri següent: si només hi ha diferències en les imprecisions interdiàries hem d'utilitzar la fórmula A; quan hi ha diferències en les imprecisions interdiàries i els biaixos, o només entre els biaixos, hem d'utilitzar la fórmula B.

Fórmula A:

$$s_A = \sqrt{\frac{\sum (n_i - 1) s_i^2}{\sum (n_i - 1)}}$$

Fórmula B:

$$s_B = \sqrt{\frac{\sum (n_i - 1) s_i^2 + \sum n_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2}{n_i - 1}} = \frac{\sum n_i \bar{x}_i}{\sum n_i}$$

on  $n_i$  i  $\bar{x}_i$  són, respectivament, la grandària de la mostra poblacional i la mitjana de les dades emprades per a l'estimació de cada desviació estàndard individual.

En alguns casos, l'operador pot tenir una repercussió molt important en la imprecisió interdiària. Això acostuma a succeir quan el procés de mesura inclou algun aspecte subjectiu de l'operador. Un bon exemple d'això és l'estudi de la "fórmula leucocítica", en la qual l'operador ha d'estimar, mitjançant la inspecció visual (microscòpia òptica) d'un frotis sanguini tenyit, la fracció de nombre de cada tipus de leucòcits.

La precisió en condicions intermèdies (imprecisió interdiària) d'aquests mesuraments està afectada per:

- l'obtenció de la mostra de sang
- l'homogeneïtat de la mostra de sang
- la qualitat (gruix i homogeneïtat) de l'extensió de sang
- el tipus de distribució aleatòria dels leucòcits (distribucions de Poisson o de Laplace-Gauss)
- l'àrea estudiada de l'extensió de sang
- els errors d'identificació cel·lular

#### 4.2.3.2 Requisits per a la imprecisió interdiària

Encara que idealment la imprecisió interdiària hauria de ser zero o negligible, aconseguir-ho és impossible o massa car. Per tant, sembla raonable que existeixin uns requisits per a la imprecisió interdiària que haurien de poder complir tots els sistemes de mesura produïts per la IDIV i la gran majoria de laboratoris clínics. La qualitat metrològica derivada d'aquests requisits hauria de ser coherent amb la qualitat que necessiten els metges clínics.

Per tot això, podem prendre una decisió arbitrària i tolerant per establir els requisits per a imprecisió interdiària, que serà la *imprecisió interdiària màxima permesa* per a cada sistema de mesura. Com a estratègia, podem seguir l'estat actual de la tecnologia i adoptar com a requisit la mitjana dels fractils 0,95 del conjunt de coeficients de variació corresponents a la imprecisió interdiària, a concentracions fisiològiques o molt properes, dels laboratoris clínics participants en programes de control de la qualitat interlaboratorial [Capítol 7]. Les imprecisions interdiàries màximes permeses corresponents als sistemes de mesura de les magnituds biològiques humanes que no formen part d'aquest tipus de programes es poden establir per analogia amb altres magnituds o sistemes de mesura. Com que la tecnologia va avançant inexorablement, aquests requisits s'han de revisar periòdicament.

#### 4.2.4 Reproductibilitat de mesura esclar

La reproductibilitat de mesura, més coneguda en les ciències de laboratori clínic com *imprecisió interlaboratorial* és, segons el VIM, la “precisió de mesura en condicions de reproductibilitat”.

Les condicions de reproductibilitat inclouen llocs diferents, operadors diferents, sistemes de mesura diferents, seguint diversos procediments de mesura (si n'hi ha més d'un) i mesuraments repetits del mateix mesurand o d'un mesurand similar.

### 4.3 Veracitat de mesura esclar

La *veracitat de mesura* és una propietat metrològica ordinal d'un sistema de mesura que definim com la “concordança entre la mitjana d'un nombre infinit de valors mesurats repetits d'un mesurand i un valor veritable o, en el seu defecte, un valor convencional d'aquest mesurand”. La veracitat de mesura no pot expressar-se numèricament, per ser una propietat ordinal i per la impossibilitat de realitzar un nombre infinit de mesuraments. No obstant això, per tractar-se d'una propietat ordinal, podem dir que la veracitat d'un sistema de mesura és més gran o més petit que un altre, segons la grandària dels errors sistemàtics generats per un o altre sistema.

Les principals causes que poden afectar la veracitat de mesura apareixen en la Taula 4.1. Un calibratge [Capítol 3] defectuós d'un sistema de mesura produeix un error sistemàtic en els valors mesurats obtinguts amb aquest sistema<sup>17</sup>. D'altra banda, els diversos lots de calibradors pot ser que no siguin del tot commutables entre ells, ni tampoc amb els materials de referència utilitzats per estimar el biaix de mesura. Això pot fer que es produeixi un error sistemàtic desconegut i diferent, que provocarà un augment aparent de la imprecisió interdiària. Per disposar d'una informació quantitativa sobre la veracitat de mesura, recorrerem al càlcul del biaix de mesura, que és l'estimació de l'error sistemàtic, tractat a continuació [Apartat 4.3.1].

**Taula 4.1 Causes de falta de veracitat d'un sistema de mesura<sup>18</sup>**

<b>Causes relacionades amb els calibratges</b>	<b>Causes relacionades amb el sistema de mesura</b>
corba de calibratge inapropiada	pipeteig defectuós de les mostres clíniques (però no dels calibradors)
valors dels calibradors mal assignats	falta d'especificitat química
conservació defectuosa dels calibradors	deriva instrumental <sup>18</sup>
reconstitució defectuosa dels calibradors	
falta de commutabilitat entre els calibradors i els materials de referència emprats per estimar el biaix	

#### 4.3.1 Biaix de mesura escalar

Com hem dit anteriorment, l'error *sistemàtic* és el component de l'error de mesura que en mesuraments repetits roman constant o varia de manera predecible. El *biaix de mesura* ( $\delta$ ) és l'estimació de l'error sistemàtic. Aquesta estimació es fa calculant la diferència entre la mitjana de 15 o més mesuraments (30 o més segons altres fonts) d'un mesurand (sovint un material de referència) i un valor de referència metrològic com un valor veritable conegut o, en el seu defecte, un valor convencional d'aquest mesurand.

En les ciències de laboratori clínic, la dificultat principal per conèixer el biaix d'un sistema de mesura a un valor concret de la magnitud en qüestió és decidir com calcular-lo, és a dir, respecte a quin valor de referència metrològic –o amb

<sup>17</sup> Excepte si es tracta d'un instrument simple (Exemple: una pipeta) que forma part d'un sistema de mesura superior que requereix calibratges periòdics (Exemple: un "analitzador") i tant s'utilitza per a mesurar i transvasar els materials de referència com les mostres clíniques.

<sup>18</sup> La deriva instrumental és la variació contínua o incremental d'una indicació al llarg del temps deguda a variacions de les propietats metrològiques d'un instrument de mesura.

quin material de referència– s’ha de fer aquest càlcul. Les alternatives, per ordre de rigor científic, i considerant únicament un valor fisiològic o proper a ell, són:

1. Material de referència, preferiblement certificat, amb un valor assignat pel fabricant mitjançant un sistema de mesura primari, declarant la incertesa i la traçabilitat metrològica (Exemple: sèrum humà del NIST dels Estats Units d’Amèrica o algun material de control del DGKL alemany).
2. Material de referència amb un valor assignat pel fabricant mitjançant un sistema de mesura de referència, declarant la incertesa i la traçabilitat metrològica (Exemple: material de control de Randox Laboratories per a lípids; algun material de control del DGKL);
3. En el cas de les magnituds biològiques els components de les quals siguin fàrmacs, material de referència amb una quantitat afegida per pesada del component (habitualment un fàrmac) en estudi (Exemple: material de control de Randox Laboratories per a fàrmacs);
4. Material de referència amb un valor convencional corresponent a una mitjana (preferiblement ponderada) o mediana, ambdues consensuals globals per a valors mesurats traçables a l’SI (Exemple: alguns materials de control de programes d’avaluació externa de la qualitat o de control de la qualitat interlaboratorial);
5. Material de referència amb un valor convencional corresponent a una mitjana (preferiblement ponderada), o mediana, ambdues consensuals globals per a valors mesurats no traçables al Sistema Internacional (SI). Aquest cas és aplicable a la immensa majoria de sistemes de mesura immunoquímics (Exemple: idem anterior);
6. Material de referència amb un valor assignat pel fabricant amb un sistema de mesura igual al del laboratori clínic que calcula el biaix de mesura (Exemple: nombrosos materials de control preparats per la IDIV);
7. Material de control amb un valor convencional corresponent a la mitjana dels valors assignats pel fabricant amb tots els sistemes de mesura declarats en el prospecte que acompanya el material de control (Exemple: nombrosos materials de control preparats per la IDIV).

Respecte als valors individuals de la magnitud biològica considerada, el biaix de mesura, dins de l’interval de mesura pot ser constant, variable o mixt. Si és variable, aquesta variació pot ser rectilínia o curvilínia. Aquestes relacions les podem representar gràficament mitjançant els anomenats *perfils de biaix*, encara que existeix molt poca informació bibliogràfica sobre aquests perfils.

D’acord amb la GUM, quan coneixem el biaix d’un valor mesurat es pot aplicar una correcció per compensar aquest error, encara que poden estar presents altres errors sistemàtics desconeguts. Això vol dir que si el biaix és negatiu,  $\delta < 0$ , el sumarem al valor mesurat, i si és positiu,  $\delta > 0$ , el restarem, a no ser que sigui estadísticament no significatiu.

Al laboratori clínic aquesta correcció és molt difícil de fer per a les mostres clíniques, ja que hauríem de conèixer el perfil de biaix del sistema de mesura. I per això, en la pràctica segons la norma ISO 5725, hauríem d'obtenir la diferència entre la mitjana de 15 o més valors mesurats repetits en dies diferents de diversos materials de referència i uns valors de referència metrològics d'aquests materials. El nombre mínim de materials de referència (preferiblement certificats), hauria de ser 4, corresponents, aproximadament, als valors extrems i als dos valors que divideixen en 1/3 i 2/3 l'interval de mesura. Ajustant aquests parells de dades a un polinomi de segon grau es pot tenir una aproximació al perfil de biaix. Tot això, òbviament, és difícil de fer.

Encara que idealment hauríem de calcular el biaix de mesura utilitzant materials de referència amb valors assignats mitjançant sistemes de mesura primaris o de referència, no sempre podem disposar d'ells; millor dit, en general, és difícil disposar d'ells, ja que la IDIV no els prepara. Quan no es pot disposar d'aquests materials, una alternativa força habitual és utilitzar la mitjana (o la mediana) consensual global, és a dir, la mitjana (o la mediana) dels valors mesurats en un material de referència per a tots els participants en un programa d'avaluació externa de la qualitat [dels quals tractarem més endavant], o la mitjana (o la mediana) consensual grupal, és a dir, la mitjana (o la mediana) dels participants que utilitzen el mateix sistema de mesura en un d'aquests programes. Tanmateix, aquests valors consensuals, especialment els globals, no sempre són bons estimadors dels valors assignats mitjançant un sistema de mesura primari o de referència.

Quant a les mostres clíniques, per a cada magnitud biològica humana cal acceptar que hi ha errors sistemàtics potencials dels quals *a priori* no se sap si afecten o no una mostra clínica particular (interferències per xenobiòtics, alteracions d'emmagatzematge, etc.). Per saber-ho s'hauria de conèixer la mitjana de  $n \geq 15$  valors mesurats de cada magnitud biològica humana obtinguts mitjançant un sistema de mesura primari o de referència. Per això, en la pràctica, només podem conèixer el biaix de mesura que es calcula utilitzant materials de referència amb valors assignats.

Encara que no consti habitualment en els procediments d'estimació del biaix de mesura, cal tenir present que aquesta estimació, que habitualment és puntual, també es pot fer de forma intervalar, amb un nivell de confiança concret. En realitat l'estimació intervalar és la de la mitjana dels  $n$  valors obtinguts en els  $n$  mesuraments repetits i amb cada límit d'aquest interval es calculen els límits de l'interval del biaix de mesura. Tant l'estimació puntual com la intervalar pot dividir-se pel valor de referència metrològic i obtenir el *biaix de mesura relatiu* ( $\delta$ ).

#### 4.3.2 Requisits per al biaix de mesura escalar

Com ja hem dit a l'apartat anterior, la GUM indica que quan es coneix el biaix de mesura cal restar-lo de cada valor mesurat; així, doncs, el biaix de mesura

relatiu hauria de ser 0 %. Però per poder restar el biaix a cada valor mesurat, hauríem de conèixer el biaix per a tots els valors de l'interval de mesura, és a dir, hauríem de conèixer el *perfil de biaix* del sistema de mesura, cosa molt difícil tenint en compte les dificultats que hem destacat a l'apartat anterior.

En el cas de les magnituds biològiques humanes dedicades al diagnòstic, utilitzant un valor discriminant universal per assegurar la idoneïtat de l'ús d'aquest valor discriminant, el biaix de mesura relatiu hauria de ser 0 %, o estadísticament no significatiu, calculat amb els materials de referència de les alternatives 1 i 2 donades a l'apartat anterior, sempre que es pugui.

En cas que les magnituds biològiques s'utilitzin només per al diagnòstic, el biaix de mesura ha de ser el mateix que afecta als intervals de referència biològics [Capítol 10] emprats en aquest procés.

Quan les magnituds biològiques s'utilitzen per al seguiment de l'evolució de malalties o de situacions de risc, el biaix de mesura ha de ser constant des de l'inici de l'ús del sistema de mesura.

#### 4.4 Detectabilitat

Generalment, els valors de les magnituds biològiques dels pacients augmenten quan pateixen alguna de les malalties que hi estan relacionades. Tanmateix hi ha excepcions notòries. Així, les concentracions en el plasma de ferritina o de tirotròpina, per exemple, disminueixen en els casos d'anèmia o hipertiroïdisme, respectivament. D'altra banda, hi ha components que habitualment no hi són en l'organisme (Exemple: xenobiòtics), però que el mesurament de la seva concentració en el plasma pot tenir interès mèdic o legal (Exemple: etanol, drogues d'abús, substàncies de dopatge). En tots aquests casos el coneixement de la detectabilitat dels sistemes de mesura és de gran interès.

La *capacitat de detecció*, o *detectabilitat* és, segons la IFCC, una propietat metrològica ordinal d'un sistema de mesura, emprat seguint un procediment de mesura particular, que es pot definir com la seva "capacitat per detectar de manera fiable petites quantitats d'un component". [Aquest concepte no l'hem de confondre amb el de *sensibilitat d'un sistema de mesura*, del que tractarem a l'apartat 4.8]. La detectabilitat podem quantificar-la mitjançant els següents indicadors: valor crític, límit de detecció i límit de quantificació.

Després d'anys de confusió sobre els conceptes relacionats amb la capacitat de detecció, l'ISO i la IUPAC van arribar a un acord per harmonitzar tots aquests conceptes. El text d'aquest apartat es basa en aquest acord, però té en compte, també, el fet que sovint ens trobem amb distribucions de freqüències que no són *gaussianes*, amb corbes de calibratge no lineals i amb homoscedasticitat.

Per a un sistema de mesura, emprat seguint un procediment de mesura particular, el *valor crític* és el valor mesurat més petit que podem obtenir amb una probabilitat igual a 0,05 (o a 0,01, en alguns casos) de no cometre un error  $\alpha$

(rebutjar la hipòtesi nul·la quan en realitat és certa) i amb una probabilitat igual a 0,5 de no cometre un error  $\beta$  (no rebutjar la hipòtesi nul·la quan en realitat és falsa). En aquest cas, la hipòtesi nul·la és que el valor mesurat no difereix estadísticament de zero, mentre que la hipòtesi alternativa és que el valor mesurat difereix estadísticament de zero. El valor crític ens permet distingir entre la indicació (o senyal) i el “soroll de fons” i, per tant, ens serveix per decidir sobre la presència d'un component concret en un sistema. Així, un valor mesurat superior o igual al valor crític ens indica la presència, en el sistema en estudi, del component considerat; però, atenció!, un valor mesurat inferior al valor crític no demostra l'absència del component dit, ja que, en aquest cas, tenim un 50 % de probabilitats que estigui present o absent, per ser l'error  $\beta$  igual a 0,5. En les ciències de laboratori clínic el valor crític té molt menys interès pràctic que el límit de detecció. Al valor crític, altres autors l'anomenen *límit del blanc* o *límit de determinació inferior*, o fins i tot *límit de detecció*.

Per a un sistema de mesura, emprat seguint un procediment de mesura particular, el *límit de detecció* és el valor mesurat més petit que podem obtenir amb una probabilitat igual a 0,05 de no cometre errors  $\alpha$  o  $\beta$ . En aquest cas, la hipòtesi nul·la és que el valor mesurat és igual o menor al límit de detecció, mentre que la hipòtesi alternativa és que el valor mesurat és superior al límit de detecció. Cap valor mesurat l'hem d'expressar com “inferior al límit de detecció”, sinó com “ $\leq$  [valor del límit de detecció]”. El límit de detecció és un indicador de la capacitat de detecció inherent del sistema de mesura de què es tracti.

El *límit de quantificació* és essencialment diferent dels altres dos, ja que introdueix un aspecte addicional: la qualitat del mesurament. El límit de quantificació és el valor mesurat més petit que podem obtenir amb una imprecisió màxima concreta. En les ciències de laboratori clínic, aquesta propietat metrològica s'aplica a la descripció d'alguns sistemes de mesura immunoquímics sota la denominació *sensibilitat funcional*, terme no recomanat ni per l'ISO ni per la IUPAC.

Des del punt de vista pràctic el CLSI i l'ISO van publicar uns documents per a l'estimació de les propietats metrològiques esmentades.

Per a qualsevol dels límits descrit, atès que es tracten de desviacions estàndard, les estimacions tant es poden fer puntuals com intervalars.

#### 4.5 Incertesa de mesura escalar

Suposem que hem de mesurar amb la màxima exactitud (error de mesura igual a zero) la longitud d'una barra de ferro. Quines són les posicions dels electrons dels dos àtoms de ferro més distants entre sí de la barra? Segons la llei d'indeterminació de Heisenberg sobre la posició dels electrons, amb infinits mesuraments podríem esbrinar aquesta longitud?

Una fracció molt nombrosa dels valors de les magnituds considerades en les ciències de laboratori clínic pertanyen a escales racionals els valors de les quals

són el resultat de dividir els valors d'altres magnituds, cosa que pot conduir a nombres racionals amb una quantitat tan gran de decimals (Exemple: una periòdica amb infinits decimals) que no ens permet assegurar que existeix un valor veritable únic.

Aquestes consideracions, i altres de similars, fan pensar que el fet que les magnituds tinguin o no un valor veritable únic és, en general, un problema filosòfic de difícil solució, tot i que hi ha algunes magnituds individuals de les quals es pot afirmar que existeix un valor veritable únic. Una cosa és plantejar l'existència (o la inexistència) d'un valor veritable únic, una altra cosa és plantejar si el podem conèixer, i una altra cosa és establir un valor convencional, que substitueixi a efectes pràctics a un valor veritable, si existeix.

Fins ara, s'han desenvolupat dues línies de pensament sobre del valor veritable d'una magnitud individual. En una d'elles es parteix de la idea que existeix un valor veritable únic per a cada magnitud individual, però s'admet que, malgrat la seva existència, en la pràctica no és possible conèixer aquest valor a causa dels errors aleatoris propis de qualsevol sistema de mesura i, en el cas de les ciències de laboratori clínic, dels sistemes d'obtenció de mostres clíniques. L'altra línia de pensament –la que es desenvolupa en aquest apartat– defensa que, degut a la quantitat de detalls incomplets inherents a la definició d'una magnitud individual, no existeix un únic valor veritable compatible amb la definició de la magnitud, sinó més aviat un conjunt infinit de valors veritables compatibles amb ella, amb la qual cosa, en la pràctica, es pot conèixer, amb una certa aproximació probabilística, un subconjunt (interval de cobertura, que estudiarem després) que conté una fracció d'aquests valors. Per arribar a conèixer aquest interval amb una certa aproximació, cal usar tota la informació disponible sobre el mesurand (mesuraments previs, judicis d'experts, especificacions dels fabricants, etc.), i amb tota aquesta informació estimar la incertesa de mesura.

El concepte d'*incertesa de mesura* és relativament nou en la història de les ciències de laboratori clínic, malgrat que els conceptes relacionats amb els errors han format part des de fa molt de temps de la pràctica d'aquesta disciplina. Actualment, està àmpliament reconegut que fins i tot quan s'han considerat totes les causes conegudes o sospitades d'error, i s'han aplicat les correccions oportunes, encara existeix una incertesa sobre la bondat amb què el valor mesurat representa un valor veritable del mesurand. Per aquesta raó un dels requisits de la norma ISO 15189 per a l'acreditació d'un conjunt concret de processos de mesura de magnituds biològiques humanes, és la determinació de la incertesa dels valors mesurats per a cadascun dels sistemes de mesura implicats.

La incertesa de mesura la definim com un "paràmetre no negatiu que caracteritza la dispersió dels valors atribuïts a un mesurand, a partir de la informació utilitzada". Com acostuma a succeir en estadística, quan no coneixem la població sencera (només infinits mesuraments ens permetrien conèixer la dispersió veritable dels valors atribuïts a un mesurand), no podem conèixer la incertesa de mesura (el paràmetre) poblacional; però sí que podem conèixer una estimació.



En les ciències de laboratori clínic, l'estadístic que permet fer aquesta estimació és una desviació estàndard o un coeficient de variació (desviació estàndard relativa).

La incertesa de mesura, ja sigui absoluta o relativa, és una propietat metrològica d'un valor mesurat, no d'un sistema de mesura. No obstant això, si la incertesa de mesura relativa és constant i independent del valor mesurat, llavors, i només llavors, la incertesa de mesura es pot considerar una propietat metrològica d'un sistema de mesura, emprat seguint un procediment de mesura particular.

La incertesa de mesura s'ha d'estimar per a valors mesurats exempts d'error sistemàtic conegut. Per això, sempre que es conegui l'error sistemàtic del sistema de mesura amb què s'ha obtingut el valor mesurat, abans d'estimar la incertesa de mesura, s'ha de corregir tot restant-li l'error sistemàtic esmentat.

El fet que la incertesa de mesura s'hagi d'estimar en valors mesurats exempts d'error sistemàtic conegut té una gran importància en relació amb els intervals de referència biològics [Capítol 10]. Així, si l'error sistemàtic del sistema de mesura és el mateix que l'error sistemàtic amb què es van produir els valors de referència biològics de la magnitud biològica humana considerada, es pot admetre que, a efectes pràctics d'interpretació clínica, l'error sistemàtic és nul i no cal corregir els valors mesurats.

Quan es mesura una magnitud biològica humana, els errors aleatoris propis del sistema de mesura, més els errors aleatoris propis del sistema d'obtenció de mostres clíniques, més alguns errors sistemàtics que es comporten com errors aleatoris (canvis de lot de reactius i calibradors, canvis de components instrumentals, etc.), són els responsables que existeixi una incertesa sobre el valor veritable del mesurand. A aquests factors cal afegir-ne d'altres, com ara les contribucions associades a les correccions (si s'han fet) i a valors assignats als calibradors, així com la incertesa deguda a la definició incompleta del mesurand. Cada contribució a la incertesa de mesura es descriu mitjançant una *incertesa estàndard*, i quan diverses contribucions actuen conjuntament, com passa habitualment, es calcula una *incertesa estàndard combinada*.

En les ciències de laboratori clínic, les principals contribucions a la incertesa de mesura (incerteses estàndard) són les que es descriuen a continuació, distingint el tipus d'avaluació que permet calcular-les:

#### *Avaluació de tipus A:*

L'avaluació de tipus A es basa en l'estimació de la desviació estàndard dels resultats obtinguts mesurant repetidament el mesurand. Sempre que sigui possible s'ha d'aplicar aquest tipus d'estimació. La incertesa així estimada s'anomena *incertesa estàndard de tipus A*. El cas més típic al laboratori clínic d'aquest tipus és l'estimació de la incertesa estàndard deguda a la imprecisió interdiària.

La desviació estàndard metrològica, absoluta o relativa, obtinguda del control intern de la qualitat és l'estadístic que correspon a la incertesa estàndard causada per la imprecisió interdiària del sistema de mesura, emprat seguint un procediment de mesura particular. Recordem [Apartat 4.2.3.1] que perquè l'estimació puntual de la imprecisió interdiària sigui fiable s'ha de fer amb 100 o més valors mesurats d'un material de control commutable amb les mostres clíniques.

Atès que acostuma a existir heteroscedasticitat [Apartat 4.2.1], caldria conèixer la relació entre la desviació estàndard interdiària i els valors de la magnituds individuals mesurades en tot l'interval de mesura, o, com a mínim, al principi, en mig i al final del dit interval; encara que, a efectes de l'estimació de la incertesa estàndard, en alguns casos es pot considerar que el coeficient de variació metrològic és aproximadament constant dins de l'interval de mesura [Apartat 4.5.1].

#### *Avaluació de tipus B:*

L'avaluació de tipus B es basa en la informació donada pels fabricants dels instruments de mesura o en dades bibliogràfiques i en certes suposicions estadístiques, com ara el tipus de distribució de freqüències més apropiat en cada cas. La incertesa així estimada s'anomena *incertesa estàndard de tipus B*. L'estimació de tipus B s'aplica quan no es poden fer mesures repetides del mesurand que permetin estimar la desviació estàndard experimental, com ara la mesura d'un volum de líquid amb una pipeta graduada o amb una proveta, o la mesura d'una massa amb una balança.

És habitual haver de consultar la bibliografia per aconseguir informació sobre la incertesa deguda a:

- *Variabilitat de la fase premetrològica.* Aquesta causa d'incertesa és deguda a les fluctuacions en el procés d'obtenció de les mostres clíniques, de les condicions d'emmagatzemament, de les condicions de centrifugació, etc. La incertesa estàndard originada per la variabilitat de la fase premetrològica s'ha d'obtenir de la bibliografia, malgrat que, desafortunadament, hi ha molt poques publicacions en què s'hagi quantificat aquesta causa d'incertesa.
- *Incertesa dels valors assignats als calibradors.* El procés d'assignació de valors als calibradors comporta una incertesa de mesura, de la qual han d'informar els seus fabricants.
- *Presència de magnituds d'influència.* Aquestes magnituds estan relacionades amb les interferències exògenes (anticoagulants i altres additius, medicaments i altres xenobiòtics), les interferències endògenes (*Exemple:* hemoglobina, bilirubina, lípids), la inespecificitat immunològica (reaccions encreuades) i les contaminacions de pipetes, cubetes de reacció, etc. Les magnituds d'influència que interfereixen en el mesurament d'algunes magnituds biològiques humanes poden contribuir de forma molt notòria a la incertesa de mesura. La incertesa estàndard causada per les magnituds influents s'ha de calcular a partir de la informació sobre interferències subministrada pel fabricant del sistema de mesura.

- *Arrodoniment dels resultats.* [Vegeu l'apartat 4.6].
- *Inadequació de la funció de calibratge.* Poden ser causes d'inadequació de la funció de calibratge un repartiment no adient de les concentracions dels calibradors per tot l'interval de mesura, o la selecció d'una funció matemàtica que no és la que millor s'ajusta a la relació existent entre els valors dels calibradors i les indicacions (els senyals) que l'originen, o un algoritme informàtic imperfecte. Aquesta contribució a la incertesa de mesura és de difícil avaluació.
- *Falta de commutabilitat dels calibradors.* Els fabricants de calibradors generalment declaren que aquests són commutables amb les mostres clíniques o no diuen res sobre això. Per tant, encara que hi hagi certa falta de commutabilitat, aquesta contribució a la incertesa de mesura és de difícil avaluació. Això també és aplicable als materials de control i a l'estimació de la imprecisió interdiària.
- *Definició incompleta del mesurand (o incertesa intrínseca).* Una de les causes d'incertesa de mesura és la falta d'informació sobre el component en estudi. Aquesta idea la recull el VIM amb el concepte *incertesa definicional* (encara que la GUM la denomina *incertesa intrínseca*) i la defineix com el “component de la incertesa de mesura que resulta de la quantitat limitada de detalls en la definició d'un mesurand”. En les ciències de laboratori clínic quan hi ha una certa indefinició de la magnitud que es vol mesurar –com pot succeir quan el component és una entitat molecular amb diverses isoformes que poden reaccionar de manera diferent– és molt difícil, sinó impossible, estimar correctament la incertesa de mesura.
- *Inestabilitat.* Hi ha magnituds biològiques dels pacients que són molt estables i d'altres que no ho són tant. Però habitualment, al final de la jornada laboral, la majoria de mostres clíniques es desen en condicions d'estabilitat per prevenir el seu deteriorament. Això es fa per diverses raons:
  - Poder repetir un mesurament quan un resultat és dubtós
  - Acumular mostres clíniques en sèries grans per raons econòmiques
  - Poder fer mesuraments no previstos inicialment
  - Poder fer mesuraments en mostres clíniques procedents d'altres laboratoris clínics.

En els casos en què una mostra clínica s'ha de recuperar d'on està emmagatzemada en condicions d'estabilitat per repetir un mesurament o per altres de les raons esmentades, es pot haver produït una alteració del valor del mesurand. Aquesta possibilitat també genera una incertesa de mesura, de la qual a l'apartat 4.5.5.3 en veurem un exemple.

De totes aquestes contribucions, les de difícil avaluació no es tenen en compte pràcticament mai, fet que condueix a una subestimació de la incertesa de mesura. Totes les publicacions sobre l'estimació pràctica de la incertesa de mesura en les ciències de laboratori clínic es basen en la GUM. La majoria d'aquestes publicacions posen de manifest la facilitat amb què es pot expressar la incertesa de mesura dels valors mesurats de les magnituds biològiques

dels pacients. Aquestes publicacions parteixen dels supòsits inicials de la guia esmentada:

1. Una magnitud individual es considera com una variable aleatòria amb una certa funció de probabilitat.
2. Un valor mesurat del mesurand és una estimació de la mitjana aritmètica de la variable aleatòria.
3. La incertesa estàndard és l'arrel quadrada de l'estimació de la variància de la variable aleatòria.
4. Les avaluacions de la incertesa estàndard són de dos tipus: A i B.
  - 4.1 En les avaluacions de tipus A, la mitjana aritmètica i la variància s'estimen mitjançant el tractament estadístic dels mesuraments repetits.
  - 4.2 En les avaluacions de tipus B, el mètode més comunament utilitzat per estimar la mitjana aritmètica i la variància és suposar, basant-nos en l'experiència o en alguna altra informació, que existeix una distribució de probabilitat particular o adoptar-les de la bibliografia.

Partint d'aquests supòsits la GUM recomana:

1. Identificar totes les contribucions importants a la incertesa de mesura.
2. Calcular la incertesa estàndard de cada contribució, expressada en termes de desviació estàndard a partir d'una avaluació de tipus A o B.
3. Calcular la incertesa combinada a partir de les incerteses estàndard d'acord amb la llei de propagació de la incertesa
4. Calcular la *incertesa expandida* ( $U$ ) multiplicant la incertesa combinada ( $u_c$ ) per un *factor de cobertura* ( $k$ ):  $U = k u_c$ . El factor de cobertura, per a una probabilitat de cobertura del 95 % és, aproximadament, igual a 2.
5. Expressar el resultat de mesura de la forma ( $x \pm U$ ), on  $x$  és el valor mesurat del mesurand.

L'estimació d'un interval de cobertura és un procés similar a l'estimació intervalar d'una mitjana. El concepte d'estimació intervalar d'una mitjana poblacional a partir d'una mostra d'aquesta població està clarament establert en estadística general. Suposem que disposem d'una mostra poblacional amb 30 o més dades, en la qual la distribució de freqüències segueix la llei de Laplace-Gauss, que existeix homoscedasticitat i que té una desviació estàndard igual a la de la seva població. Per a aquesta mostra poblacional, l'estimació intervalar de la mitjana poblacional és ( $\bar{x} \pm zs/\sqrt{n}$ ), on  $\bar{x}$  i  $s$  són la mitjana i la desviació estàndard, respectivament, de la mostra,  $z$  és l'estadístic de la distribució de Laplace-Gauss i  $n$  la grandària d'aquesta mostra. Per a un nivell de confiança del 95 %, el valor de  $z$  de la distribució de Laplace-Gauss és 1,96 però si  $n < 30$ , l'estadístic  $z$  s'ha de substituir per l'estadístic  $t$  de la distribució de Student apropiat al valor de  $n$ .

Però, quina relació té tot això amb la incertesa de mesura? Veiem què succeeix si  $n = 1$  i la desviació estàndard de la mostra és  $s$ . Succeeix que l'interval

de confiança és  $(x \pm 2s)$ , amb la qual cosa si s'correspon a la combinació de les desviacions estàndard de totes les causes d'error aleatori, l'interval de confiança és igual a l'interval de cobertura. Així, l'interval de cobertura que expressa la incertesa de mesura és l'estimació intervalar de la mitjana d'un únic mesurament, és a dir, el valor mesurat, però combinant totes les causes d'error aleatori que l'afecten.

La forma d'expressar un resultat de mesura que hem exposat serveix per indicar la fiabilitat del valor mesurat, mitjançant un interval de cobertura dins del qual s'accepta, amb una probabilitat de cobertura preestablerta (habitualment el 95 %), que es troba un valor veritable del mesurand. La incertesa de mesura és útil tant per als facultatius del laboratori clínic com per als metges clínics. Quan s'assigna un valor a una magnitud individual mitjançant un mesurament, aquest valor mesurat és més o menys fiable segons la qualitat metrològica del sistema de mesura emprat i de la qualitat dels processos realitzats en la fase premetrològica per a l'obtenció i tractament de les mostres clíniques. Quant més petites siguin les variabilitats premetrològica i metrològica menor serà la incertesa de mesura i més gran serà la fiabilitat del valor mesurat.

Des del punt de vista clínic, la incertesa de mesura permet conèixer, amb una certa probabilitat, si els valors mesurats obtinguts en dos mesuraments consecutius d'una mateixa magnitud en un mateix pacient són, des del punt de vista metrològic, significativament diferents o no ho són<sup>19</sup>. D'altra banda, si l'interval de cobertura donat per la incertesa expandida conté un límit de referència biològic (o el valor discriminant universal corresponent), el valor mesurat s'ha de considerar *indeterminat* (ni positiu ni negatiu) des del punt de vista diagnòstic.

Amb independència dels avantatges metrològics o clínics, existeix una consideració imprescindible per a tots aquells laboratoris clínics interessats en l'acreditació seguint la norma ISO 15189. Com hem comentat anteriorment, la norma ISO 15189 exigeix als laboratoris clínics que siguin capaços de determinar la incertesa dels valors mesurats per a cadascun dels mesuraments implicats en l'acreditació, ja que els laboratoris clínics tenen l'obligació de subministrar la incertesa de mesura dels seus resultats quan els seus clients ho demanin.

#### 4.5.1 Estimació de la incertesa estàndard

No totes les contribucions a la incertesa descrites són aplicables a tots els sistemes de mesura del laboratori clínic. Per això, quan hem d'estimar la incertesa d'un valor mesurat, primer hem de "disseccionar" el procés de mesura i reflexionar detingudament per decidir quines són les causes d'incertesa que cal tenir en compte. Una vegada decidides les causes d'incertesa, hem d'estimar la incertesa estàndard de cadascuna d'elles, per a la qual cosa disposem, com

---

<sup>19</sup> Aquí l'efecte de la variabilitat biològica (de qual tracta el Capítol 9) l'hem deixat de banda, és a dir, només podem establir la no significació de la diferència, però no podem fer cap afirmació probabilística sobre el fet que la diferència sigui significativa.

hem vist a l'apartat anterior, de dos tipus d'estimació: estimació de tipus A i estimació de tipus B.

Per poder calcular la desviació estàndard corresponent a l'estimació de la incertesa estàndard de tipus B, hem de decidir quina seria la distribució de freqüències que seguirien els valors mesurats si es poguessin fer mesuraments repetits del mesurand. Les distribucions de freqüències més habituals en aquest tipus d'estimacions són: la distribució uniforme contínua o rectangular, la triangular isòsceles contínua i la triangular rectangular contínua.

#### 4.5.1.1 Distribució uniforme contínua

La distribució uniforme contínua o distribució rectangular contínua és una distribució de probabilitats d'una variable aleatòria contínua, la funció de densitat de probabilitats de la qual és constant dins d'un interval finit  $[a, b]$  i zero fora d'aquest interval. En aquesta distribució, qualsevol valor ( $x$ ) de la variable aleatòria contínua ( $X$ ) té la mateixa probabilitat d'ocórrer (és equiprobable). En aquesta distribució de probabilitats la desviació estàndard és igual a l'amplitud de la distribució  $[a, b]$  dividida per  $\sqrt{12}$  [Figura 4.1].

En les ciències de laboratori clínic, aquesta distribució de probabilitats serveix per estimar la incertesa estàndard de mesura corresponent a la imprecisió interdiària d'un dispositiu volumètric (proveta, bureta, pipeta graduada, etc.), d'una balança, de les variacions de temperatura o de l'arrodoniment d'un nombre.

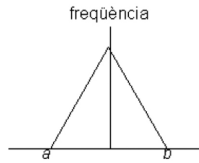


**Figura 4.1** Distribució uniforme contínua

#### 4.5.1.2 Distribució triangular isòsceles contínua

La distribució triangular isòsceles contínua és una distribució de probabilitats d'una variable aleatòria contínua en la qual la desviació estàndard és igual a l'amplitud de la distribució  $[a, b]$  dividida per  $\sqrt{24}$  [Figura 4.2].

En ciències de laboratori clínic, aquesta distribució de probabilitats serveix per a estimar la incertesa estàndard de mesura corresponent al calibratge del dispositiu volumètric emprat.

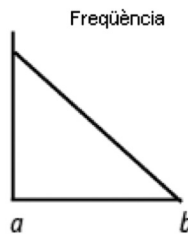


**Figura 4.2** Distribució triangular isòscele contínua

#### 4.5.1.3 Distribució triangular rectangular contínua

La distribució triangular rectangular contínua és una distribució de probabilitats d'una variable aleatòria contínua en la qual la desviació estàndard és igual a l'amplitud de la distribució  $[a, b]$  dividida per  $\sqrt{18}$  [Figura 4.3].

En les ciències de laboratori clínic, aquesta distribució de probabilitats serveix per estimar la incertesa estàndard de mesura corresponent a les magnituds d'influència o a la inestabilitat.



**Figura 4.3** Distribució triangular rectangular contínua

#### 4.5.1.4 Distribució de Poisson

La distribució de Poisson és la distribució de probabilitats d'una variable aleatòria discreta ( $X$ ) tal que:

$$P[X, x] = (m^x/x!) e^{-m}$$

on  $m$  és la mitjana, que en aquesta distribució és igual a la variància. Els valors de  $x$  són nombres naturals que es donen amb freqüències petites, raó per la qual a aquestes distribucions també se les considera distribucions d'esdeveniments rars (poc freqüents) [Figura 4.3]. Aquestes distribucions, en les ciències de laboratori clínic, tenen interès especial en el càlcul de la incertesa de mesura en citohematologia i en microbiologia.

#### 4.5.2 Estimació de la incertesa estàndard combinada

En les ciències de laboratori clínic, la incertesa de mesura acostuma a ser deguda a diverses causes, cadascuna d'elles expressada per una incertesa estàndard. Per tant, la incertesa que afecta a un valor mesurat és una incertesa estàndard combinada, que és el resultat de la suma de l'acció simultània de diverses causes d'incertesa.

Per estimar la incertesa estàndard combinada d'un valor mesurat hem de tenir en compte que les incerteses estàndard no són additives, però sí que ho són els seus quadrats, i també els quadrats de les incerteses estàndard relatives.

Durant tot el procés de l'estimació, en tots els càlculs s'ha de mantenir un nombre de decimals superior a l'utilitzat habitualment al laboratori per a cada magnitud biològica humana.

#### 4.5.3 Estimació de la incertesa expandida

La *incertesa expandida* ( $U$ ) s'estima multiplicant la incertesa estàndard combinada per un *factor de cobertura* ( $k$ ) escollit segons la *probabilitat de cobertura* desitjada. Si la probabilitat de cobertura desitjada és 0,95, llavors  $k = 2$ ; si és 0,99, llavors  $k = 2,6$ . La incertesa expandida és la que ha de constar junt amb el valor mesurat  $x_i$ :

Exemple:

Pla—Albúmina; c.massa(CRM 470) =  $(x_i \pm U)$  g/L

Pla—Colesterol; c.subst.(SRM 909b) =  $(x_i \pm U)$  mmol/L

Pla— $\gamma$ -Glutamilttransferasa; c.cat.(BCR 319) =  $(x_i \pm U)$   $\mu$ kat/L

#### 4.5.4 Expressió de la incertesa de mesura escalar

La norma ISO 15189 considera que els laboratoris clínics han de poder subministrar la incertesa de mesura dels seus valors mesurats; cal disposar d'aquesta informació per subministrar-la quan algú la demani. Si la incertesa de mesura es dóna junt a cada resultat, es recomana que la forma d'expressar-la sigui la que hem descrit a l'apartat anterior:

Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat. =  $(1,15 \pm 0,23)$   $\mu$ kat/L

on 1,15  $\mu$ kat/L és el valor mesurat i 0,23  $\mu$ kat/L és la incertesa expandida amb una probabilitat de cobertura de 0,95.

Des del punt de vista metrològic, un resultat de mesura no està complet si no va acompanyat de la incertesa corresponent.

Un cas particular de l'expressió de la incertesa de mesura el constitueixen els *valors mesurats inferiors al límit de detecció*. El laboratori clínic que és capaç de calcular la incertesa de mesura dels seus valors mesurats, també ho ha de



fer quan els valors mesurats són inferiors al límit de detecció ( $L_D$ ) del sistema de mesura corresponent.

Exemple:

Estimació de la incertesa de mesura per a tres valors mesurats de <Pla—Ferritina; c.massa> inferiors al límit de detecció del sistema de mesura emprat, tot acceptant els supòsits següents:

1. La imprecisió interserial és l'única font d'incertesa de mesura.
2. Els valors mesurats propers a zero són gaussians i homoscedàstics.
3.  $L_D = 3,29 s_B$ , segons recomana la IUPAC, i  $L_D = 5,0 \mu\text{g/L}$ , segons declara el fabricant del sistema de mesura.
4. La incertesa estàndard combinada és  $1,52 \mu\text{g/L}$ , la qual multiplicada per un factor de cobertura de 2 dona una incertesa expandida de  $3,04 \mu\text{g/L}$ .

S els tres valors mesurats són  $x_1 = 1,0 \mu\text{g/L}$ ,  $x_2 = 2,0 \mu\text{g/L}$ ,  $x_3 = 4,0 \mu\text{g/L}$ , d'acord amb la GUM els tres intervals de cobertura que expressen la incertesa de mesura serien:

- per a  $x_1$ ,  $(1,0 \pm 3,04) \mu\text{g/L}$ ;
- per a  $x_2$ ,  $(2,0 \pm 3,04) \mu\text{g/L}$ ;
- per a  $x_3$ ,  $(4,0 \pm 3,04) \mu\text{g/L}$ ;

Atès que per raons biològiques els valors de les magnituds relacionades amb components endògens no poden ser zero o negatius, els resultats s'han de representar per uns intervals de cobertura realistes, dins dels quals es trobin els valor veritables amb una probabilitat aproximada de 95 %:

- quan  $x_1 = 1,0 \mu\text{g/L}$ , llavors <Pla—Ferritina; c.massa =  $(0,00 < x_1 \leq 4,04) \mu\text{g/L}$ >
- quan  $x_2 = 2,0 \mu\text{g/L}$ , llavors <Pla—Ferritina; c.massa =  $(0,00 < x_1 \leq 5,04) \mu\text{g/L}$ >
- quan  $x_3 = 4,0 \mu\text{g/L}$ , llavors <Pla—Ferritina; c.massa =  $(0,96 \leq x_1 \leq 7,04) \mu\text{g/L}$ > o <Pla—Ferritina; c.massa =  $(4,0 \pm 3,04) \mu\text{g/L}$ >

En el cas de magnituds relacionades amb components exògens per a les quals els valors poden ser realment zero (però no nombres negatius, és clar), aquest valor es pot acceptar com a límit inferior de l'interval de cobertura.

#### 4.5.5 Diferents casos d'estimació de la incertesa de mesura escalar

En els apartats que segueixen veurem un seguit d'exemples sobre l'estimació de la incertesa de mesura de valors mesurats corresponents a diversos tipus de mesuraments de magnituds escalars, tots ells habituals en el laboratori clínic.

Per poder fer els càlculs necessaris per dur a terme l'estimació sistemàtica de la incertesa de mesura de tots els mesuraments de les magnituds biològiques escalars del catàleg cal que l'ordinador del laboratori clínic estigui degudament programat. Per a cada magnitud escalar implicada, l'ordinador ha de disposar de la informació (Exemple: imprecisions interdiàries segons la concentració, incertesa dels calibradors, interferències permeses, etc.) que li permeti fer els càlculs que veurem en els casos que segueixen.

##### 4.5.5.1 Mesurament de la concentració de massa d'albúmina en l'orina

En aquest cas la concentració de massa d'albúmina en l'orina es mesura per un sistema immunoturbidimètric, amb una suspensió de partícules de làtex

sensibilitzades amb anticossos contra l'albumina humana com reactiu, i lectures d'absorbància a 540 nm en dos moments definits; es compleix la llei de Lambert-Beer-Bouguer. El calibratge es fa amb un calibrador d'albumina traçable al material de referència del NIST. El valor mesurat és: <Uri—Albumina; c.massa(SRM 927) = 7,0 mg/L>.

Partint del supòsit que la variabilitat premetrològica fos negligible (no trobem dades publicades) i acceptant que no actuen com causes d'incertesa ni la definició incompleta del mesurand, ni la falta de commutabilitat del calibrador, ni cap magnitud d'influència, ni l'arrodoniment dels valors mesurats, les causes de la incertesa són les següents:

- *Incertesa de mesura del valor del calibrador.*— El valor assignat del calibrador és 69,3 mg/L i el fabricant declara que la incertesa expandida d'aquest valor és 1,5 mg/L (nivell de confiança del 95 %). Com que el factor de cobertura corresponent al nivell de confiança del 95 % és 2, la incertesa estàndard relativa del valor assignat al calibrador és 1,08 %, que aplicada al resultat obtingut (7,0 mg/L) correspon a una incertesa estàndard de 0,08 mg/L.
- *Imprecisió interdiària.*— El procediment de mesura té un comportament heteroscedàstic amb un coeficient de variació metrològic, aproximadament constant en tot l'interval de mesura, igual a 3,0 %. Aquest coeficient de variació correspon a la incertesa estàndard relativa deguda a la imprecisió interdiària, que aplicada al resultat obtingut (7,0 mg/L) és igual a 0,21 mg/L.

Un cop calculades les incerteses estàndard de cadascun dels components de la incertesa ja es pot calcular la incertesa estàndard combinada:  $u_c = [(0,08 \text{ mg/L})^2 + (0,21 \text{ mg/L})^2]^{0,5} = 0,22 \text{ mg/L}$ .

Finalment, calcularem la incertesa expandida amb una probabilitat de cobertura de 95 % multiplicant la incertesa estàndard combinada per un factor de cobertura igual a 2:  $U = u_c \cdot k = 0,22 \text{ mL} \cdot 2 = 0,44 \text{ mL}$ .

Així, doncs, el resultat definitiu, després d'arrodonir el valor de la incertesa expandida al mateix dígit significatiu amb que habitualment es donen els resultats de mesura de la magnitud considerada, serà: <Uri—Albumina; c.massa(SRM 927) = (7,0 ± 0,4) mg/L>.

#### 4.5.5.2 Mesurament de la tensió de dioxigen en la sang arterial

En aquest cas el mesurament de la tensió de dioxigen en la sang arterial, amb heparina-liti com anticoagulant, es fa amb un sistema de mesura apropiat que es calibra automàticament cada 4 h amb un calibrador sense traçabilitat declarada. El resultat obtingut és: <aSan—Oxigen(O<sub>2</sub>); tensió = 12,7 kPa>

Acceptant que la funció de calibratge és l'adequada, que no actua cap magnitud d'influència, que l'arrodoniment dels valors mesurats no contribueix a la incertesa de mesura, i que, gràcies a una estricta normalització, la variabilitat

premetrològica és negligible (no trobem dades publicades), les causes de la incertesa d'aquest mesurament són les següents:

- *Incertesa de mesura del valor del calibrador.*— El fabricant del calibrador no dóna cap informació sobre la incertesa del valor assignat. Per analogia amb altres calibradors suposarem una incertesa estàndard relativa de l'1 %, que aplicada al resultat obtingut (12,7 kPa) correspon a una incertesa estàndard de 0,13 kPa.
- *Imprecisió interdiària.*— Aquest sistema de mesura té un comportament heteroscedàstic amb un coeficient de variació metrològic, aproximadament constant dins de l'interval de les tensions de dioxigen fisiològiques, igual a 2,6 %. Aquest coeficient de variació correspon a la incertesa estàndard relativa deguda a la imprecisió interdiària, que aplicada al resultat obtingut (12,7 kPa) és igual a 0,33 kPa.

Un cop calculades les incerteses estàndard de cadascun dels components de la incertesa ja es pot calcular la incertesa estàndard combinada:  $u_c = [(0,13 \text{ kPa})^2 + (0,33 \text{ kPa})^2]^{0,5} = 0,36 \text{ kPa}$ . Finalment, calcularem la incertesa expandida amb una probabilitat de cobertura de 95 %, multiplicant la incertesa estàndard combinada per un factor de cobertura igual a 2, dóna  $U = u_c \cdot k = 0,36 \text{ kPa} \cdot 2 = 0,72 \text{ kPa}$ .

Així, doncs, el resultat definitiu, després d'arrodonir el valor de la incertesa expandida en el mateix dígit significatiu amb que habitualment es donen els resultats de mesura de la magnitud considerada, serà:

$$\langle \text{aSan—Oxígen(O}_2\text{); tensió} = (12,7 \pm 0,7) \text{ kPa} \rangle$$

#### 4.5.5.3 Mesurament de la concentració d'urat en el plasma

En aquest cas la concentració de substància d'urat [conjunt de l'àcid úric i l'ió urat] en el plasma es mesura seguint un procediment basat en el mètode espectromètric de la uricasa/peroxidasa; es compleix la llei de Lambert-Beer-Bouguer. El calibratge es realitza diàriament amb un calibrador amb traçabilitat al material de referència SRM 909b del NIST. El resultat del mesurament és:  $\langle \text{Pla—Urat; c.subst.(SRM 909b)} = 275 \mu\text{mol/L} \rangle$ .

Acceptem que no hi actuen com causes d'incertesa ni la definició incompleta del component en estudi, ni la falta de commutabilitat del calibrador, ni magnituds d'influència exògenes, ni l'arrodoniment dels resultats. Així, les causes de la incertesa d'aquest mesurament són les següents:

- *Variabilitat premetrològica.*— El conjunt d'activitats realitzades des de l'extracció de la sang fins que la mostra del plasma està llesta per al mesurament provoca un coeficient de variació premetrològic igual al 0,8 % (dada bibliogràfica). Aquest coeficient de variació correspon a la incertesa estàndard re-

lativa deguda a la variabilitat premetrològica, que aplicada al resultat obtingut (275 µmol/L) és igual a 2,2 µmol/L.

- *Incertesa de mesura del valor del calibrador.*– El valor assignat del calibrador és de 301 µmol/L i la incertesa expandida (nivell de confiança del 95 %) declarada pel fabricant és 6,0 µmol/L. Per tant, la incertesa estàndard relativa del valor assignat al calibrador és 1,1 %, que aplicada al resultat obtingut (275 µmol/L) correspon a una incertesa estàndard de 3,0 µmol/L.
- *Magnituds d'influència endògenes.*– Segons el fabricant de l'equip de reactius el criteri per acceptar que una de les concentracions de bilirubina, hemoglobina o triglicèrid en el plasma produeixin una interferència que sigui significativa, és que la possible magnitud d'influència endògena no alteri el valor del mesurand en ± 10 %. Encara que el criteri per decidir la significació de la interferència es presenti com un interval simètric (± 10 %), els canvis del valor veritable del mesurand que pot produir una magnitud d'influència concreta estarà dins de l'interval [0 %; 10 %] o dins de l'interval [-10 %; 0 %]. Com que és molt probable que no actuï cap magnitud d'influència endògena, l'efecte d'una possible magnitud d'influència és més probable que estigui més a prop del 0 % que del 10 % o del -10 %. En aquests casos, els errors sistemàtics que pot produir una magnitud d'influència segueixen una distribució triangular rectangular, per la qual cosa l'estimació de la incertesa estàndard relativa (de tipus B) es:

$$u = [(b - a)^2 / 18]^{0,5}$$

on  $a$  i  $b$  són, respectivament, els límits inferior i superior de l'interval; aplicant-ho a les dades de l'exemple:

$$u = [(10 - 0)^2 / 18]^{0,5} = 2,4 \%$$

que aplicat al resultat de mesura obtingut (275 µmol/L), correspon a 6,6 µmol/L; i com que això és aplicable a tres magnituds d'influència, la incertesa estàndard combinada deguda a les magnituds d'influència és:

$$u_c = [3 \cdot (6,6 \mu\text{mol/L})^2]^{0,5} = 11,4 \mu\text{mol/L}$$

- *Imprecisió interdiària.*– En aquest cas, el sistema de mesura té un comportament heteroscedàstic amb un coeficient de variació metrològic, aproximadament constant en tot l'interval de mesura, igual a l'1,1 %. Aquesta imprecisió interdiària aplicada al resultat obtingut (275 µmol/L) i expressada com desviació estàndard, o com incertesa estàndard, correspon a 3,0 µmol/L.

Una vegada calculades les incerteses estàndard de cadascun dels components de la incertesa ja es pot calcular la incertesa estàndard combinada:

$$u_c = [(2,2 \mu\text{mol/L})^2 + (3,0 \mu\text{mol/L})^2 + (11,4 \mu\text{mol/L})^2 + (3,0 \mu\text{mol/L})^2]^{0,5} = 12,4 \mu\text{mol/L}$$

Finalment, calcularem la incertesa expandida amb una probabilitat de cobertura del 95 % multiplicant la incertesa estàndard combinada per un factor de cobertura igual a 2:

$$U = u_c \cdot k = 12,4 \mu\text{mol/L} \cdot 2 = 24,8 \mu\text{mol/L}$$

Així, doncs, el resultat definitiu, després de l'arrodoniment del valor de la incertesa expandida al mateix dígit significatiu amb què habitualment es donen els resultats de mesura de la magnitud considerada, serà:

$$\langle \text{Pla—Urat; c.subst. (SRM 909b)} = (275 \pm 25) \mu\text{mol/L} \rangle$$

En aquest cas es posa de manifest que les magnituds d'influència endògenes poden ser la principal causa de la incertesa d'alguns mesuraments.

- *Incertesa de mesura deguda a la inestabilitat.*— Suposem ara que en un plasma que està emmagatzemat en condicions d'estabilitat (1 setmana a  $-10^\circ\text{C}$ ), al quart dia cal fer una repetició del mesurament de la concentració d'urat. Continuem suposant. Amb les condicions d'emmagatzemament esmentades s'accepta una variació màxima equivalent a un coeficient de variació del 5,0 %, ja que el possible canvi del valor actual respecte al valor mesurat estarà dins de l'interval [0 %; 5 %] o [-5 %; 0 %], encara que és més probable que estigui més a prop de 0 % que de 5 % o de -5 %.

Aquesta variabilitat aplicada al valor mesurat (275  $\mu\text{mol/L}$ ), admetent una distribució de freqüències triangular rectangular, correspon a una incertesa estàndard de 3,2  $\mu\text{mol/L}$ , que s'haurà d'afegir a les anteriors:

$$u_c = [(2,2 \mu\text{mol/L})^2 + (3,0 \mu\text{mol/L})^2 + (11,4 \mu\text{mol/L})^2 + (3,0 \mu\text{mol/L})^2 + (3,2 \mu\text{mol/L})^2]^{0,5} = 12,8 \mu\text{mol/L}$$

Fet això, calcularem la incertesa expandida amb una probabilitat de cobertura del 95 % multiplicant la nova incertesa estàndard combinada per un factor de cobertura igual a 2:

$$U = u_c \cdot k = 12,8 \mu\text{mol/L} \cdot 2 = 25,5 \mu\text{mol/L}$$

Ara, després d'incloure la incertesa deguda a la inestabilitat acceptada, el resultat definitiu serà:

$$\langle \text{Pla—Urat; c.subst. (SRM 909b)} = (275 \pm 26) \mu\text{mol/L} \rangle$$

#### 4.5.5.4 Mesurament de la concentració de leucòcits en la sang

En aquest cas el mesurament de la concentració del nombre de leucòcits en la sang, amb  $\text{K}_3\text{-EDTA}$  com anticoagulant, es realitza amb un sistema de mesura

apropiat que es calibra amb un calibrador que conté leucòcits de mamífer (no humà) de traçabilitat no declarada. El resultat obtingut és: <San—Leucòcits; c.nom. =  $5,7 \cdot 10^9/L$ >.

Admetem que el sistema de mesura diferencia perfectament els leucòcits de les altres cèl·lules de la sang, que la funció de calibratge és l'adequada, que no hi ha cap magnitud d'influència i que la variabilitat premetrològica és negligible (segons la bibliografia). Així, les causes de la incertesa d'aquest mesurament són les següents:

- *Incertesa de mesura del valor del calibrador.*— El valor assignat del calibrador és  $10,2 \cdot 10^9/L$ , i el fabricant declara que els límits d'aquest valor són  $\pm 0,2 \cdot 10^9/L$ . Suposant que  $\pm 0,2 \cdot 10^9/L$  sigui la incertesa expandida, amb un nivell de confiança del 95 %, la incertesa estàndard relativa del valor assignat al calibrador és 1 %, que aplicada al resultat obtingut ( $5,7 \cdot 10^9/L$ ) correspon a una incertesa estàndard igual a  $0,006 \cdot 10^9/L$ .
- *Imprecisió interdiària.*— Aquest sistema de mesura té un comportament heteroscedàstic amb un coeficient de variació metrològic, aproximadament constant per a tot l'interval de mesura, igual a 2,0 %. Aquesta imprecisió interdiària aplicada al resultat obtingut ( $5,7 \cdot 10^9/L$ ) i expressat com desviació estàndard, o com incertesa estàndard, correspon a  $0,114 \cdot 10^9/L$ .
- *Arrodoniment dels valors mesurats.*— L'error produït per l'arrodoniment es considera que segueix una distribució uniforme contínua. Quan l'arrodoniment es fa a una potencia de 10 donada, com és el cas d'aquest exemple, d'acord amb la norma DIN 1319-3 tenim que:  $U = [(10^0)^2/12]^{0,5} = 0,288 \cdot 10^0$ , que aplicat al nostre cas:  $U = 0,288 \cdot 10^9/L$ .

Un cop calculades les incerteses estàndard de cadascun dels components de la incertesa ja es pot calcular la incertesa estàndard combinada:

$$u_c = [(0,006 \cdot 10^9/L)^2 + (0,114 \cdot 10^9/L)^2 + (0,288 \cdot 10^9/L)^2]^{0,5} = 0,310 \cdot 10^9/L$$

Finalment, calcularem la incertesa expandida amb un probabilitat de cobertura del 95 % multiplicant la incertesa estàndard combinada per un coeficient de cobertura igual a 2:  $U = u \cdot k = 0,310 \cdot 10^9/L \cdot 2 = 0,620 \cdot 10^9/L$

Així, el resultat definitiu, després de l'arrodoniment del valor de la incertesa expandida al mateix dígit significatiu amb què habitualment es donen els resultats, serà: <San—Leucòcits; c.nom. =  $(5,7 \pm 0,6) \cdot 10^9/L$ >.

#### 4.5.5.5 Mesurament de la fracció dels diferents tipus de leucòcits en la sang

En aquest cas el mesurament de la fracció de nombre dels diferents tipus de leucòcits en la sang es fa mitjançant l'observació microscòpica d'una extensió de sang (amb  $K_3$ -EDTA) tenyida segons May-Grünwald-Giemsa. En aquest procés una persona experimentada examina 100 leucòcits, eventualment in-

cloent-hi els seus precursors, seguint les instruccions de treball establertes. La fracció de nombre de cada tipus de leucòcits l'expressa com percentatge.

Admetem que no es produeix cap error sistemàtic i que la variabilitat pre-metrològica és negligible segons la bibliografia. Així, les causes de la incertesa d'aquest mesurament són les següents:

- *Distribució aleatòria dels leucòcits en el frotis sanguini.*— Quan la fracció de nombre d'un tipus de leucòcits en un frotis sanguini és inferior al 10 % es considera que aquests leucòcits es distribueixen aleatòriament seguint una distribució de Poisson, en la qual la mitjana aritmètica ( $\bar{x}$ ) i la variància ( $s^2$ ) són iguals.

Quan la fracció de nombre és més gran que 10 % la distribució es considera de Laplace-Gauss i la desviació estàndard ( $s$ ) es pot estimar mitjançant la fórmula:

$$s = \sqrt{pq/n}$$

on  $p$  = percentatge del tipus de leucòcits en qüestió;  $q = 100 - p$ ; i  $n$  = nombre total de leucòcits comptats.

- *Imprecisió interdiària.*— En els mesuraments manuals (microscòpia) de la fracció de nombre dels diversos tipus de leucòcits la imprecisió interdiària depèn, entre altres, de:
  - l'obtenció de la mostra de sang,
  - l'homogeneïtat la mostra de sang (agitació adequada),
  - el gruix i l'homogeneïtat de l'extensió de sang,
  - el tipus de distribució aleatòria dels leucòcits (distribucions de Poisson o de Laplace-Gauss),
  - l'àrea examinada de l'extensió de sang,
  - els errors d'identificació cel·lular.

Pot ser que sigui el factor humà el que més contribueixi (les tincions i les extensions es poden automatitzar) a la imprecisió interdiària d'aquests mesuraments. Una persona avui fa el mesurament corresponent a un pacient, però un altre dia serà una altra persona la que el faci i potser diferirà en la identificació cel·lular.

Exemple:

En un estudi fet amb 4 persones experimentades en aquests mesuraments i 58 extensions estudiades per 2 d'aquestes persones diferents per a cadascuna d'elles, es van obtenir les imprecisions interdiàries (CV) de la taula següent:

Magnitud específica	$\bar{x}$ (%)	CV (%)
Lcs(San)—Neutròfils; fr.nom.	78,15	6,6
Lcs(San)—Limfòcits; fr.nom.	10,78	32,5

Magnitud específica	$\bar{x}$ (%)	CV (%)
Lcs(San)—Monòcits; fr.nom.	4,91	55,0
Lcs(San)—Eosinòfils; fr.nom.	1,88	68,8
Lcs(San)—Basòfils; fr.nom.	0,19	263,2
Lcs(San)—Mielòcits; fr nom.	0,83	132,5
Lcs(San)—Metamielòcits; fr.nom.	3,16	69,6

- *Arrodoniment a un nombre enter.*— Quan en un mesurament manual (microscòpia) de la fracció de nombre dels diferents tipus de leucòcits en la sang, després d'observar 100 leucòcits no es troba cap leucòcit d'algun dels tipus considerats (suposem que es tracta de basòfils), el valor mesurat per als basòfils és 0 %. Però si observéssim un leucòcit més (101 en total) i aquest un fos un basòfil, llavors el valor mesurat seria  $(1/101) \cdot 100 = 0,99$  %. El que és cert és que, en aquest exemple, després d'observar 100 leucòcits segurament diríem que el valor mesurat és 0 % de basòfils (fet biològicament impossible), quan en realitat hauríem d'expressar el resultat mitjançant l'interval  $]0,00 - 0,99[$  o bé l'interval  $0,00 < x < 0,99$ . Si després d'observar 100 leucòcits es trobés 1 basòfil, el valor mesurat seria 1 %, però si observéssim un leucòcit més (101 en total) i fos un basòfil, el valor mesurat seria  $(2/101) \cdot 100 = 1,98$  %. Igual que en el cas anterior, després d'observar 100 leucòcits diem que el valor mesurat és 1 %, quan en realitat hauríem de dir que el resultat és l'interval  $[1,00 - 1,98[$  o l'interval  $1,00 \leq x < 1,98$ , i per la mateixa raó quan diem 2 %, hauríem de dir  $[2,00 - 2,97[$  o bé  $2,00 \leq x < 2,97$ , i quan diem 3 %, hauríem de dir  $[3,00 - 3,96[$  o bé  $3,00 \leq x < 3,96$ , i així successivament.

Acceptant que cadascun dels intervals anteriors correspon a una distribució triangular rectangular contínua, podem estimar cada desviació estàndard dividint cada amplitud de cada interval per  $\sqrt{18}$ . Aquesta desviació estàndard és la incertesa estàndard del procés d'arrodoniment a un nombre enter. Quan es compten 100 leucòcits, la incertesa estàndard es pot estimar mitjançant l'equació  $u_{\text{arrodoniment}} = \{[100(x + 1) / (101)] - x\} / \sqrt{18}$ , en la qual  $x$  és el percentatge del tipus de leucòcits considerat.

Tenint en compte tot el que hem dit anteriorment, la incertesa estàndard combinada ( $u_c$ ) que afecta a cada valor mesurat ve donada per:

$$u_c = \sqrt{u_{\text{aleatòria}}^2 + u_{\text{imprecisió interdiària}}^2 + u_{\text{arrodoniment}}^2}$$

Considerem com exemple les dades de la taula anterior, i suposem que la concentració de nombre de leucòcits en la sang és  $3,5 \cdot 10^9/L$ .

Per a cadascun dels tipus de leucòcits, les incerteses estàndard corresponents a cada causa que contribueix a la incertesa de mesura, així com les incer-



teses combinades expandides, també es troben a la taula anterior. La presentació final dels resultats de mesura en l'informe de laboratori clínic serà:

<Lcs(San)—Neutròfils; fr.nom. =  $(63 \pm 9) \%$ > o bé <Lcs(San)—Neutròfils; fr.nom. = [54; 72] %>

<Lcs(San)—Limfòcits; fr.nom. =  $(18 \pm 12) \%$ > o bé <Lcs(San)—Limfòcits; fr.nom. = [6; 30] %>

<Lcs(San)—Monòcits; fr.nom. =  $(8 \pm 10) \%$ > o bé <Lcs(San)—Limfòcits; fr.nom. = [0; 18] %>

<Lcs(San)—Eosinòfils; fr.nom. =  $(4 \pm 7) \%$ > o bé <Lcs(San)—Eosinòfils; fr.nom. = [0; 11] %>

<Lcs(San)—Basòfils; fr.nom. =  $(1 \pm 5) \%$ > o bé <Lcs(San)—Basòfils; fr.nom. = [0; 6] %>

<Lcs(San)—Mielòcits; fr.nom. =  $(1 \pm 3) \%$ > o bé <Lcs(San)—Mielòcits; fr.nom. = [0; 4] %>

<Lcs(San)—Metamielòcits; fr.nom. =  $(5 \pm 8) \%$ > o bé <Lcs(San)—Metamielòcits; fr.nom. = [0; 13] %>

#### 4.5.5.6 Mesurament de la concentració de nombre de bacteris en l'orina

En aquest cas la concentració de nombre de bacteris en l'orina es mesura per recompte visual directe de les colònies que apareixen en una càpsula de Petri, després d'un cultiu en unes condicions particulars, a partir de 1  $\mu\text{L}$  d'orina inoculada amb una nansa calibrada. El resultat obtingut és: <Uri—Bacteris; c.nom. =  $100 \cdot 10^6/\text{L}$ >.

Suposant que l'orina ha estat recollida i processada correctament, les causes de la incertesa de mesura són el calibratge de la nansa i la imprecisió del mostreig de l'orina.

- *Calibratge de la nansa.*— La incertesa estàndard relativa del volum d'orina inoculat per la nansa, segons declara el seu fabricant, és 5 %. Aquesta incertesa estàndard relativa aplicada al resultat del pacient ( $100 \cdot 10^6/\text{L}$ ) expressada com desviació estàndard és  $5 \cdot 10^6/\text{L}$ .
- *Imprecisió del mostreig.*— Prenent repetidament mostres d'una suspensió de bacteris en l'orina, el nombre de bacteris (les partícules en suspensió) en cada mostra segueix una distribució de Poisson, en la qual la mitjana i la variància tenen el mateix valor. Conseqüentment, suposant que el nombre de colònies correspon al nombre de bacteris en l'orina dipositada amb la nansa calibrada, la incertesa estàndard del nombre de colònies és igual a la seva arrel quadrada. En el nostre cas, com que el nombre de colònies comptades és 100, la incertesa estàndard deguda al procés de mostreig és igual a 10, que correspon a una concentració de nombre de  $10 \cdot 10^6/\text{L}$ .

Un cop calculades les incerteses estàndard de cadascun dels components de la incertesa ja es pot calcular la incertesa estàndard combinada:  $u_c = [(5 \cdot 10^6/L)^2 + (10 \cdot 10^6/L)^2]^{0,5} = 11,2 \cdot 10^6/L$ .

Finalment, calcularem la incertesa expandida amb una probabilitat de cobertura de 95 % multiplicant la incertesa estàndard combinada per un coeficient de cobertura igual a 2:  $U = u_c \cdot k = (11,2 \cdot 10^6/L) \cdot 2 = 22,4 \cdot 10^6/L$ .

Així, el resultat definitiu, després de l'arrodoniment del valor de la incertesa expandida al mateix dígit significatiu amb què habitualment es donen els resultats, serà <Uri—Bacteris; c.nom. =  $(100 \pm 22) \cdot 10^6/L$ >.

#### 4.5.5.7 Mesurament de la concentració de virus de la immunodeficiència humana del tipus 1 en el plasma

En aquest cas la concentració de nombre de virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 en el plasma [habitualment anomenada *càrrega vírica* o *càrrega viral*] consisteix en el mesurament de la quantitat de RNA víric en la mostra clínica, utilitzant un procediment de *sandvitx* d'àcid nucleic i hibridació i quimioluminiscència amb sis calibradors. El resultat obtingut és: <Pla—Virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (RNA); c.nom. =  $35\ 663 \cdot 10^3/L$ >.

Les causes de la incertesa de mesura són la incertesa dels valors assignats als sis calibradors i la imprecisió interdiària.

- *Incertesa dels valors assignats als calibradors.*— La incertesa expandida relativa de cadascun dels sis calibradors declarada pel fabricant és del 3 %; així, suposant que el factor de cobertura usat sigui 2, la incertesa de mesura relativa de cada calibrador és 1,5 %. Quan un procediment de mesura necessita diversos calibradors, la incertesa de mesura deguda al conjunt dels calibradors ve donada, aproximadament, per la fórmula següent:

$$u_{c\ rel.} \approx \frac{(u_{rel.1}^2 + u_{rel.2}^2 + \dots + u_{rel.i}^2 + \dots + u_{rel.n}^2)^{0,5}}{n}$$

on  $u_{c\ rel.}$  és la incertesa combinada relativa deguda al conjunt dels calibradors,  $u_{rel.i}$  és la incertesa de mesura relativa de cada calibrador i  $n$  és el nombre de calibradors usat. La incertesa combinada relativa d'aquest exemple és aproximadament igual a 0,6 %, que aplicada al resultat de mesura ( $35\ 663 \cdot 10^3/L$ ) correspon a una incertesa estàndard igual a  $214,0 \cdot 10^3/L$ .

- *Imprecisió interdiària.*— Les dades del control intern de la qualitat mostren un coeficient de variació interdiari igual a 20 % dins del l'interval de mesura. Aquesta imprecisió aplicada al resultat del pacient ( $35\ 663 \cdot 10^3/L$ ), expressada com desviació estàndard, és  $7\ 132,6 \cdot 10^3/L$ .

Quan hem estimat totes les incerteses estàndard de cada component de la incertesa de mesura, podem estimar la incertesa estàndard combinada:

$$u_c = [(214,0 \cdot 10^3/L)^2 + (7\ 132,6 \cdot 10^3/L)^2]^{0,5} = 7\ 135,8 \cdot 10^3/L.$$

Finalment, calcularem la incertesa expandida amb una probabilitat de cobertura de 95 % multiplicant la incertesa estàndard combinada per un coeficient de cobertura igual a 2:

$$U = u_c \cdot k = (7\ 135,8 \cdot 10^3/L) \cdot 2 = 14\ 271,6 \cdot 10^3/L$$

Així, el resultat definitiu, després de l'arrodoniment del valor de la incertesa expandida al mateix dígit significatiu amb què habitualment es donen els resultats, serà:

$$\langle \text{Pla—Virus de la sida1 (RNA); c.nom} = (35\ 663 \pm 14\ 272) \cdot 10^3/L \rangle$$

#### 4.5.5.8 Mesurament del cabal de volum de l'excreció d'orina

Per recollir l'orina excretada durant 24 h d'un pacient ambulatori el procés comença el dia anterior a aquell en què s'ha de portar l'orina al laboratori. El pacient orina a primera hora del matí (tot just llevar-se), com té per costum, i no recull l'orina. A partir d'aquest moment i durant les 24 h següents el pacient recull tota l'orina de totes les miccions en un recipient apropiat. Tota l'orina excretada durant les 24 h es porta al laboratori per mesurar-ne el volum.

Al laboratori l'orina es transvasa a una proveta graduada de 2 000 mL. La proveta té divisions de 50 mL i porta una inscripció on el fabricant declara que s'ha calibrat a 20 °C i que el seu volum nominal és 2 000 mL  $\pm$  6 mL. El resultat del mesurament és <Pac—Excreció d'orina; cabal vol.(24 h) = 1 450 mL/d>.

Partint de la hipòtesi que no s'hagi perdut res d'orina en cap de les miccions i que el període de 24 h l'ha establert el despertador, revisem quines són les causes de la incertesa d'aquesta mesura:

- *Calibratge de la proveta.*— El fabricant declara que el volum màxim que mesura la proveta és 2 000 mL  $\pm$  6 mL a 20 °C, sense especificar el nivell de confiança. Tenint en compte que en aquest tipus d'instruments volumètrics és més probable que el valor veritable estigui més a prop del valor nominal que dels extrems, per calcular la incertesa estàndard (de tipus B) suposarem que les lectures segueixen una distribució triangular isòsceles d'amplitud igual a 2 · 6 mL, per la qual cosa:  $u = 2 \cdot 6 \text{ mL} / \sqrt{24} = 2,4 \text{ mL}$ .
- *Temperatura de la lectura.*— Quan la temperatura a la qual s'ha de fer el mesurament és diferent de la del calibratge de la proveta, s'ha de prendre en consideració si la diferència de temperatura pot conduir a una incertesa deguda a l'expansió o contracció del volum. La temperatura a la qual es troba l'orina és la del laboratori, la qual oscil·la dins d'un interval de 22 °C  $\pm$  4 °C. Tenint en

compte que el volum d'orina mesurat és 1 450 mL i acceptant que el coeficient d'expansió del volum de l'orina sigui igual que el de l'aigua, és a dir,  $2,1 \cdot 10^{-4}/^{\circ}\text{C}$  (dada bibliogràfica), la diferència entre la temperatura de calibratge de la proveta ( $20^{\circ}\text{C}$ ) i la temperatura mitjana del laboratori ( $22^{\circ}\text{C}$ ), podem considerar una variació del volum de:  $[1\ 450\ \text{mL} \cdot (22^{\circ}\text{C} - 20^{\circ}\text{C}) \cdot 2,1 \cdot 10^{-4}/^{\circ}\text{C}] = \pm 0,6\ \text{mL}$ .

Acceptant que la variació de la temperatura segueix una distribució rectangular d'amplitud igual a  $2 \cdot 0,6\ \text{mL}$ , la incertesa estàndard (de tipus B) és:  $u = 2 \cdot 0,6\ \text{mL} / \sqrt{12} = 0,3\ \text{mL}$ .

- *Imprecisió interdiària de la volumetria.*— Quan s'utilitza una proveta en la qual cada divisió correspon a 50 mL, les lectures solen arrodonir-se a 50 mL, és a dir, les lectures aniran de 50 mL en 50 mL en què cada lectura ( $x_i$ ) es pot considerar que en realitat és  $x_i\ \text{mL} \pm 25\ \text{mL}$ . En aquests casos, per calcular la incertesa estàndard (de tipus B) suposarem una distribució rectangular d'amplitud igual a  $2 \cdot 25\ \text{mL}$ , per a la qual:  $u = 2 \cdot 25\ \text{mL} / \sqrt{12} = 14,4\ \text{mL}$ .

Un cop calculades les incerteses estàndard de cadascun dels components de la incertesa ja es pot calcular la incertesa estàndard combinada:  $u_c = [(2,4\ \text{mL})^2 + (0,3\ \text{mL})^2 + (14,4\ \text{mL})^2]^{0,5} = 14,6\ \text{mL}$ .

Finalment, calcularem la incertesa expandida amb una probabilitat de cobertura de 95 % multiplicant la incertesa estàndard combinada per un factor de cobertura igual a 2:  $U = u_c \cdot k = 14,6\ \text{mL} \cdot 2 = 29,2\ \text{mL}$ .

Així, doncs, el resultat definitiu, després d'arrodonir el valor de la incertesa expandida al mateix dígit significatiu que el resultat de la lectura de la proveta, serà: <Pac—Excreció d'orina; cabal vol. (24 h) = (1 450  $\pm$  29) mL/d>.

És interessant destacar que en aquest cas l'única causa d'incertesa que realment és transcendental és la imprecisió interdiària de la volumetria.

#### 4.5.5.9 Magnituds biològiques humanes calculades

Els valors d'algunes magnituds biològiques humanes no s'obtenen mitjançant un mesurament sinó que són el resultat d'operacions matemàtiques a partir dels mesuraments d'altres magnituds individuals. En aquests casos, la incertesa de mesura és la incertesa estàndard combinada que resulta de barrejar les incerteses estàndard combinades de cadascun dels resultats de mesura que intervenen en el càlcul del valor de la magnitud biològica humana calculada.

Per estimar la incertesa estàndard combinada del valor d'una magnitud calculada ( $M$ ) a partir del mesurament de diverses magnituds individuals ( $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ) és necessari tenir en compte la llei de propagació de la incertesa de mesura. Aquesta llei, fent una aproximació simplificada, s'aplica en funció del tipus d'equació:

Si l'equació és del tipus  $M = X+Y\div Z$ , les incerteses es propaguen segons una equació del tipus:

$$u_c = (u_x^2 + u_y^2 + u_z^2)^{0,5}$$

Un exemple d'aquest tipus és el càlcul de la concentració de substància corresponent a la diferència iònica del plasma:

<Pla—Diferència iònica; c.subst. = {Pla—Ió sodi; c.subst.}  
+{Pla—Ió potassi; c.subst.}-{Pla—Clorur; c.subst.}>

En aquest cas la incertesa estàndard combinada és l'arrel quadrada de la suma de les tres incerteses estàndard, corresponents a cadascuna de les tres magnituds individuals mesurades, al quadrat.

Si l'equació és del tipus  $M = XY/Z$ , la incertesa es propaga segons una equació del tipus:

$$u_{c \text{ rel.}} = [(u_x/x)^2 + (u_y/y)^2 + (u_z/z)^2]^{0,5}$$

Un exemple d'aquest tipus és el càlcul del cabal de volum corresponent a la depuració del creatinini del plasma que fan els ronyons:

<Ren—Depuració de creatinini; cabal vol. = {Uri—Creatinini;  
c.subst.} · {Pac—Excreció d'orina; cabal vol.}/{ Pla—Creatinini; c.subst.}>

En aquest cas la incertesa estàndard combinada relativa és l'arrel quadrada de la suma de les tres incerteses estàndard relatives, corresponents a cadascuna de les tres magnituds individuals mesurades, al quadrat.

#### 4.5.5.10 Mesurament de la massa d'una mostra clínica

El mesurament de la massa de la mostra clínica és necessària per mesurar el contingut d'un component en aquesta mostra. En aquest cas, el mesurament de la massa es fa per gravimetria: en una balança analítica de precisió primer es pesa un pesafiltres buit, després es pesa el mateix pesafiltres amb la mostra i es calcula la diferència entre les dues pesades. El resultat del mesurament és: <Pac—Mostra clínica; massa = 257,2 mg>.

Les causes de la incertesa d'aquest mesurament són les següents:

- *Imprecisió interdiària de les pesades.*— Com que la imprecisió és la mateixa per a les dues pesades, una contraresta l'altra i no cal tenir-les en compte.
- *Calibratge de la balança.*— Una balança analítica de precisió té dues fonts d'incertesa lligades a la seva funció de calibratge, la sensibilitat i la linealitat. Si les pesades es diferencien poc entre elles, la contribució de la sensibilitat a la incertesa és negligible, per la qual cosa només tindrem en compte a la linealitat. El certificat de calibratge de la balança indica que l'error màxim de pesada és  $\pm 0,15$  mg. Per convertir la contribució de la linealitat de la balança en una

incertesa estàndard (de tipus B) suposarem una distribució rectangular, per la qual cosa:  $u = 0,15 \text{ mg} / \sqrt{3} = 0,09 \text{ mg}$ .

Com que la massa s'ha obtingut fent la diferència entre dues pesades, la contribució de la linealitat s'ha de comptar per duplicat, per la qual cosa la incertesa estàndard combinada és:  $u_c = [2 \cdot (0,09 \text{ mg})^2]^{0,5} = 0,13 \text{ mg}$ .

Finalment, calcularem la incertesa expandida amb una probabilitat de cobertura de 95 % multiplicant la incertesa estàndard combinada per un coeficient de cobertura igual a 2:  $U = u_c \cdot k = 0,13 \text{ mg} \cdot 2 = 0,26 \text{ mg}$ .

Així, el resultat definitiu, després de l'arrodoniment del valor de la incertesa expandida al mateix dígit significatiu que el resultat de la lectura de la balança, serà: <Pac—Mostra clínica; massa = (257,2 ± 0,3) mg>.

#### 4.5.5.11 Assignació d'un valor a un calibrador

En aquest cas, l'organització promotora de l'assignació d'un valor de concentració de substància de colesterol a una mescla de sèrums procedents de persones sanes distribueix entre 6 laboratoris clínics, escollits com laboratoris de referència, 5 alíquotes idèntiques de la mescla de sèrums. Cada laboratori, seguint un procediment de mesura de referència concret, mesura la concentració de cada alíquota en un dia diferent, calibrant en cada ocasió i utilitzant com a calibrador el material de referència "SRM 909b (Level I)" del NIST estatunidenc. El valor convencional d'aquest material de referència és 3,787 mmol/L, amb una incertesa expandida de 0,047 mmol/L (nivell de cobertura del 95 %).

Després de fer els mesuraments, cada laboratori envia a l'organització promotora la mitjana i la desviació estàndard dels 5 valors mesurats. Cap dels 6 laboratoris de referència ha introduït cap error sistemàtic en els seus mesuraments; només la imprecisió interdiària de cada laboratori i la incertesa de mesura del material de referència SRM 909b són els responsables de la incertesa de mesura del resultat, que és la mitjana ( $\bar{x}_i$ ) dels 5 valors mesurats, que envia a l'organització promotora. Així, la incertesa típica combinada ( $u(x_i)$ ) corresponent al resultat de cada laboratori és igual a l'arrel quadrada de la suma de la variància metrològica ( $s^2(x_i)$ ) [derivada del coeficient de variació metrològic ( $CV_i$ )] dels 5 mesuraments i el quadrat de la incertesa estàndard [=  $(0,047/2)^2 = 0,0006$ ] del valor del material de referència. Els resultats de cada laboratori són:

Laboratori	$\bar{x}_i$	$CV_i$	$s^2(\bar{x}_i)$	$u(\bar{x}_i)$
1	5,12	2,2	0,0127	0,1151
2	5,13	2,0	0,0105	0,1051

Laboratori	$\bar{x}_i$	$CV_i$	$s^2(\bar{x}_i)$	$u(\bar{x}_i)$
3	5,10	2,4	0,0150	0,1247
4	5,09	2,4	0,0149	0,1243
5	5,12	2,9	0,0220	0,1502
6	5,15	1,9	0,0096	0,1008

Tenint en compte que el resultat que envia cada laboratori (mitjana de 5 mesuraments) està afectat per la seva incertesa de mesura, el valor assignat a la mescla de sèrums –que després s'utilitzarà com un calibrador dels habituals al laboratori clínic– no ha de ser simplement la mitjana de les 6 mitjanes, sinó que cal fer una ponderació segons la incertesa, de forma que “pesi” més el resultat que tingui la incertesa més petita. L'estimació d'aquesta mitjana ( $\bar{y}$ ) ponderada per la incertesa de mesura es fa, seguint la norma DIN 1319-3, com es descriu a continuació:

$$C = 1 / \sum (1/ u^2(\bar{x}_i))$$

$$p_i = C / u^2(\bar{x}_i)$$

$$\bar{y} = \sum p_i (\bar{x}_i)$$

$$u(\bar{y}) = \sqrt{C}$$

que aplicat al nostre exemple:

Laboratori	$u^2(\bar{x}_i)$	$1/ u^2(\bar{x}_i)$	$C = 1/\sum(1/ u^2(\bar{x}_i))$	$p_i$	$\bar{x}_i p_i$
1	0,0133	75,4589	0,0023	0,1729	0,8854
2	0,0111	90,4793	0,0023	0,2072	1,0630
3	0,0156	64,2994	0,0023	0,1474	0,7519
4	0,0155	64,7155	0,0023	0,1484	0,7553
5	0,0226	44,3415	0,0023	0,1018	0,5211
6	0,0102	98,5003	0,0023	0,2255	1,1613

i d'aquí:  $\bar{y} = 5,1380$  mmol/L i  $u(\bar{y}) = 0,0480$  mmol/L

Finalment, es calcula la incertesa expandida amb una probabilitat de cobertura del 95 % multiplicant la incertesa estàndard combinada per un factor de cobertura igual a 2:  $U = u_c \cdot k = 0,0480$  mmol/L  $\cdot 2 = 0,0959$  mmol/L.

Així, el resultat definitiu, després d'arrodonir el valor de la incertesa expandida al mateix dígit significatiu que el valor amb què es vol que s'utilitzi el calibrador, serà: <Calibrador—Colesterol; c.subst.(SRM 909b) = (5,14 ± 0,10) mmol/L>.

#### 4.6 Xifres decimals significatives i arrodoniment de valors mesurats

Els resultats de mesura de les magnituds biològiques humanes acostumen a provenir del quocient entre números racionals que poden generar una gran quantitat de xifres decimals. La majoria dels decimals, si es tinguessin en compte, no aportarien cap informació d'interès i l'única cosa que farien seria dificultar la lectura del resultat. Així doncs, per a cada magnitud biològica humana que es mesura al laboratori clínic, cal decidir el nombre de xifres decimals amb què s'han d'expressar el resultats de mesura, per la qual cosa cal establir quines són les seves xifres significatives.

Les *xifres significatives* d'un número són els dígits coneguts amb seguretat més el primer dígit incert, entenent per dígit incert aquell que es troba en la mateixa posició (unitats, dècimes, centèsimes, etc.) que la primera xifra significativa de la incertesa de mesura, expressada com incertesa expandida. Per tant, el nombre de xifres significatives depèn de la incertesa expandida. No obstant això, com que la incertesa expandida de les magnituds biològiques depèn fonamentalment de la precisió del procediment de mesura, a efectes pràctics es pot considerar que la incertesa expandida és aproximadament igual a la desviació estàndard corresponent a la imprecisió interdiària del procediment de mesura (aplicat a valors fisiològics de la magnitud de què es tracti) multiplicada per 2.

##### Exemples:

Sistema de mesura de:	Incertesa expandida	Posició del primer dígit incert
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	0,064 µkat/L	centèsimes
Pla—Glucosa; c.subst.	0,20 mmol/L	dècimes
Pla—Tiroxina; c.subst.	8,4 nmol/L	unitats

L'*arrodoniment* és l'eliminació de dígits d'un número a partir d'un cert lloc. En el procés d'arrodoniment, el primer pas consisteix en establir quin és el lloc a la dreta del qual s'ha de prescindir de la resta de dígits; aquest lloc s'anomena *posició d'arrodoniment*. Les regles per establir la posició d'arrodoniment són les següents:

1. Quan el valor de la primera xifra significativa de la incertesa expandida estigui comprès entre 3 i 9, ambdós inclosos, la posició d'arrodoniment del resultat de mesura serà la mateixa que ocupa la primera xifra significativa de la



incertesa expandida. En aquest cas la incertesa expandida s'ha d'expressar només amb una xifra significativa, arrodonint com es veurà més endavant.

Exemple:

Un resultat de mesura és 1,383 mmol/L i la seva incertesa expandida és 0,045 mmol/L. La primera xifra significativa de la incertesa expandida és 4, que ocupa la posició de les centèsimes, per la qual cosa la posició d'arrodoniment del resultat també és la centèsima i queda arrodonit a 1,38; la incertesa expandida s'expressarà amb una xifra significativa, és a dir, 0,04.

2. Quan el valor de la primera xifra significativa de la incertesa expandida sigui 1 o 2, la posició d'arrodoniment del resultat de mesura serà la posició següent per la dreta de la que correspon a la primera xifra significativa de la dita incertesa. En aquest cas la incertesa expandida s'ha d'expressar amb les seves dues primeres xifres significatives, arrodonint com es veurà més endavant.

Exemple:

Un resultat de mesura és 0,035422 mkat/L i la seva incertesa expandida és 0,000243 mkat/L. La primera xifra significativa de la incertesa expandida és 2, raó per la qual, a diferència de l'exemple anterior, la posició d'arrodoniment del resultat es desplaça una posició a la dreta (es desplaça de la deumil·lèsima a la centmil·lèsima) i queda arrodonit a 0,03542; la incertesa expandida s'expressarà amb les seves dues primeres xifres significatives, és a dir, 0,00024.

Un cop establerta la posició d'arrodoniment, s'ha d'arrodonir segons les regles següents:

- 2.1 Quan un número acaba en 1, 2, 3 o 4 la regla a seguir és arrodonir disminuint el seu valor al dígit anterior més proper.

Exemple:

12,34 s'arrodoneix a 12,3

- 2.2 Quan un número acaba en 6, 7, 8 o 9 la regla a seguir és arrodonir augmentant el seu valor al dígit posterior més proper.

Exemple:

12,37 s'arrodoneix a 12,4

- 2.3 Quan un número acaba en 5, la regla d'arrodoniment depèn del dígit anterior:

a) Si el dígit anterior és senar, s'arrodoneix augmentat en una unitat el valor d'aquest dígit.

Exemple:

12,35 s'arrodoneix a 12,4

b) Si el dígit anterior és parell, s'arrodoneix sense modificar-lo.

Exemple:

12,45 s'arrodoneix a 12,4

D'aquesta manera s'evita el biaix que es produiria arrodonint sempre en la mateixa direcció.

Exemple:

Establiment de les xifres significatives amb què s'han d'expressar els resultats de mesura de la concentració de substància d'ió sodi en el sèrum en un cas real. Cal destacar que, per tal d'evitar la pèrdua d'informació durant tot el procés, cal treballar fins el final amb dos o tres dígits més dels que se sospita que seran significatius.

El primer pas és estimar la imprecisió interdiària, expressada com a desviació estàndard. S'utilitzen 42 resultats, amb tres decimals, de la concentració de substància d'ió sodi en un sèrum de control obtinguts en dies diferents per potenciometria indirecta amb un analitzador Dimension RxL (Dade Behring). La mitjana dels 42 resultats és 158,868 mmol/L, la desviació estàndard és 1,5856 mmol/L i la incertesa expandida és 3,1712.

Com que la primera xifra significativa de la incertesa expandida és 3 i ocupa la posició de les unitats, la posició d'arrodoniment és la corresponent a les unitats, per la qual cosa s'han de descartar les tres xifres decimals seguint un procés d'arrodoniment successiu seguint les regles donades en l'apartat anterior: 158,868 → 158,87 → 158,9 → 159.

#### 4.7 Interval de mesura dels sistemes de mesura escalars

En el cas de les magnituds escalars, la definició d'interval *de mesura* que dóna el VIM és: “conjunt de valors de magnituds d'una mateixa naturalesa que un sistema de mesura donat pot mesurar amb una incertesa de mesura donada, en unes condicions fixades”.

Hem de tenir present que el límit inferior d'un interval de mesura no és el límit de detecció [Apartat 4.4] del sistema de mesura de què es tracti. En els sistemes de mesura emprats al laboratori clínic (“analitzadors”), el límit superior de l'interval de mesura se'l coneix com *límit de dilució*, i és el “valor proporcionat pel sistema de mesura a partir del qual ja no és aplicable la corba de calibratge”; a partir d'aquest valor cal diluir la mostra clínic per poder obtenir un valor mesurat dins de l'interval de mesura.

Per raons de proximitat pràctica, juntament amb el concepte d'interval de mesura cal destacar el concepte de *robustesa*, definit com la “capacitat d'un sistema de mesura de suportar petits canvis del procediment de mesura sense que es modifiqui de forma estadísticament significativa el valor mesurat en diverses alíquotes de la mateixa mostra clínic”.

#### 4.8 Sensibilitat dels sistemes de mesura

Els sistemes de mesura poden ser més o menys sensibles. La sensibilitat d'un sistema de mesura és el “quocient entre la variació d'una indicació d'un sis-

tema de mesura i la variació corresponent del valor de la magnitud mesurada”. Si la funció de calibratge és una recta, la sensibilitat és el pendent de la recta, però si la funció és curvilínia hi ha una sensibilitat per a cada punt de la corba. La sensibilitat d'un sistema de mesura és inversament proporcional al volum de mostra clínica que hem de pipetejar per fer el mesurament.

#### 4.9 Selectivitat dels sistemes de mesura

Aquesta selectivitat és la “propietat d'un sistema de mesura, quan es fa servir un procediment de mesura donat, gràcies a la qual el sistema subministra valors mesurats per a un o més mesurands, de manera que els valors de cada mesurand són independents d'altres mesurands o altres magnituds de l'objecte en estudi”. En ciències de laboratori clínic, els sistemes de mesura en els quals més destaca aquesta aptitud són els analitzadors que utilitzen elèctrodes selectius d'ions (*Exemple*: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, etc.). També són destacables els sistemes de mesura que utilitzen reactius enzimàtics específics de diversos substrats (*Exemple*: hexocinasa, colesterol esterasa/colesterol, oxidasa/peroxidasa, uricasa/peroxidasa, etc.) i els espectròmetres de masses.

#### 4.10 Magnituds d'influència: interferència i contaminació en els sistemes de mesura

En certes ocasions el valor mesurat d'una magnitud individual pot estar afectat per una altra magnitud individual diferent denominada magnitud d'influència.

Alguns casos de magnituds d'influència:

- La concentració de bilirubina en el plasma és una magnitud d'influència en el mesurament de la concentració de creatinina en el mateix plasma pel mètode de Jaffé amb lectura a diversos punts.
- La concentració d'ascorbat en el plasma és una magnitud d'influència en diversos mètodes de mesura de la concentració de glucosa en el mateix plasma.
- La concentració catalítica de creatina-cinasa 3 en el plasma és una magnitud d'influència en el mesurament de la concentració catalítica de la creatina-cinasa 2 en mateix plasma pel mètode d'immunoinhibició.
- La concentració de proteïna en el plasma és una magnitud d'influència en el mesurament de la concentració de proteïna en l'orina quan ambdues es mesuren successivament en un sistema de mesura automàtic.

El component (habitualment químic) que forma part de la magnitud d'influència pot ser un interferent o un contaminant, segons que la pertorbació produïda en el mesurament sigui deguda a un fenomen o a l'altre. En el cas de la interferència, la magnitud d'influència sol pertànyer a la mostra clínica en estudi,

mentre que en el cas de la contaminació la magnitud d'influència sol pertànyer a una altra mostra clínica.

L'existència d'una magnitud d'influència inadvertida pot suposar un error en la interpretació d'un resultat, per la qual cosa s'haurien d'utilitzar sistemes de mesura que no fossin susceptibles d'interferències i sistemes de mesura en els quals no es produís contaminació.

En el manual de l'usuari d'un sistema de mesura haurien de constar tota mena de detalls sobre les magnituds d'influència que poden afectar els resultats.

#### 4.10.1 Interferències metrològiques

Les magnituds d'influència causen interferències metrològiques. Una *interferència metrològica* és l'"error de mesura sistemàtic produït per una magnitud d'influència". El concepte d'interferència metrològica està relacionat amb el de selectivitat dels sistemes de mesura vist a l'apartat anterior [Apartat 4.9]. Com més gran sigui la selectivitat menys interferències es produiran. La quantia d'una interferència freqüentment depèn del valor de la magnitud d'influència i, algunes vegades, del valor del mesurand, per la qual cosa l'estudi de les interferències ha de realitzar-se a diversos valors de tots dos.

Els interferents poden estar presents en el mostra clínica original o es poden afegir involuntàriament durant la fase premetrològica. Els interferents més habituals en el primer cas són:

- alguns components del mostra clínica (bilirubina, hemoglobina, quilomicrons i lipoproteïnes de molt baixa densitat, anticossos, antigens, etc.)
- els medicaments administrats al pacient (generalment els principis actius i els seus metabòlits i, eventualment, els excipients, els expandors del plasma, les dissolucions administrades amb finalitats diagnòstiques, etc.)
- alguns components dels aliments i els seus respectius metabòlits (cafeïna,  $\beta$ -carotens, etanol, etc.)

Els interferents més habituals en el segon cas són els anticoagulants, els conservants, els constituents i additius dels recipients i dels taps, els separadors del sèrum, etc.

Les mostres clíniques utilitzades habitualment en el laboratori clínic (sèrum, plasma, orina, etc.) són dissolucions complexes amb un gran nombre de components, i per tant amb un gran nombre de magnituds potencialment d'influència, per la qual cosa la presència d'una interferència és un fet potencialment freqüent. No obstant això, la quantia de l'error produït per la interferència no sempre té repercussions en la interpretació dels resultats. Per això, s'han de considerar com clínicament importants solament aquelles interferències que influeixen significativament la interpretació dels resultats.

Donades les característiques dels sistemes de mesura habitualment emprats, els estudis exhaustius de substàncies interferents han de ser realitzats per les empreses fabricadores d'aquests sistemes. Té particular interès l'estudi de les

interferències que poden causar els components endògens, la concentració dels quals augmenta en una malaltia donada, o els fàrmacs que habitualment s'administren per a la malaltia en qüestió.

L'aparició d'un nou medicament mereix una atenció especial; abans d'iniciar un assaig clínic s'haurien d'estudiar les possibles interferències que el nou medicament pot causar, amb la finalitat de garantir que els efectes produïts sobre les magnituds biològiques dels pacients siguin realment efectes farmacològics i no interferències en el mesurament.

#### 4.10.2 Efecte matriu

La matriu d'una mostra clínica o d'un material de referència és el "conjunt de tots els seus components, excepte aquell que està en estudi". Per a alguns sistemes de mesura, poden existir algunes magnituds d'influència relacionades amb un o més components de la matriu que poden produir una interferència de naturalesa complexa denominada *efecte matriu*. Aquest efecte es deu a causes diverses segons els casos; un exemple característic de l'efecte matriu són les diferències observades entre les mostres clíniques i els materials de referència que poden ser degudes al seu origen no humà, o a la interferència de substàncies afegides, com els conservants, o a les modificacions fisicoquímiques o moleculars ocorregudes en alguns procediments emprats en la seva obtenció, com la liofilització i la congelació. La modificació de les característiques fisicoquímiques de la matriu pot influir apreciablement en la reactivitat del component en estudi. Així, modificacions conformacionals de les proteïnes poden modificar l'accessibilitat als epítops o als centres actius enzimàtics. Un altre cas particular, és el de la diferència de matriu entre una mostra clínica original amb una gran concentració del component en estudi i la matriu modificada quan es dilueix la mostra clínica per tal que la concentració estigui dins de l'interval de mesura.

L'existència de diferències atribuïbles a la matriu en un sistema de mesura entre mostres clíniques i materials de calibratge suposaran, si no les corregim, la introducció d'un error sistemàtic en els resultats.

Les verificacions de l'efecte matriu en un sistema de mesura les han de fer els fabricants de materials de referència o els organitzadors dels programes d'avaluació externa de la qualitat, ja que aquestes verificacions no estan a l'abast de la majoria de laboratoris clínics.

#### 4.10.3 Contaminació metrològica

La *contaminació metrològica* és el procés pel qual, en un sistema de mesura, un material, generalment líquid, es transporta involuntàriament a una mescla de reacció a la qual no pertany, produint un error sistemàtic.

La contaminació metrològica es pot classificar segons el material contaminant, tot distingint la contaminació deguda a la mostra clínica, al diluent, al

reactiu, a la mescla de reacció, a la dissolució netejadora, etc. També es pot classificar segons el lloc on ocorre el fenomen: contaminació deguda a la pipeta de mostra clínica o de reactiu, a l'agitador, al mòdul de reacció, al sistema de rentat, etc.

En els protocols establerts per avaluar els sistemes de mesura, freqüentment es distingeix entre la contaminació metrològica relacionada o independent de la mostra clínica. Els exemples característics de contaminació metrològica relacionada amb la mostra clínica són la contaminació d'una mostra clínica per la precedent, a causa de l'arrossegament d'aquesta per la pipeta, i la contaminació de la mescla de reacció de la cubeta de lectura per la mescla de reacció precedent, a causa d'un insuficient rentat entre ambdues, o per l'arrossegament de la mescla precedent produït per l'agitador. Les contaminacions metrològiques independents de la mostra clínica poden ser degudes a contaminació dels reactius o de la mescla de reacció o de la mostra clínica, per diluents, altres reactius, dissolucions netejadores, etc.

La contaminació metrològica pot dependre o no de la mostra clínica. En el primer tipus, una mostra clínica, generalment amb un valor gran del mesurand, interfereix en el mesurament de la mostra clínica següent, per exemple per arrossegament amb la pipeta mostrejadora. La contaminació independent de la mostra clínica és la causada generalment per diluents, reactius, dissolucions de rentat, etc. En el cas particular dels reactius, la contaminació és probable que es produeixi si una pipeta dispensa més d'un reactiu, o quan les mescles de reacció són homogeneïtzades amb un mateix agitador que s'introdueix en les cubetes de reacció. Un altre cas de contaminació independent de les mostres clíniques és la deguda a la neteja insuficient de les cubetes entre dos mesuraments successius.

Donada la gran dimensió dels estudis de contaminació metrològica i el conseqüent establiment de quines són les seqüències amb les quals s'han de realitzar els mesuraments en un sistema de mesura automàtic, els estudis exhaustius de la contaminació entre reactius els han de fer els fabricants. No obstant això, cal destacar que la informació del fabricant sol ser més optimista que la realitat.

#### **4.11 Comparabilitat metrològica, compatibilitat metrològica, equivalència i intercanviabilitat**

*Comparabilitat metrològica, compatibilitat metrològica, equivalència i intercanviabilitat* i els seus derivats són conceptes (i termes) reconeguts i definits per l'ISO o la IUPAC però en molts casos no s'utilitzen adequadament. També s'utilitzen sense aclarir massa si són aplicables als resultats de mesura o als sistemes de mesura, o a ambdós.

#### 4.11.1 Comparabilitat metrològica de resultats de mesura escalar

La *comparabilitat metrològica de resultats de mesura* es pot definir com la “propietat metrològica per la qual els resultats de mesura corresponents a mesurands diferents, però que tenen en comú la magnitud genèrica, són traçables a la mateixa referència, es poden comparar entre ells”. Per exemple, les concentracions de massa de proteïna en els plasmes de dos pacients són comparables degut a que ambdues magnituds individuals tenen en comú la magnitud genèrica –la concentració de massa– i són traçables a la mateixa referència, la unitat de mesura kilogram. El concepte de traçabilitat metrològica és de gran importància ja que és la precondició per a la comparabilitat metrològica dels resultats de mesura. La comparació de resultats de mesura que no tenen la mateixa traçabilitat no té sentit, encara que, accidentalment, els dos resultats de mesura fossin iguals o molt propers.

Donat que la comparabilitat metrològica és una propietat important dels resultats de mesura, i que el coneixement de la traçabilitat és imprescindible per poder decidir –en primera aproximació– si dos resultats de mesura són comparables metrològicament o no ho són, és important incloure la traçabilitat metrològica en la descripció del mesurand. Els exemples següents permeten veure la manera de donar la informació relacionada amb la traçabilitat metrològica (i també de la incertesa expandida que hauria d’acompanyar al valor mesurat):

Exemple:

<Pla—Lutropina; c.subst.arb.(IR 80/552; Immulite 2000) =  $(5,0 \pm 0,04) \cdot \text{IU/L}$ >

<Pla—Tirotopina; c.subst.arb.(IRP 80/558; Elecsys) =  $(0,38 \pm 0,03) \cdot \text{mIU/L}$ >

#### 4.11.2 Compatibilitat metrològica de resultats de mesura escalar

Seguint el VIM, podem definir la *compatibilitat metrològica de resultats de mesura* com una “propietat [metrològica] d’un conjunt de resultats de mesura corresponent a un mateix mesurand, tal que, per a qualsevol parell de resultats de mesura d’aquest conjunt, el valor absolut de la seva diferència és més petit que un múltiple de la incertesa estàndard d’aquesta diferència”. Si en un conjunt de valors mesurats d’un mateix mesurand suposadament estable, un resultat de mesura no és compatible amb la resta de valors, el mesurament que l’ha generat és incorrecte (Exemple: la seva incertesa de mesura està infravalorada), o el mesurand en realitat no és estable i ha variat entre els dos mesuraments.

La tria del múltiple de la incertesa estàndard depèn del nivell de confiança desitjat i del nombre de comparacions de parelles involucrat. La compatibilitat metrològica només es pot aplicar als resultats de mesura, no als sistemes de mesura. Si dos resultats de mesura són compatibles indica que no excedeixen la dispersió definida, per la qual cosa es pot concloure que provenen del mateix mesurand i no hi ha error en els mesuraments. Si la diferència és superior a

aquesta dispersió significa que s'ha produït un error o que la incertesa s'ha estimat incorrectament (s'ha infravalorat).

#### 4.11.3 Equivalència de resultats de mesura escalar

L'*equivalència de resultats de mesura* és un cas especial de la compatibilitat de resultats de mesura en què uns resultats de mesura poden ser substituïts pels altres per a una finalitat particular. D'acord amb la IUPAC, equivalència de resultats de mesura es defineix com la " propietat [metrològica] de dos o més resultats de mesura corresponents a un mateix mesurand, que té compatibilitat metrològica dels resultats de mesura, gràcies a la qual els resultats són acceptables per al mateix ús".

Per a un mateix mesurand, quan es comparen els resultats de mesura obtinguts en dos laboratoris diferents, s'obté un grau d'equivalència entre ells. Per exemple, si els resultats de mesura de la concentració de massa de proteïna en una orina obtinguts en dos laboratoris diferents, amb dos sistemes de mesura diferents, són equivalents, qualsevol d'ells pot utilitzar-se per diagnosticar proteïnúria utilitzant el mateix valor discriminant.

Els valors d'aquesta equivalència pertanyen a una escala binària: són equivalents o no ho són. No obstant això, podem recórrer a un indicador que ens permeti quantificar l'equivalència. Així definim el *grau d'equivalència metrològica dels resultats de mesura* com el "valor absolut de la diferència entre qualsevol parell de valors mesurats d'un mesurand dividit per la incertesa estàndard de la diferència, bo i tenint en compte que si els mesuraments no estan correlacionats, la incertesa estàndard de la diferència és igual a la mitjana quadràtica de les seves incerteses estàndard".

#### 4.11.4 Intercanviabilitat dels resultats de mesura i dels sistemes de mesura escalars

Tot seguint la norma ISO/IEC Guide 2:2004 podem definir la *intercanviabilitat* com la " propietat de dos o més productes o processos gràcies a la qual poden ser utilitzats un en lloc d'un altre satisfent els mateixos requisits".

El concepte (i terme) intercanviabilitat tant es pot aplicar als sistemes de mesura com als resultats. Dos resultats de mesura d'un mateix mesurand són intercanviables quan els seus intervals de cobertura se superposen, és a dir, tenen valors comuns. I, dos sistemes de mesura són intercanviables quan el resultats de mesura que generen són intercanviables, és a dir, quan els valors mesurats de mostres clíniques representatives de tot l'interval de mesura, no difereixen segons una prova estadística apropiada.

La intercanviabilitat és essencial en els laboratoris clínics en situacions diverses. Per exemple, quan en un laboratori clínic s'utilitzen indistintament dos sistemes de mesura diferents per mesurar la mateixa magnitud, o quan un nou sistema de mesura en reemplaça un de vell. En aquests casos és molt important



demostrar la intercanviabilitat entre els sistemes de mesura per assegurar que tant uns resultats com els altres es poden enviar al metge sol·licitant que els pot interpretar com si procedissin del mateix sistema de mesura. Si no hi hagués intercanviabilitat, seria necessari produir o adoptar nous intervals de referència i informar del canvi als metges clínics.

Hi ha autors que utilitzen el terme *comparabilitat* som si fos sinònim d'*intercanviabilitat*, però aquests dos termes tenen significats subtilment diferents. La intercanviabilitat no és una conseqüència de la comparabilitat: pot haver-hi comparabilitat i no haver-hi intercanviabilitat, però la comparabilitat no implica intercanviabilitat. El coneixement de la traçabilitat metrològica és un pas indispensable per a la intercanviabilitat dels resultats de mesura del laboratori clínic. Tanmateix, però, per a valors no traçables a l'SI, pot haver-hi intercanviabilitat sense que hi hagi traçabilitat metrològica al mateix material de referència, és a dir, sense que hi hagi comparabilitat.

Quan es tenen dos resultats de mesura d'un mateix mesurand obtinguts amb dos sistemes de mesura diferents, si un dels dos sistemes de mesura és immunoquímic (o ho són tots dos), encara que els valors tinguin la mateixa traçabilitat, la comparació no és fiable, ja que el sistema de mesura immunoquímics generalment no tenen la mateixa especificitat immunològica. Aquests resultats de mesura no són ni comparables ni intercanviables. La inespecificitat immunològica fa que diversos sistemes de mesura calibrats amb calibradors traçables al mateix material de referència internacional donin resultats diferents d'un mateix mesurand.

Finalment és necessari que aclarim una excepció de l'ús del terme (i de l'adjectiu corresponent) *intercanviabilitat*: quan es tracta de la intercanviabilitat entre mostres clíniques i calibradors o materials de control, llavors s'usa el terme *commutabilitat*, com ja hem vist a l'apartat 3.5).

#### **4.12 Resolució i lliandar de discriminació dels sistemes de mesura escalars**

La *resolució* d'un sistema de mesura és la “variació mínima d'una magnitud mesurada que produeix una variació perceptible de la indicació corresponent” i la “variació màxima del valor d'una magnitud mesurada que no produeix cap variació detectable de la indicació corresponent” és el *lliandar de discriminació*.

La resolució pot dependre del valor de la magnitud mesurada i el lliandar de discriminació pot dependre de la manera com s'aplica la variació i, també, del valor de la magnitud mesurada.

#### **4.13 Verificació i validació dels sistemes de mesura escalars**

Quan arriba un sistema de mesura procedent de la IDIV a un laboratori clínic, el fabricant preconitza una qualitat metrològica descrita mitjançant diverses

proprietats metrològiques o d'altre tipus. Atès que les declaracions del fabricant podrien no correspondre a la realitat o les propietats metrològiques podrien haver variat durant el transport o la instal·lació, el laboratori clínic hauria de verificar que els valors de les propietats metrològiques són els declarats. El procés de verificació es pot descriure, seguint la norma ISO 9000, com la “confirmació mitjançant l’aportació de proves objectives que es compleixen les propietats metrològiques, o d’altre tipus, declarades”.

D'altra banda, els sistemes de mesura utilitzats al laboratori clínic han de complir uns requisits fonamentals dins de tot sistema sanitari de recursos limitats: produir resultats de mesura amb la qualitat necessària per a l'atenció mèdica òptima dels pacients amb el mínim cost econòmic possible. El procés d'avaluació de les propietats metrològiques dels sistemes de mesura que permet comprovar si tenen la qualitat necessària es denomina *validació*. Aquest procés, que generalment és responsabilitat el fabricant, permet assegurar la conformitat del sistema de mesura amb els requisits preestablerts, com ara que els resultats de mesura tinguin una traçabilitat coneguda i una incertesa màxima fixada *a priori*, tot i que en molts casos en comptes de conèixer la incertesa de mesura es coneix parcialment la veracitat de mesura i la precisió de mesura.

A partir del VIM, es pot definir la *validació d'un sistema de mesura* com la “provisió de proves objectives que demostren que un sistema de mesura particular satisfà uns requisits adequats per a un ús concret”. Un exemple és el procés necessari per demostrar objectivament (validar) que un sistema de mesura de la concentració de substància de colesterol en el sèrum també es apte per fer els mesuraments en plasma.

#### 4.14 Bibliografia

- Badrick T, Hawkins RC, Wilson SR, Hickman PE. Uncertainty of measurement: what it is and what it should be. *Clin Biochem Rev* 2005;26:155–8.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A. CLSI: Wayne; 2004.
- Doménech JM. Métodos estadísticos en ciencias de la salud. Barcelona: Signo; 1997.
- European Committee for Clinical Laboratory Standards. Guidelines for the evaluation of analysers in clinical chemistry. ECCLS Document Vol.3, No.2. Berlin: Beuth Verlag, 1986.
- European Parliament, Council of European Union. Directive 98/79 of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. *Official Journal of European Communities* 1998;(7.12.98):L331/1-L331/37.
- Fuentes Arderiu X. Guia per estimar la incertesa de mesura. *In vitro veritas* 2001;2: <<http://acclcat.cat/continguts/ivv033.pdf>> (Consultat: 2018-02-03).
- Fuentes-Arderiu X. Influence quantities and uncertainty of measurement. *Clin Chem* 2001;47:1327-8.
- Fuentes-Arderiu X. Measuring with zero measurement uncertainty a primitive quantity. *Accred Qual Assur* 2011;16:103.
- Fuentes-Arderiu X. Remembering the “Stockholm consensus”. *Accred Qual Assur* 2010;15:581–4.
- Fuentes-Arderiu X. True value may be known in certain cases. *Accred Qual Assur* 2006;11:259.
- Fuentes-Arderiu X. Uncertainty of measurement in clinical laboratory sciences. *Clin Chem* 2000;46:1437-8.
- Fuentes-Arderiu X. Uncertainty of measurement in clinical microbiology. *eJIFCC* 2002; 13 <<http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/130401006.pdf>> (Consultat: 2018-02-03).
- Fuentes-Arderiu X, García-Panyella M, Dot-Bach D. Between-examiner reproductibility in manual differential leukocyte counting. *Accred Qual Assur* 2007;12:643-5.
- Fuentes-Arderiu X, González-de-la-Presa B. Interchangeability of estimates of day-to-day imprecision between commercial control materials and serum pools. *Clin Chem* 2000;48:573-4.

- Fuentes-Arderiu X, Dot-Bach D. Measurement uncertainty in manual differential leukocyte counting. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:112–5.
- Fuentes-Arderiu X, González-de-la-Presa B, Cuadros-Muñoz J. Uncertainty of measurement and heteroscedasticity. *eJIFCC* 2003;14: <<http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/140103200309.pdf>> (Consultat: 2018-02-03).
- Fuentes-Arderiu X, Miró-Balagué J. State of the art instead of biological variation to set requirements for imprecision. *Clin Chem* 2000;46:1715–6.
- Fuentes-Arderiu X, Rigo-Bonnin R. Metrological reference values for estimating measurement bias in clinical laboratory sciences. *Accred Qual Assur* 2012;17:549-51.
- Fuentes-Arderiu X, Rigo-Bonnin R. Maximum permissible day-to-day imprecision and ISO 15189. *Accred Qual Assur* 2006; 11:593–4.
- Fuentes-Arderiu X, Sánchez Manrique M. Guia per estimar la incertesa de mesura en ciències de laboratori clínic. *Bioquímica* 2002;27:112-20.
- Kroll MH, Chesler R. Rationale for using multiple regression analysis with complex interferences. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30:415-424.
- Rigo Bonnin R, Dot Bach D, Fuentes Arderiu X. Guia per a la interpretació dels valors mesurats de control dels programes d'avaluació externa de la qualitat per a les magnituds biològiques. *In vitro veritas* 2011;12:4-13.
- Rigo-Bonnin R, Padró-Miquel A, Valero-Politi J, Fuentes-Arderiu X. Pooling imprecision for interpretative purposes. *Clin Chim Acta* 2007;378:231.
- Sánchez-Àlvarez J, Cano-Corres R, Fuentes-Arderiu X. Heteroscedasticity and homoscedasticity, and precision profiles in clinical laboratory sciences. *Clin Chim Acta* 2011;412:2351-2.
- Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods applied to experiments in agriculture and biology. 8ª Ed. Ames, Iowa: Blackwell Publishing Professional, 1989.
- Sonntag O, Römer M, Haeckel R. Interferences. En: Haeckel R, dir. Evaluation methods in laboratory medicine. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1993: 101-17.
- Tryding N, Hansson P, Tufvesson C, Sjölin T, Sonntag O. Drug effects in clinical chemistry, clinical important analytical interferences and biological effects of drugs on biochemical and hematological laboratory investigations. Stockholm: Apoteksbolaget, 1992.
- Young DS. Effects of drugs in clinical laboratory tests. Washington: AACC Press, 1990.

## 5 SISTEMES DE MESURA I VALORS MESURATS DE MAGNITUDS ORDINALS

---

### 5.1 Exactitud i error de mesura ordinal

Cada sistema de mesura ordinal posseeix, de forma inherent, certa variabilitat metrològica per la qual els valors mesurats ordinals obtinguts de forma repetida en un mateix mesurand no són idèntics. Aquesta variabilitat metrològica ordinal provoca desviacions entre els valors mesurats ordinals dels mesurands i els seus valors convencionals, considerats de referència. Aquestes desviacions seran més grans o més petites segons com sigui la qualitat metrològica del sistema de mesura i segons com sigui la qualitat del calibratge, quan és necessari. [Capítol 3].

*L'exactitud de mesura ordinal* és una “concordança entre un valor mesurat ordinal d'un mesurand i el valor convencional, considerat de referència, d'aquest mesurand”. Aquest concepte no s'expressa numèricament, però podem dir que un valor mesurat ordinal és més exacte quan més petit és l'error de mesura ordinal. L'exactitud de mesura ordinal és una propietat metrològica d'un valor mesurat ordinal i, per extensió, d'un mesurament ordinal, però no d'un sistema de mesura ordinal. No obstant això, sí que s'acostuma a dir d'un sistema de mesura ordinal que és més o menys exacte que un altre, volent dir amb això que genera valors mesurats ordinals més o menys exactes que els generats per un altre sistema de mesura ordinal.

#### Exemple:

Valor convencional, considerat de referència:

<Pla—Anticòs contra el virus de la immunodeficiència humana 1; c.arb.({0; 1}) = 1>

Cas A: <Pla—Anticòs contra el virus de la immunodeficiència humana 1; c.arb.({0; 1}) = 1>

Cas B: <Pla—Anticòs contra el virus de la immunodeficiència humana 1; c.arb.({0; 1}) = 0>.

*Expressió narrativa:* El valor mesurat ordinal en el cas A és exacte, però el valor mesurat ordinal en el cas B no ho és.

*L'error de mesura ordinal* és la “discrepància entre un valor mesurat ordinal d'un mesurand i el valor convencional ordinal, considerat de referència, d'aquest mesurand”. Pràcticament tots els valors mesurats ordinals poden posseir un error de mesura ordinal degut a les fluctuacions que es poden produir en els mesuraments ordinals.

En la realitat, no podem saber si un valor mesurat ordinal obtingut en una mostra clínica conté un error de mesura ordinal, ja que per poder-ho saber hauríem de conèixer el valor convencional ordinal, considerat de referència, d'aquesta mostra clínica. L'error de mesura ordinal pot ser constant o variar segons el valor del mesurand.

Un error de mesura ordinal, encara que l'hagi generat un sistema de mesura ordinal, no és una propietat característica d'aquest sistema, sinó d'un valor mesurat ordinal. En la pràctica, el concepte d'error de mesura ordinal l'usarem principalment en els programes d'avaluació externa de la qualitat [Capítol 7] per poder tenir una idea de l'exactitud d'un mesurament ordinal.

Per minvar l'error de mesura ordinal s'ha de buscar un sistema de mesura ordinal amb major qualitat metrològica.

Exemple:

Valor convencional, considerat de referència:  $\langle \text{Uri} - \text{Nitrit}; \text{c. arb.}(\{0; 1\}) = 1 \rangle$

Cas A:  $\langle \text{Uri} - \text{Nitrit}; \text{c. arb.}(\{0; 1\}) = 1 \rangle$

Cas B:  $\langle \text{Uri} - \text{Nitrit}; \text{c. arb.}(\{0; 1\}) = 0 \rangle$

*Expressió narrativa:* El valor mesurat ordinal en el cas A és exacte, però valor mesurat ordinal en el cas B no ho és.

En el cas de magnituds individuals ordinals *binàries*, l'error de mesura ordinal també el podem descriure amb els indicadors següents: *eficiència, especificitat i sensibilitat de mesura ordinal*:

- eficiència de mesura ordinal binària:  $(n_{PC} + n_{NC}) / (n_{PC} + n_{PF} + n_{NC} + n_{NF})$
- especificitat de mesura ordinal binària:  $n_{PC} / (n_{PC} + n_{NF})$
- sensibilitat de mesura ordinal binària:  $n_{NC} / (n_{NC} + n_{PF})$

on:  $n_{PC}$  és el nombre de valors mesurats ordinalment com "positiu" en el material de referència el valor del qual és "positiu",  $n_{PF}$  és el nombre de valors mesurats ordinalment com "positiu" en el material de referència el valor del qual és "negatiu",  $n_{NC}$  és el nombre de valors mesurats ordinalment com "negatiu" en el material de referència el valor del qual és "negatiu" i  $n_{NF}$  és el nombre de valors mesurats ordinalment com "negatiu" en el material de referència el valor del qual és "positiu".

Lògicament, en lloc fer mesuraments ordinals repetits de dos materials de referència amb valors diferents ("positiu" i "negatiu"), es poden fer mesuraments ordinals en diverses mostres clíniques amb el sistema de mesura ordinal en estudi i amb un sistema de mesura ordinal de referència, que per definició generarà valors ordinals veritables o valors ordinals convencionals.

Exemple:

Amb un sistema de mesura ordinal, emprat seguint un procediment de mesura ordinal concret, fem 30 mesuraments de la magnitud ordinal  $\langle \text{Uri} - \text{Corigonadotropina}; \text{c. arb.}(\{0; 1\}) \rangle$  en un material de referència el valor convencional ordinal del qual, considerat de referència, és "positiu", i 30 mesuraments en un altre material de referència el valor convencional ordinal del qual, considerat de referència, és "negatiu". Dels 60 mesuraments obtenim els resultats següents: 27 "positius certs", 3 "negatius falsos", 6 "positius falsos" i 21 "negatius certs". D'això es dedueix que el sistema de mesura ordinal en estudi, emprat seguint un procediment de mesura ordinal en particular, té una eficiència de mesura ordinal del 86 %, una especificitat de mesura ordinal del 90 % i una sensibilitat de mesura ordinal del 80 %.

## 5.2 Precisió de mesura ordinal

La *precisió de mesura ordinal*, és la “concordança entre els valors mesurats ordinals obtinguts en mesuraments ordinals repetits d’un mesurand sota condicions especificades”. Les diferents condicions són les mateixes que en la precisió de mesura escalar: repetibilitat, precisió en condicions intermèdies i reproductibilitat de mesura ordinal [Capítol 4]. No s’han descrit requisits per a la precisió de mesura ordinal.

Degut principalment a les diferències entre les matrius, no sempre hi ha commutabilitat entre els dos tipus de materials [Apartat 3.4.1]. Per aquesta raó, quan l’objectiu és estimar la imprecisió interdiària ordinal que afecta els pacients, és millor utilitzar mostres clíniques.

La precisió de mesura ordinal no es pot expressar numèricament, però es pot recórrer a diversos indicadors de dispersió de dades ordinals per fer-ho, com veurem en següents sub-apartats.

L’anàlisi de la variació ordinal, ORDANOVA, és un procediment útil per a l’estudi de la dispersió dels valors ordinals.

### 5.2.1 Raó de variació per a valors i sistemes de mesura ordinals

La *raó de variació* és un indicador simple de la dispersió d’un conjunt de valors ordinals o de la precisió d’un sistema de mesura ordinal. En aquest últim sentit, la raó de variació és similar a la imprecisió de mesura de magnituds escalars [Capítol 4].

La raó de variació és la fracció de casos que no coincideixen amb la moda:

$$n = 1 - (n_{mod}/n)$$

on  $n$  és la raó de variació,  $n_{mod}$  és el nombre de dades que tenen el valor igual al de la moda i  $n$  és el nombre total de dades.

La raó de variació la podem aplicar als sistemes de mesura ordinals, ja sigui en condicions de repetibilitat, de precisió intermèdia o de reproductibilitat.

La raó de variació pot dependre del valor de la magnitud ordinal individual mesurada, donant lloc a un fenomen similar a l’*heteroscedasticitat* [Apartat 4.2.1]. Per aquesta raó, per caracteritzar un sistema de mesura ordinal, la raó de variació l’hem d’estudiar per a diversos valors (òbviament, només dos en els casos de variables binàries) de la magnitud ordinal de què es tracti.

#### Exemple 1:

La magnitud ordinal individual <Pla—Anticòs contra *Treponema pallidum*; c.arb.({0; 1})> la mesurem 10 vegades (amb rigor estadístic haurien de ser  $\geq 30$ ) amb dos sistemes de mesura ordinal diferents (A i B), emprats seguint uns procediments de mesura ordinal concrets i les mateixes condicions de mesura. Obtenim els valors ordinals següents:

Sistema de mesura ordinal A	Sistema de mesura ordinal B
1	1
1	1
0	1
1	0
1	1
1	1
0	1
1	1
1	1
0	1

- La raó de variació del sistema de mesura ordinal A és 0,30 (= 30 %)
- La raó de variació del sistema de mesura ordinal B és 0,10 (= 10 %)
- *Expressió narrativa:* El sistema de mesura ordinal B és més precís que l'A.

Exemple 2:

La magnitud ordinal individual <Uri—Proteïna; c.arb.({0; 1; 2; 3})> la mesurem 10 vegades (amb rigor estadístic haurien de ser  $\geq 30$ ) amb dos sistemes de mesura ordinal diferents (C i D), emprats seguint uns procediments de mesura ordinal concrets i les mateixes condicions de mesura. Obtenim els valors mesurats ordinals següents:

Sistema de mesura ordinal C	Sistema de mesura ordinal D
2	3
2	2
2	1
1	2
2	1
2	1
2	2
2	3
3	2
2	2



- La raó de variació del sistema de mesura ordinal C és 0,20 (= 20 %)
- La raó de variació de mesura ordinal D és 0,60 (= 60 %)
- *Expressió narrativa*: El sistema de mesura ordinal C és més precís que el D

### 5.2.2. Índex de dispersió per a valors i sistemes de mesura ordinals

L'índex de dispersió per a variables ordinals considera que els diferents valors d'una magnitud ordinal individual són valors d'una variable ordinal amb  $k$  categories (preestablertes). Aquest índex, simbolitzat per  $D$ , oscil·la entre 0 (dispersió nul·la) i 1 (dispersió màxima), es defineix matemàticament com segueix:

$$D = \frac{1}{(k-1)/4} \times \sum_{i=1}^{k-1} f_i \times (1-f_i)$$

on  $k$  és el nombre de valors possibles de la variable i  $f_i$  és la freqüència relativa acumulada de cadascun dels valors.

#### Exemple:

En 100 mostres d'orina de dones presumptament embarassades mesurem la magnitud ordinal <Uri—Coriogonadotropina; c.arb.({0; 1})> i obtenim els següents valors:

Valors ordinals mesurats	Freqüència			
	absoluta	relativa	absoluta acumulada	relativa acumulada ( $f_i$ )
0	88	0,88	88	0,88
1	12	0,12	100	1
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>1</b>		

$$D = \frac{1}{(k-1)/4} \times \sum_{i=1}^{k-1} f_i \times (1-f_i) = \frac{1}{(2-1)/4} \times 0,88 \times (1-0,88) = 0,42$$

### 5.3 Veracitat de mesura ordinal

La *veracitat de mesura ordinal* és una propietat metrològica d'un sistema de mesura ordinal definida com la "fracció de mesuraments ordinals d'un mesurand el resultat dels quals són idèntics al valor convencional ordinal, considerat de referència, del mesurand". La veracitat de mesura ordinal està inversament relacionada amb la incertesa de mesura ordinal.

#### Exemple:

La magnitud ordinal individual <Uri—Proteïna; c.arb.(tira reactiva;{negatiu; positiu dèbil; positiu; positiu fort})>, el valor convencional de la qual, considerat de referència, és

“positiu”, la mesurem 100 vegades amb un sistema de mesura ordinal, emprat seguint un procediment de mesura ordinal concret, a ser possible en condicions de mesura intermèdies. Obtenim els valors mesurats ordinals següents:

Valors mesurats ordinals	Freqüència (%)
negatiu	0
positiu dèbil	10
positiu	80
positiu fort	10

- Veracitat de mesura del sistema de mesura ordinal és 0,80 (= 80 %).

## 5.4 Límit de detecció

Les magnituds ordinals més simples són les binàries, és a dir, les que només tenen dos valors possibles. D'aquestes, les més importants en les ciències de laboratori clínic són les relacionades amb l'absència o la presència de certs components dels sistemes biològics humans (Exemple: xenobiòtics, anticossos, antígens, etc.).

Quan parlem de l'absència d'un component en particular (resultat “negatiu”) no volem dir que amb tota seguretat no hi hagi ni una sola entitat (Exemple: molècula) del component que es tracti, sinó que si n'hi ha, la seva concentració (o contingut) és inferior o igual al límit de detecció, que com hem vist [Apartat 4.4], és el valor mesurat més petit que podem obtenir amb una probabilitat igual a 0,05 de no equivocar-nos. Contràriament, quan parlem de presència (resultat “positiu”) en realitat estem assegurant, amb una probabilitat de no equivocar-nos també igual a 0,05 que la concentració (o contingut) és superior al límit de detecció.

Malauradament, en moltes ocasions no es coneix el límit de detecció dels sistemes de mesura ordinals en el laboratori clínic.

## 5.5 Incertesa de mesura ordinal

La incertesa de mesura ordinal és la “fracció de mesuraments ordinals d'un mesurand el resultat dels quals és diferent del valor convencional ordinal, considerat de referència, d'aquest mesurand”.

La incertesa de mesura ordinal és una propietat metrològica *sensu lato* dels sistemes de mesura ordinal i està inversament relacionada amb la veracitat de mesura ordinal. S'estima segons veiem en l'exemple següent.

Exemple:

En un material de control amb el mesurand <Uri—Proteïna; c.arb.(tira reactiva;{negatiu; positiu dèbil; positiu; positiu fort})>, el valor convencional de la qual, considerat de referència, és "positiu", després de fer 100 mesuraments de control intern de la qualitat obtenim els valors mesurats ordinals següents:

Valors mesurats ordinals	Freqüència (%)
negatiu	0
positiu dèbil	10
positiu	80
positiu fort	10

- La incertesa de mesura ordinal estimada és 0,20 (= 20 %)
- L'expressió del resultat de mesura ordinal és <Uri—Proteïna; c.arb.(tira reactiva;{negatiu; positiu dèbil; positiu; positiu fort}) = positiu (incertesa 20 %)>

## 5.6 Interval de mesura dels sistemes de mesura ordinals

En el cas de les magnituds ordinals, l'interval de mesura d'un sistema de mesura ordinal coincideix amb l'interval de valors possibles, el qual s'ha d'especificar després de la magnitud genèrica ordinal [Apartat 2.6].

## 5.7 Magnituds d'influència ordinals: interferència i contaminació en els sistemes de mesura ordinals

Tot el que hem comentat [Apartat 4.10], i els subapartats corresponents, per a les magnituds d'influència escalars és aplicable a les magnituds d'influència ordinals.

## 5.8 Comparabilitat i intercanviabilitat de mesura ordinals

Per poder comparar dos resultats de mesura ordinals obtinguts amb dos sistemes de mesura ordinal diferents, cal que la traçabilitat metrològica dels dos resultats ordinals sigui la mateixa i que els valors que poden generar els dos sistemes de mesura estiguin definits de la mateixa manera (o es disposi de les equivalències corresponents), és a dir, que els valors "negatiu" i "positiu fort", per exemple, vulguin dir el mateix en els dos sistemes de mesura utilitzats.

Tot seguint la norma ISO/IEC Guide 2:2004 podem definir la intercanviabilitat com la “ propietat de dos o més productes o processos gràcies a la qual poden ser utilitzats un en lloc d’un altre satisfent els mateixos requisits”.

El concepte (i terme) intercanviabilitat tant es pot aplicar als sistemes de mesura ordinals com als resultats ordinals. Dos resultats de mesura ordinal d’un mateix mesurand són intercanviables quan els valors possibles estan definits de la mateixa manera. I, dos sistemes de mesura ordinal són intercanviables quan el resultat de mesura que generen són intercanviables. La intercanviabilitat és essencial en els laboratoris clínics en situacions diverses. Per exemple, quan en un laboratori clínic s’utilitzen indistintament dos sistemes de mesura ordinal diferents per mesurar la mateixa magnitud ordinal, o quan un nou sistema de mesura ordinal reemplaça un de vell. En aquest cas és molt important demostrar la intercanviabilitat entre els sistemes de mesura, per assegurar que tan uns resultats com els altres es poden enviar al metge sol·licitant, que els pot interpretar com si procedissin del mateix sistema de mesura. Per aquesta raó és imprescindible que en la descripció de les magnituds ordinals específiques s’inclouï, a la dreta de la magnitud ordinal genèrica, el conjunt de valors possibles.

Hi ha autors que utilitzen el terme comparabilitat com si fos sinònim d’intercanviabilitat, però aquests dos termes tenen significats subtilment diferents. La intercanviabilitat no és una conseqüència de la comparabilitat: pot haver-hi comparabilitat i no haver-hi intercanviabilitat. El coneixement de la traçabilitat metrològica és un pas indispensable per a la intercanviabilitat dels resultats de mesura ordinal del laboratori clínic.

Quan es tenen dos resultats de mesura ordinal d’un mateix mesurand obtinguts amb dos sistemes de mesura ordinal diferents, si un dels dos sistemes de mesura ordinal és immunoquímic (o ho són tots dos), encara que els valors tinguin la mateixa traçabilitat, la comparació no és fiable, ja que el sistema de mesura ordinal immunoquímics generalment no tenen la mateixa especificitat immunològica. Aquests resultats de mesura ordinal no són ni comparables ni intercanviables. La inespecificitat immunològica fa que diversos sistemes de mesura ordinal calibrats amb calibradors traçables al mateix material de referència internacional donin resultats ordinals diferents d’un mateix mesurand.

Finalment és necessari que aclarim una excepció de l’ús del terme (i de l’adjectiu corresponent) intercanviabilitat: quan es tracta de la intercanviabilitat entre mostres clíniques i materials de control, llavors s’usa el terme commutabilitat, com ja hem vist [Apartat 3.5.1].

## **5.9 Interval de discriminació dels sistemes de mesura ordinals**

Una magnitud específica ordinal té dos o més intervals de discriminació, els límits dels quals són valors numèrics. Per a una magnitud específica ordinal, que té tants intervals de discriminació com valors ordinals possibles té la magnitud

ordinal en qüestió, un *interval de discriminació* és un interval numèric a partir del qual canvia el valor mesurat ordinal de la magnitud de què es tracti es produeix una variació perceptible de la indicació corresponent.

Exemple:

En la magnitud genèrica ordinal <Uri—Eritròcits; c.arb.(tira reactiva; {0; 1; 2; 3; 4})> els valors ordinals possibles corresponen, respectivament, a les concentracions de nombre aproximades següents:

$\approx 0 \cdot 10^6/L$
$\approx 10 \cdot 10^6/L$
$\approx 25 \cdot 10^6/L$
$\approx 50 \cdot 10^6/L$
$\approx 250 \cdot 10^6/L$

als quals corresponen els intervals de discriminació (intervals de concentracions de nombre) següents:

$(0,0 - 4,1)10^6/L$
$(5,7 - 15,9)10^6/L$
$(18,5 - 34,9)10^6/L$
$(28,9 - 129,5)10^6/L$
$(169,6 - 263,1)10^6/L$

## 5.10 Verificació i validació dels sistemes de mesura ordinals

Tot el que hem comentat [Apartat 4.13] per a les magnituds escalars és aplicable a les magnituds ordinals.

### 5.10.1 Requisits que ha de complir el fabricant

Els fabricants de sistemes de mesura de magnituds ordinals, com de la resta de sistemes de mesura, han de validar-los abans de posar-los a la venda. Aquesta validació inclou la verificació del compliment d'uns requisits que fan que el sistema de mesura sigui adequat per a un ús determinat i que compleixi la legislació vigent dels països que constitueixen el seu mercat. Quan un sistema de mesura de magnituds ordinals presenta la marca CE indica que el fabricant ha tingut cura d'aquestes accions pel que fa a la Comunitat Europea.

### 5.10.2 Comprovacions que ha de fer el laboratori

El laboratori clínic que incorpora un sistema de mesura de magnituds ordinals ha de revisar la documentació aportada pel fabricant i veure que s'ajusta a les seves necessitats. Malgrat que el fabricant ha validat els sistemes de mesura de magnituds ordinals que subministra, el laboratori clínic que n'incorpori un l'ha de sotmetre a un procés de verificació per tal de comprovar que durant el transport i la instal·lació, quan s'escau, no han sofert cap deteriorament i, per tant, funciona satisfactòriament. En els casos en què és pertinent instal·lar el sistema de mesura de magnituds ordinals, si la instal·lació la fa el fabricant, també s'hauria d'encarregar de fer la verificació, i lliurar un certificat conforme el sistema de mesura de magnituds ordinals compleix amb els requisits especificats pel mateix fabricant, i que no hi ha hagut cap desperfecte en el procés de transport i instal·lació. Si la instal·lació la fa el propi laboratori clínic, és aquest qui haurà de fer la verificació amb els seus recursos i registrar els resultats corresponents, comprovant que el sistema de mesura funciona satisfactòriament un cop instal·lat.

#### Exemple:

Una empresa fabrica un sistema de mesura per a la concentració arbitrària de factors reumatoïdes en el plasma, consistent en un reactiu de partícules de làtex recobertes d'un anticòs monoclonal, una placa d'aglutinació múltiple i un material de control "positiu". El sistema va acompanyat d'un prospecte on es declara que el producte satisfà els requisits de la Unió Europea, per la qual cosa porta la marca CE en el seu embalatge i especifica quines són les seves característiques tècniques. El laboratori clínic que adquireix aquest sistema de mesura revisa el prospecte corresponent i entén que el producte ha estat validat pel seu fabricant i que satisfà a les seves necessitats diagnòstiques, però que cal verificar que funcioni adequadament *in situ*.

La verificació d'un sistema de mesura de magnituds ordinals proposada en aquesta guia consisteix, per a cadascun dels procediments de mesura aplicables, en comprovar que els valors mesurats obtinguts en cada material de referència no sigui erroni, amb independència que l'escala de mesura de la magnitud ordinal en qüestió sigui binària o polinària. Per dur a terme la verificació s'utilitzaran només dos materials de referència, preferentment commutables amb les mostres dels pacients. En un d'ells el component en estudi no ha de ser-hi present, o hi és però en una concentració molt més baixa que la corresponent al valor discriminant que determina si el valor mesurat és 0 o 1 ("negatiu" o "positiu"); l'altre material de referència ha de tenir una concentració igual o lleugerament superior al valor discriminant esmentat. És a dir, la verificació que es proposa només fa referència als dos primers valors de l'escala ordinal de què es tracti.

Per considerar el sistema de mesura verificat, cal que cap dels dos valors mesurats ordinals sigui erroni, després de fer una única mesura en cada material de referència.

## 5.11 Bibliografia

- Blair J, Lacy MG. Statisticals of ordinal variation. *Sociol Method Res* 2000; 28;251-80.
- Freeman LC. *Elementary applied statistics*. New York: Willei; 1965.
- Gadrich T, Bashkansky E. ORDANOVA: Analysis of ordinal variation. *Journal of Statistical Planning and Inference* 142 (2012) 3174–3188 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspi.2012.06.004> (Consultat: 2017-12-28).
- International Organization for Standardization. *Microbiology of the food chain -- Method validation -- Part 2: Protocol for the validation of alternative (proprietary) methods against a reference method*. ISO 16140-2:2012. Geneva: ISO; 2012.
- Jardi Baiges A, Vilanova Navarro À, Miró Balagué J, Martínez Casademont, Pastor Ferrer MC, Castiñeiras Lacambra MJ, Fuentes Arderiu X. Guia per a la verificació dels sistemes de mesura de magnituds biològiques ordinals per a l'acreditació segons la norma ISO 15189. *In vitro veritas* 2010; 11:60-63.
- Valbuena Parralejo H, Mosquera Parrando M. Estadística descriptiva aplicable a variables discretes. *In vitro veritas* 2013;14:137-46.





## 6 SISTEMES IDENTIFICADORS I VALORS IDENTIFICATS

---

### 6.1 Exactitud d'identificació

L'exactitud *d'identificació* és una propietat d'un valor identificat, no d'un sistema identificador. L'exactitud d'identificació la podem definir com la “concordança entre un valor identificat i un valor veritable o, en el seu defecte, un valor convencional d'un identificand”. L'exactitud d'identificació, per la seva naturalesa, no la podem expressar numèricament, però podem dir si un valor identificat és més o menys exacte que un altre mitjançant una expressió narrativa<sup>20</sup>.

#### Exemple 1:

Valor convencional considerat de referència: <Pac—Líquid cefaloraquidi; color(inspecció visual) = groc>

Identificació 1: <Pac—Líquid cefaloraquidi; color(inspecció visual) = groguenc>

Identificació 2: <Pac—Líquid cefaloraquidi; color(inspecció visual) = vermellós>

*Expressió narrativa:* El valor identificat en 1 és més exacte que el valor identificat en 2.

#### Exemple 2:

Valors veritables: <Uri—Bacteris; taxonalitat = *Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*>

Identificació 1: <Uri—Bacteris; taxonalitat = *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*>

Identificació 2: <Uri—Bacteris; taxonalitat = *Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*>

Identificació 3: <Uri—Bacteris; taxonalitat = *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*>

Identificació 4: <Uri—Bacteris; taxonalitat = *Escherichia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*>

*Expresions narratives:* (I) El valor identificat en 2 és més exacte que el valor identificat en 1. (II) El valor identificat en 1 és més exacte que el valor identificat en 3. (III) El valor identificat en 1 és més exacte que el valor identificat en 4.

### 6.2 Veracitat d'identificació

La *veracitat d'identificació* és una propietat d'un sistema identificador que podem definir com la “fracció d'identificacions el resultat de les quals és idèntic al valor veritable o, en el seu defecte, un valor convencional, de l'identificand”.

---

<sup>20</sup> Una *expressió narrativa* és una disquisició o interpretació sobre un o més valors identificats.

La veracitat d'identificació està inversament relacionada amb la incertesa d'identificació que veurem més endavant [Apartat 6.5].

Exemple 1:

En un DNA de referència (NM\_000518.4) identifiquem 10 vegades amb un sistema identificador, seguint un procediment identificador concret i a ser possible en condicions d'identificació intermèdies, la propietat nominal <DNA(B)—Gen *HBB*; var. seq.>, el valor veritable de la qual és “c.20A>T, c.202G>A, c.314G>A”. En un 90 % de les identificacions obtenim aquest valor.

- La veracitat d'identificació és 0,90 (= 90 %).

Exemple 2:

En un LCR seleccionat com material de referència, identifiquem 20 vegades amb un sistema identificador, seguint un procediment identificador concret i a ser possible en condicions d'identificació intermèdies, la propietat nominal <Pac—Líquid cefaloraquídi; color(inspecció visual)>, el valor convencional de la qual, considerat de referència, és “groguenc”. Obtenim els valors següents:

Valors mesurats ordinals	Freqüència (%)
incolor	0
taronja	2
groguenc	16
vermellós	2

- Veracitat d'identificació del sistema identificador és 0,80 (= 80 %).

### 6.3 Precisió d'identificació

La *precisió d'identificació* la podem definir com la “proximitat entre els valors identificats obtinguts en identificacions repetides d'un identificand sota condicions especificades”. Les diferents condicions són les mateixes que en la precisió de mesura escalar [Capítol 4], però substituint el concepte mesura (o mesurament) per identificació: condicions de repetibilitat, condicions de precisió intermèdia o condicions de reproductibilitat. La precisió d'identificació és una propietat metrològica *lato sensu* d'un sistema identificador.

La precisió d'identificació està relacionada amb l'error aleatori d'identificació [Apartat 6.4.2] i no pot expressar-se numèricament, però es pot recórrer a diversos indicadors de dispersió de dades nominals per fer-ho, com ara la raó de variació i l'índex de variació qualitativa, ambdós per a variables nominals.

### 6.3.1 Raó de variació per a variables nominals

La *raó de variació* és un indicador simple de la dispersió d'un conjunt de valors nominals o de la precisió d'un sistema identificador. En aquest últim sentit, la raó de variació és similar a la imprecisió de mesura [Capítol 4].

La raó de variació és la fracció de casos que no coincideixen amb la moda

$$n = 1 - n_{mod}/n$$

on  $n$  és la raó de variació,  $n_{mod}$  és el nombre de dades que tenen el valor igual al de la moda i  $n$  és el nombre total de dades.

La raó de variació la podem aplicar als sistemes identificadors de les propietats nominals, ja sigui en condicions de repetibilitat, de precisió intermèdia o de reproductibilitat.

La raó de variació pot dependre del valor de la propietat individual identificada, donant lloc a un fenomen que recorda a l'heteroscedasticitat [Apartat 4.2.1]. Per aquest motiu, per caracteritzar un sistema identificador, la raó de variació l'hem d'estudiar per a diversos valors (òbviament, només dos en els casos de variables binàries) de la propietat específica de què es tracti.

#### Exemple 1:

La propietat nominal <DNA—Gen de l'hemocromatosi; var.seq.({0; 1})> l'identifiquem 10 vegades (amb rigor estadístic haurien de ser  $\geq 30$ ) en un material de referència amb dos sistemes identificadors diferents (I i II), emprats seguint uns procediments d'identificació concrets i les mateixes condicions d'identificació. Obtenim els valors identificats següents:

Sistema identificador I	Sistema identificador II
1	1
1	1
0	0
1	1
1	1
1	1
1	0
1	0
0	0
1	1

- La raó de variació d'identificació del sistema identificador I és 0,20

- La raó de variació d'identificació del sistema identificador II és 0,40
- *Expressió narrativa*: El sistema identificador I és més precís que el II.

**Exemple 2:**

La propietat nominal <Erc(San)—Antígens eritrocítics; taxonalitat(ABO; Rh D)> la identifiquem 10 vegades (amb rigor estadístic haurien de ser  $\geq 30$ ) en una mostra de sang amb dos sistemes identificadors diferents (III i IV), emprats seguint uns procediments d'identificació concrets i les mateixes condicions d'identificació. Obtenim els valors identificats següents:

<b>Sistema identificador III</b>	<b>Sistema identificador IV</b>
AB, Rh D+	AB, Rh D+
A, Rh D+	A, Rh D+
AB, Rh D-	B, Rh D+
AB, Rh D+	AB, Rh D+
AB, Rh D+	AB, Rh D+
A, Rh D+	A, Rh D+
A, Rh D-	A, Rh D+
AB, Rh D+	AB, Rh D+
AB, Rh D+	AB, Rh D+
B, Rh D+	AB, Rh D+

- La raó de variació d'identificació del sistema identificador III és 0,50
- La raó de variació d'identificació del sistema identificador IV és 0,40
- *Expressió narrativa*: El sistema identificador IV és més precís que el III.

### 6.3.2 Índex de variació qualitativa per a variables nominals

L'índex de variació qualitativa (*IVQ*) és un indicador de la dispersió d'un conjunt de valors nominals o de la precisió d'un sistema identificador, ja sigui en condicions de repetibilitat, de precisió intermèdia o de reproductibilitat. El resultat del *IVQ* varia entre 0, quan totes les dades tenen el mateix valor, i 1, quan totes les dades estan distribuïdes per igual entre tots els valors possibles.

En un conjunt de valors d'una propietat nominal amb  $k$  valors possibles, la *IVQ* es calcula com segueix:

$$IVQ = \frac{k}{k-1} \left( 1 - \sum_{i=1}^k f_i^2 \right)$$

On  $f_i$  són les freqüències relatives de cada valor nominal.

Exemple 1:

Amb un sistema identificador, emprat segons un procediment d'identificació donat, en 534 mostres de biòpsies corials o líquids amniòtics identifiquem la propietat nominal <Cariotip—Cromosoma 21; trisomia(0; 1)> i obtenim els valors següents:

Valor identificat	Freqüència absoluta	Freqüència relativa
1	10	0,021
0	524	0,979
<b>Total</b>	<b>534</b>	<b>1</b>

$$IVQ = \frac{k}{k-1} \left( 1 - \sum_{i=1}^k f_i^2 \right) = \frac{2}{2-1} \left[ 1 - (0,021^2 + 0,979^2) \right] = 0,082$$

En aquest exemple, la IVQ és molt propera a 0, perquè el 97,9 % dels resultats de la mostra poblacional corresponents a la propietat nominal estudiada són 0 (“negatiu”).

Exemple 2:

Amb un sistema identificador, emprat segons un procediment d'identificació donat, en 157 mostres diferents de sang identifiquem la propietat nominal <Ers(San)—Antígens eritrocítics; taxonalitat(ABO; Rh D)> i obtenim els següents valors:

Valors identificats	Freqüència absoluta	Freqüència relativa
O, Rh D+	57	0,363
A, Rh D +	53	0,338
B, Rh D +	12	0,076
AB, Rh D +	4	0,025
O, Rh D -	14	0,089
A, Rh D -	12	0,078
B, Rh D-	3	0,019
AB, Rh D -	2	0,013
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>1</b>

$$IVQ = \frac{k}{k-1} \left( 1 - \sum_{i=1}^k f_i^2 \right) = \frac{8}{8-1} \left[ 1 - (0,363^2 + 0,338^2 + 0,076^2 + 0,025^2 + 0,089^2 + 0,019^2 + 0,013^2) \right] = 0,84$$

Encara que els *IVQ* calculats per a variables diferents i amb escales diferents no són comparables, podem veure que el valor de la *IVQ* en aquest exemple és més gran que en l'exemple anterior i que, efectivament, això es relaciona amb una distribució més uniforme dels valors identificats.

## 6.4 Error d'identificació

L'error *d'identificació* és una propietat d'un valor identificat, no d'un sistema identificador. Per analogia amb el concepte d'error de mesura, definim error d'identificació com la “discordança entre un valor identificat i el valor veritable o, en el seu defecte, un valor convencional d'un identificand”. L'error d'identificació que en identificacions repetides varia de manera imprevisible s'anomena *error aleatori d'identificació*, mentre que l'error d'identificació que en identificacions repetides, roman constant, o varia de manera previsible, s'anomena *error sistemàtic d'identificació*; les seves causes poden ser conegudes o no, però cap dels dos, per la seva naturalesa, podem expressar-los numèricament, només podem fer-ho de forma narrativa.

Pràcticament tots els valors identificats poden posseir un error d'identificació degut a fluctuacions diverses, sobre tot les degudes a la subjectivitat de l'observador en les identificacions visuals. El valor de referència metrollògic *lato sensu* per estimar un error d'identificació ha de correspondre a un material de referència el valor del qual acostuma a ser un valor convencional assignat amb diversos graus de rigor identificatiu.

En la realitat, no podem conèixer l'error d'identificació d'un valor identificat en una mostra clínica. Per conèixer-lo hauríem de conèixer un valor prèviament assignat, considerat de referència de l'identificand, i si això passés no caldria tornar-lo a identificar.

### Exemple d'error d'identificació:

Valor veritable: Uri—Bacteris; taxonalitat = *Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*

Valor identificat: Uri—Bacteris; taxonalitat = *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*

*Expressió narrativa:* El valor identificat és erroni.

### 6.4.1 Error sistemàtic d'identificació

L'error d'identificació que en identificacions repetides roman constant, o varia de manera previsible, s'anomena *error sistemàtic d'identificació*. Per la seva naturalesa, no podem expressar-lo numèricament, només podem fer-ho de forma narrativa.

### Exemple d'error sistemàtic d'identificació:

Amb un sistema identificador, emprat seguint un procediment d'identificació concret, es fan 10 identificacions de la propietat nominal <Uri—Bacteris; taxonalitat>, el valor

veritable de la qual és *Escherichia spp.* + *Klebsiella spp.* + *Proteus spp.* + *Pseudomonas spp.*

Deu identificacions repetides d'<Uri—Bacteris; taxonalitat> donen els valors identificats següents:

Valors identificats
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>

*Expressió narrativa:* L'error sistemàtic d'identificació és que no s'identifica *Escherichia spp.*

El *biaix d'identificació* és l'expressió numèrica de l'error sistemàtic d'identificació, que també és una propietat metrològica *lato sensu* d'un sistema identificador, emprat amb un procediment d'identificació concret. El biaix d'identificació d'una propietat nominal individual habitualment s'expressa numèricament com una fracció de nombre (o percentatge) d'identificacions amb resultat “positiu” erroni (falsos positius) i una fracció de nombre (o percentatge) d'identificacions amb resultat “negatiu” erroni (falsos negatius), derivades dels valors identificats de diferents propietats nominals individuals i els corresponents valors veritables, o valors convencionals, identificats en unes condicions particulars.

Exemple:

Identificació de la propietat nominal <Uri—Bacteris; taxonalitat> en 10 materials de referència amb un sistema identificador, seguint un procediment d'identificació concret, en condicions d'identificació intermèdies.

Valors identificats	Valors veritables
<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i>	<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i>

Valors identificats	Valors veritables
<i>Escherichia spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
Sense bacteris	<i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i>	<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i>
<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i>	<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i>
<i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Escherichia spp.</i> + <i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Escherichia spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>

**Expressió numèrica:**

- El biaix d'identificació total (global) del sistema identificador és 30 % de discordança. Els biaixos d'identificació individualitzats del sistema identificador són:
- Per a *Escherichia spp.*: fracció d'identificacions amb resultat "positiu" erroni (falsos positius) = 10 % i fracció d'identificacions amb resultat "negatiu" erroni (falsos negatius) = 0 %
- Per a *Klebsiella spp.*: fracció d'identificacions amb resultat "positiu" erroni (falsos positius) = 0 % i fracció d'identificacions amb resultat "negatiu" erroni (falsos negatius) = 10 %
- Per a *Proteus spp.*: fracció d'identificacions amb resultat "positiu" erroni (falsos positius) = 10 % i fracció d'identificacions amb resultat "negatiu" erroni (falsos negatius) = 0 %
- Per a *Pseudomonas spp.*: fracció d'identificacions amb resultat "positiu" erroni (falsos positius) = 0 % i fracció d'identificacions amb resultat "negatiu" erroni (falsos negatius) = 10 %

En el cas de propietats nominals binàries, el biaix d'identificació també es pot descriure amb els indicadors següents: *eficiència d'identificació*, *especificitat d'identificació* i *sensibilitat d'identificació* (ISO 16140:2003), les estimacions puntuals dels quals venen donades per les fórmules següents:

- eficiència d'identificació:  $(n_{PC} + n_{NC}) / (n_{PC} + n_{PF} + n_{NC} + n_{NF})$
- especificitat d'identificació:  $n_{PC} / (n_{PC} + n_{NF})$
- sensibilitat d'identificació:  $n_{NC} / (n_{NC} + n_{PF})$

on:  $n_{PC}$  és el nombre de valors identificats com "positiu" en el material de referència el valor del qual és "positiu",  $n_{PF}$  és el nombre de valors identificats com "positiu" en el material de referència el valor del qual és "negatiu",  $n_{NC}$  és el nombre de valors identificats com "negatiu" en el material de referència el valor



del qual és “negatiu” i  $n_{NF}$  és el nombre de valors identificats com “negatiu” en el material de referència el valor del qual és “positiu”.

Lògicament, en lloc fer identificacions repetides de dos materials de referència amb valors diferents (“positiu” i “negatiu”), es poden fer identificacions en diverses mostres clíniques amb el sistema identificador en estudi i amb un sistema identificador de referència que, per definició, generarà valors veritables o valors convencionals.

#### 6.4.2 Error aleatori d’identificació

L’error d’identificació que en identificacions repetides varia de manera imprevisible s’anomena *error aleatori d’identificació*. Per la seva naturalesa, no podem expressar-lo numèricament, només podem fer-ho de forma narrativa.

##### Exemple:

Amb un sistema identificador, emprat seguint un procediment d’identificació concret, es fan 10 identificacions repetides de la propietat nominal <Uri—Bacteris; taxonalitat>, el valor veritable de la qual és *Escherichia spp.* + *Klebsiella spp.* + *Proteus spp.* + *Pseudomonas spp.*

Deu identificacions repetides d’<Uri—Bacteris; taxonalitat> donen els valors identificats següents:

Valors identificats
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i> + <i>Escherichia spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i> + <i>Escherichia spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i> + <i>Escherichia spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i> + <i>Escherichia spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i> + <i>Escherichia spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i> + <i>Escherichia spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i> + <i>Escherichia spp.</i>

*Expressió narrativa:* L’error aleatori d’identificació és que de vegades, aleatòriament, no s’identifica *Escherichia spp.*

## 6.5 Incertesa d'identificació

La incertesa d'identificació és la “fracció d'identificacions el resultat de les quals és diferent del valor veritable o, en el seu defecte, del valor convencional, de l'identificand produït pel sistema identificador utilitzat”.

La incertesa d'identificació és una propietat metrològica *sensu lato* dels sistema d'identificació i està inversament relacionada amb la veracitat d'identificació [Apartat 6.2].

### Exemple 1:

En un DNA de referència (NM\_000518.4) identifiquem 10 vegades amb un sistema identificador, seguint un procediment identificador concret i a ser possible en condicions d'identificació intermèdies, la propietat nominal <DNA(B)—Gen *HBB*; var. seq.>, el valor veritable de la qual és “c.20A>T, c.202G>A, c.314G>A”. En un 10 % de les identificacions obtenim un valor que no és idèntic al valor veritable.

La incertesa d'identificació és 0,10 (= 10 %).

### Exemple 2:

En un LCR seleccionat com material de referència, identifiquem 20 vegades amb un sistema identificador, seguint un procediment identificador concret i a ser possible en condicions d'identificació intermèdies, la propietat nominal <Pac—Líquid cefaloraquidi; color(inspecció visual)>, el valor convencional de la qual, considerat de referència, és “groguenc”. Obtenim els valors mesurats ordinals següents:

Valors mesurats ordinals	Freqüència (%)
incolor	0
taronja	2
groguenc	16
vermellós	2

En un 20 % de les identificacions obtenim un valor que no és idèntic al valor veritable.

- La incertesa d'identificació és 0,20 (= 20 %).

## 6.6 Propietats d'influència: contaminació i interferència en els sistemes identificadors

En certes ocasions el valor identificat d'una propietat nominal individual pot estar afectat per una altra propietat nominal individual denominada *propietat d'influència*. Una propietat d'influència la podem definir com una “propietat individual que no és l'identificand però que afecta el resultat de la identificació”. Els components que formen part de les propietats d'influència s'anomenen *interferents*.

Els següents són exemples de propietats d'influència:

- La presència d'una seqüència donada d'un DNA estrany al DNA en estudi, és una propietat d'influència en la identificació de la dita seqüència en el DNA en estudi.
- La presència d'un bacteri estrany, afegit a una mostra clínica en estudi durant la seva manipulació, és una propietat d'influència en la identificació dels bacteris de la mostra clínica en estudi.
- Quan s'estudia la presència de cert anticòs, la presència d'un altre anticòs amb el qual es produeix una reacció encreuada, és una propietat d'influència en la identificació de l'anticòs en estudi.

En el manual de l'usuari d'un sistema identificador haurien de constar tota mena de detalls sobre les propietats d'influència que poden afectar els resultats.

### 6.6.1 Contaminació d'identificació

La contaminació d'identificació és el "procés pel qual, en un sistema identificador, un objecte, generalment una espècie biològica o un fragment d'àcid nucleic, es transporta inadequadament a una mescla de reacció a la qual no pertany, produint un error d'identificació". El fenomen de la contaminació d'identificació tant es produeix en els sistemes identificadors automatitzats com en els que no ho són. Les potencials contaminacions d'identificació que cal considerar depenen de les característiques del sistema d'identificació. La contaminació d'identificació es pot classificar segons el material contaminant, tot distingint la contaminació deguda a la mostra clínica, al medi de cultiu, a DNA aliè, al reactiu, etc. Donada a la seva complexitat, els estudis de contaminació d'identificació dels sistemes identificadors els han de fer els fabricants. No obstant això, cal destacar que la informació del fabricant sol ser més optimista que la realitat.

### 6.6.2 Interferències d'identificació

Una interferència d'identificació és l'"error d'identificació produït per una propietat d'influència". El concepte d'interferència d'identificació està relacionat amb el de selectivitat dels sistemes de mesura vist anteriorment [Apartat 4.9]. Com més gran sigui la selectivitat menys interferències es produiran.

Els interferents poden estar presents en el mostra clínica original o poden haver estat afegits involuntàriament durant la fase preidentificativa o en la identificativa. Els interferents més habituals presents en la mostra són:

- alguns components del mostra clínica (bilirubina, hemoglobina, quilomicrons i lipoproteïnes de molt baixa densitat, anticossos, antígens, etc.);
- els medicaments administrats al pacient (generalment els principis actius i els seus metabòlits i, eventualment, els excipients, els expansors del plasma, les dissolucions administrades amb finalitats diagnòstiques, etc.);

- alguns components dels aliments i els seus respectius metabòlits (cafeïna,  $\beta$ -carotens, etanol, etc.).

Els interferents més habituals afegits són els anticoagulants, els conservants, els constituents i additius dels recipients i dels taps, els separadors del sèrum, etc.

Les mostres clíniques utilitzades habitualment en el laboratori clínic (sèrum, plasma, orina, etc.) són dissolucions complexes amb un gran nombre de components, i per tant amb un gran nombre de propietats potencialment d'influència, per la qual cosa la presència d'una interferència és un fet freqüent. No obstant això, la freqüència de l'error d'identificació produït per la interferència no sempre té repercussions en la interpretació dels resultats. Per això han de considerar-se com clínicament importants solament aquelles interferències que influeixen significativament en la interpretació dels resultats.

Donades les característiques dels sistemes identificadors habitualment emprats, els estudis exhaustius dels interferents han de ser realitzats per les empreses fabricants d'aquests sistemes. Té particular interès l'estudi de les interferències que poden causar els fàrmacs que habitualment s'administren per a la malaltia de què es tracti. L'aparició d'un nou medicament mereix una atenció especial: abans d'iniciar-se un assaig clínic s'haurien d'estudiar les possibles interferències d'identificació que el nou medicament pot causar, amb la finalitat de garantir que els efectes produïts sobre les propietats biològiques dels pacients són realment efectes farmacològics i no interferències en la identificació.

En general, el que hem comentat [Apartat 4.10.2] sobre l'efecte matriu en els mesuraments és aplicable a les identificacions.

## 6.7 Comparabilitat i intercanviabilitat d'identificació

Els conceptes de *comparabilitat d'identificació* i *intercanviabilitat d'identificació* i els seus derivats són conceptes (i termes) que en molts casos no s'utilitzen adequadament. Aquests termes s'utilitzen sovint com si fossin més o menys sinònims quan en realitat no ho són. També s'utilitzen sense aclarir si són aplicables als resultats d'identificació o als sistemes identificadors, o a ambdós.

La *comparabilitat de resultats d'identificació* es pot definir com la "aptitud per la qual els resultats d'identificacions diferents, però que tenen en comú la propietat genèrica, traçables a la mateixa referència, es poden comparar".

Per exemple, els colors de l'orina de dos pacients són comparables degut al fet que ambdues propietats individuals tenen en comú la magnitud genèrica -el color- i són traçables a la mateixa referència (*Exemple: de visu*). El concepte de traçabilitat metrològica *lato sensu* és de gran importància, ja que és la preconditioni per a la comparabilitat dels resultats d'identificació. La comparació de resultats d'identificació que no tenen la mateixa traçabilitat no té sentit.

Atès que la comparabilitat és una propietat important dels resultats d'identificació, i que el coneixement de la traçabilitat és imprescindible per poder decidir, en primera aproximació, si dos resultats d'identificació són comparables o no ho són, és important incloure la traçabilitat metrològica *lato sensu* en la descripció de l'identificand. Els exemples següents permeten veure la manera de donar la informació relacionada amb la traçabilitat metrològica *lato sensu*:

- <Pac—Líquid cefaloraquidi; color(*de visu*; {incolor; blanquinós; groguenc; vermellós}) = blanquinós>
- <Pac—Líquid cefaloraquidi; color(*de visu*; {incolor; blanquinós; groguenc; vermellós}) = groguenc>

Tot seguint la norma ISO/IEC Guide 2:2004 podem definir la *intercanviabilitat d'identificació* com la “propietat de dos o més productes o processos gràcies a la qual poden ser utilitzats un en lloc d'un altre satisfent els mateixos requisits”.

El concepte (i terme) intercanviabilitat d'identificació es pot aplicar tant als sistemes identificadors com als seus resultats. Dos resultats d'identificació d'un mateix identificand són intercanviables quan són iguals. I, dos sistemes d'identificació són intercanviables quan generen els mateixos resultats d'identificació amb la mateixa incertesa d'identificació, o amb la mateixa veracitat.

La intercanviabilitat és essencial en els laboratoris clínics en situacions diverses. Per exemple, quan en un laboratori clínic s'utilitzen indistintament dos sistemes d'identificació diferents per identificar el mateix identificand, o quan un nou sistema d'identificació reemplaça un de vell. En aquest casos és molt important demostrar la intercanviabilitat entre els sistemes d'identificació per assegurar que tan uns resultats com els altres es poden enviar al metge sol·licitant que els pot interpretar com si procedissin del mateix sistema d'identificació.

Cal destacar que la intercanviabilitat d'identificació no és una conseqüència de la comparabilitat d'identificació: pot haver-hi comparabilitat i no haver-hi intercanviabilitat.

Quan es tenen dos resultats d'identificació d'un mateix identificand obtinguts amb dos sistemes d'identificació diferents, si un dels dos sistemes d'identificació utilitza algun mètode immunoquímic, encara que els valors tinguin la mateixa traçabilitat metrològica *lato sensu*, la comparació no és fiable, ja que el sistema d'identificació immunoquímics generalment no tenen la mateixa especificitat immunològica. Aquests resultats d'identificació no són ni comparables ni intercanviables, a no ser que es demostrï el contrari.

Finalment és necessari que aclarim una excepció de l'ús del terme (i de l'adjectiu corresponent) *intercanviabilitat d'identificació*: quan es tracta de la intercanviabilitat entre mostres clíniques i materials de referència, llavors s'usa el terme *commutabilitat*, com ja hem vist [Apartat 3.5].

## 6.8 Verificació i validació dels sistemes identificadors

Quan arriba un sistema identificador subministrat per la IDIV al laboratori clínic, el fabricant preconitza una qualitat identificadora descrita mitjançant diversos indicadors. Atès que les declaracions del fabricant podrien no correspondre a la realitat o els valors dels indicadors podrien haver variat durant el transport o la instal·lació, el laboratori clínic hauria de verificar que aquests valors són els declarats. El procés de verificació es pot descriure, seguint la norma ISO 9000, com la “confirmació mitjançant l’aportació de proves objectives que es compleixen les propietats metrològiques, o d’altre tipus, declarades”.

D’altra banda, els sistemes identificadors utilitzats al laboratori clínic han de complir uns requisits fonamentals dins de tot sistema sanitari de recursos limitats: Produir resultats amb la qualitat necessària per a l’atenció mèdica òptima dels pacients amb el mínim cost econòmic possible. El procés d’avaluació de les propietats dels sistemes identificadors que permet comprovar si tenen la qualitat necessària es denomina validació. Aquest procés, que generalment és responsabilitat el fabricant, permet assegurar la conformitat del sistema identificador amb els requisits preestablerts, com ara que els resultats d’identificació tinguin una traçabilitat coneguda i una incertesa màxima fixada *a priori*.

A partir del VIM, per analogia amb un sistema de mesura, podem definir la validació d’un sistema identificador com la “provisió de proves objectives que demostren que un sistema identificador particular satisfà uns requisits adequats per a un ús concret”. Un exemple és el procés necessari per demostrar objectivament (validar) que un sistema identificador d’una variació de seqüència d’un gen també es apte per identificar una variació de seqüència d’un altre gen, utilitzant les sondes d’àcids nucleics pertinents.

## 6.9 Bibliografia

- European Parliament, Council of European Union. Directive 98/79 of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. Official Journal of European Communities 1998;(7.12.98):L331/1-L331/37.
- Fuentes-Arderiu X. Influence quantities and uncertainty of measurement. Clin Chem 2001;47:1327-8.
- Sonntag O, Römer M, Haeckel R. Interferences. En: Haeckel R, dir. Evaluation methods in laboratory medicine. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1993:101-117.
- Tryding N, Hansson P, Tufvesson C, Sjölin T, Sonntag O. Drug effects in clinical chemistry, clinical important analytical interferences and biological effects of drugs on biochemical and hematological laboratory investigations. Stockholm: Apoteksbolaget, 1992.
- U.S. Department of Health and Human Services. Medicare, Medicaid, and CLIA Programs: Regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). Final rule. Fed Regist 1992;57:7002-186.
- Valbuena Parralejo H, Mosquera Parrando M. Estadística descriptiva aplicable a variables discretas. *In vitro veritas* 2013;14:137-46. <<http://www.acclcat.com/continguts/ivv158.pdf>> (Consultat: 2017-12-29).
- Xycoon. Descriptive Statistics - Variability - Index of qualitative variation. <[http://www.xycoon.com/qualitative\\_variation.htm](http://www.xycoon.com/qualitative_variation.htm)> (Consultat: 2017-12-29).





## 7 CONTROL DE LA QUALITAT

---

### 7.1 Control de la qualitat dels resultats

El control de la qualitat és la part de la gestió qualitològica orientada al compliment dels requisits qualitològics [Capítol 12]. Al laboratori clínic el control de la qualitat és un control dels aspectes metrològics *sensu lato* dels resultats de les determinacions. S'entén com el conjunt d'activitats, incloses les inferències estadístiques, que constitueixen el control intern de la qualitat i l'avaluació externa de la qualitat. Com a control intern de la qualitat s'entén el "conjunt d'activitats destinades a decidir sobre l'acceptació de les sèries de resultats obtinguts en les mostres clíniques o sobre l'acceptació dels calibratges dels *sistemes determinadors* (analitzadors)", mentre que l'avaluació externa de la qualitat s'entén com la "participació en programes d'intercomparació de resultats amb la finalitat d'avaluar, de forma aproximada, l'error de mesura en relació a altres laboratoris clínics". En aquest text no entrem en la descripció detallada de com es porten a terme aquests processos ja que són a bastament coneguts i qui en vulgui ampliar coneixements pot recórrer a la bibliografia recomanada.

En les ciències de laboratori clínic, el control de la qualitat només té sentit per garantir que els resultats subministrats pel laboratori clínic satisfan les necessitats, conscients o inconscients, dels metges sol·licitants. Per tant, la qualitat d'un resultat s'hauria d'avaluar respecte a les necessitats esmentades, tot i que, amb independència de quines siguin les necessitats mèdiques en cada cas, sempre que l'eficiència ho permetés, els possibles errors de mesura o d'identificació no haurien d'existir o haurien de ser insignificants.

Per tal de fer un seguiment general de la qualitat metrològica (*sensu stricto* o *sensu lato*) dels sistemes determinadors emprats, és recomanable fer cada any un informe de la qualitat corresponent a aquest període.

### 7.2 Control de la qualitat dels mesuraments de magnituds escalars

La majoria de les determinacions que es practiquen al laboratori clínic són mesuraments de magnituds escalars, els valors de les quals són nombres racionals. Els laboratoris clínics solen tenir una gran preocupació pel control de la qualitat metrològica dels resultats d'aquests mesuraments, amb la despesa de diners que això comporta. Però tot aquest diner no serveix de res si la qualitat metrològica dels resultats obtinguts en les mostres clíniques no és la mateixa que la que va afectar als valors de referència biològics, en el cas del diagnòstic, o si la qualitat metrològica varia de manera ostensible sense que els metges sol·licitants ho sàpiguen, en el cas del seguiment. Per aquesta raó, tot el que

veurem en les línies que segueixen està condicionat a la concordança entre la qualitat metrològica dels sistemes de mesura actuals i la dels valors de referència biològics, i a la constància de la qualitat metrològica al llarg del temps. Fins i tot una millora de la qualitat metrològica podria induir a interpretacions errònies si els metges sol·licitants no estan al corrent d'això.

### 7.2.1 Control intern de la qualitat dels mesuraments de magnituds escalars

Com ja s'ha vist [Capítol 4], els sistemes de mesura generen errors aleatoris i poden generar errors sistemàtics, per la qual cosa els resultats de la immensa majoria dels mesuraments contenen un error de mesura. Per aquesta raó, el control intern de la qualitat pretén, en primera instància, detectar l'existència d'errors de mesura superiors als permesos.

Desgraciadament, no disposem de cap mètode de control que demostrï la conformitat de cadascun dels mesuraments realitzats. Els mètodes que s'utilitzen només són capaços de demostrar que el sistema de mesura s'ha comportat com era d'esperar. Aquests mètodes utilitzen els resultats obtinguts en materials de control, als quals anomenarem *resultats de control*, o els resultats obtinguts en les mostres clíniques.

Al laboratori clínic, el mesurament de les magnituds escalars acostuma a necessitar el calibratge previ dels sistemes de mesura corresponents. Tenint en compte que qualsevol calibratge pot ser defectuós, abans de fer els mesuraments sol·licitats en les mostres clíniques es mesuren aquestes magnituds en uns materials de control i es comparen els resultats obtinguts amb uns intervals de control preestablerts. En aquells casos en què els sistemes de mesura no requereixen un calibratge diari, el control es fa de forma similar per comprovar si el calibratge es manté vigent per mesurar les mostres clíniques.

Aquest control intern de la qualitat té una finalitat addicional: Comprovar que es mantenen al llarg del temps la imprecisió interdiària i l'error sistemàtic dels sistemes de mesura que es van acceptar en el procés de la seva validació. O millorar-la, sempre i quan s'adaptin els límits de referència biològics a la nova qualitat metrològica i s'aviï als metges sol·licitants.

#### 7.2.1.1 Control intern de la qualitat dels mesuraments de magnituds escalars amb materials de control

El control intern de la qualitat amb materials de control serveix per verificar els resultats de control i, en conseqüència, acceptar o rebutjar un calibratge o una sèrie de mesuraments. Aquest tipus de control es basa en el mesurament de la magnitud de què es tracti en uns materials de control i l'aplicació d'unes *regles de control* que consisteixen, essencialment, en la comparació dels resultats de control amb els límits que descriuen la variació metrològica esperada quan el sistema de mesura es comporta com està previst.

Cal destacar que el control intern de la qualitat amb materials de control només detecta errors que, a més d'afectar els resultats de les mostres clíniques, afecten els resultats dels material de control; però no detecta els errors que eventualment només afecten mostres clíniques.

El control intern de la qualitat s'ha de fer, sempre que sigui possible, utilitzant materials de control subministrats per la indústria, liofilitzats o líquids, amb una estabilitat superior a un any. Els materials de control líquids tenen l'avantatge respecte als liofilitzats que no poden generar errors de reconstitució. Els materials de control preparats pel propi laboratori ("casolans"), que acostumen a ser mescles de mostres clíniques, en general són menys recomanables que els subministrats per la indústria per problemes d'emmagatzematge i estabilitat. Els principals requisits que han de complir els materials de control són:

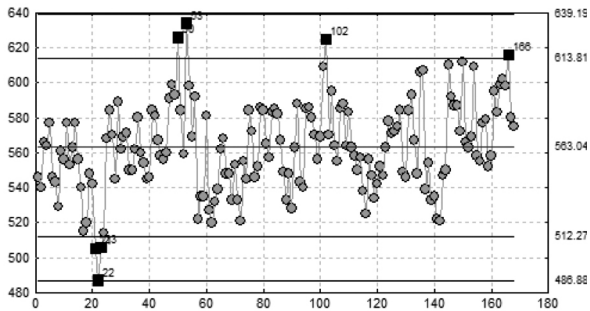
- Sempre que sigui possible, s'han d'utilitzar materials de control que segueixin la norma ISO 17511. Per tant, han de tenir valors assignats –els intervals de control són superflus– traçables a una unitat SI, o a un material de referència o a un sistema de mesura de referència de la major qualitat metrològica possible. En qualsevol cas hauríem de conèixer la incertesa de mesura dels valors assignats.
- Els materials de control han de ser tan semblants com sigui possible a les mostres clíniques. És preferible que s'hagi demostrat la commutabilitat entre els dos tipus de materials.
- Els valors de les magnituds que s'han de mesurar en els materials de control han de ser propers als valors importants per a les decisions mèdiques.
- Els materials de control no s'han de preparar per dilució o per concentració d'altres materials de control.
- En el cas de materials de control liofilitzats amb valor assignat, la reconstitució del liofilitzat s'ha de fer amb pipetes de vidre de classe A de doble enrasament o amb pipetes de pistó calibrades, de tal forma que la contribució de la incertesa del pipeteig a la incertesa del valor assignat al material de control sigui insignificant.

Les magnituds dels materials de control subministrats per la IDIV més idonis tenen valors assignats traçables a una unitat SI o a un material de referència de la major qualitat metrològica possible, així com un interval de control establert pel fabricant, i existeix un programa de control intern de la qualitat interlaboratori associat. En els casos en què manqui alguna d'aquestes característiques pot establir-se una classificació jeràrquica dels materials de control des del punt de vista de la seva idoneïtat per al control intern de la qualitat [Taula 7.1].

Quan no es pot disposar de materials de control subministrats per la indústria del diagnòstic *in vitro*, es poden utilitzar materials de control preparats pel propi laboratori ("casolans"). Aquests materials són mescles de mostres clíniques dividides en alíquotes que es mantenen estables en les condicions apropiades. Aquestes alíquotes s'han de tractar com les mostres de control subministrats per la indústria i aplicar tot el que s'ha dit als punts anteriors pel que fa a la

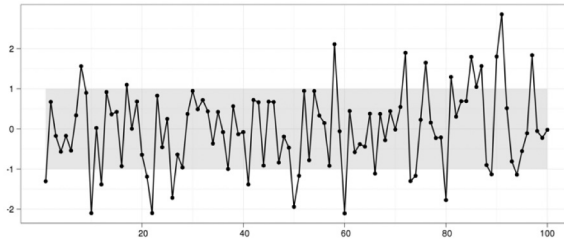
imprecisió. En canvi, en no disposar d'un valor assignat, l'error sistemàtic no es pot estimar. Tampoc tenen associat un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial.

Els mètodes de control de la qualitat que utilitzen els resultats de mesura obtinguts en materials de control es basen en les propietats de la distribució de Laplace-Gauss, ja que els resultats obtinguts en realitzar mesuraments repetits d'una magnitud en un mateix material de control amb el mateix sistema de mesura (emprat seguint el mateix procediment de mesura) es distribueixen seguint la llei de Laplace-Gauss, o d'una forma molt propera. Partint d'aquesta premissa, S. Levey i E.R. Jennings l'any 1950 van publicar un article en què van proposar les primeres gràfiques de control que s'han utilitzat en les ciències de laboratori clínic; aquestes gràfiques, que avui reben el nom d'aquests autors, estan inspirades en les gràfiques que W.A. Shewhart havia publicat l'any 1931 en l'àmbit industrial [Figura 7.1].



**Figura 7.1** Gràfiques de Levey-Jennings

Si en una gràfica de Levey-Jennings es van apuntant els resultats de control de cada sèrie de mesuraments i el sistema de mesura funciona correctament, després d'un temps es pot veure que els resultats oscil·len de forma aleatòria al voltant de la seva mitjana, i que en un 95,45 % dels casos aquests resultats es troben dins de l'interval definit per  $\bar{x} \pm 2s$  i que en un 99,73 % dels casos aquests resultats es troben dins de l'interval definit per  $\bar{x} \pm 3s$ , on  $\bar{x}$  és la mitjana i  $s$  la desviació estàndard dels resultats de control; tot això si els resultats segueixen la llei de Laplace-Gauss [Figura 7.2].



**Figura 7.2** Gràfiques de Levey-Jennings. Distribució dels valors al voltant de la mitjana, expressats com a múltiples de la desviació estàndard

Un *interval de control* és un interval que conté, amb una probabilitat determinada, els resultats de control quan el procés de mesura es comporta com està previst. A partir d'un interval de control, es pot definir un regla de control; així, per exemple, a partir de l'interval  $\bar{x} \pm 2s$  es pot definir una regla per decidir la conformitat o no conformitat del procés de mesura: si el resultat de control es troba dins de l'interval definit per  $\bar{x} \pm 2s$  el procés de mesura es considera que s'ha produït com era d'esperar i, per tant, el calibratge o els resultats de les mostres clíniques s'accepten; però si el resultat de control es troba fora de l'interval esmentat, el calibratge o la sèrie de resultats de les mostres clíniques es rebutja.

Aquest exemple de regla de control il·lustra clarament l'inconvenient que té qualsevol regla d'aquest tipus: de tant en tant (un 5 % dels casos en l'exemple) els resultats es rebutjarien equivocadament degut simplement a les propietats de la llei de Laplace-Gauss, com s'ha indicat unes línies més amunt.

Encara que el control intern dels resultats pretén detectar l'existència d'errors de mesura superiors als permesos, pot succeir que aquests errors siguin suficientment petits per no tenir importància des del punt de vista mèdic. Per tant, en tot mètode de control cal tenir en compte quin és l'error de mesura que ha de ser detectat per rebutjar encertadament la sèrie de resultats de les mostres clíniques i evitar falsos rebuigs. Així doncs, per a cada magnitud cal establir l'error de mesura màxim permès, que lògicament serà una combinació de la imprecisió màxima permesa i l'error sistemàtic màxim permès.

Existeix una controvèrsia internacional sobre com establir les regles de control per decidir, a la vista dels resultats de control obtinguts, si un calibratge o una sèrie de mesuraments són correctes. Hi ha dos corrents principals i alguns minoritaris. Els principals es basen l'ús de les regles de Westgard (Westgard JO, 2002), amb o sense estratègia "6s" ("sis sigma") (corrent estatunidenc) o en les regles basades en la desviació quadràtica mitjana respecte al valor veritable o, en el seu defecte, convencional (corrent alemany); per a ambdues es requereix haver definit prèviament per a cada sistema de mesurament l'error màxim permès. Els corrents minoritaris recorren a l'ús de regles basades en mitjanes mòbils. Atès que no s'han publicat dades suficients que demostrin quines són les

regles òptimes per disminuir els falsos rebuigs sense afectar-ne els correctes, en aquest text evitem prendre partit respecte a unes regles o altres i estimulem el lector a reflexionar i decidir posteriorment quin mètode de control intern de la qualitat considera més apropiat.

Malgrat tot el que hem vist sobre aquest control intern de la qualitat, existeixen diverses limitacions que cal tenir en compte:

- Perquè els materials de control reflecteixin realment l'estat del sistema de mesura, és necessari que estiguin disposats aleatòriament entre les mostres clíniques i siguin tractats exactament igual que elles; no obstant això, tot sovint, quan s'utilitzen materials de control la seva posició no és realment aleatòria, sinó que ocupen sistemàticament posicions concretes. A més, fins i tot quan estan distribuïts a l'atzar, solen ser fàcilment reconeguts pel seu aspecte (color, opacitat, viscositat, etc.). En aquestes circumstàncies és fàcil que, de manera conscient o inconscient, els materials de control siguin tractats de forma diferent durant la fase metroològica.
- Les mostres clíniques poden patir alteracions que no afectin els materials de control. Així, els errors derivats d'una incorrecta extracció de sang, separació del sèrum, conservació, etc., afecten exclusivament les mostres clíniques i els mètodes de control que utilitzen materials de control no poden detectar-los. Les disminucions de les concentracions de glucosa o de bilirubina en el sèrum a causa de la glucòlisi o de l'excessiva exposició a la llum, respectivament, en són exemples.
- Per poder controlar el procés de mesura en base als resultats de control és necessari que els materials de control siguin suficientment estables, cosa que no és certa per a totes les magnituds biològiques humanes.

En alguns pocs casos, els mètodes de control intern de la qualitat basats en els resultats obtinguts en les mostres clíniques [Apartat 7.2.1.2] poden servir per contrarestar, al menys en part, aquestes limitacions.

#### 7.2.1.1.1 Sistemes de mesura d'ús freqüent i materials de control estables

Els punts que segueixen són aplicables als sistemes de mesura amb què es fan cinc o més sèries de mesuraments al mes, i quan els materials de control, liofilitzats o líquids, tenen una estabilitat d'un any o més les empreses proveïdores de materials de control solen posar-se d'acord amb els seus clients i reservar materials de control del mateix lot per a tot un any, com a mínim:

1. En cada sèrie de mesuraments s'han d'incloure, com a mínim, dos materials de control i, sempre que sigui possible, s'ha de participar en un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial, en què els resultats de control s'envien al proveïdor dels materials de control que, a més, ofereix la comparació interlaboratorial de la imprecisió interdiària i del biaix de mesura.

2. Els materials de control han de tenir valors diferents: un amb un valor fisiològic i l'altre, o els altres, amb valors clarament patològics.
3. Quan es comença un lot de material de control s'ha de calcular els estadístics metroològics bàsics (mitjana, desviació estàndard interdiària i coeficient de variació metroològic interdiari) amb els quals s'estimaran les propietats metroològiques bàsiques (biaix de mesura i imprecisió interdiària) de cada sistema de mesura.

Aquests estadístics s'han de calcular seleccionant, per a cada material de control, un mínim de 30 resultats de control obtinguts en un mínim de 30 dies de treball en les condicions de control habituals. No obstant això, l'estimació realment fiable de les propietats metroològiques no s'assoleix fins disposar de 100 resultats de control; per tant s'ha de fer una estimació provisional amb 30 resultats de control i una definitiva amb 100.

Si per a un mateix material de control cada dia s'obtingués més d'un resultat, se n'hauria de seleccionar aleatòriament només un cada dia. Amb aquests resultats de control s'han de calcular els estadístics esmentats.

El biaix relatiu hauria de ser inferior o igual al biaix relatiu màxim permès adoptat pel laboratori i la imprecisió interdiària hauria de ser inferior o igual a la imprecisió interdiària màxima permesa adoptada pel laboratori. Si no fos així, caldria esbrinar-ne les causes, eliminar-les i repetir el procés.

Quan s'ha de canviar de lot de material de control, és convenient fer mesuraments simultanis diaris en el lot vigent (a partir dels quals prendrem les decisions oportunes) i en el nou lot, del qual estimarem la mitjana, la desviació estàndard interdiària i el coeficient de variació metroològic interdiari. En el supòsit que no es puguin fer mesuraments simultanis en els diferents lots es pot utilitzar una estimació de la mitjana i la desviació estàndard corresponent al coeficient de variació metroològic interdiari del lot anterior, sempre i quan això sigui raonable perquè els valors dels dos lots són molt propers. En ambdós casos, quan han passat 100 dies s'han de tornar a estimar la mitjana i la desviació estàndard interdiària pròpies del laboratori clínic, que substituiran les estimades amb les dades dels primers 30 dies.

4. Un cop fets els mesuraments, si els resultats de control incompleixen la regla de control corresponent al sistema de mesura de què es tracti, abans de res, s'ha d'intentar esbrinar-ne la causa. Tenint en compte la importància mèdica, cal que la persona responsable decideixi si s'han de repetir només els mesuraments en les mostres de control o també en les mostres clíniques; o bé quins són els resultats que a pesar d'això podem lliurar.
5. Al final del cicle de control, per a cada sistema de mesura i cada material de control, s'han d'estimar les imprecisions interdiàries i els errors sistemàtics a partir dels resultats de control de cada sèrie de mesuraments; si en cada sè-

rie de mesuraments hi ha més d'un resultat d'un mateix material de control, s'ha de seleccionar un d'ells aleatòriament.

- Si la imprecisió interdiària excedeix la imprecisió interdiària màxima permesa adoptada pel laboratori clínic, s'ha d'intentar trobar la causa i eliminar-la. Si la causa no es troba o no es pot eliminar cal esperar el proper cicle de control. S'han d'enregistrar tots les dades i decisions.

Si en el proper cicle de control es tornen a excedir la imprecisió interdiària màxima permesa en un mateix material de control, amb el sistema de mesura en qüestió no es poden fer mesuraments en mostres clíniques fins que no es compleixin els requisits per a la imprecisió adoptada pel laboratori clínic. S'han d'enregistrar totes les dades i decisions. No oblidem que la variació de la imprecisió interdiària pot afectar la interpretació dels resultats dels pacients en relació als límits de referència biològics.

- Si l'error sistemàtic excedeix el màxim permès adoptat pel laboratori clínic, s'ha d'intentar trobar la causa i eliminar-la. Si la causa no es troba o no es pot eliminar cal esperar el proper cicle de control. S'han d'enregistrar totes les dades i decisions.

Si en el proper cicle de control es torna a excedir l'error sistemàtic màxim permès en un mateix material de control, amb el sistema de mesura en qüestió no es poden fer mesuraments en mostres clíniques fins que no es compleixin els requisits per a l'error sistemàtic adoptats pel laboratori clínic.

#### 7.2.1.1.2 Sistemes de mesura d'ús poc freqüent o materials de control poc estables

Els punts que segueixen són aplicables als sistemes de mesura amb què es fan menys de cinc sèries de mesuraments al mes, o quan els materials de control tenen una estabilitat inferior a un any, com és el cas de la sang.

1. En cada sèrie de mesuraments s'han d'incloure, com a mínim, dos materials de control i sempre que això sigui possible cal participar en un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial en què els resultats de control s'envien al proveïdor dels materials de control que, a més, ofereix la comparació interlaboratorial de la imprecisió interdiària i del biaix de mesura.
2. Els materials de control han de tenir valors diferents: un amb un valor fisiològic i l'altre, o els altres, amb valors clarament patològics.
3. En aquests casos no cal estimar els estadístics de control (mitjana, desviació estàndard interdiària i coeficient de variació metrològic interdiari) propis del laboratori clínic. S'utilitza el valor assignat pel fabricant del material de control i el coeficient de variació metrològic interdiari, corresponent a una concen-



tració propera a la del material de control en qüestió, obtingut en la validació o la verificació del sistema de mesura de què es tracti.

Pel que fa a les regles de control, s'apliquen els mateixos criteris que en el cas dels sistemes de mesura d'ús freqüent i materials de control estables, però utilitzant  $\pm 4\%$  a coeficient de variació metrològic interdiari (imprecisió interdiària) l'obtingut en la validació o verificació del sistema de mesura de què es tracti.

4. Un cop fets els mesuraments, si els resultats de control incompleixen la regla de control corresponent al sistema de mesura de què es tracti, primer cal intentar esbrinar-ne la causa. Tenint en compte la importància mèdica, cal que la persona responsable decideixi si s'han de repetir només els mesuraments en les mostres de control o també en les mostres clíniques; o bé quins són els resultats que malgrat això poden lliurar-se. S'han d'enregistrar totes les dades i decisions.
5. Per a aquests sistemes de mesura, al final de cada cicle de control no cal estimar la imprecisió interdiària ni l'error sistemàtic ni comparar-los amb els requisits adoptats pel laboratori clínic.

Tanmateix, un cop a l'any, per a cada sistema de mesura i cada lot de material de control, s'han d'estimar les imprecisions interdiàries i els errors sistemàtics relatius a partir dels resultats de control de cada sèrie de mesuraments. Quan les concentracions dels materials de control dels diversos lots ho permetin, tant les estimacions dels coeficients de variació metrològics interdiaris de cada lot com les dels errors sistemàtics relatius, s'han de combinar de forma ponderada per tenir una estimació "mitjana" de cada estadístic.

Si la imprecisió interdiària combinada o l'error sistemàtic combinat excedeixen els màxims permesos adoptats pel laboratori clínic, s'ha d'intentar trobar la causa i eliminar-la. Si la causa no es troba o no es pot eliminar cal un canvi de sistema de mesura.

#### 7.2.1.2 Control intern de la qualitat dels mesuraments de magnituds escalars sense materials de control

Per aquells mesuraments per als quals no existeixen materials de control subministrats per la IDIV i en què els preparats en el propi laboratori clínic no són prou estables, es poden utilitzar mètodes de control intern de la qualitat basats en l'ús dels resultats obtinguts en les mostres clíniques. En alguns casos, malgrat que es disposi de materials de control, aquests mètodes poden ser un complement perquè constitueixen l'única manera de detectar certs errors premetrològics.

Els diversos mètodes d'aquest tipus de control actualment s'apliquen de forma limitada i per alguns supòsits concrets. És el cas del model matemàtic dissenyat per Brian Bull l'any 1974, que es basa en la comparació de les mitjanes compensades de 20, 25 o 30 resultats obtinguts amb les mostres dels pacients partint de la constatació que els valors mitjans dels índexs eritrocítics subministrats pels analitzadors automàtics, quasi no varien per a una població determinada en el curs del temps i que presenten una distribució normal o *gaussiana*.

**Taula 7.1 Classificació jeràrquica dels materials de control**

<b>Des del punt de vista de la seva idoneïtat per al control intern de la qualitat, els material de control es poden classificar com es presenta a continuació</b>	
<b>1</b>	Materials de control subministrats per la IDIV <b>amb valor assignat traçable a una unitat SI</b> o a un material de referència de la major qualitat metrològica possible, <b>amb interval de control</b> establert pel fabricant, i <b>amb un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial</b> associat. És l'opció ideal per al control intern de la qualitat.
<b>2</b>	Materials de control subministrats per la IDIV amb valor assignat traçable a una unitat <b>SI</b> o a un material de referència de la major qualitat metrològica possible, <b>sense interval de control</b> establert pel fabricant i <b>amb un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial</b> associat. És la segona opció per al control intern de la qualitat dels sistemes de mesura d'ús freqüent.
<b>3</b>	Materials de control subministrats per la IDIV <b>amb valor assignat traçable a una unitat SI</b> o a un material de referència de la major qualitat metrològica possible, <b>amb interval de control</b> establert pel fabricant i <b>sense un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial</b> associat. És la tercera opció pel control intern de la qualitat dels sistemes de mesura d'ús freqüent, però la segona per al control intern de la qualitat dels sistemes de mesura d'ús poc freqüent.
<b>4</b>	Materials de control subministrats per la IDIV <b>sense valor assignat, amb interval de control</b> establert pel fabricant i <b>amb un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial</b> associat. Permet controlar l'error sistemàtic periòdicament utilitzant el valor consensual per procediments del programa com valor convencionalment veritable.
<b>5</b>	Materials de control subministrats per la indústria del diagnòstic <i>in vitro</i> <b>sense valor assignat, sense interval de control</b> establert pel fabricant i <b>amb un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial</b> associat. Permet controlar l'error sistemàtic periòdicament utilitzant el valor consensual per procediments del programa com valor convencionalment veritable.
<b>6</b>	Materials de control subministrats per la IDIV <b>sense valor assignat, amb interval de control</b> establert pel fabricant i <b>sense un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial</b> associat. No permet controlar l'error sistemàtic.
<b>7</b>	Materials de control subministrats per la IDIV <b>sense valor assignat, sense interval de control</b> establert pel fabricant i <b>sense un programa de control intern de la qualitat interlaboratorial</b> associat. No permet controlar l'error sistemàtic.
<b>8</b>	Materials de control preparats pel propi laboratori ("casolans"). És l'última opció. No permet controlar l'error sistemàtic.

## 7.2.2 Avaluació externa de la qualitat dels mesuraments de magnituds escalars

La participació en un programa d'avaluació externa de la qualitat s'ha de fer, sempre que sigui possible, seleccionant un programa que utilitzi materials de control amb valors assignats traçables a un sistema de mesura de la major qualitat metrològica possible (primari o de referència), i que tingui declarada la seva traçabilitat i la seva incertesa de mesura. Per altra banda, les magnituds biològiques dels materials de control han de tenir valors propers als valors importants per a les decisions mèdiques, i han de ser tan semblants com sigui possible a les mostres dels pacients, tant pel que fa als components considerats com pel que fa a la matriu; per això és preferible que s'hagi demostrat la commutabilitat entre els dos tipus de materials.

Els programes d'avaluació externa de la qualitat, des del punt de vista de la seva idoneïtat, es poden classificar en:

- programes d'avaluació externa de la qualitat que empren materials de control (preferentment commutables) amb valors convencionals (coneguts *a posteriori*) assignats mitjançant sistemes de mesura primaris;
- programes d'avaluació externa de la qualitat que utilitzen materials de control (preferentment commutables) amb valors convencionals (coneguts *a posteriori*) assignats mitjançant sistemes de mesura de referència;
- programes d'avaluació externa de la qualitat que empren materials de control (preferentment commutables) sense valors convencionals assignats prèviament, encara que, posteriorment, s'utilitzaran com a valors convencionals les mitjanes dels valors mesurats en aquests materials de control per tots els laboratoris participants en el programa, amb independència del sistema de mesura que utilitzin. Aquests valors convencionals se'ls coneix com valors consensuals globals;
- programes d'avaluació externa de la qualitat que empren materials de control (preferentment commutables) sense valors convencionals assignats prèviament, encara que, posteriorment, s'utilitzaran com a valors convencionals les mitjanes dels valors mesurats en aquests materials de control pels laboratoris participants en el programa que utilitzen els mateixos mètodes de mesura (i sistemes de mesura) que el laboratori en qüestió. Aquests valors convencionals se'ls coneix com valors consensuals grupals.

### 7.2.2.1 Avaluació externa de la qualitat: verificació dels valors mesurats de control

Per garantir la qualitat de les anàlisis realitzades als pacients és imprescindible la utilització de programes d'avaluació externa de la qualitat que permetin conèixer l'error de mesura, comparant un valor mesurat de control amb el valor convencional corresponent a aquest material de control.

La majoria d'aquests programes utilitzen diferents estadístics per decidir si el valor mesurat de control és o no acceptable i es calculen a partir de les dades de tots els laboratoris participants o bé a partir de les dades dels laboratoris que utilitzen un mateix sistema de mesura. Aquests estadístics només tenen en consideració criteris metrològics i tenen l'inconvenient de no considerar la transcendència clínica de l'activitat realitzada al laboratori clínic.

La transcendència clínica està relacionada amb els valors de referència biològics. Una de les maneres de superar l'inconvenient esmentat és considerar simultàniament conceptes metrològics i conceptes pertanyents a la teoria dels valors de referència biològics. Quan les magnituds biològiques es mesuren amb finalitat diagnòstica, l'aparició de biaixos o imprecisions interdiàries diferents als que existien en el moment en què es van obtenir els valors de referència biològics, condueix a un increment de valors mesurats falsament per sota o per damunt dels límits de referència biològics.

D'altra banda, si les magnituds biològiques es mesuren per al monitoratge d'una malaltia, una variació de la imprecisió interdiària o del biaix pot fer que es prenguin decisions equivocades sobre la significació d'alguns canvis observats en els pacients. Per tant, mentre estiguin en ús els límits de referència biològics cal mantenir la imprecisió interdiària i el biaix existent durant el període de producció dels valors de referència biològics. Així doncs, és necessari que cada laboratori treballi sempre amb la imprecisió interdiària i biaix que hi havia durant el període de producció dels valors de referència biològics, i que fixi quins són els valors màxims permesos per a la imprecisió interdiària i el biaix per a cada ús clínic i els estableixi com a requisits metrològics del laboratori.

### 7.2.2.2 Interpretació dels valors mesurats de control en l'avaluació externa de la qualitat

Arran de les consideracions anteriors, proposem que la interpretació dels valors mesurats de control obtinguts en l'avaluació externa de la qualitat es dugui a terme en funció de si per a la interpretació clínica dels valors mesurats de les magnituds biològiques incloses en els programes, s'utilitzen valors discriminants universals, intervals terapèutics o valors de referència biològics i de si el laboratori coneix o no les característiques metrològiques dels seus sistemes de mesura. Els casos possibles són els següents:

- l) Magnituds biològiques amb valors discriminants universals o intervals terapèutics.

En el cas de magnituds biològiques amb valors discriminants d'àmbit universal o intervals terapèutics, la interpretació dels valors mesurats de control en un

programa d'avaluació externa de la qualitat és recomanable que és realitzi com segueix:

1. Es calcula l'error de mesura relatiu aplicant la fórmula següent:

$$eM_{rel} = (x_i - \mu)100/\mu [1]$$

on  $x_i$  és el valor mesurat de control i  $\mu$  és el valor convencional assignat mitjançant un procediment primari o de referència. Si el material de control no presenta aquests tipus de valors, s'ha de calcular l'error de mesura relatiu respecte a un valor convencional global (la mitjana ponderada de les mitjanes dels valors mesurats en el material de control per tots els laboratoris participants en el programa d'avaluació externa de la qualitat, amb independència del sistema de mesura que utilitzin).

2. Es compara l'error de mesura relatiu així obtingut amb l'error de mesura relatiu màxim permès establert pel laboratori clínic. Si l'error de mesura relatiu excedeix l'error de mesura relatiu màxim permès:
  - S'han de descartar els possibles errors de transcripció produïts a l'hora de lliurar els valors mesurats de control a l'organitzador del programa d'avaluació externa de la qualitat.
  - S'han de descartar possibles problemes en la manipulació o conservació del material de control.
  - S'ha de comprovar si el dia en què es va fer la mesura es van realitzar accions sobre l'analitzador que poguessin afectar els valors mesurats de control (canvi de cànules, manteniments, etc.).
  - S'ha de comprovar que el dia en què es va fer la mesura l'analitzador va funcionar correctament (no va haver-hi cap avaria).
  - S'ha de comprovar que el dia en què es va fer la mesura els valors mesurats de control intern de la qualitat complien les especificacions establertes pel laboratori (regles de control).
  - S'ha de comprovar l'evolució del control intern de la qualitat (existència d'un biaix).

Si tot i realitzar aquestes accions no es troba el problema i queda material de control suficient i conservat adequadament, es repetirà la mesura:

- Si el nou valor mesurat de control és satisfactori, es pot considerar que va existir un error aleatori que el control intern de la qualitat no va detectar.
- Si el nou valor mesurat de control no és satisfactori, cal esperar al proper cicle de control.
- Si en el següent cicle de control el problema persisteix, no es poden fer mesures en mostres clíniques fins que no es compleixin els requisits per a l'error de mesura relatiu establerts pel laboratori.
- En tots els casos s'han d'enregistrar totes les dades, les accions dutes a terme i les decisions preses.

II) Magnituds biològiques amb valors de referència biològics establerts pel propi laboratori, o en col·laboració amb altres laboratoris, i produïts amb sistemes de mesura amb imprecisió interdiària i biaix coneguts.

Si quan el laboratori va establir els valors de referència biològics propis, o en col·laboració amb altres laboratoris coneixia la imprecisió interdiària i el biaix, i aquest darrer es va estimar utilitzant com a valor convencional:

- (a) l'assignat pel fabricant del material de control seguint un sistema de mesura primari o de referència, o
- (b) el valor consensual global, o
- (c) el valor consensual grupal,

la interpretació dels valors mesurats de control es recomana que es realitzi com segueix:

1. Es calcula l'error de mesura relatiu ( $EM_{rel}$ ) aplicant la fórmula [1] i utilitzant un valor convencional que tingui la mateixa traçabilitat que el que es va fer servir per estimar el biaix durant el període de producció dels valors de referència biològics.
2. Se segueix el mateix procés.

III) Magnituds biològiques amb valors de referència biològics establerts pel propi laboratori, o en col·laboració amb altres laboratoris, i produïts amb sistemes de mesura amb imprecisió interdiària i biaix desconeguts.

En aquest cas, és recomanable que el laboratori validi els valors de referència biològics i tingui en compte la imprecisió interdiària i el biaix del període en què es fa la validació. Un cop els hagi validat, es pot aplicar el mateix criteri que a l'apartat anterior.

IV) Magnituds biològiques amb valors de referència biològics adoptats i validats pel laboratori i produïts amb sistemes de mesura amb imprecisió interdiària i biaix coneguts.

Si el laboratori no ha establert valors de referència biològics, però els ha adoptat i validat i coneix el biaix i la imprecisió interdiària des de l'inici de la posada en marxa del sistema de mesura, es pot aplicar el mateix criteri que a l'apartat anterior.

V) Magnituds biològiques amb valors de referència biològics adoptats, validats o no, i produïts amb sistemes de mesura amb imprecisió interdiària i biaix desconeguts.

En aquest cas, la interpretació del programa d'avaluació externa de la qualitat es recomana que es realitzi com segueix:

1. Es calcula l'error de mesura relatiu aplicant la fórmula [1], utilitzant com a valor convencional el valor consensual grupal.
2. S'apliquen els mateixos criteris que en els apartats anteriors.

### 7.2.3 Control de la plausibilitat dels mesuraments de magnituds escalars

En les ciències de laboratori clínic, a part d'haver de validar els sistemes de mesura, també s'han de validar els resultats de mesura abans de lliurar-los a qui els ha demanat. En aquest cas, òbviament, la validació és una responsabilitat del laboratori clínic, i la podem definir com el conjunt de consideracions estadístiques que aporten informació suficient respecte del fet que els processos que han generat els resultats s'han comportat com estava previst que ho fessin.

Al laboratori clínic, les mostres rebudes per a la realització de les mesures sol·licitades s'inspeccionen per tal de detectar possibles defectes que les facin inadequades per a la seva finalitat. D'altra banda, els calibratges i els processos de mesura són sotmesos a un control intern de la qualitat per tal d'assegurar la seva idoneïtat. A més, els resultats pertanyents a les sèries de mesura acceptades segons el control intern de la qualitat i corresponents a mostres que han passat satisfactòriament les inspeccions inicials, en la fase postmetrològica se sotmeten a una última revisió abans de lliurar-los a qui els ha sol·licitat.

El control de la plausibilitat dels resultats d'un informe de laboratori clínic és el conjunt de consideracions biològico-clínicas que permet jutjar la versemblança biològica dels resultats i els comentaris continguts. Fins i tot quan els mètodes de control intern de la qualitat no hi hagin detectat anomalies durant la fase metrològica per a cap de les magnituds biològiques que componen l'informe de laboratori clínic d'un pacient, és necessari efectuar-ne una revisió global per comprovar si els resultats corresponents a les diferents magnituds són coherents entre ells i concorden amb les característiques biològiques del pacient.

L'última revisió, que servirà per decidir si un resultat es dona per vàlid o no, intenta detectar l'existència d'algun fet que hagi pogut falsejar el valor de la magnitud biològica de què es tracti i que hagi passat desapercbut a la inspecció de la mostra i al control intern de la qualitat. Aquests fets solen estar relacionats amb la mostra o amb el procés de mesura [Taula 7.2] i no sempre es detecten en la inspecció de les mostres ni en el control intern de la qualitat. En realitat, un resultat de mesura es dona per vàlid quan no es tenen raons per deixar-ho de fer, per la qual cosa, els resultats de mesura gaudeixen d'una mena de "presumpció d'innocència".

No obstant això, en molts casos aquest control de la plausibilitat només es pot aplicar parcialment per manca d'informació clínic-biològica sobre el pacient. Cal destacar que la norma ISO 15189 és poc exigent sobre la informació que el laboratori clínic ha de tenir dels pacients.

Des del punt de vista de la validació, els informes de laboratori clínic es poden classificar en tres categories:

- I. Informes que es podrien catalogar com “estricta normal”, en els quals els resultats obtinguts per a totes les magnituds biològiques mesurades cauen dins dels seus respectius intervals de referència. S'exclouen d'aquest grup els informes aparentment “normals” però que corresponen a pacients amb una malaltia coneguda que hagués pogut afectar alguna de les magnituds que componen l'informe.
- II. Informes “anormals” però coherents, és a dir, aquells en què almenys un resultat està fora del seu interval de referència, com era d'esperar, atesa la situació clínic del pacient, prèviament establerta per altres informacions (anamnesi, signes clínics, altres magnituds, etc.).
- III. Informes que, per alguna raó, es consideren incoherents i, per tant, requereixen una acció per part del facultatiu responsable (repetició del mesurament, contacte amb el sol·licitant, etc.).

Aquest tipus de validació s'ha efectuat històricament revisant de forma personal un a un tots els informes, fet que comporta un elevat grau de subjectivitat i una eficàcia condicionada per factors com ara si és el primer o l'últim informe que es revisa. Per ajudar el facultatiu en aquesta tasca s'han dissenyat sistemes informàtics experts que permeten seleccionar de forma automàtica els informes corresponents al grup III per tal que el facultatiu prengui la decisió que consideri oportuna, autoritzant directament el lliurament d'informes corresponents als grups I i II.

**Taula 7.2 Fets que poden falsejar el valor, o el resultat de mesura, d'una magnitud biològica i que poden passar desapercebuts durant la inspecció de les mostres i en el control intern de la qualitat**

<b>Fets relacionats amb la preparació del pacient</b>
manca de dejuni quan cal
ingestió de xenobiòtics
excés d'exercici previ
condició fisiològica particular



<b>Fets relacionats amb la mostra</b>
mostra pertanyent a un altre pacient
recipient inadequat (exemples: brut, contaminat)
additiu inadequat (exemples: anticoagulant, gel separador, estabilitzador)
interferències exògenes ( <u>exemple</u> : xenobiòtics)
contaminació durant l'obtenció de la mostra ( <u>exemple</u> : via d'administració intravenosa)
alteració durant el transport o emmagatzematge

<b>Fets relacionats amb el procés de mesura</b>
contaminació entre mostres ( <u>exemples</u> : neteja defectuosa de la pipeta dispensadora de mostres de l'analitzador)
contaminació entre mesclades de reacció ( <u>exemples</u> : neteja defectuosa de les cubetes de reacció de l'analitzador)
dispensació de mostra disminuïda ( <u>exemples</u> : obstrucció de la pipeta dispensadora de mostres de l'analitzador, mostra hiperviscosa)
transcripció del resultat

Perquè un resultat sigui plausible en un informe tipus III i es pugui considerar vàlid ha d'haver superat una revisió final: el control de la plausibilitat. Aquest control té en compte quatre variables<sup>21</sup>:

1. Els límits d'alerta. Per a qualsevol procediment de mesura, els límits d'alerta són els valors extrems, màxim i mínim, de la immensa majoria dels que s'obtenen regularment, inclosos els molt patològics. El fet que un resultat estigui fora de l'interval definit pels valors extrems el fa sospitós de ser fruit d'un error. Els límits d'alerta poden ser obtinguts mitjançant l'aplicació del límits d'inversemblança, els valors de decisió o intervenció donats en les guies de pràctica mèdica, l'opinió dels metges sol·licitants sobre quin és el resultat a partir del qual entrenen una acció compromesa, un múltiple del límit de referència fisiològic, etc. Cada laboratori podrà utilitzar els criteris que consideri més adient. En la Taula 7.3 es proposen com a possibles límits d'inversemblança per a diverses magnituds biològiques, els valors màxim i

<sup>21</sup> Aquests criteris corresponen a la proposta consensuada pel Comitè Tècnic de l'ACCLC en la seva *Guia per a la revisió final dels resultats de mesura en el laboratori clínic*.

mínim obtinguts per l'autor a partir de milers de determinacions efectuades en un hospital d'alta tecnologia<sup>22</sup>.

2. La concordança amb el resultat anterior (conegut per *delta check* en la literatura anglosaxona). En la fórmula:

$$d_{r\text{ màx}} = 3 [2 (CV_{PM}^2 + CV_M^2 + CV_{Bw}^2)]^{0,5}$$

on  $CV_{PM}$  és el coeficient de variació corresponent a la variabilitat premetrològica,  $CV_M$  és el coeficient de variació de la imprecisió interdiària i  $CV_{Bw}$  és la mediana o mitjana dels diversos coeficients de variabilitat biològica publicats, hi ha un 99,7 de probabilitats que la diferència entre resultats consecutius no excedeixi  $d_{r\text{ màx}}$  [Taula 7.4].

3. La concordança amb resultats d'altres magnituds biològiques, mesurades en la mateixa mostra, amb les que se sap que existeix una correlació fisiopatològica [Taula 7.5].
4. La concordança amb el diagnòstic –presumpte o cert– o, en el seu defecte, la procedència de la petició [Taula 7.6], tot i que aquest criteri és el més feble.

A partir dels possibles resultats d'aquestes quatre variables es donen 54 possibles combinacions que implicaran acceptació o rebutj de la validació [Taula 7.7].

Si un informe supera el control de la plausibilitat es lliura automàticament a qui l'ha sol·licitat, sense intervenció humana. Però si algun dels seus resultats no supera aquest control, en lloc de lliurar-se a qui l'ha sol·licitat, passa a mans d'un facultatiu –o a un tècnic de laboratori en qui delegui– que el revisarà seguint un protocol establert per tal de decidir si finalment es considera vàlid o no. Aquest protocol consta dels següents passos:

- I. *Revisió de la traçabilitat biològica de la mostra.*

Si es descobreix que la mostra pertany a un altre pacient o se sospita que això és probable, s'ha de comunicar al metge sol·licitant la impossibilitat de fer l'anàlisi i s'ha d'obtenir una nova mostra per fer una altra mesura. Cada laboratori utilitzarà la manera més convenient d'obtenir la nova mostra. Quan s'obté el nou resultat se sotmet novament al control de la plausibilitat. Si la traçabilitat biològica és correcta es passa al punt següent.

- II. *Revisió de la possible contaminació de la mostra durant la seva obtenció.*

Si es descobreix que el resultat sospitós és degut a una contaminació de la mostra durant la seva obtenció, se'n demana una de nova i es repeteix

---

<sup>22</sup> En la descripció de les magnituds biològiques, amb independència que les mesures es facin en sèrum o en plasma amb diversos tipus d'anticoagulant, s'utilitza el sistema plasma, ja que és aquest sistema el que té importància des del punt de vista fisiopatològic.

la mesura en la nova mostra i quan s'obté el nou resultat se sotmet altra vegada al control de la plausibilitat.

Si no es descobreix cap contaminació de la mostra que expliqui el resultat, es passa al punt següent.

### III. Revisió d'una possible interferència exògena.

Si es descobreix que el resultat sospitós és degut a una interferència exògena, es comunica al metge sol·licitant la impossibilitat de fer l'anàlisi sol·licitada mentre el pacient estigui sotmès a la interferència en qüestió.

Si finalment no s'ha detectat cap dels problemes anteriors, el resultat sospitós es considera vàlid i, en el cas que es tracti d'un resultat inversemblant s'inclou una nota semblant a la següent: "Malgrat que aquest resultat és inversemblant, no s'ha pogut demostrar que sigui incorrecte".

En general, els límits que formen part de les regles emprades en el control de la plausibilitat són arbitraris i en cada laboratori clínic s'han d'establir per consens entre els especialistes.

Per tal de fer un seguiment general dels resultats considerats no vàlids és recomanable fer cada any un informe que contingui l'estadística descriptiva de la fracció de resultats considerats no vàlids després d'aplicar el control de la plausibilitat informatitzat i de la fracció d'aquests que finalment s'han considerat no vàlids en la mateixa mostra o que ha passat quan ha calgut recórrer a una mostra nova. Aquest registre permetrà, amb el temps, conèixer l'eficàcia del control de la plausibilitat i la idoneïtat dels límits establerts.

**Taula 7.3 Límits d'inversemblança proposats com límits d'alerta inferior (LI) i superior (LS) de diverses magnituds biològiques. En aquests exemples, els límits corresponen als resultats més baix i més alt de tots els resultats que no són estadísticament aberrants, obtinguts en un hospital d'alta tecnologia**

Magnitud biològica	LI	LS
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat. [ $\mu$ kat/L]	—	74
Pla—Albúmina; c.massa [g/L]	5	69
Uri—Albúmina / Creatinini; quocient massa subst. [g/mol]	—	2 070
Pla— $\alpha$ -Amilasa pancreàtica; c.cat. [ $\mu$ kat/L]	—	186
Uri— $\alpha$ -Amilasa pancreàtica; c.cat. [ $\mu$ kat/L]	—	147
Pla—Antigen específic de la pròstata; c.massa [ $\mu$ g/L]	—	4 017
Pla—Antigen específic de la pròstata(lliure)/Antigen específic de la pròstata; quocient massa [1]	0,027	—
Pla—Antigen CA-15-3; c.subst.arb. [karb.u./L]	—	8 905

<b>Magnitud biològica</b>	<b>LI</b>	<b>LS</b>
Pla—Antigen CA-19-9; c.subst.arb. [karb.u./L]	—	100 000
Pla—Antigen CA 125; c.subst.arb. [karb.u./L]	—	21 341
Pla—Antigen carcinoembriogènic; c.massa [µg/L]	—	100 000
Pla—Apolipoproteïna A1; c.massa [g/L]	—	3,65
Pla—Apolipoproteïna B; c.massa [g/L]	—	2,66
Pla—Aspartat-aminotransferasa; c.cat. [µkat/L]	—	196
San—Basòfils; c.nom. [1/L]	—	8,2 · 10 <sup>9</sup>
Lks(San)—Basòfils; fr.nom. [%]	—	32
Pla—Bilirubina; c.subst. [µmol/L]	—	859
Pla—Bilirubina(esterificada); c.subst. [µmol/L]	—	623
Pla—Calci(II); c.subst. [mmol/L]	1,03	4,94
Pla—Carbamazepina; c.massa. [mg/L]	—	19
Pla—Clorur; c.subst. [mmol/L]	77	152
Uri—Clorur / Creatinini; quocient subst. [1]	0,62	234
Pla—Colesterol; c.subst. [mmol/L]	0,5	26
Pla—Colesterol d'HDL; c.subst. [mmol/L]	0,15	5,5
Pla—Creatina-cinasa; c.cat. [µkat/L]	—	943
Pla—Creatinini; c.subst. [µmol/L]	—	1 295
Uri—Calci(II) / Creatinini; quocient subst. [1]	0,01	7,03
Pla—Coagulació induïda per factor tissular; INR("temps de protrombina") [1]	0,5	15,5
Pla—Coagulació induïda per factor tissular; temps rel.("temps de protrombina") [1]	0,8	10,8
Pla—Coagulació induïda per una superfície; temps rel.("temps de tromboplastina parcial activada") [1]	0,4	7,4
Pla—Colinesterasa; c.cat. [µkat/L]	—	246
Ren—Depuració de creatinini; cabal vol.(24h) [mL/s]	0,003	6,7
Pla—Digoxina; c.massa [µg/L]	—	4,6
Pla—Dímer D de la fibrina; c.massa [µg/L]	—	184 000
Pla—Diòxid de carboni; tensió [mmHg]	9,3	200

<b>Magnitud biològica</b>	<b>LI</b>	<b>LS</b>
San—Eosinòfils; c.nom. [1/L]	—	4,0 · 10 <sup>9</sup>
Lks(San)—Eosinòfils; fr.nom. [%]	—	60
San—Eritròcits; c.nom. [1/L]	0,56 · 10 <sup>12</sup>	8,83 · 10 <sup>12</sup>
San—Eritròcits; fr.vol.(“hematòcrit”) [1]	10	74
San—Everolimus; c.massa [µg/L]	—	—
Pla—Factors reumatoides; c.subst.arb. [kint.u./L]	—	1 786
Pla—Fenitoïna; c.massa. [mg/L]	—	40
Pla—Fenobarbital; c.massa [mg/L]	—	68
Pla—Ferritina; c.massa [µg/L]	—	84 733
Pla—Ferro; c.subst. [µmol/L]	1	84
Pla—α-Fetoproteïna; c.massa [µg/L]	—	121000
Pla—Fibrinogen; c.massa [g/L]	0,1	12
Ren—Filtrat glomerular; cabal vol.(equació MDRD curta) [mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	4,4	216
Pla—Fosfat; c.subst. [mmol/L]	—	7,2
Uri—Fosfat / Creatinini; quocient subst. [1]	0,03	9,4
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat. [µkat/L]	—	55
LCR—Glucosa; c.subst. [mmol/L]	0,3	11,1
Pla—Glucosa; c.subst. [mmol/L]	2,1	25
Pla—γ-Glutamiltransferasa; c.cat. [µkat/L]	—	72
Pla—Haptoglobina; c.massa [g/L]	—	8,4
San—Hemoglobina; c.massa [g/L]	20	251
Pla—Homocisteïna; c.subst. [mmol/L]	2	124
Pla—Ió calci; c.subst. [mmol/L]	0,61	2,06
Pla—Ió potassi; c.subst. [mmol/L]	2,40	8,28
Uri—Ió potassi / Creatinini; quocient subst. [1]	0,5	97
Pla—Ió sodi; c.subst. [mmol/L]	114	169
Uri—Ió sodi / Creatinini; quocient subst. [1]	0,43	214

<b>Magnitud biològica</b>	<b>LI</b>	<b>LS</b>
Pla—L-Lactat-deshidrogenasa; c.cat. [μkat/L]	—	165
San—Leucòcits; c.nom. [1/L]	0,10 · 10 <sup>9</sup>	800 · 10 <sup>9</sup>
San—Limfòcits; c.nom. [1/L]	—	105 · 10 <sup>9</sup>
Lks(San)—Limfòcits; fr.nom. [%]	—	100
Pla—Lipoproteïna(a); c.massa [mg/L]	—	4,2
Pla—Magnesi(II); c.subst. [mmol/L]	—	3,1
Uri—Magnesi(II) / Creatinini; quocient subst. [1]	0,03	1,3
Lks(San)—Metamielòcits; fr.nom. [%]	—	28
Pla—Micofenolat; c.massa [mg/L]	—	17,4
Pla—β <sub>2</sub> -Microglobulina; c.massa [mg/L]	—	106
Lks(San)—Mielòcits; fr.nom. [%]	—	34
San—Monòcits; c.nom. [1/L]	—	52,0 · 10 <sup>9</sup>
Lks(San)—Monòcits; fr.nom. [%]	—	88
San—Neutròfils; c.nom. [1/L]	—	93,4 · 10 <sup>9</sup>
Lks(San)—Neutròfils; fr.nom. [%]	—	99
Pla—Oxigen; tensió [mmHg]	10	568
Pla—Paracetamol; c.massa [mg/L]	—	—
Pla—Peptidil-dipeptidasa A; c.cat. [μkat/L]	—	7,3
San—Plaquetes; c.nom.	10 · 10 <sup>9</sup>	2 232 · 10 <sup>9</sup>
Pac(San)—Plasma; pH [1]	6,72	7,71
LCR—Proteïna; c.massa [g/L]	—	76
Pla—Proteïna; c.massa [g/L]	23	153
Uri—Proteïna / Creatinini; quocient subst. [1]	—	3 460
Pla—Proteïna C reactiva; c.massa(CRM 470) [mg/L]	—	599
San—Tacrolimus; c.massa [mg/L]	—	46
Pla—Transferrina; c.subst.(CRM 470) [μmol/L]	—	72
Pla—Triacilglicerol-lipasa; c.cat. [μkat/L]	—	93

Magnitud biològica	LI	LS
Pla—Triglicèrid; c.subst. [mmol/L]	—	51
Pla—Troponina I; c.massa [µg/L]	—	1134
Pla—Urat; c.subst. [µmol/L]	1	1 288
Uri—Urat / Creatinini; quocient subst. [1]	0,05	2,6
Pla—Urea; c.subst. [mmol/L]	—	66
Uri—Urea / Creatinini; quocient subst. [1]	5,7	140
Pla—Valproat; c.massa [mg/L]	—	167

**Taula 7.4 Exemples de diferències relatives màximes ( $d_{r,\max}$ ) entre dos resultats consecutius per tal de considerar-los concordants, calculats amb l'equació**

$$d_{r,\max} = 3 [2 (CV_{PM}^2 + CV_M^2 + CV_{Bw}^2)]^{0,5}$$

Magnitud biològica	$d_{r,\max}$ (%)
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	101,0
Prt(Srm)—Albúmina; fr.massa	20,7
Pla—Albúmina; c.massa	28,6
Pla—Aldosterona; c.subst.	138,2
Pla— $\alpha$ -Amilasa; c.cat.	43,2
Pla— $\alpha$ -Amilasa pancreàtica; c.cat.	45,4
Pla—Androstenodiona; c.subst.	92,4
Pla—Antigen carcinoembriogènica; c.massa	61,8
Pla—Antigen específic de la pròstata; c.massa	85,8
Pla—Antigen CA-15-3; c.subst.arb.	49,9
Pla—Antigen CA 19-9; c.subst.arb.	79,7
Pla—Antigen CA 125; c.subst.arb.	158,7
Pla—Apolipoproteïna A-I; c.massa	47,5
Pla—Apolipoproteïna B; c.massa	75,7
Pla—Aspartat-aminotransferasa; c.cat.	57,3
Pla—Bilirubina; c.subst.	99,6

<b>Magnitud biològica</b>	$d_{r\text{màx}}$ (%)
Pla—Bilirubina(esterificada); c.subst.	174,9
Pla—C-Telopèptids isomeritzats del col·lagen de tipus I; c.massa	54,3
Pla—Calci(II); c.subst.	15,1
Pla—Clorur; c.subst.	12,2
Pla—Coagulació induïda pel factor tissular; temps rel.(“TP”)	30,6
Pla—Coagulació induïda per una superfície; temps rel.(“ATTP”)	25,5
Pla—Cobalamines; c.subst.	81,5
Pla—Colesterol; c.subst.	26,3
Pla—Colesterol d’HDL; c.subst.	36,1
Pla—Colinesterasa; c.cat.	28,9
Pla—Cortisol; c.subst.	101,0
Pla—Creatina-cinasa; c.cat.	122,4
Pla—Creatina-cinasa 2; c.cat.	80,9
Pla—Creatinini; c.subst.	32,8
Pla—Diòxid de carboni; tensió	25,2
San—Eritròcits; c.nom.	13,9
San—Eritròcits; fr.vol.	16,3
Pla—Estradiol-17 $\beta$ ; c.subst.	108,6
Pla—Factors reumatoides; c.subst.arb.	61,6
Pla—Ferritina; c.massa	66,4
Pla—Ferro; c.subst.	114,1
Pla— $\alpha$ -Fetoproteïna; c.massa	66,6
Pla—Fol·litropina; c.subst.arb.	82,8
Pla—Folats; c.subst.	117,9
Pla—Fosfat; c.subst.	39,5
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat	41,4
Pla—Globulina enllaçant d’hormones sexuals; c.subst.	62,9



<b>Magnitud biològica</b>	$d_{r\max}$ (%)
Prt(Srm)— $\alpha_1$ -Globulines; fr.massa	57,1
Prt(Srm)— $\alpha_2$ -Globulines; fr.massa	57,7
Prt(Srm)— $\beta$ -Globulines; fr.massa	55,8
Prt(Srm)— $\gamma$ -Globulines; fr.massa	61,0
Pla—Glucosa; c.subst.	36,1
Pla— $\gamma$ -Glutamyltransferasa; c.cat.	58,5
Pla—Haptoglobina; c.massa	106,0
San—Hemoglobina; c.massa	14,6
Hb(San)—Hemoglobina $A_{1c}$ ; fr.subst.	26,7
Pla—17- $\alpha$ -Hidroxiprogesterona; c.subst.	80,2
Pla—Homocisteïna; c.subst.	63,6
Pla—Insulina; c.subst.	107,8
Pla—Immunoglobulina A; c.massa	36,5
Pla—Immunoglobulina G; c.massa	31,6
Pla—Immunoglobulina M; c.massa	42,2
Pla—Ió calci; c.subst	22,3
Pla—Ió potassi; c.subst.	25,8
Pla—Ió sodi; c.subst.	8,2
Pla—Lactat; c.subst.	118,2
Pla—L-Lactat-deshidrogenasa ; c.cat.	40,4
San—Leucòcits; c.nom.	50,5
Pla—Lipoproteïna(a); c.massa	60,4
Pla—Lutropina; c.subst.arb.	108,7
Pla—Magnesi(II); c.subst.	25,2
Pla— $\beta_2$ -Microglobulina; c.massa	42,0
Pla—Osteocalcina; c.massa	52,5
Pla—Pèptid C; c.subst.	86,9

Magnitud biològica	$d_{r \text{ m\grave{a}x}}$ (%)
Pla—Peptidil-dipeptidasa A; c.cat.	61,3
San—Plaquetes; c.nom.	51,9
Pac—Plasma; pH	14,9
Pla—Progesterona; c.subst.	149,2
Pla—Prolactina; c.subst.	109,7
Pla—Proteïna; c.subst.	18,9
Pla—Proteïna C reactiva; c.massa	242,5
Pla—Sulfat de deshidroepiandrosterona; c.subst.	57,0
Pla—Testosterona; c.subst.	68,6
Pla—Tiroglobulina; c.subst.arb.	55,9
Pla—Tirotropina; c.subst.arb.	93,8
Pla—Tiroxina(lliure); c.subst.	47,0
Pla—Transferrina; c.massa	40,2
Pla—Triacilglicerol-lipasa; c.cat.	143,0
Pla—Triglicèrid; c.subst.	95,9
Pla—Triiodotironina; c.subst.	53,9
Pla—Urat; c.subst.	35,5
Pla—Urea; c.subst.	57,5

**Taula 7.5** Algunes magnituds biològiques correlacionades fisiopatològicament. Mitjançant unes equacions apropiades es poden estimar uns intervals dins dels quals es trobarà, amb una probabilitat determinada, el resultat d'una magnitud quan es coneix prèviament el resultat de l'altra

Magnitud biològica en estudi	Magnitud biològica correlacionada
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.(37 °C)	Pla—Aspartat-aminotransferasa; c.cat.(37 °C)
Pla—Aspartat-aminotransferasa; c.cat.(37 °C)	Pla—Aspartat-aminotransferasa; c.cat.(37 °C)
Pla—Creatinini; c.subst.	Pla—Urea; c.subst.
Pla—Urea; c.subst.	Pla—Creatinini; c.subst.
Pla—Albúmina; c.massa	Pla—Proteïna; c.massa

<b>Magnitud biològica en estudi</b>	<b>Magnitud biològica correlacionada</b>
Pla—Bilirubina; c.subst.	Pla—Bilirubina(esterificada); c.subst.
Uri—Albúmina/Creatinini; quocient massa	Uri—Proteïna/Creatinini; quocient massa
Uri—Proteïna/Creatinini; quocient massa	Uri—Albúmina/Creatinini; quocient massa
Pla— $\alpha$ -Amilasa; c.cat.	Uri— $\alpha$ -Amilasa; c.cat.
Pla— $\alpha$ -Amilasa; c.cat.	Pla—Triacilglicerol-lipasa; c.cat.
Pla—Ferro; c.subst.	Pla—Ferritina; c.massa
San—Eritròcits; c.nom.	San—Eritròcits; fr.vol.
San—Eritròcits; c.nom.	San—Hemoglobina(Fe); c.subst.
Pla—Tirotopina; c.subst.arb.	Pla—Tiroxina; c.subst.
Pla—Tirotopina; c.subst.arb.	Pla—Triiodotironina; c.subst.
Pla—Colesterol; c.subst.	Pla—Colesterol d'HDL; c.subst.
Pla—Colesterol; c.subst.	Pla—Colesterol d'LDL; c.subst.
Pla—Ió sodi; c.subst.	Pla—Clorur; c.subst.
Pla—Calci(II); c.subst.	Pla—Proteïna; c.massa
Pla—Ió potassi; c. subst.	Pla—Creatinini; c. subst.

**Taula 7.6 Exemples de concordança entre resultat sospitós i el diagnòstic o la procedència de la petició**

<b>Magnitud biològica</b>	<b>Diagnòstic concordant amb un resultat sospitós</b>
Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat.	Hepatopaties
San—Hemoglobina; c.massa	Anèmia
LCR—Leucòcits; c.nom	Meningitis, sífilis, hemorràgia cerebral.
Pla—Urat; c.subst.	Gota, hiperuricèmies secundàries, síndrome de Lesch-Nyhan
Etc.	Etc.

<b>Magnitud biològica</b>	<b>Procedència de la petició o especialitat mèdica concordant amb un resultat sospitós</b>
Pla—Antigen específic de la pròstata; c.massa	Urologia, oncologia

<b>Magnitud biològica</b>	<b>Procedència de la petició o especialitat mèdica concordant amb un resultat sospitós</b>
Pla—Creatinini; c.subst.	Nefrologia
Pla—Tirotopina; c.subst.arb.	Endocrinologia
Etc.	Etc.

**Taula 7.7** Combinació de condicions que porten a l'acceptació automàtica d'un resultat sospitós

<b>Límit d'alerta</b> (Si el resultat és inversemblant, mai s'accepta automàticament)	<b>Correlació</b>	<b>Resultat anterior</b>	<b>Diagnòstic o, en el seu defecte, procedència</b>	<b>Acceptació</b>
no excedit	—	—	—	SÍ
excedit	—	—	—	NO
no excedit	—	—	concordant	SÍ
excedit	—	—	concordant	SÍ
no excedit	—	—	discordant	SÍ
excedit	—	—	discordant	NO
no excedit	—	concordant	—	SÍ
excedit	—	concordant	—	SÍ
no excedit	—	discordant	—	NO
excedit	—	discordant	—	NO
no excedit	—	concordant	concordant	SÍ
no excedit	—	concordant	discordant	SÍ
excedit	—	concordant	concordant	SÍ
excedit	—	concordant	discordant	SÍ
no excedit	—	discordant	concordant	SÍ
no excedit	—	discordant	discordant	NO

<b>Límit d'alerta</b> (Si el resultat és inversemblant, mai s'accepta automàticament)	<b>Correlació</b>	<b>Resultat anterior</b>	<b>Diagnòstic o, en el seu defecte, procedència</b>	<b>Acceptació</b>
excedit	—	discordant	concordant	SÍ
excedit	—	discordant	discordant	NO
no excedit	concordant	—	—	SÍ
excedit	concordant	—	—	SÍ
no excedit	discordant	—	—	NO
excedit	discordant	—	—	NO
no excedit	concordant	—	concordant	SÍ
no excedit	concordant	—	discordant	SÍ
excedit	concordant	—	concordant	SÍ
excedit	concordant	—	discordant	SÍ
no excedit	discordant	—	concordant	NO
no excedit	discordant	—	discordant	NO
excedit	discordant	—	concordant	NO
excedit	discordant	—	discordant	NO
no excedit	concordant	concordant	—	SÍ
no excedit	discordant	concordant	—	NO
excedit	concordant	concordant	—	SÍ
excedit	discordant	concordant	—	NO
no excedit	concordant	discordant	—	SÍ
no excedit	discordant	discordant	—	NO
excedit	concordant	discordant	—	NO
excedit	discordant	discordant	—	NO

<b>Límit d'alerta</b> (Si el resultat és inversemblant, mai s'accepta automàticament)	<b>Correlació</b>	<b>Resultat anterior</b>	<b>Diagnòstic o, en el seu defecte, procedència</b>	<b>Acceptació</b>
no excedit	concordant	concordant	concordant	SÍ
no excedit	concordant	concordant	discordant	SÍ
no excedit	discordant	concordant	concordant	NO
no excedit	discordant	concordant	discordant	NO
excedit	concordant	concordant	concordant	SÍ
excedit	concordant	concordant	discordant	SÍ
excedit	discordant	concordant	concordant	<b>NO</b>
excedit	discordant	concordant	discordant	<b>NO</b>
no excedit	concordant	discordant	concordant	<b>SÍ</b>
no excedit	concordant	discordant	discordant	<b>SÍ</b>
no excedit	discordant	discordant	concordant	<b>NO</b>
no excedit	discordant	discordant	discordant	<b>NO</b>
excedit	concordant	discordant	concordant	<b>SÍ</b>
excedit	concordant	discordant	discordant	<b>NO</b>
excedit	discordant	discordant	concordant	<b>NO</b>
excedit	discordant	discordant	discordant	<b>NO</b>

### 7.3 Control de la qualitat dels mesuraments de magnituds ordinals

Per controlar els processos de mesura de les magnituds amb valors ordinals és necessari realitzar, conjuntament amb els espècimens dels pacients, el mesurament en un material de control de valor conegut o en un espècimen mesurat en una sèrie anterior i degudament emmagatzemat, encara que és preferible utilitzar dos materials de control o dos espècimens amb valors clarament diferenciats.

Naturalment, si el procés de mesura es comporta com és d'esperar, els resultats que s'obtidran en els materials de control o en els espècimens dels pacients d'una sèrie anterior seran els previstos.

### 7.3.1 Control intern de la qualitat dels mesuraments de magnituds ordinals

El control intern de la qualitat s'ha de fer, sempre que sigui possible, utilitzant materials de control subministrats per la indústria del diagnòstic *in vitro* (del mateix fabricant dels reactius implicats o d'un altre fabricant), liofilitzats o líquids. Els materials de control líquids tenen l'avantatge respecte als liofilitzats que no poden generar errors de reconstitució.

Si els materials de control no estan disponibles en la IDIV o és difícil la seva obtenció, és lícit utilitzar materials de control preparats pel propi laboratori clínic a partir de mostres de pacients, encara que aquests materials de control són, en general, menys recomanables que els subministrats per la indústria per problemes d'emmagatzematge i estabilitat.

Abans de començar a utilitzar un nou lot d'un material de control s'ha de verificar que és apte per al seu ús i que compleix els requisits previstos.

La conservació del material de control ha de seguir estrictament les recomanacions del fabricant. Els principals requisits que han de complir els materials de control són:

- Sempre que sigui possible, s'han d'utilitzar materials de control que tinguin valors traçables a una referència d'una qualitat metrològica apropiada.
- Els valors dels materials de control negatiu i positiu han d'estar relacionats amb els valors discriminants d'importància mèdica, amb independència que els valors ordinals pertanyin a una escala binària o polinària. El valor discriminant usat, hauria de permetre que al fer mesures repetides en una mostra que tingués un valor coincident amb el valor discriminant, s'originessin un 50 % de valors mesurats negatius i un 50 % de valors mesurats positius (o, quan parlem d'escapes polinàries, corresponents al primer valor ordinal més gran que 0 o "negatiu").
- Idealment, un material de control negatiu hauria de tenir una concentració del component en estudi lleugerament inferior a la corresponent al valor discriminant; aquesta concentració "lleugerament inferior" hauria de donar lloc a què, en mesures repetides d'aquest material de control s'obtinguessin valors veritablement negatius en, almenys, el 95 % de valors mesurats. Tanmateix, un material de control positiu hauria de tenir una concentració lleugerament superior al valor discriminant esmentat; en aquest cas, aquesta concentració "lleugerament superior" hauria de donar lloc a què en mesures repetides d'aquest control s'obtingués, almenys, un 95 % de valors mesurats de control "positius".
- Els materials de control han de ser tan semblants com sigui possible a les mostres dels pacients, tant pel que fa als components considerats com a la matriu; i és preferible que s'hagi demostrat la commutabilitat entre els materials de control i les mostres dels pacients.
- En el cas de materials de control liofilitzats, la reconstitució del liofilitzat s'ha de fer amb pipetes de vidre de classe A de doble enrasament o amb pipetes

automàtiques calibrades, de manera que la variabilitat aportada per la reconstitució sigui mínima.

Per a algunes mesures de magnituds ordinals no es troben materials de control o és molt difícil preparar-los en el propi laboratori clínic. En aquests casos, en comptes de materials de control es poden fer servir mostres amb valors mesurats positius i altres amb valors mesurats negatius.

Cada dia que es facin mesures en les mostres dels pacients, o quan es canviï de lot, tant si els valor ordinals pertanyen a una escala binària com polinària, cal mesurar la magnitud ordinal de què es tracti en un material de control positiu i en un material de control negatiu subministrats per la indústria o, en el seu defecte, preparats al propi laboratori clínic, si és possible. Encara que amb alguns sistemes de mesura de magnituds ordinals polinàries se subministri un segon material de control positiu, amb un valor més alt que el primer material de control positiu, la utilització d'aquest pot ser prescindible a no ser que el fabricant justifiqui el seu ús.

En alguns casos, el procediment de control intern de la qualitat de magnituds ordinals pot ser equivalent a un procediment de verificació, encara que en aquest cas el processament diari de material de control no és necessari. Tal seria el cas d'aquells sistemes de mesura on les variables que poden afectar el valor mesurat han estat prèviament acceptades per altres sistemes de control. Un exemple és la mesura de la magnitud ordinal "Uri—Coriogonadotropina; c.arb.(immunocromatografia; {0; 1})". En aquest cas les variables que afectin al valor mesurat són els reactius, la temperatura d'emmagatzematge i l'observador. Admetent que la lectura del senyal no implica interpretacions subjectives i que la temperatura d'emmagatzematge, que es controla diàriament, és correcta, l'única variable que cal controlar amb material de control és el lot de reactiu.

S'accepten els valors mesurats dels pacients quan els valors mesurats de control són els esperats. Si algun valor mesurat de control no és l'esperat, es rebutgen els valors mesurats dels pacients. Tot seguit cal investigar les causes que hagin pogut donar lloc al problema i solucionar-les. Si es pot demostrar que l'error està relacionat amb el material control i no amb el sistema de mesura es podrien acceptar els valors mesurats afectats.

En última instància, la persona responsable de l'acceptació o el rebuig dels valors mesurats, ha de decidir si s'ha de repetir la mesura dels materials de control, si s'ha de calcular un nou valor discriminant o si s'han de repetir algunes o totes les mesures fetes en les mostres dels pacients. S'han d'enregistrar totes les dades i decisions.

Quan no es pot disposar de materials de control subministrats per la IDIV, es poden utilitzar materials de control casolans, és a dir, preparats pel propi laboratori. Aquests materials són mesclades de mostres clíniques dividides en alíquotes que es mantenen estables en les condicions apropiades perquè tinguin una estabilitat màxima per a la magnitud ordinal d'interès. Aquestes alíquotes, s'han



de tractar com les mostres de control subministrades per la IDIV i aplicar tot el que s'ha dit als punts anteriors.

No obstant això, per a les mesures d'algunes magnituds ordinals és molt difícil preparar materials de control en el propi laboratori clínic. Aquest és el cas, per exemple, de la mesura de les magnituds ordinals següents:

- Fae—Paràsits; cont.arb.(inspecció visual; {0; 1})
- Uri(sediment)—*Trichomonas vaginalis*; c.arb.(microscòpia; {0; 1; 2; 3})

En aquests casos els materials de control casolans poden ser una mostra en què s'ha obtingut un valor mesurat negatiu i una altra en què s'ha obtingut un valor mesurat positiu. Aquestes mostres, enteses com materials de control, han de ser examinades per dues persones diferents, simultàniament o en dos moments diferents dins del període en què la magnitud ordinal és estable. En aquest cas s'accepta com vàlida la sèrie de mesures en mostres de pacients, quan hi ha coincidència entre els dos observadors, respecte als valors positiu i negatiu obtinguts.

### 7.3.2 Avaluació externa de la qualitat dels mesuraments de magnituds ordinals

Els materials de control amb què s'organitza un programa d'avaluació externa de la qualitat per a magnituds ordinals han de tenir les mateixes característiques que tenen els que s'utilitzen per a l'avaluació externa de la qualitat de les magnituds escalars. L'error de mesura ordinal, respecte el valor veritable o el valor convencional que és la moda dels resultats obtinguts entre tots els participants, té com a principal objectiu que no els classifiqui com a inferiors al límit de detecció (negatius) quan en realitat tenen valors superiors (positius) o l'inrevés, i en segon lloc que quan hi hagi diversos nivells en l'escala ordinal no s'allunyin en més d'un nivell.

Si en l'exemple anterior, Uri(sediment)—*Trichomonas vaginalis*; c.arb.(microscòpia; {0; 1; 2; 3}) el valor vertader o convencional fos Uri(sediment)—*Trichomonas vaginalis*; c.arb.(microscòpia; {0; 1; 2; 3}) = 1 no es donarien com a acceptables els següents resultats: Uri(sediment)—*Trichomonas vaginalis*; c.arb.(microscòpia; {0; 1; 2; 3}) = 0 i Uri(sediment)—*Trichomonas vaginalis*; c.arb.(microscòpia; {0; 1; 2; 3}) = 3.

## 7.4 Control de la qualitat de les identificacions

Per controlar els processos de determinació de les propietats bioquímiques els valors de les quals pertanyen a escales nominals és necessari realitzar, conjuntament amb els espècimens dels pacients, la identificació en un material de control de valor conegut, o en un espècimen identificat en una sèrie anterior i

degudament emmagatzemat, encara que és preferible utilitzar dos materials de control o dos espècimens amb valors clarament diferenciats.

Naturalment, si el procés d'identificació es comporta com és d'esperar, els resultats que s'obtindran en els materials de control o en els espècimens dels pacients d'una sèrie anterior seran els previstos. Això cal aplicar-ho tant al control intern com a l'avaluació externa de la qualitat.

## 7.5 Bibliografia

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Autoverification of Clinical Laboratory Test Results; Proposed Guideline. CLSI AUTO10-P. Wayne: Pennsylvania; 2006.
- European Committee for Clinical Laboratory Standards. Guidelines for the evaluation of analysers in clinical chemistry. ECCLS Document Vol.3, No.2. Berlin: Beuth Verlag, 1986.
- European Parliament, Council of European Union. Directive 98/79 of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. Official Journal of European Communities 1998;(7.12.98):L331/1-L331/37.
- Fuentes Arderiu X, Basart Arraut M, Bosch Ferrer À, Castiñeiras Lacambra MJ, López Martínez R, Miró Balagué J. Guia per a la revisió final dels resultats de mesura en el laboratori clínic. *In vitro veritas* 2008;9. <<http://www.acclc.cat/wpcontent/uploads/2015/11/ivv1021.pdf>> (Consultat: 2018-01-04).
- Fuentes- Arderiu X, García-Panyella M, Dot-Bach D. Between-examiner reproductibility in manual differential leukocyte counting. *Accred Qual Assur* 2007;12:643-5.
- Fuentes-Arderiu X, Rigo-Bonnin R. Maximum permissible day-to-day imprecision and ISO 15189. *Accred Qual Assur* 2006;11:593-4.
- Harm K, Wegener M, Dieckvofl E, Nagel HH, Voigt KD. Palusibility control in clinical chemistry results. *Fesenius Z Anal Chem* 1982;311:320.
- Nosanchuck JS, Gottmann AW. CUMS and delta checks. *Amer J Clin Pathol* 1974;62:707-12.
- Pérez Contreras ME, Blanco Font A, Fuentes Arderiu X. Resultats inversemblants i la norma ISO 15189. *In vitro veritas* 2006;7. <<http://www.raco.cat/index.php/InVitroVeritas/article/view/283139>> (Consultat: 2018-01-16).
- Rigo Bonnin R, Dot Bach D, Fuentes Arderiu X. Guia per a la interpretació dels valors mesurats de control dels programes d'avaluació externa de la qualitat per a les magnituds biològiques. *In vitro veritas* 2011;12:4-14. <<http://www.raco.cat/index.php/InVitroVeritas/article/view/282862>> (Consultat: 2018-01-16).



## 8 VARIABILITAT PREMETROLÒGICA I PREIDENTIFICATIVA

---

### 8.1 Estimació de la incertesa de la fase premetrològica

La fase premetrològica, també anomenada *fase preanalítica* o *fase preinstrumental*, comença quan s'obté la mostra clínica i acaba quan s'inicia el mesurament de la magnitud biològica de què es tracta, és a dir, quan la mostra clínica entra en el sistema de mesura. Per tant inclou tots els processos relacionats amb l'obtenció, manipulació, centrifugació, transport i emmagatzematge de les mostres clíniques. En el cas que es tracti de la identificació d'una propietat nominal hauríem de parlar de variabilitat preidentificativa en comptes de premetrològica.

La bibliografia és pràcticament unànime en reconèixer que la fase premetrològica és una potencial font de variacions, tot i que és molt difícil trobar publicacions en les quals es quantifiquin.

Per una altra banda, la incertesa estàndard (desviació estàndard) derivada d'aquesta variació premetrològica caldria tenir-la en compte en l'estimació de la incertesa combinada que afecta el mesurament d'una magnitud biològica individual.

Encara que estigui clar que els factors de variació de la fase premetrològica poden afectar els valors mesurats, generalment s'accepta, sense que s'hagi pogut demostrar, que si la fase premetrològica s'efectua seguint rigurosament els procediments establerts, la variació que es produeix és negligible. No obstant això, tenint en compte les característiques de la fase premetrològica, fins que no estigui molt més automatitzada, és raonable admetre que la variació que es produeix tingui alguna influència en la variabilitat total.

Per la seva naturalesa, els errors que es donen a la fase premetrològica són sistemàtics, encara que per la manera com es produeixen es consideren errors aleatoris. Amb això, l'estimació de la variació causada per errors es pot quantificar mitjançant la variància corresponent.

Mitjançant un disseny experimental apropiat és possible estimar la variància, i per tant el coeficient de variació corresponents a la variació premetrològica. En aquest terreny encara es requereixen nombrosos estudis quantitius, sobre tot per esbrinar si la variació premetrològica depèn del valor de la magnitud mesurada (heteroscedasticitat).

### 8.2 Normalització premetrològica i preidentificativa

Atesa la dificultat de conèixer la variabilitat de la fase premetrològica (en el cas de les magnituds escalars i les ordinals) o preidentificativa (en el cas de les

propietats nominals) i partint de la base que si les condicions prèvies a la mesura o a la identificació són les mateixes que les observades en l'obtenció dels valors de referència, la normalització d'aquestes condicions pot aconseguir que els efectes d'aquesta variabilitat siguin pràcticament negligibles.

### 8.2.1 Normalització de la preparació del pacient

Com és ben sabut, les activitats del pacient (Exemple: exercici intens), el temps transcorregut des de l'última ingesta d'aliments, el tipus de dieta alimentaria (Exemple: vegetariana) i la ingesta recent o crònica de xenobiòtics (Exemple: etanol, nicotina, medicaments), pot influir en els resultats de les determinacions del laboratori clínic.

No hi ha cap document normatiu internacional sobre la preparació del pacient, encara que per a aquesta finalitat, en general, es poden usar les recomanacions de la IFCC per als individus de referència (IFCC, 2007).

Per normalitzar la preparació del pacient respecte al dejuni es pot seguir la proposta feta pel Grup de Treball sobre la Fase Preanalítica de l'EFLM (Simundic AM, 2014) En aquesta proposta es donen les següents recomanacions:

- Les extraccions de sang han de fer-se preferentment entre les 7:00 i les 9:00 del matí.
- El pacient ha de fer dejuni (encara que pot beure aigua sense limitacions) durant 12 hores, com a mínim, abans de l'obtenció de la mostra clínic.
- El pacient ha d'evitar la ingesta d'etanol durant les 24 hores que precedeixen a l'obtenció de la mostra clínic.
- El pacient ha d'abstenir-se de fumar i de prendre begudes amb cafeïna (Exemple: cafè, te) en les primeres hores del matí, abans de l'obtenció de la mostra clínic.

En relació a la ingesta de medicaments no cal detenir un tractament farmacològic a no ser que el metge sol·licitant ho cregui convenient, encara que cal tenir en compte la possible interferència amb alguna de les determinacions. D'altra banda, és raonable no prendre altres xenobiòtics (medicaments que es dispensen sense prescripció mèdica, etanol, etc.) durant les 24 h que precedeixen a l'obtenció de la mostra clínic.

### 8.2.2 Normalització de l'obtenció, preparació, transport i emmagatzematge de les mostres clíniques

Existeixen força publicacions particulars sobre l'obtenció de les mostres clíniques, però molt poques són publicades per organitzacions científiques internacionals. L'OMS és una de les poques organitzacions que ha publicat una recomanació –d'accés lliure a Internet– sobre l'extracció de sang (WHO, 2010) Els aspectes clau per normalitzar són les característiques dels recipients per a

les mostres clíniques, els additius i, en el cas de l'obtenció de sang, el sistema d'extracció, la pressió i el temps d'aplicació del torniquet.

Com succeeix amb l'obtenció de mostres clíniques, s'han publicat molts articles en revistes i llibres sobre la importància de la normalització de la preparació, transport i emmagatzematge de les mostres clíniques, però existeixen escassos documents normatius sobre aquest assumpte. En aquest cas l'OMS també ha publicat un document normatiu, també d'accés lliure a Internet, que pot facilitar la normalització d'aquests processos. La importància de normalitzar aquestes activitats radica en l'important percentatge d'errors que en ella es produeixen. Els principals aspectes per normalitzar són la centrifugació, els contenidors dels recipients amb mostres clíniques per al seu transport, les condicions d'emmagatzemament de les mostres clíniques des que s'obtenen fins que es realitzen les determinacions sol·licitades, tenint en compte la fotolabilitat i la temperatura.

### 8.2.3 Normalització de la inspecció de les mostres clíniques

Un dels pocs documents normatius relacionats amb la inspecció i detecció de mostres inadequades ("defectuoses") és una recomanació italiana, produïda conjuntament per la SIBioC, la SIMeL i el CISMEL (Italian Inter-society, 2007) La recomanació tracta, principalment, de la detecció de mostres nemolitzades, hiperlipídiques, ictèriques i coagulades.

### 8.3 Bibliografia

- Fuentes-Arderiu X, Acebes-Frieyro, Gavaso-Navarro L, Castiñeiras-Lacambra MJ. Pre-metrological (pre-analytical) variation of some biochemical quantities. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:987-9.
- Fuentes-Arderiu X, Gonzalez-Alba JM, Baltuille-Peiron F, Navarro-Moreno MA. Premetrological variation of thyrotropin, thyroxine (non-protein bound), and triiodothyronine concentrations in serum. *Clin Chem* 2000;46:431-2.
- IFCC. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of the specimens for the production of reference values. *Clin Chim Acta* 1988;177:S3-S11.
- Italian Inter-society SIBioC-SIMeL-CISMEL Study Group on Extra-analytical Variability. Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:728-36.
- Lippi G, Cornes MP, Grankvist K, Nybo M, Simundic AM; EFL Clin Chem Lab Med. 2016 May;54(5):755-60 M WG-Preanalytical phase opinion paper: local validation of blood collection tubes in clinical laboratories. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849876>> (Consultat: 2017-11-28).
- Monge-Azemar N, Fuentes-Arderiu X. More on premetrologic variation. *Clin Chem* 2004;50:2459-60.
- Padró-Miquel A, García-Panyella M, García-Giménez M I, Fuentes-Arderiu X. Pre-metrological variation of immunological quantities. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(5):431-432.
- Šimundić AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybob M. Standardization of collection requirements for fasting samples For the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta* 2014;432:33-7.
- Sylte MS, Wentzel-Lar-sen T, Bolann BJ. Estimation of the Minimal Pre-analytical Uncertainty for 15 clinical chemistry serum analytes. *Clin Chem* 2010;56:1329-35.
- WHO/EMC/97.3. Guia para transporte seguro de substancias infecciosas i especimenes diagnòstics. <<http://www.who.int/csr/resources/publications/bio-safety/whoemc973es.pdf>> (Consultat: 2017-11-28).
- Westgard JO, Barry PL, Quam EF, Shrmeyer SS, Plaut D, Statland BE. Chapter 6 in *Basic QC Practices, Training in Statistical Quality Control for Healthcare Laboratories*, 2nd Edition, Westgard QC, Inc, Madison, WI, 2002, pp77-88.



World Health Organization. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. Geneva: WHO;2010. <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44294/1/9789241599221\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44294/1/9789241599221_eng.pdf?ua=1)> (Consultat: 2017-11-29).

Young, DS. Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests. 2a ed. Washington: ACCLC Press, 1997.



## 9 VARIABILITAT DE LES MAGNITUDS BIOLÒGIQUES HUMANES ESCALARS

---

### 9.1 Variabilitat biològica

Si partim de la base que la diversitat és la propietat per la qual els individus d'un grup taxonòmic, o les entitats moleculars d'una agrupació química de rang superior al d'espècie química, no són tots iguals entre ells i que la variabilitat és la propietat per la qual un objecte pot variar, canviar i modificar-se, podem constatar que en l'organisme humà hi ha una gran diversitat de sistemes biològics, molts dels quals varien permanentment.

Les paraules *variable* i *constant* tant poden ser adjectius com substantius. En ciència i tecnologia, com a adjectius són antònims (contraris) que solen qualificar les propietats específiques, físiques o químiques, per indicar si els seus valors poden variar o no. Com a substantiu una variable acostuma a fer referència al símbol que representa una magnitud que pot tenir un valor qualsevol dels compresos en un conjunt de valors, tenint en compte que si aquest conjunt només tingués un valor llavors la variable seria una constant.

Per fer operacions matemàtiques o lògiques les magnituds es representen com variables. Com és natural, cada possible valor de la magnitud és un valor possible de la variable que la representa. Això no obstant, hi ha magnituds físiques o químiques constants. També hi ha magnituds biològiques constants però únicament es donen entre les relacionades amb la magnitud genèrica nombre d'entitats i els seus valors pertanyen als nombres sencers positius, com són el nombre de dits, el nombre cromosomes, el nombre d'ulls, etc. (la constant de Michalis-Menten tot i que es relaciona amb la biologia (bioquímica) conceptualment pertany a l'àmbit de les propietats químiques).

Una constant sempre té el mateix valor, mentre que una variable pot adquirir diferents valors que poden pertànyer a un interval amb una major o menor amplitud. Si aquesta amplitud és clarament menor que altres amplituds podríem parlar de *quasi-constants* o *pseudoconstants*. Es podrien considerar *quasi-constants* quan l'amplitud de l'interval de valors possibles (en unes condicions donades) és "molt petit", i *pseudoconstants* quan es consideren arbitràriament com constants (Exemple: els valors discriminats "universals", els límits de referència biològics, els valors alarments, etc.)

De vegades, en biologia es pretén utilitzar algun estadístic com si es tractés d'una constant natural, amb els lògics inconvenients que això representa. Si una de les principals particularitats de la biologia és la variabilitat, no és lògic utilitzar indicadors de tendència central o de dispersió, estimats puntualment, com si fossin constants naturals. Les estimacions d'aquest tipus són una espècie

de *pseudoconstants* que s'utilitzen arbitràriament “disfressades de constants” i poden tenir greus inconvenients, com per exemple, succeeix en la interpretació d'un canvi.

Resumint, en biologia només són constants (sinó es produeix algun accident, incloses les mutacions) el nombre d'òrgans, cromosomes, etc.; la resta de les magnituds són (més o menys) variables. El reconeixement d'aquest fet cal tenir-lo en compte a l'hora de formular hipòtesis, teories o propostes.

Destaquem en aquest punt que el concepte de “constant vital” és un disbarat; l'ús d'aquest terme és anticientífic, va en contra de l'educació científica i cal abandonar-lo.

Lògicament una variable existeix si existeix variabilitat. La variabilitat la podem definir com la propietat per la qual un objecte pot passar d'un estat a un altre, i la variació la podem definir com un fet observable que es produeix quan un objecte passa d'un estat a un altre; la variació es pot considerar com una conseqüència de la variabilitat.

Els valors de les magnituds escalars individuals humanes (i de la resta d'animals) corresponents a les magnituds específiques són variables, és a dir, estan subjectes a variabilitat, tant entre els individus com en un mateix individu d'un moment a un altre. Aquestes variacions són degudes a causes premetrològiques o preidentificatives [Capítol 8], metrològiques [Capítols 4 i 5] i biològiques, de les quals ens ocupem en el present capítol. En aquest capítol no tractarem la variabilitat biològica de les magnituds ordinals ni de les propietats nominals, ja que existeix poca informació sobre aquest assumpte. Per això, partirem dels conceptes següents:

- *Variabilitat biològica.*– És la propietat d'una magnitud biològica específica per la qual les magnituds biològiques individuals corresponents poden tenir diferents valors veritables, ja sigui entre individus o en un mateix individu en moments diferents. Aquesta variabilitat tant s'observa en condicions fisiològiques com patològiques. La variabilitat biològica “total”, sense dir si és interindividual o intraindividual, no és susceptible de ser mesurada.
- *Variabilitat biològica interindividual.*– És la propietat d'una magnitud biològica específica per la qual els valors veritables de les mitjanes de les magnituds biològiques individuals corresponents poden ser diferents entre elles. Aquesta variabilitat s'observa tant en condicions fisiològiques com patològiques, però no té perquè ser igual, i acostuma a expressar-se com un coeficient de variació de les mitjanes mencionades [en realitat caldria subministrar un interval de confiança d'aquest estadístic].
- *Variabilitat biològica intraindividual.*– És la propietat d'una magnitud biològica específica per la qual els valors veritables de les magnituds biològiques individuals corresponents poden ser diferents en moments diferents. Aquesta variabilitat tant s'observa en condicions fisiològiques com patològiques, però no té perquè ser igual, i acostuma a expressar-se com un co-

eficient de variació [en realitat caldria subministrar un interval de confiança d'aquest estadístic].

Hem de posar èmfasi en el fet que els components moleculars dels sistemes biològics (també anomenats *analits*) no estan subjectes a variabilitat biològica, almenys en el sentit que s'utilitza en aquest context; són les magnituds biològiques específiques relacionades amb aquests components les que estan subjectes a variabilitat biològica. Així, és del tot improcedent parlar de la variabilitat biològica de la prolactina en el plasma o dels bacteris en l'orina, encara que existeixi diversitat en les molècules de prolactina o en els bacteris urinaris d'individus diferents, ja que el que existeix és la variabilitat biològica de la concentració de substància de prolactina en plasma o de la concentració de nombre de bacteris en l'orina.

La variabilitat biològica de les magnituds biològiques específiques es dona tant en els humans (o altres espècies animals) sans com en els malalts. Així, segons quina sigui la seva naturalesa, la variabilitat biològica pot dividir-se en:

- variabilitat fisiològica, causada per les fluctuacions metabòliques i altres processos fisiològics,
- variabilitat nosològica (o variabilitat fisiopatològica), causada per entitats nosològiques concretes en interacció amb tractaments concrets (la variabilitat nosològica no té perquè ser la mateixa si els pacients estan sota un tractament o un altre, o sense cap tractament), o per processos terapèutics o diagnòstics (variabilitat iatrogènica).

Com hem dit, les fluctuacions metabòliques i altres processos fisiològics són els responsables de la variabilitat fisiològica. Això no obstant, en l'organisme humà sa (i el d'altres animals) les magnituds biològiques solen estar més o menys regulades, i segons la seva regulació poden dividir-se en:

- magnituds biològiques regulades homeostàticament en condicions fisiològiques, amb un interval “petit” de valors possibles (Exemples: concentracions d'ió sodi, d'ió potassi, de tiroxina o de glucosa en el plasma)
- magnituds biològiques no regulades homeostàticament en condicions fisiològiques amb un interval “gran” de valors possibles (Exemples: concentracions de creatinini, d'alanina-aminotransferasa o de fosfatasa alcalina en el plasma)
- magnituds biològiques no regulades en condicions patològiques, amb un interval “molt gran” de valors possibles (Exemples: concentració catalítica d'alanina-aminotransferasa en el plasma en l'hepatitis vírica aguda, concentració de nombre de leucòcits en la sang en la leucèmia mieloide aguda)

El mecanisme de regulació conegut com *homeòstasi* s'ocupa de mantenir els valors de certes magnituds biològiques individuals dins d'un interval de valors relativament petit (al punt que els valors d'aquestes magnituds es poden considerar *quasi-constants*, com és el cas del pH del plasma o la temperatura corporal). La major part de les regulacions homeostàtiques les realitzen les hormones

contingudes en el plasma sanguini, però també intervenen el sistema nerviós, l'aparell digestiu, l'aparell respiratori, l'aparell urinari, l'aparell cardiovascular i l'aparell reproductor, entre d'altres. Mitjançant mecanismes homeostàtics es regulen, entre d'altres, les concentracions d'ió sodi, ió potassi, ió calci i glucosa en el plasma i la tensió de diòxid de carboni i l'osmolaritat també del plasma.

La variabilitat fisiològica es deu a diverses causes, entre les quals cal destacar com a principals les següents: sexe, edat, ritmes biològics, massa corporal, embaràs, hàbitat, alimentació, dejuni, ingestió de xenobiòtics d'"ús social" (alcohol, cafeïna, nicotina, etc.), exercici, estrès i posició corporal. Algunes són responsables de la variabilitat fisiològica intraindividual, altres de la interindividual, i n'hi ha que influeixen en ambdues; així, per exemple, la ingestió de certs aliments o el canvi d'hàbits de vida poden produir variacions en una magnitud d'un mateix individu en diferents moments, el sexe o els trets genètics de l'individu poden causar diferències interindividuais, i l'edat o l'embaràs poden originar canvis interindividuais i intraindividuals. Les causes de la variabilitat fisiològica intraindividual són difícils d'aïllar totalment de les de la interindividual.

Per quantificar la variabilitat fisiològica, ja sigui interindividual o intraindividual, és necessari disposar d'individus sans, mentre que per quantificar de la variabilitat nosològica hom requereix individus afectats per una entitat nosològica concreta i sotmesos a un tractament concret (si ho estan) mentre dura l'estudi. En qualsevol cas, no existeix cap recomanació formal sobre el nombre d'individus sans o malalts, el nombre de mostres clíniques que han de ser obtingudes en cadascun d'ells i la periodicitat amb què han de ser obtinguts aquests espècimens per als estudis de variabilitat biològica; això no obstant, l'EFLM ha creat un grup de treball que es preocupa de tots els assumptes relacionats amb la variabilitat biològica, la seva estimació i les seves aplicacions [EFLM (2018)].

## 9.2 Variabilitat fisiològica intraindividual

La *variabilitat fisiològica intraindividual* és la propietat d'una magnitud biològica específica per la qual les magnituds biològiques individuals poden tenir valors veritables diferents al llarg del temps en absència de qualsevol malaltia. Les variacions que es produeixen són de tipus aleatori o sistemàtic i haurien d'expressar-se conjuntament mitjançant un interval de confiança del coeficient de variació, encara que en moltes ocasions només es fa una estimació puntual d'aquest estadístic.

Les variacions de tipus aleatori es deuen fonamentalment a oscil·lacions metabòliques i la seva quantia depèn de la regulació més o menys fina del procés metabòlic. També produeixen variacions aleatòries les fluctuacions de la dieta, de l'exercici, de l'estat emocional i del clima.

S'han proposat diversos models per estimar la variabilitat biològica intraindividual, dels quals el model –mal anomenat– "homeostàtic" és el que gaudeix de

major acceptació. Aquest model considera que, en general, les variacions biològiques intraindividuals a curt termini són fonamentalment de naturalesa aleatòria i presenten fluctuacions al voltant d'un valor hipotètic, considerat com un "punt d'ajust homeostàtic" [encara que en realitat l'ajust no es degui a l'homeòstasi], que tendeixen a mantenir les condicions fisiològiques en front de les fluctuacions d'origen divers (Fraser C, 1989). Segons aquest model, els valors d'una magnitud biològica obtinguts en un individu al llarg d'un període determinat presenten una variància (variància total intraindividual;  $s_{TW}^2$ ) que està ocasionada per la variància premetrològica ( $s_{PM}^2$ ), la variància metrològica ( $s_M^2$ ) i la variància biològica intraindividual ( $s_{Bw}^2$ ):

$$s_{TW}^2 = s_{PM}^2 + s_M^2 + s_{Bw}^2$$

L'estimació es realitza a partir d'una mostra d'individus suposadament sans o malalts, segons el cas, dels quals s'obtenen diverses mostres clíniques en el transcurs d'un temps preestablert. El procediment d'obtenció d'aquestes mostres clíniques cal que estigui perfectament normalitzat; encara que això no assegura que la variància premetrològica es pugui considerar nul·la, per la qual cosa els coeficients de variació obtinguts en diversos estudis contenen la variabilitat premetrològica. El sistema de mesura ha de mantenir les seves propietats metrològiques invariables durant tot el temps que duri l'estudi.

En el cas de la variabilitat biològica intraindividual, és raonable que la duració de l'estudi sigui coherent amb la freqüència habitual amb què en la pràctica mèdica se sol·licita el mesurament de la magnitud biològica en qüestió a un pacient. En general, es considera que la variabilitat biològica intraindividual és més gran quan més temps dura l'estudi, encara que hi ha casos, com el de la concentració de testosterona en el plasma, en els quals la variació observada en un dia és superior a l'observada en un any. La variabilitat biològica intraindividual així estimada inclou la variabilitat d'origen aleatori i la d'origen rítmic.

Cal tenir compte la gran dispersió de valors comunicats en estudis sobre la variabilitat biològica, molts d'ells provinents de protocols inconsistents, fet que fa molt necessari tenir una visió crítica abans de poder-los assumir.

Les variacions fisiològiques intraindividuals de tipus sistemàtic, a més de ser causades per fenòmens de creixement i envelliment, es deuen principalment a l'existència de ritmes biològics predeterminats genèticament, que produeixen canvis temporals que es repeteixen regularment, per exemple amb freqüència diària, mensual o estacional.

Al laboratori clínic, el coneixement de les variacions rítmiques de les magnituds biològiques té interès en la interpretació dels resultats, principalment quan l'amplitud del ritme és accentuada i, per altra part, aquest coneixement contribueix a establir prioritats entre magnituds de valor semiològic similar en funció de l'amplitud dels seus ritmes, de manera que serà d'elecció aquella que presenti una menor amplitud.

L'existència d'algun d'aquests ritmes, pot dificultar la interpretació d'un resultat de mesura d'una mostra clínica obtinguda a última hora de la tarda en un dia inadequat del cicle menstrual. En qualsevol cas, atesa la diversitat de les causes que intervenen, és difícil conèixer en quina mesura contribueix cadascuna d'elles en la variabilitat fisiològica intraindividual de les magnituds biològiques. Una manera fàcil de detectar i caracteritzar les variacions rítmiques està descrita en les lectures addicionals recomanades.

En un mateix estudi s'observa que la variabilitat fisiològica intraindividual no és la mateixa en tots els individus d'una població, per la qual cosa la variabilitat fisiològica intraindividual acostuma a expressar-se com la mitjana o la mediana del coeficient de variació biològic intraindividual de cadascun dels individus d'una mostra poblacional particular. Les dades de variabilitat fisiològica intraindividual que es troben en les taules publicades a Internet solen ser les mitjanes dels coeficients de variació trobades en els diferents estudis considerats; cal destacar que la tònica general és que, per a una mateixa magnitud biològica, les mitjanes de cadascun d'aquests estudis són notablement diferents.

La quantia de la variabilitat fisiològica intraindividual pot variar considerablement segons la magnitud biològica específica de què es tracti. Així, per exemple, segons diversos estudis, la mediana del coeficient de variació fisiològic intraindividual de la concentració d'ió sodi en el plasma és de 0,6 %, mentre el mateix estadístic per a la concentració de ferro en el plasma és 27,0 % i per a la concentració de proteïna C reactiva en el plasma és de 59,8 %; en el cas de l'orina, per a la quantitat de creatinina excretada en 24 h és 12,0 %, mentre que per a la quantitat d'albúmina excretada en 24 h és 70,0 %.

### 9.3 Variabilitat fisiològica interindividual

La *variabilitat fisiològica interindividual* és la propietat d'una magnitud biològica específica per la qual els valors veritables de les mitjanes de les magnituds biològiques individuals corresponents poden ser diferents entre sí, o sigui, varien d'un individu a un altre. Aquesta variabilitat hauria d'expressar-se mitjançant un interval de confiança del coeficient de variació de la mitjana, encara que en moltes ocasions només es fa una estimació puntual d'aquest coeficient de variació.

Dels factors que originen la variabilitat fisiològica interindividual, els que afecten a un major nombre de magnituds biològiques són (per ordre alfabètic): alimentació, cicle menstrual, clinostatisme, edat, exercici físic, embaràs, estrès, formes moleculars atípiques, hàbitat, ingestió de xenobiòtics, lactància, massa muscular, menopausa, obesitat, ortostatisme i sexe. D'aquests factors, els principals responsables de l'heterogeneïtat d'una població solen ser, depenent de la magnitud biològica, el sexe, l'edat, l'embaràs i el cicle menstrual.



Per a l'estimació de la variabilitat biològica interindividual s'aprofita l'estudi de la variabilitat biològica intraindividual. L'estimació consisteix en el càlcul del coeficient de variació de les mitjanes dels valors individuals observats en l'estudi de la variabilitat biològica intraindividual. Les dades de variabilitat fisiològica interindividual que es troben en les taules publicades a Internet també solen ser les mitjanes dels coeficients de variació trobats en els diferents estudis considerats. Per a la variabilitat biològica interindividual la tendència general és la mateixa que en el cas de la intraindividual: per a una mateixa magnitud biològica les dades de cadascun d'aquests estudis són notablement diferents entre elles.

#### **9.4 Variabilitat nosològica (fisiopatològica) intraindividual i interindividual**

La *variabilitat nosològica (fisiopatològica) intraindividual* és la propietat d'una magnitud biològica específica per la qual les magnituds biològiques individuals corresponents poden tenir valors veritables diferents entre elles en presència d'una malaltia i un tractament concrets. Així, la tendència central dels valors de les magnituds biològiques individuals corresponents a algunes magnituds biològiques específiques dels pacients afectats per una malaltia concreta i sotmesos a un tractament concret, és superior o inferior a la de les persones sanes. Les variacions haurien d'expressar-se mitjançant un interval de confiança del coeficient de variació, encara que en moltes ocasions només se'n fa una estimació puntual.

Les variacions nosològiques (fisiopatològiques) es produeixen quan un individu està afectat per una o més entitats nosològiques capaces de provocar en una magnitud biològica una variació major que la produïda per la variabilitat fisiològica intraindividual. Aquestes variacions poden ser degudes a diverses causes: alteració de la síntesi molecular (factors de la coagulació, hormones), alteració de la permeabilitat de la membrana cel·lular (enzims citosòlics i mitocondrials), alteració d'un òrgan o sistema (creatinina, oxigen, diòxid de carboni), alteracions d'un procés metabòlic (glucosa, hidrogencarbonat), desrepressió genètica ( $\alpha$ -fetoproteïna, antigen carcinoembriònic). Així, aquestes variacions nosològiques poden ser indicadores, directes o indirectes, d'una malaltia o de la integritat d'un procés metabòlic o del funcionament d'un òrgan. Algunes d'aquestes variacions són responsables de símptomes o signes clínics (variacions en la concentració d'hormones o electròlits en el plasma), mentre que altres no produeixen cap efecte (augment de la concentració d'enzims en el plasma). Aquesta variabilitat nosològica és la que confereix valor semiològic a una magnitud biològica, sempre i que estigui produïda per un, o molt pocs i ben diferenciats, estats patològics.

La *variabilitat nosològica (fisiopatològica) interindividual* és la propietat d'una magnitud biològica específica per la qual els valors veritables de les mitjanes de les magnituds biològiques individuals corresponents poden ser diferents entre

elles en presència d'una malaltia i un tractament concrets. Aquesta variabilitat caldria expressar-la mitjançant un interval de confiança del coeficient de variació de les mitjanes mencionades, encara que en moltes ocasions només se'n fa una estimació puntual.

## 9.5 Variabilitat iatrogènica

Les variacions iatrogèniques estan causades per medicaments o actes terapèutics o diagnòstics, independentment de la variació nosològica. Aquestes variacions produïdes *in vivo* cal distingir-les de les variacions *in vitro* que puguin causar els medicaments en interferir en els procediments de mesura. Les variacions *in vivo*, que solen ocórrer a dosis terapèutiques, es produeixen per mecanismes diversos: inducció enzimàtica, inhibició metabòlica, competència per la unió a proteïnes, etc. Les variacions iatrogèniques no es donen de forma regular en tots els individus, sinó que depenen de la dosi del medicament, de la duració del tractament i de la idiosincràsia del pacient. Per a avaluar correctament el valor d'una magnitud biològica, caldria saber quins són els medicaments (de vegades "autoreceptats") que està prenent el pacient.

## 9.6 Aplicacions dels dades sobre variabilitat biològica

El coneixement de la variabilitat biològica, tant la intraindividual com la interindividual, de les magnituds biològiques és de gran interès en biologia i en antropologia i, per suposat, en les ciències de la salut.

Al laboratori clínic mesurem magnituds biològiques individuals el valor veritable de les quals és variable i, encara que això sigui una obvietat, val la pena destacar que si fossin constants no caldria mesurar-les, amb la qual cosa les ciències de laboratori clínic no tindrien sentit<sup>23</sup>.

Una de les característiques generals de la biologia és la variabilitat i la imensa majoria de les propietats biològiques humanes [no només les que tenen algun interès en les ciències de laboratori clínic] són variables. El coneixement de les causes de tots els tipus de variabilitat, la intra i la interindividual, és imprescindible per a la correcta interpretació dels valors de les magnituds biològiques individuals i per a l'establiment d'interval de referència biològics, com es veurà en el proper capítol. A més, el coneixement de la variabilitat biològica, i en especial la variabilitat biològica intraindividual, té diverses aplicacions pràctiques, com l'estudi de la idoneïtat dels valors de referència biològics o un criteri addicional per a la selecció d'una magnitud biològica entre diverses amb pro-

---

<sup>23</sup> Això ve a tomb d'aquelles notícies periodístiques en que diuen que cert personatge públic que ha sofert un accident "les constants vitals es mantenen normals".

pietats semiològiques similars. Encara que també s'han recomanat o suggerit altres aplicacions que no tenen prou base científica<sup>24</sup>, com són:

- l'establiment d'objectius per a la millora de la imprecisió interdiària
- l'establiment de requisits metrològics,
- l'establiment de diferències significatives entre mesuraments consecutius de la mateixa magnitud biològica ("canvi de referència").

---

<sup>24</sup> A Bibliografia hi ha articles on s'expliquen els motius de la manca de rigor amb què s'han fonamentat aquestes aplicacions (Fuentes-Arderiu X, 2011).

## 9.7 Bibliografía

- EFLM. Biological Variation: Information Site for Laboratory Medicine (website). <<http://www.biologicalvariation.com/index>> (Consultat: 2018-01-17).
- Fraser C. Variación biológica: de la teoría a la práctica. Barcelona: SEQC; 2003.
- Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989; 27:409-437.
- Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem* 1997;34:8-12.
- Fuentes-Arderiu X, Miró-Balagué J. State of the art instead of biological variation to set requirements for imprecision. *Clin Chem* 2000;46:1715-6.
- Fuentes-Arderiu X, Padró-Miquel A, Rigo Bonnín R. Disadvantages of using biological variation data for reference change values. *Clin Chem Lab Med* 2011;50(5):961.
- Padró-Miquel A, Rigo Bonnín R, Fuentes-Arderiu X. Significance of a change between two consecutive measured values. *Scand J Lab Invest* 2012;72 (2):169-72. <<https://doi.org/10.3109/00365513.2011.637575>> (Consultat: 2018-01-08).
- Ricós C, Perich C, Doménech M., Fernández P, Biosca C, Minchinella J, *et al.* Variación biológica. Revisión desde una perspectiva práctica. *Rev Lab Clín* 2010;3:192-200.

## 10 VALORS DE REFERÈNCIA BIOLÒGICS

---

### 10.1 Conceptes bàsics

A principis dels anys 70 i per raons lingüístiques i estadístiques es va començar a substituir el terme *valors normals* per *valors de referència*. També en aquesta època era freqüent fer comentaris crítics sobre les facultats de medicina en què s'ensenyava als alumnes –i s'esperava que ho memoritzessin– els “valors normals”, els quals haurien de servir per interpretar els valors mesurats en qualsevol laboratori clínic, de la mateixa forma que es feia, i es fa, amb els valors mesurats de temperatura corporal o tensió arterial per decidir sobre l'existència de febre o d'hipertensió.

Amb el pas dels anys, l'estudi dels valors de referència va créixer enormement fins donar lloc a un bon nombre de documents nacionals i internacionals amb recomanacions de tot tipus, arribant a constituir una *teoria dels valors de referència*, un dels pocs cossos de doctrina propis de les ciències de laboratori clínic, que es troba en el conjunt de recomanacions sobre aquest assumpte preparades per la IFCC. Aquestes recomanacions van tenir dos lemes, explícits o implícits, comuns: (I) cada laboratori clínic ha de produir els seus propis valors de referència i (II) cada metge clínic ha d'interpretar les dades procedents d'un laboratori clínic determinat segons els intervals de referència establerts per aquest laboratori. Cal destacar que en la darrera dècada, al terme *valors de referència* se li ha afegit l'adjectiu *biològics*, ja que també existeixen *valors de referència metrològics*, que no tenen res que ver amb els biològics

Però les recomanacions de la IFCC han estat molt poc seguides, probablement a causa de les dificultats econòmiques i pràctiques que comporta la producció de valors de referència. A més, en els últims deu anys, s'ha publicat relativament poc sobre valors de referència, i el poc que s'ha publicat acostuma a tractar de l'adopció de valors de referència o de la seva producció multicèntrica. Per una altra banda, en la versió actual de la norma ISO 15189 també es pot apreciar una notable motivació per la qualitat dels valors de referència, però no per qui els hagi produït.

Sembla que s'hagi intentat, o s'estigui intentant, trobar unes vies per poder avançar en l'esperit de les recomanacions citades, però aplicades solament a uns quants laboratoris clínics capaços de produir valors de referència biològics en condicions metrològiques conegudes, en un procés d'harmonització dels laboratoris clínics a petita o gran escala. El procés de l'harmonització pretén aconseguir la intercanviabilitat dels valors mesurats en els laboratoris clínics a l'escala que sigui possible (local, regional, internacional). El procés, lògicament, ha de ser progressiu, “magnitud per magnitud”, i a mesura que s'avanci aniran desapareixent les velles recomanacions sobre la producció de valors de refe-

rència biològics, i llavors en les facultats de medicina s'intentarà, legítimament, que els seus alumnes aprenguin els intervals de referència biològics de les magnituds biològiques més usades en la clínica.

Però mentre l'harmonització es va desenvolupant, i fins i tot quan estigui desenvolupada, la teoria dels valors de referència biològics proposada per la IFCC és tan vàlida com ho era anteriorment, i és la que veurem, ampliada, en aquest capítol.

Per interpretar amb finalitat diagnòstica el valor mesurat d'una magnitud en un pacient, és imprescindible conèixer els valors d'aquesta magnitud mesurats en individus similars per poder fer comparacions. Degut a aquesta necessitat apareix el concepte de valor de referència biològic.

Un valor de referència biològic és un valor mesurat d'una magnitud individual obtingut amb finalitat comparativa en un individu –anomenat individu de referència– que pertany a una població de referència i compleix uns requisits preestablerts. Aquests requisits poden ser molt diversos, depenent de la finalitat dels valors de referència biològics; així, es poden establir valors de referència biològics d'individus sans o afectes d'una malaltia concreta, essent imprescindible que la descripció no sigui ambigua. No obstant això, els més emprats són els corresponents a individus presumptament sans; tant és així que habitualment, sinó s'indica el contrari, al parlar de valors de referència biològics se suposa que es tracta d'una població d'individus sans, i si realment és així s'anomenen valors de referència fisiològics.

Els valors de referència d'una magnitud biològica depenen del sistema de mesura emprat per al seu mesurament. No tots els sistemes de mesura disponibles per mesurar una magnitud biològica subministren els mateixos resultats en els mateixos materials, ja que tant la precisió com l'exactitud tenen influència en l'interval de control obtingut.

#### Exemple:

A) Influència de la imprecisió interdiària ( $CV_M$ ) en un interval de referència biològic si el biaix de mesura relatiu ( $d$ ) és del 0 %, seguint un model paramètric. L'interval de referència biològic de partida (primera línia) ve donat solament per la variabilitat biològica interindividual.

$CV_M = 0 \%$  → Interval de referència biològic: (90 – 110) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 22,2 %

$CV_M = 1 \%$  → Interval de referència biològic: (90 – 110) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 22,2 %

$CV_M = 2 \%$  → Interval de referència biològic: (89 – 111) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 24,7 %

$CV_M = 3 \%$  → Interval de referència biològic: (88 – 112) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 27,3 %

$CV_M = 4 \%$  → Interval de referència biològic: (87 – 113) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 29,9 %

$CV_M = 5 \%$  → Interval de referència biològic: (86 – 114) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 32,6 %

$CV_M = 6\%$  → Interval de referència biològic: (84 – 116) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 38,1 %

$CV_M = 7\%$  → Interval de referència biològic: (83 – 117) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 41,0 %

$CV_M = 8\%$  → Interval de referència biològic: (81 – 119) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 46,9 %

$CV_M = 9\%$  → Interval de referència biològic: (79 – 121) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 53,2 %

$CV_M = 10\%$  → Interval de referència biològic: (78 – 122) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 56,4 %.

Si els valors de referència biològics es varen obtenir amb un cert  $CV_M$  i ara es treballa amb un  $CV_M$  diferent, si no s'actualitza l'interval de referència biològic augmentaran les interpretacions incorrectes.

B) Influència del biaix de mesura relatiu ( $\delta$ ) en un interval de referència biològic si la imprecisió interdiària ( $CV_M$ ) és del 0 %, seguint un model paramètric. L'interval de referència biològic de partida (primera línia) ve donat solament per la variabilitat biològica interindividual.

$\delta_r = 0\%$  → Interval de referència biològic: (90 – 110) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 22,2 %

$\delta_r = 1\%$  → Interval de referència biològic: (91 – 111) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 22,0 %

$\delta_r = 2\%$  → Interval de referència biològic: (92 – 112) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 21,7 %

$\delta_r = 3\%$  → Interval de referència biològic: (93 – 113) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 21,5 %

$\delta_r = 4\%$  → Interval de referència biològic: (94 – 114) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 21,3 %

$\delta_r = 5\%$  → Interval de referència biològic: (95 – 116) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 22,1 %

$\delta_r = 6\%$  → Interval de referència biològic: (95 – 117) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 23,2 %

$\delta_r = 7\%$  → Interval de referència biològic: (96 – 118) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 22,9 %

$\delta_r = 8\%$  → Interval de referència biològic: (97 – 119) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 22,7 %

$\delta_r = 9\%$  → Interval de referència biològic: (98 – 120) mmol/L → amplitud  $CV_M$  relativa de l'interval: 22,4 %

$\delta_r = 10\%$  → Interval de referència biològic: (99 – 121) mmol/L → amplitud relativa de l'interval: 22,2%.

D'altra banda, els valors de referència biològics poblacionals depenen, òbviament, de la població de referència. Aquesta obvietat cal tenir-la sempre en compte, ja que és possible que, per exemple, els valors de referència biològics de certa magnitud biològica observats en individus sans dels països escandinaus siguin diferents dels observats en individus sans dels països mediterranis.

Per aquestes dues raons es pot afirmar que, en general, els intervals de referència que apareixen en els llibres o altres publicacions, fins i tot en els més prestigiosos, no poden ser utilitzats amb finalitat diagnòstica. Només es poden

utilitzar amb certa fiabilitat aquelles publicacions en què consti, sense cap ambigüitat, la descripció de la població de referència i el sistema de mesura utilitzat, sempre i quan, tant la població com el sistema de mesura coincideixin amb els que afecten al pacient en estudi.

Queda clar, doncs, que en el procés diagnòstic un valor observat en un pacient només pot ser comparat amb els intervals de referència biològics establerts pel mateix laboratori que ha efectuat el mesurament de la magnitud biològica en qüestió. Un *interval de referència biològic* és un interval estadístic que conté el 95 % central dels valors de referència biològics.

Els intervals de referència es poden estimar a partir de valors de referència produïts pel propi laboratori, de forma individual o formant part d'un conjunt de laboratoris, fet que es denomina *producció multicèntrica*. Si hom no disposa d'intervals de referència propis cal adoptar-ne uns d'aliens. Els intervals aliens només haurien de ser adoptats després d'haver estat validats en el propi laboratori, encara que, desgraciadament, en la major part dels casos això no és així.

## **10.2 Producció de valors de referència biològics i estimació dels intervals corresponents**

La IFCC va elaborar recomanacions per a la producció de valors de referència biològics poblacionals. Seguint aquestes recomanacions, per a l'obtenció de valors de referència biològics és necessari, per un banda, disposar d'un sistema de mesura de qualitat suficient i d'uns procediments d'obtenció, trasllat i manipulació de mostres clíniques normalitzat, tenint en compte les possibles causes de variació de la magnitud considerada. D'altra banda, cal conèixer els factors de variabilitat biològica que permetran definir inicialment els criteris d'exclusió i partició. Els criteris d'exclusió serviran perquè en la mostra de referència no existeixi variabilitat iatrogènica, ni variabilitat nosològica (patològica), ni variabilitat fisiològica especial (embaràs, lactància), mentre que els criteris de partició permetran la selecció d'individus de referència que formin grups homogenis, és a dir, grups en què la variabilitat biològica interindividual sigui la menor possible.

Per una altra part, diversos investigadors han publicat mètodes alternatius per a l'estimació de límits de referència, basats en els resultats observats en els pacients (Kairisto, 1996). Aquests mètodes aprofiten els resultats obtinguts rutinàriament al laboratori clínic, considerant que els pacients pertanyen a una població mixta composta per individus malalts i individus "sans", per la qual cosa, respecte la magnitud en estudi, la població mixta es pot dissecionar utilitzant algun dels procediments estadístics que s'han desenvolupat a propòsit. No obstant això, encara no ha quedat demostrat que la dissecció de poblacions mixtes sigui un mètode adient per a l'estimació de límits de referència.



### 10.2.1 Definició de la població de referència i selecció d'individus de referència

Per seleccionar els individus de referència és necessari que prèviament s'hagi definit la població de referència de forma inequívoca. Per això és necessari especificar l'estat de salut i les característiques biològiques que més solen influir en els valors de les propietats biològiques, com ara el sexe, l'edat o d'altres que podrien donar lloc o no a la divisió de la població de referència en un o diversos grups, com es veurà en l'apartat següent. També s'han d'especificar clarament quins són els criteris que se seguiran per a excloure un possible individu de referència. Els *criteris d'exclusió* més freqüents –encara que, lògicament, no són els mateixos per a totes les magnituds biològiques– són: malalties cròniques o malalties recents, embaràs, lactància, ingesta d'alcohol, tabaquisme, ingesta de medicaments, ingesta de drogues, intoxicació subclínica, hipertensió, dietes especials, obesitat, ingesta recent d'aliments i exercici intens recent.

### 10.2.2 Criteris de partició

El coneixement de la variabilitat biològica permet establir els criteris inicials de partició (o estratificació) en grups biològicament homogenis. Els factors que han de ser tinguts més en compte per a l'establiment de particions són: dejú, dieta, edat, exercici, fase del cicle menstrual, hora de l'obtenció de l'espècimen, localització geogràfica, postura durant l'extracció sanguínia, ritme circadiari, sexe, tabaquisme, temps d'embaràs. Però en la pràctica, per a cada magnitud biològica, només cal tenir en compte aquells factors de variació dels quals se sap per la bibliografia que són prou importants per donar lloc a particions (o estratificacions).

Per decidir si val la pena establir una partició, E. K. Harris i J.C. Boyd van descriure un mètode estadístic que ajuda a prendre aquesta decisió (Harris EK, 1990). Aquest mètode s'aplica a dos grups de valors de referència biològics amb el mateix nombre de dades (60 o més cadascun) per decidir si han de mantenir-se separats o poden barrejar-se. El mètode té en compte dos criteris, el segon dels quals s'aplica segons el resultat d'aplicar el primer:

- *Primer criteri.*– Si el quocient entre les desviacions típiques de cada grup, usant la major d'elles com a numerador, és superior a 1,5 és aconsellable mantenir separats els dos grups.
- *Segon criteri.*– En el cas que el quocient anterior sigui igual o inferior a 1,5, s'han de calcular els estadístics  $z$  i  $z^*$  amb les següents fórmules,

$$z = (\bar{x}_2 - \bar{x}_1)n^{0,5} / (s_2^2 + s_1^2)^{0,5}$$

$$z^* = 3(n/120)^{0,5}$$

on  $\bar{x}_1$  i  $\bar{x}_2$  són les mitjanes dels dos grups,  $s^2_1$  i  $s^2_2$  les variàncies dels dos grups i  $n$  en nombre de dades d'ambdós grups. La decisió és que si  $z > z^*$ , és aconsellable mantenir separats els dos grups.

### 10.2.3 Establiment de la grandària de la mostra de referència

Com es veurà més endavant, per a l'estimació dels límits de referència biològics s'utilitzen diferents mètodes estadístics que depenen del fet que la distribució dels valors de referència biològics, o d'alguna transformació matemàtica d'ells mateixos, segueixi la llei de Laplace-Gauss (mètode paramètric) o no la segueixi (mètode no paramètric). Quan s'utilitza el mètode paramètric, el nombre d'individus de referència seleccionats per a cada grup homogeni –per a cada partició, si n'hi ha– ha de ser de 30 com a mínim, però si s'utilitza el mètode no paramètric, 120 és el nombre mínim. Per tant, és raonable seleccionar-ne inicialment 30 com a mínim i estudiar si les dades segueixen la llei de Laplace-Gauss. Si les dades segueixen aquesta llei, amb 30 valors (sense valors aberrants) ja és suficient; si no, cal obtenir un mínim de 120 valors (no aberrants). En qualsevol cas, quant més gran sigui el nombre de valors de referència biològics obtinguts, millor serà l'estimació de l'interval de referència.

També cal tenir en compte que si cal aplicar el mètode de Harris i Boyd per decidir si cal fer alguna partició, llavors el mínim de 30 passa a ser un mínim de 60 valors per a cada possible partició.

### 10.2.4 Eliminació dels valors aberrants

Un cop obtinguts els valors de referència biològics, cal eliminar, si n'hi ha, els valors aberrants. Un *valor aberrant* en un conjunt de valors de referència biològics és un valor extremadament alt o baix que se situa fora d'un interval de tolerància definit amb tots els valors del conjunt.

Per a la detecció de valors aberrants s'han descrit diversos mètodes estadístics; un dels més simples i efectius és una modificació del mètode de Dixon:

En una sèrie de resultats ordenats de menor a major es considera que  $x_n$  és aberrant si  $x_n - x_{n-1} > (x_n - x_1)/3$  i  $x_1$  és aberrant si  $x_2 - x_1 = (x_n - x_1)/3$ .

### 10.2.5 Distribució de freqüències dels valors de referència biològics

Els valors de referència biològics no es distribueixen necessàriament seguint la llei de Laplace-Gauss; els d'algunes magnituds si que ho fan, els d'altres es distribueixen de forma logaritmo-gaussiana, mentre que els de la majoria de magnituds biològiques segueixen altres tipus de distribució de freqüències. Considerar que els valors de referència biològics (inclosos els d'individus sans) es distribueixen sempre seguint la llei de Laplace-Gauss és un greu error que condueix, en nombroses ocasions, a l'obtenció de límits de referència biològics equivocats. No obstant això, pot succeir que els valors de referència biològics

obeeixin la llei de Laplace-Gauss després de transformar-los matemàticament. Les transformacions matemàtiques aconsellables són:

- si en l'histograma de freqüències s'observa una major dispersió per la dreta, cal estudiar les transformacions  $i = \log(x + c)$  i  $i = (x + c)^{0,5}$
- si en l'histograma de freqüències s'observa una major dispersió per l'esquerra, cal estudiar les transformacions  $i = 10^{(x+c)}$  i  $i = (x + c)^2$

S'han descrit diverses proves estadístiques per verificar si un conjunt de valors de referència biològics es distribueix seguint la llei de Laplace-Gauss. En els documents de la IFCC es considera que d'aquestes proves una de les més adequades és la d'Anderson-Darling, encara que posteriorment diversos autors argentins en favor de la prova de Shapiro-Wilk.

### 10.2.6 Estimació dels límits de referència biològics

Com s'ha indicat anteriorment [Apartat 10.2.3], els límits de referència biològics poblacionals són els valors extrems de l'interval de referència que comprèn habitual i convencionalment el 95 % central de tots els valors de referència biològics; és a dir, els límits de referència biològics poblacionals són els fractils 0,025 i 0,975 dels valors de referència biològics. Aquests fractils s'estimen de formes diferents, depenent de si la distribució dels valors de referència biològics, o una transformació matemàtica d'ells mateixos, segueix o no la llei de Laplace-Gauss: si segueix la llei s'aplica un mètode paramètric, si no la segueix, s'aplica el mètode no paramètric [Figura 10.1].

**Fig. 10.1 Diagrama de flux de l'estimació de límits de referència**

Fase I	Definició de la població de referència
Fase II	Producció de valors de referència
Fase III	Estudi dels criteris de partició
Fase IV	Estratificació en grups homogenis
Fase V	Estudi de la gaussianitat
Fase VI	Estimació dels límits de referència

En la fase I es defineix l'estat de salut en què han de trobar-se els individus de referència, així com els criteris d'exclusió i els criteris de partició provisionals. En la fase II s'han d'obtenir 60 o més valors de referència (eliminant els valors aberrants si n'hi hagués) per a cada grup d'individus obtingut després d'estratificar la població segons els criteris de partició inicials. Si no s'apliqués cap criteri de partició, el nombre mínim de valors de referència en aquesta fase seria 30. En la fase III s'estudia estadísticament l'interès diagnòstic d'aplicar cadascun dels criteris de partició provisionals. En la fase IV s'estratifica definitivament la població en grups homogenis seguint els criteris de partició acceptats en la fase III. En la fase V s'estudia, per a cada grup homogeni, la "gaussianitat" dels valors de referència o de les seves transformades matemàtiques;

si no s'accepta la "gaussianitat" en cap cas poden produir-se més valors de referència d'aquest grup homogeni fins aconseguir 120 dades, com a mínim. En la fase VI s'estimen els límits de referència de forma paramètrica o no paramètrica, depenent de si els valors de referència segueixen o no la llei de Laplace-Gauss.

#### 10.2.6.1 Estimació paramètrica dels límits de referència biològics

L'estimació paramètrica dels fractils 0,025 i 0,975 es basa en la propietat que tenen les distribucions de Laplace-Gauss per la qual l'interval definit per  $\bar{x} \pm 1,96 s$  conté el 95 % central dels valors i, per tant,  $\bar{x} - 1,96 s$  i  $\bar{x} + 1,96 s$  coincideixen amb els fractils citats. Així, quan la distribució dels valors de referència biològics, o els d'una transformada matemàtica, segueix la llei de Laplace-Gauss, l'estimació dels límits de referència biològics queda reduïda essencialment al càlcul de la  $\bar{x}$  i la  $s$  dels valors de referència biològics, després d'eliminar els valors aberrants si n'hi hagués. Cal remarcar que si aquest mètode s'aplica a valors de referència biològics transformats matemàticament (logaritmes, arrels, etc.), un cop obtinguts els límits de referència biològics dels valors transformats, no abans, cal reconvertir-los (antilogaritmes, quadrats, etc.).

#### 10.2.6.2 Estimació no paramètrica dels límits de referència biològics

Si els valors de referència biològics, o les seves transformades matemàtiques, no segueixen la llei de Laplace-Gauss, cal recórrer a l'estimació no paramètrica dels fractils 0,025 i 0,975, utilitzant un mínim de 120 dades. Aquesta estimació es realitza ordenant els valors de referència biològics i prenent el valor amb nombre d'ordre igual a  $0,025(n+1)$ , corresponent al fractil 0,025, com a límit inferior i el valor amb nombre d'ordre igual a  $0,975(n+1)$ , corresponent al fractil 0,975 com a límit superior.

#### 10.2.7 Producció multicèntrica de valors de referència biològics

La producció de valors de referència biològics per a cada magnitud per part d'un laboratori clínic determinat és difícil i cara. Fins i tot, si es fes, en alguns casos podria ser un malbaratament inútil, com succeiria si dos laboratoris que atenen una mateixa població i utilitzen sistemes de mesura intercanviables produïssin cadascun d'ells, per separat, els seus propis valors de referència biològics.

L'alternativa compatible amb les recomanacions internacionals és la producció multicèntrica de valors de referència biològics. Per aquest motiu, diversos laboratoris d'una mateixa regió geogràfica i amb sistemes de mesura intercanviables o de qualitat metrològica molt semblant, es reparteixen la consecució d'individus de referència i la producció dels valors de referència biològics corresponents, amb el corresponent estalvi d'esforços i diners. D'entre els laboratoris participants se'n selecciona un que es farà servir com a referència. Per a verificar si es poden barrejar, els diversos conjunts de valors obtinguts es comparen amb el conjunt obtingut pel laboratori de referència, utilitzant la prova

de Kruskal-Wallis. Es fa també una comparació estadística amb els resultats de control obtinguts per cada laboratori usant un mateix lot de material de control.

Un cop s'ha demostrat que la qualitat metrològica és la mateixa i que es poden barrejar els valors de referència biològics produïts en els diversos laboratoris (és possible que per a una magnitud en particular calgui excloure algun laboratori), el conjunt de valors de referència biològics es tracta com si pertanyés a un sol laboratori i s'estimen els límits de referència biològics segons s'ha descrit anteriorment.

### 10.3 Adopció d'interval de referència biològics

Els intervals de referència biològics estimats per un laboratori per a una magnitud biològica depenen de les característiques socio-biològiques de la població de referència i de les característiques metrològiques del sistema de mesura utilitzat. Però, malgrat les recomanacions de les institucions científiques sobre la producció de valors de referència biològics, la realitat ensenya que són pocs els laboratoris clínics que produeixen els seus propis valors de referència biològics per a cada magnitud. Això es deu, principalment, al fet que és difícil aconseguir voluntaris que serveixin com individus de referència i a l'elevat cost econòmic derivat dels mesuraments destinats a la producció de valors de referència biològics. En aquests casos, els laboratoris solen adoptar límits de referència biològics obtinguts per altres laboratoris, encara que aquesta adopció només hauria de realitzar-se després de la validació d'aquests límits.

Per una altra banda, és freqüent haver de comparar dos sistemes de mesura d'una mateixa magnitud per saber si els resultats generats per ambdós sistemes de mesura són intercanviables, fet que implicaria que límits de referència biològics estimats amb un d'ells servissin per a l'altre, és a dir fossin transferibles. Aquesta situació es dona, per exemple, al canviar un analitzador o quan una mateixa magnitud es mesura amb sistemes de mesura diferents en el "laboratori programat" i en el "laboratori d'urgències".

La *transferibilitat* és la propietat per la qual uns límits de referència biològics es poden considerar com propis d'un sistema de mesura i d'una població particular, quan en realitat s'han obtingut amb un altre sistema de mesura, ja sigui en el mateix laboratori o en un laboratori diferent, utilitzant la mateixa o una altra població de referència. Per validar uns límits de referència adoptats cal demostrar la seva transferibilitat i per això cal distingir els dos casos generals que s'exposen a continuació.

### 10.3.1 Adopció de valors de referència biològics produïts per un altre laboratori

El procés per decidir sobre la validació o rebuig d'un interval de referència adoptat es realitza com s'indica a continuació:

- se seleccionen 20 individus de referència i es realitzen els mesuraments que convingui,
- si 2 o menys resultats d'una magnitud biològica estan fora de l'interval de referència biològic candidat, aquest interval pot ser adoptat,
- si 2 o més resultats d'una magnitud biològica estan fora de l'interval de referència biològic candidat, cal obtenir 20 nous valors en altres 20 individus de referència diferents als primers. Si d'aquests nous 20 resultats, 2 o menys resultats estan fora de l'interval de referència biològic candidat, aquest interval pot ser adoptat; en cas contrari, l'interval de referència biològic candidat ha de ser rebutjat.

Cal destacar que aquest procés de validació té un greu inconvenient, ja que identifica amb força seguretat (error  $\alpha \approx 95\%$ ) quan un interval no pot ser adoptat, però no dóna garanties quan es decideix l'adopció (error  $\beta$  desconegut). Per exemple, si la imprecisió interdiària o el biaix del sistema de mesura del laboratori adoptant són més grans que els del sistema de mesura amb què varen ser produïts els valors de referència biològics, l'interval de referència biològic candidat no podria ser adoptat, però el procés de validació el donaria (erròniament) per vàlid. Per tant, aquest criteri d'adopció pot generar adopcions incorrectes; si un interval de referència biològic real fos més estret que el candidat a l'adopció, sempre s'acceptaria el candidat.

### 10.3.2 Adopció de valors de referència biològics produïts pel propi laboratori però amb diferent sistema de mesura

En aquest cas es recorre al estudi de la intercanviabilitat de resultats, comparant el biaix de mesura i la imprecisió interdiària dels dos sistemes de mesura mitjançant la regressió lineal no paramètrica de Passing-Bablok. No obstant això, el criteri estadístic emprat per decidir si les diferències observades entre els dos sistemes de mesura són significatives pot ser massa estricte, tenint en compte l'ús clínic dels resultats, ja que qualsevol diferència que existeixi realment, per petita que sigui, podrà posar-se de manifest si la grandària de la mostra és prou gran. Per aquesta raó, quan s'observen diferències significatives en aplicar la regressió, es pot tenir en compte un criteri addicional basat en l'error de mesura màxim tolerat:

- Siguin  $X$  i  $Y$  els sistemes de mesura comparats,  $y = a + bx$ , l'equació de la recta de regressió,  $s_x$  i  $s_y$  les desviacions típiques corresponents a les imprecisions interdiàries dels sistemes de mesura,  $x_i$  el resultat obtingut en la  $i$ -èsima mostra

clínica,  $\hat{y}_i$  el valor de la  $i$ -èsima mostra clínica obtingut en aplicar a  $x_i$  l'equació de la recta de regressió.

- El biaix del sistema de mesura  $Y$  respecte del sistema de mesura  $X$  introduït per l'ús de l'equació de la recta de regressió és  $|\hat{y}_i - x_i|$ , mentre que l'error aleatori propi del sistema de mesura  $Y$  és  $2s_y$ , per la qual cosa l'error total és  $2s_y + |\hat{y}_i - x_i|$ .
- Quan es busca la intercanviabilitat de resultats, el fet principal és que el biaix del sistema de mesura en estudi sigui el mateix que el del sistema de mesura en ús. Per tant, l'error de mesura màxim permès es pot considerar igual a  $2s_x$ .
- El criteri per acceptar la intercanviabilitat dels resultats, és:

$$2s_y + |\hat{y}_i - x_i| \leq 2s_x$$

No es pot deixar de considerar que perquè la intercanviabilitat existeixi realment, els sistemes de mesura haurien d'estar subjectes a les mateixes interferències, inespecificitats i contaminacions.

#### 10.4 Fiabilitat dels valors de referència biològics procedents de la bibliografia

Malgrat les recomanacions internacionals, no sempre és possible l'obtenció de valors de referència biològics propis, degut a l'elevat cost econòmic i a la dificultat d'aconseguir una mostra de la població de referència. Per aquesta raó, en la majoria dels casos es recorre a l'adopció d'interval de referència biològics bibliogràfics sense demostrar la seva transferibilitat.

Si el biaix que pot afectar els resultats dels pacients és diferent del biaix que va afectar els valors de referència biològics adoptats, es produirà una interpretació dels resultats incorrecta (falsos positius o falsos negatius, segons el cas). En base a aquest fet, una manera indirecta de conèixer el perill d'interpretar erròniament els resultats dels pacients en comparar-los amb uns límits de referència biològics presos de la bibliografia, és saber si els diversos sistemes de mesura emprats per a mesurar la magnitud en qüestió generen errors sistemàtics molt diferents entre ells. Per a cada magnitud, aquesta informació la dona el coeficient de variació *interlaboratorial* observat en un programa de control de la qualitat interlaboratorial, ja que aquest coeficient de variació reflecteix la dispersió dels errors sistemàtics de tots els laboratoris.

Per a una magnitud determinada, quant més gran sigui el coeficient de variació interlaboratorial, més gran és la probabilitat que l'interval de referència no sigui l'apropiat; per contra, quant menor és el coeficient de variació interlaboratorial (observat en els programes de control de la qualitat interlaboratorial), resulta menys perillosa l'adopció d'un interval de referència bibliogràfic. A partir

dels coeficients de variació interlaboratorials ( $CV_{interlab.}$ ), les magnituds es poden classificar arbitràriament en tres categories:

$CV_{interlab.}$ (%)	<b>Categoria dels intervals de referència biològics</b>
<3	Fiables
3-10	Moderadament fiables
>10	Poc fiables

Aquesta classificació pot ajudar als laboratoris (I) a conèixer el perill que suposa l'adopció d'un interval de referència de la bibliografia, i (II) a establir prioritats a l'hora de decidir per quines magnituds convindria obtenir intervals de referència biològics propis o usar-ne uns d'adoptats però validats.

### 10.5 Seguiment dels intervals de referència

Tot laboratori clínic hauria d'assumir (i declarar als auditors i clients que ho sol·licitin) uns requisits metrològics, això és, uns requisits per a la imprecisió interdiària i uns requisits per al biaix (error sistemàtic estimat). Si en el país n'hi ha d'obligatoris, com succeeix als Estats Units d'Amèrica i a Alemanya, cal assumir-los, és clar. Però, cal tenir en compte que per a cada magnitud biològica el compliment dels requisits metrològics ha de ser compatible amb la idoneïtat dels intervals de referència biològics emprats. Això vol dir que si la qualitat metrològica actual no és la que va afectar la producció de valors de referència biològics, encara que es compleixin els requisits metrològics, s'han de modificar els intervals de referència biològics o s'ha de modificar la qualitat metrològica.

La imprecisió interdiària i el biaix determinen l'interval de referència per a una població de referència particular: la imprecisió interdiària és directament proporcional a l'amplitud de l'interval de referència i el biaix causa un augment o una disminució dels valors de referència biològics segons siguin de signe positiu o negatiu, respectivament. Per això, un laboratori clínic que ha produït un interval de referència sempre hauria de treballar amb la mateixa qualitat metrològica que va afectar la producció dels valors de referència biològics. Si la imprecisió interdiària o el biaix es modifiquen, ja sigui millorant o empitjorant, s'afectarà la interpretació de resultats respecte a l'interval de referència.

En la vida quotidiana del laboratori clínic es pot observar que les fluctuacions de les mitjanes dels resultats d'un mateix lot de material de control no són sempre aleatòries, probablement degut als canvis de lot dels calibradors. Aquestes fluctuacions, en alguns casos podrien invalidar els intervals de referència biològics vigents.



Així, en el procés diagnòstic, considerant una magnitud biològica els valors de les quals augmenten degut a certa malaltia, resulta que:

- Si la imprecisió interdiària actual o el biaix són superiors als que van afectar la producció dels valors de referència biològics, el nombre de resultats falsos positius serà més gran del previst, amb la qual cosa disminuirà l'especificitat diagnòstica de la magnitud biològica.
- Si la imprecisió interdiària actual o el biaix són inferiors als que van afectar la producció dels valors de referència biològics, el nombre de resultats falsos negatius serà més gran del previst, amb la qual cosa disminuirà la sensibilitat diagnòstica de la magnitud biològica.

Pel que fa al procés de seguiment d'una malaltia, encara que no es tinguin en compte els intervals de referència biològics, és obvi que les variacions de la imprecisió interdiària o del biaix conduiran a interpretacions falses dels canvis en els resultats dels pacients.

Tenint en compte la influència dels canvis d'imprecisió interdiària i de biaix en la interpretació dels resultats, és convenient establir uns requisits per als canvis màxims tolerats d'aquestes característiques metrològiques. Així, per a cada sistema de mesura, i com a mínim per a un valor fisiològic, el laboratori clínic, a més dels requisits per a la imprecisió interdiària i per al biaix, hauria d'establir, els requisits següents:

- canvi d'imprecisió interdiària màxima tolerada (respecte a la que va afectar els valors de referència biològics),
- canvi de biaix màxim tolerat (respecte al que va afectar els valors de referència biològics).

En general, l'establiment d'aquests requisits és difícil perquè en la majoria de casos no es coneix la imprecisió interdiària ni el biaix que van afectar la producció dels valors de referència biològics.

## 10.6 Valors de referència biològics multivariats

Els límits de referència biològics convencionals només consideren, per definició, el 95 % central dels individus d'una població. Això significa que, al mesurar una magnitud biològica en un individu *sa*, existeix una probabilitat igual a 0,05 que s'obtingui un resultat situat fora de l'interval de referència biològic. Per raons probabilístiques, si en un mateix individu *sa* en lloc de mesurar una magnitud es mesuren *n* magnituds independents (no correlacionades) entre elles, la probabilitat d'observar al menys un resultat fora de l'interval de referència biològic corresponent és  $1-0,95^n$ ; aquest fenomen, de forma generalitzada, es coneix com la *paradoxa de Rao*. Així, quan a un pacient se li mesuren simultàniament deu magnituds biològiques independents entre elles, cosa que passa sovint, hi

ha un una probabilitat de 0,40 (40 %!), aproximadament, que almenys un resultat sembli “patològic” quan en realitat no ho és. Encara que cal destacar que quan les magnituds estan clarament correlacionades, com és el cas de les concentracions d'ió sodi i clorur o calci (II) i albúmina en el plasma, aquestes probabilitats són molt menors.

Una de les maneres d'evitar la paradoxa del 95 % és l'ús de *valors de referència biològics multivariats*, obtinguts al considerar simultàniament  $n$  magnituds biològiques. Aquests valors de referència biològics s'obtenen mitjançant la transformació del conjunt de valors de les  $n$  magnituds en un vector pertanyent a un espai de  $n$  dimensions.

No obstant això, l'ús de valors de referència biològics multivariats és molt poc habitual, ja que té l'inconvenient que cada possible combinació de  $n$  magnituds requereix un interval de referència biològic multivariat particular, amb la qual cosa el nombre d'intervals que es necessiten és enorme.

## 10.7 Seguretat en relació amb els límits de referència

Segons l'ISO, el *risc* és la combinació de la probabilitat de l'esdeveniment d'un dany i la probabilitat de la seva gravetat (ISO 15190:2003). Un *incident de seguretat* en un pacient és qualsevol incident no intencionat o inesperat que pot ocasionar o ha ocasionat un perill per a un o més pacients sota atenció sanitària. És un tipus específic d'efecte iatrogènic advers. Els pacients al sotmetre's a processos sanitaris tenen un risc de patir un incident de seguretat. Lògic és pensar que quan més segurs siguin aquests processos, menor serà el risc que tindrà el pacient. En els últims anys s'ha pres consciència que la seguretat dels pacients sotmesos a processos sanitaris hauria de ser la més gran possible, tenint en compte el cost (l'esforç de garantir aquesta seguretat) i el benefici diagnòstic o terapèutic.

Generalment s'accepta que una gran part de les decisions mèdiques està basada en les informacions aportades pels laboratoris clínics, per la qual cosa una part dels *incidents de seguretat* esmentats poden estar relacionats amb aquestes informacions, d'entre les quals destaquen els intervals de referència biològics.

També s'ha publicat que al voltant del 32 % de tots els errors que es produeixen al laboratori clínic tenen lloc en la fase *postmetrològica*, uns dins del laboratori i altres fora. Alguns dels que tenen lloc dins del laboratori clínic poden estar relacionats amb el subministrament d'intervals de referència biològics inadients –responsabilitat que correspon al laboratori clínic–, mentre que uns altres poden ser deguts a una interpretació inadequada dels intervals de referència biològics (per més correctes que siguin) per part dels metges sol·licitants.

Per tant, hem de preocupar-nos, per una banda, de la seguretat derivada de “com han de ser” els intervals de referència biològics (com cal estimar, com cal

subministrar) i, per altra, de la seguretat derivada de “com cal usar” (què cal fer perquè la interpretació d'un valor mesurat en un pacient respecte al intervals de referència biològics corresponent sigui l'adequada). Respecte a com han de ser els intervals de referència biològics per tal que siguin el més segurs possible, cal complir els següents requisits:

- s'han d'estimar seguint les recomanacions de la IFCC (producció pròpia o multicèntrica), tenint en compte l'origen biològic apropiat i les particions apropiades
- ha d'existir coherència metrològica i premetrològica entre els intervals de referència biològics i els valors mesurats en les mostres clíniques
- si un interval de referència biològic és adoptat, el laboratori clínic adoptant ha de validar-lo

Respecte a l'ús que cal donar-los, els facultatius dels laboratoris clínics haurien de donar formació als metges sol·licitants sobre l'ús apropiat i les limitacions dels intervals de referència, com, per exemple, la generació de falsos positius o falsos negatius.

## 10.8 Bibliografia

- Albert A, Harris EK. Multivariate interpretation of clinical laboratory data. New York: Marcel Dekker, 1987. Ferré-Masferrer, M, Fuentes-Arderiu X, Alvarez-Funes, V, Güell-Miró R, Castiñeiras-Lacambra MJ. Multicentric reference values: shared reference limits. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1997; 35:715-8.
- Fuentes-Arderiu X, Ma Serra R, Alumà-Trullà A, Martí-Marcet MI, Dot-Bach D. Guideline for the production of multicentre physiological reference values using the same measurement system. A proposal of the Catalan Association for Clinical Laboratory Sciences. *Clin Chem Lab Med*, 2004; 42:778-882.
- Harris EK, Boyd JC. Statistical bases of reference values in laboratory medicine. New York: Dekker, 1995.
- Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. *Clin Chem* 1990;36:265-70.
- International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardisation in Haematology. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1987; 25:337-42.
- International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardisation in Haematology. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:639-44.
- International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardisation in Haematology. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1987; 25:645-56.
- International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardisation in Haematology. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 6. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:657-62.
- International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardisation in Haematology. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 5. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of the reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:593-8.
- International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardisation in Haematology. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 4. Control of the analytical variation in the produc-

tion, transfer and application of reference values. EUR J Clin Chem Clin Biochem 1991;29:531-5.

Kairisto V, Näntö V. Hospital databases as source for reference data. Scan J Clin Lab Invest, 1995; 55 (Suppl 222).

Queraltó Companyó JM. Teoría de los valores de referencia. Barcelona: SEQC, 1993.



# 11 VALOR SEMIOLÒGIC DE LES PROPIETATS BIOLÒGIQUES

---

## 11.1 Salut i malalties

En l'ésser humà, com qualsevol altre ésser vivent, es produeixen una multitud de processos físics i químics, les propietats dels quals poden variar, en un grau divers, tant entre els individus com en cadascun d'ells. Les diverses propietats d'aquests processos configuren els diversos estats en què es pot trobar un humà. Hi ha un gran nombre condicions en les quals els humans manifesten sentir-se bé físicament, mentalment i socialment, i fan la seva vida habitual (encara que això compregui condicions que quan estiguin més evolucionades es convertiran en malalties). Cadascuna d'aquestes condicions, generalment, es considera que és un estat de salut i per tant, que les persones que els gaudeixen tenen salut. L'OMS defineix salut com un estat de complet benestar físic, mental i social, i no simplement l'absència d'afeccions o malalties. Aquesta definició no ha estat modificada des de 1948. No obstant això, diversos autors han fet propostes per millorar aquesta definició i fer-la més apropiada a la realitat del segle XXI [Awofeso N (2005); Badash I *et al.* (2017)]

Un ésser humà que no gaudeixi d'un dels estats esmentats és una persona malalta, afectada per una o més malalties més o menys greus. La nosologia, terme procedent de les paraules gregues νόσος (malaltia) i λόγος (estudi, tractat) és la branca de les ciències de la salut que tracta de la descripció, diferenciació i classificació de les malalties.

Segons el seu origen les malalties poden ser intrínseques o extrínseques; si no se'n coneix l'origen se la classifica com idiopàtica. Les malalties intrínseques són degudes a mutacions hereditàries (metabolopaties, hemofília, etc.) i no hereditàries (tumors benignes, tumors malignes). Les malalties extrínseques són degudes a l'excés o a la manca d'agents externs que provoquen canvis dels valors de les propietats biològiques dels individus sans: agents biològics (microorganismes, paràsits, al·lèrgens, etc.), agents químics (tòxics, nutrients, al·lèrgens, etc.), agents físics (traumatismes, radiacions, fred, etc.), socials (estrès, por, etc.).

Els aspectes bàsics pels quals una persona manifesta malestar ("no es troba bé") són els seus símptomes i signes:

**síntoma** és una manifestació subjectiva d'una malaltia particular, només perceptible pel propi malalt. Els símptomes són la referència subjectiva que dona el malalt sobre la pròpia percepció de les manifestacions de la malaltia que pateix. Els símptomes són la declaració del malalt sobre allò que li passa. Els símptomes, pel seu caràcter subjectiu, són elements

molt variables, de vegades poc fiables i no molt certs per al diagnòstic, ja que la seva interpretació pot ser difícil. Tot i això, el seu valor en el procés diagnòstic és indubtable. El dolor és el principal símptoma que porta l'individu a sol·licitar atenció mèdica. La branca de la nosologia que s'ocupa de l'estudi dels símptomes és la **simptomatologia**.

**signe** és una manifestació objectiva d'una malaltia particular perceptible objectivament pel propi pacient o per un observador. Els signes són les dades provinents de l'examen mèdic del pacient i de les exploracions físico-químiques, incloses les determinacions *in vitro* realitzades al laboratori clínic. La febre és el signe que amb major freqüència desencadena una intervenció sanitària. Els signes clínics són dades sensorials obtingudes pel metge clínic durant l'examen del pacient a partir de l'observació, l'acció d'olorar, la palpació, la percussió i l'auscultació i, d'altra banda les dades i informacions procedents de les "proves complementàries".

Una **malaltia** té un mecanisme patogènic únic; si es tracta d'un conjunt de símptomes i signes que es presenten formant un quadre clínic que li dóna individualitat, però que pot obeir a múltiples causes, se la denomina **síndrome** (Jablonski S, 1995).

Exemple:

síndrome ictèrica, síndrome hemolítica.

La branca de la nosologia que s'ocupa de l'estudi dels signes en ciències de la salut és la **semiologia** (o **semiòtica**), terme que també s'aplica a disciplines tan diverses com la lingüística, la filosofia, la teoria de la literatura, l'economia, la geografia, etc. Quan un signe o un símptoma identifica inequívocament una malaltia, es diu que és *patognomònic*.

El *valor semiològic* d'una propietat biològica humana (o animal en veterinària), o d'un conjunt d'elles, és el grau d'informació que s'obté de la seva determinació en benefici de la prevenció, diagnòstic, pronòstic, tractament o seguiment d'una malaltia. Així, les propietats biològiques tenen més o menys valor semiològic segons siguin més o menys útils mèdicament. Una propietat biològica pot ser útil per al seguiment d'una malaltia i no ser-ho per al seu diagnòstic, o pot ser útil per a la prevenció i no per al pronòstic, per exemple. L'avaluació del valor semiològic d'una propietat biològica per a cadascuna d'aquestes aplicacions requereix diferents estratègies i també té diferents dificultats.

Els processos diagnòstics, pronòstics o preventius que es realitzen a partir de la determinació *in vitro* d'una propietat biològica d'un pacient es fonamenten en la comparació del resultat de la determinació amb un altre valor establert de la mateixa propietat biològica a partir d'una població d'individus definida detalladament. Aquest procés es coneix com *comparació transversal*, per diferenciari-lo de la *comparació longitudinal*, en la qual, un valor d'una propietat biològica



individual es compara amb un altre valor determinat en el mateix pacient amb anterioritat.

La **nosotàxia** és la disciplina que s'ocupa de la classificació de les malalties en tàxons de diferent grau jeràrquic. La primera classificació internacional va fer-se l'any 1893 amb el títol de Llista de Causes de Mortalitat i adoptada per l'Institut Internacional d'Estadística, efectuant-se successives edicions periòdiques. Coincidint amb la seva fundació, l'any 1948 l'OMS es va fer responsable de la sisena revisió d'aquesta llista incorporant dades de morbiditat i va passar a denominar-se *Classificació Internacional i Estadística de Malalties i Problemes Relacionats amb la Salut* (ICD). L'any 1990 l'assemblea de l'OMS va aprovar la desena edició l'ICD-10 que és la que actualment està en vigor. Periòdicament s'hi introdueixen innovacions de manera que la versió actual és la de 2015 (WHO, 2015).

L'ICD és un recurs documental útil per a la normalització internacional de l'epidemiologia, gestió sanitària i pràctica clínica. Estableix codis per classificar les malalties i una àmplia varietat de signes, símptomes, troballes anormals, denúncies, circumstàncies socials i causes externes de dany o malaltia. És usada mundialment per a les estadístiques sobre prevalença, incidència, morbiditat i mortalitat, així com els sistemes de reintegrament i suport de decisió automàtica en medicina. Aquest sistema està dissenyat per promoure la comparació internacional de la recollida, processament, classificació i presentació d'aquestes estadístiques.

## 11.2 Comparació transversal

La comparació transversal té un interès doble. Per una banda, serveix per avaluar el valor semiològic d'una propietat biològica i, per una altra banda, serveix per conèixer de forma aproximada la probabilitat que un pacient pateixi certa malaltia. Encara que, abans d'iniciar el procés diagnòstic ja es coneix aproximadament la probabilitat que el pacient pateixi la malaltia en estudi pel sol fet de formar part de la població a la qual pertany. Aquesta probabilitat *a priori* és la fracció d'individus d'una població afectats per una malaltia en particular i rep el nom de *prevalença*  $P(M)$ .

Però no hem d'oblidar que les propietats biològiques de les quals interessa conèixer el seu valor semiològic poden ser magnituds escalars, magnituds ordinals i propietats nominals, aquestes dues darreres binàries o polinàries. Els valors seran numèrics, ordinals o nominals, respectivament i aquest fet ens obligarà a fer consideracions diferenciades per a cadascun dels casos citats.

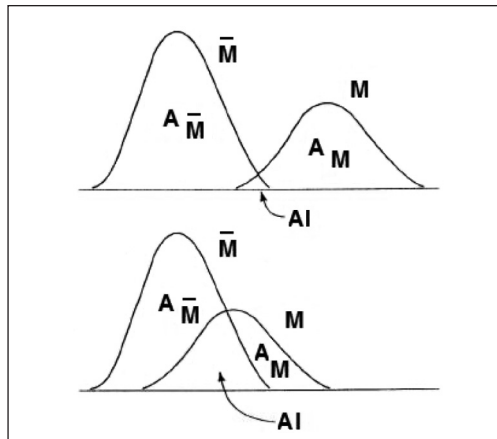
No totes les propietats biològiques són adequades per fer comparacions transversals. Perquè ho siguin han de tenir una certa *capacitat discriminant*, definida com l'aptitud de presentar valors diferents en els individus que pateixen una malaltia concreta i en els que no la pateixen (encara que poden patir altres

malalties), o en els que tenen un cert risc de patir una malaltia i els que no el tenen, o en els que tenen un cert pronòstic i els que en tenen un altre.

Per a cada parell malaltia-propietat biològica, la capacitat discriminant l'haurien d'establir els metges clínics com un requisit per al seu ús en la prevenció, el diagnòstic i el pronòstic de les malalties.

### 11.2.1 Cas de les magnituds escalars

Una manera d'entendre fàcilment el concepte de capacitat discriminant en el cas de les magnituds escalars és fer una consideració teòrica gràfica. Sigui  $M$  la corba de freqüències dels valors d'una magnitud biològica observats en individus afectats d'una malaltia particular i  $\bar{M}$  la corba de freqüències dels valors de la mateixa magnitud observats en individus que no pateixen aquesta malaltia, però que pot ser que pateixin altres malalties. Aquestes corbes de freqüència poden tenir formes diverses, i donar lloc a zones d'intersecció de mida variable, segons la magnitud biològica humana i la malaltia de què es tracti [Figura 11.1].



**Fig 11.1** Per estimar la utilitat d'una magnitud biològica per distingir els individus afectats d'una determinada malaltia ( $M$ ) dels que no la pateixen ( $\bar{M}$ ) es representen diferents distribucions de freqüències relatives dels valors d'aquesta magnitud

on:  $A_{\bar{M}}$  = no malalts,  $A_M$  = malalts, CD = capacitat discriminant i AI= àrea d'intersecció.

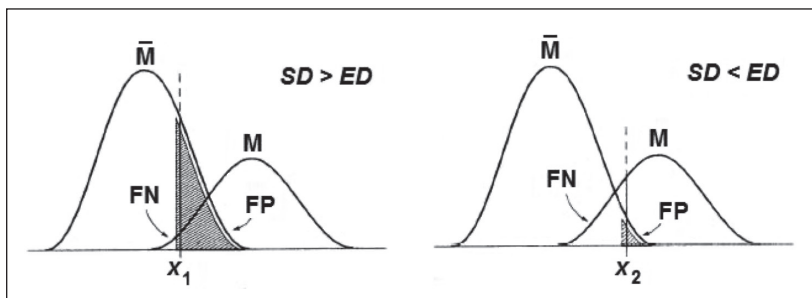
Lògicament, l'àrea de la zona d'intersecció entre les corbes  $M$  i  $\bar{M}$  és inversament proporcional a la capacitat discriminant. Si les corbes  $M$  i  $\bar{M}$  són corbes de freqüència relativa, cal tenir en compte que tant l'àrea de  $M$  ( $A_M$ ), com l'àrea de  $\bar{M}$  ( $A_{\bar{M}}$ ), és igual a 1, amb la qual cosa l'àrea de la zona d'intersecció ( $A_I$ )

pot variar entre 0 (sense intersecció) i 1 (amb la màxima intersecció). Per tant, la capacitat discriminant ( $CD$ ) es pot expressar com segueix:

$$CD = 1 - (A_M \cap A_{\bar{M}}) = 1 - A_I$$

Des del punt de vista pràctic és difícil quantificar la capacitat discriminant mitjançant l'equació anterior, ja que es requereix el coneixement detallat de les corbes de freqüència relativa per la qual cosa és necessari un elevadíssim nombre de dades. La manera pràctica d'avaluar la capacitat discriminant en el cas de les magnituds escalars és l'ús de les corbes ROC, com veurem més endavant.

En l'avaluació de la capacitat discriminant de les magnituds biològiques humanes escalars cal tenir en compte l'efecte de la imprecisió interserial i el biaix de mesura. Per a una magnitud biològica humana i una malaltia donades, la imprecisió interdiària del sistema de mesura d'aquesta magnitud és inversament proporcional a la seva capacitat discriminant. Així, un augment o una disminució de la imprecisió interdiària modifica en sentit contrari la capacitat discriminant [Figura 11.2]. En el cas d'augment de la imprecisió interdiària augmenta la dispersió dels dades i, per tant, un augment de l'amplitud i una disminució de la curtosi d'ambdues corbes, amb la qual cosa augmenta l'àrea d'intersecció i, conseqüentment, minva la capacitat discriminant. En cas de disminució de la imprecisió interdiària, minva l'àrea d'intersecció, per la qual cosa augmenta la capacitat discriminant.



**Fig. 11.2** Variació de la sensibilitat i l'especificitat en funció del valor discriminant  
M = individus amb la malaltia i  $\bar{M}$  = individus sense la malaltia

Per tant, respecte al *biaix de mesura*, si aquest és constant no té efecte sobre la capacitat discriminant ja que només desplaça les corbes de freqüència, sempre que sigui el mateix en les dues mostres poblacionals. Si el biaix de mesura és proporcional, a causa de la seva naturalesa pot tenir un petit efecte sobre l'àrea d'intersecció, amb la qual cosa modificaria lleugerament la capacitat discriminant. Això no obstant, aquesta modificació, si es produeix, és pràcticament imperceptible.

Com hem vist al Capítol 2, des del punt de vista metrològic els valors de les magnituds biològiques escalars mesurades al laboratori clínic pertanyen a escales constituïdes per nombres racionals. Això no obstant, en la comparació transversal, aquests nombres racionals pateixen un procés de dicotomitació, és a dir, són convertits en valors nominals binaris en què els dos membres se solen denominar *positiu* i *negatiu*.

La dicotomitació es realitza comparant el resultat de mesurar una magnitud biològica escalar en un pacient ( $x_i$ ) amb un altre valor d'aquesta mateixa magnitud biològica ( $x_j$ ), anomenat *valor discriminant*, que s'ha establert prèviament. En el cas en què els valors de la magnitud biològica humana augmenten en individus afectats de la malaltia en estudi, si el resultat observat és menor o igual que el valor discriminant, es denomina *negatiu*, si és més gran es denomina *positiu*:

$$\begin{aligned} \text{si } x_i > x_j &\Rightarrow x_i = \text{positiu} \\ \text{i si } x_i \leq x_j &\Rightarrow x_i = \text{negatiu}. \end{aligned}$$

Pel contrari, si els valors de la magnitud disminueixen en pacients afectats d'una malaltia particular, si el resultat obtingut és més gran o igual al valor discriminant, es denomina *negatiu*, si és menor es denomina *positiu*:

$$\begin{aligned} \text{si } x_i < x_j &\Rightarrow x_i = \text{positiu} \\ \text{i si } x_i \geq x_j &\Rightarrow x_i = \text{negatiu}. \end{aligned}$$

Atès que les magnituds biològiques humanes no posseeixen una capacitat discriminant igual a 1 (discriminació màxima), un valor negatiu no significa necessàriament que el pacient no pateixi la malaltia en estudi, ni un valor positiu implica que si que la pateixi. Per tant, tant els resultats negatius com els positius poden ser veritables o falsos, amb la qual cosa s'obtenen les quatre categories següents: *negatiu veritable* (NV), *negatiu fals* (NF), *positiu veritable* (PV) i *positiu fals* (PF).

### 11.2.2 Cas de les magnituds ordinals binàries

Els valors d'aquestes magnituds, per la seva naturalesa, ja són positius o negatius, per la qual cosa la dicotomitació no és necessària. Un exemple d'aquest cas és la magnitud ordinal binària <Uri—Nitrit; c.arb.({negatiu, positiu})> per al diagnòstic d'una infecció urinària, en què negatiu significa menor o igual al límit de detecció del sistema de mesura i positiu significa la superior al límit de detecció; però cal no oblidar que aquest negatiu és cert si realment no hi ha infecció urinària o fals si realment n'hi ha, i que el positiu és cert si realment existeix la infecció urinària o fals si no existeix.

En aquest cas la capacitat discriminant s'avalua i compara mitjançant indicadors, com s'exposa en els apartats 11.2.6.1, 11.2.6.2, 11.2.6.3 i 11.2.6.4.

### 11.2.3 Cas de les magnituds ordinals polinàries

La dicotomització es realitza comparant el resultat de mesurar una magnitud biològica ordinal polinària (3 o més valors possibles) en un pacient ( $x_i$ ) amb un altre valor d'aquesta mateixa magnitud biològica ( $x_j$ ), anomenat *valor discriminant*, que correspon al valor que es troba en els individus sense la malaltia en estudi i que acostuma a denominar-se *negatiu* (valor inferior o igual al límit de detecció del sistema de mesura ordinal emprat). Si des del punt de vista ordinal el valor d'aquesta magnitud és superior al valor discriminant, es considera *positiu*:

$$\begin{aligned} \text{si } x_i > x_j &\Rightarrow x_i \text{ és positiu} \\ \text{i si } x_i \leq x_j &\Rightarrow x_i \text{ és negatiu.} \end{aligned}$$

#### Exemple:

Per a la magnitud ordinal polinària <Uri—Proteïna; c.arb(tira reactiva;{0; 1; 2; 3})>, útil per al diagnòstic de la proteïnúria, el valor discriminant és 0, nombre ordinal que indica que la concentració de massa de proteïna en l'orina és inferior o igual al límit de detecció de la tira reactiva usada.

La capacitat discriminant s'avalua i compara mitjançant indicadors, com s'exposa en els apartats 11.2.6.1, 11.2.6.2, 11.2.6.3 i 11.2.6.4.

### 11.2.4 Cas de les propietats nominals binàries

Els valors d'aquestes propietats són valors nominals que es poden assimilar a *positius* o *negatius*, per la qual cosa la dicotomització tampoc és necessària. Un exemple d'aquest cas és la propietat nominal binària <DNA(B)—gen *HBB*; va.rseq.>, determinada en un al·lel per al diagnòstic de l'anèmia falciforme, en la qual l'absència d'una variació s'entén com negatiu i la presència d'una variació com positiu. Aquí també els valors positius i negatius poden ser certs o falsos.

La capacitat discriminant també s'avalua i compara mitjançant indicadors, com s'indica en els apartats 11.2.6.1 a 11.2.6.4.

### 11.2.5 Cas de les propietats nominals polinàries

La dicotomització es realitza comparant el resultat de determinar una propietat nominal polinària (tres o més valors possibles) en un pacient ( $x_1, x_2, x_3, \dots, x_r$ ) amb un altre valor d'aquesta mateixa magnitud biològica ( $x_j$ ).

En el cas de les propietats nominals polinàries amb  $n$  valors possibles ( $x_1, x_2, x_3, \dots, x_r$ ) però només un valor determinat ( $x_j$ ):

$$\begin{aligned} \text{si } x_i \neq x_j &\Rightarrow x_i = \text{positiu} \\ \text{i si } x_i = x_j &\Rightarrow x_i = \text{negatiu} \end{aligned}$$

Exemple:

Uri—Bactèries; taxonalitat = *Neisseria meningitidis*. En el cas de l'estudi d'una epidèmia de meningitis es consideraran negatives les altres troballes.

En el cas de les propietats nominals polinàries amb  $n$  valors possibles ( $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ ) i amb  $m \leq n$  valors determinats ( $x_1, x_2, x_3, \dots, x_m$ ),

$$\begin{aligned} \text{si } x_i \neq x_j &\Rightarrow x_i = \text{positiu} \\ \text{i si } x_i = x_j &\Rightarrow x_i = \text{negatiu} \end{aligned}$$

on  $x_i$  representa qualsevol dels valors determinants.

### 11.2.6 Sensibilitat, especificitat i exactitud diagnòstiques

La sensibilitat, l'especificitat i l'exactitud diagnòstiques són els tres indicadors més emprats com aproximació al estudi de la capacitat discriminant.

La *sensibilitat diagnòstica* ( $SD$ ; també dita *sensibilitat nosogràfica*) d'una magnitud biològica humana és la probabilitat d'obtenir, per a un valor discriminant donat, un resultat positiu en un individu que pateix la malaltia  $M$ , és a dir, és la probabilitat d'obtenir un resultat positiu veritable:

$$SD = P(\text{positiu}|M)$$

L'*especificitat diagnòstica* ( $ED$ ); també dita *especificitat nosogràfica*) d'una magnitud biològica humana és la probabilitat d'obtenir, per a un valor discriminant donat, un resultat negatiu en un individu sense la malaltia  $o$ , en altres paraules, és la probabilitat d'obtenir un negatiu veritable:

$$ED = P(\text{negatiu}|\bar{M})$$

L'*exactitud diagnòstica* ( $ExD$ ); també dita *exactitud nosogràfica* o *eficiència diagnòstica* o *eficiència nosogràfica*) d'una magnitud biològica humana és la probabilitat d'obtenir, per a un valor discriminant donat, un resultat positiu o negatiu segons que l'individu pertanyi a  $M$  o a  $\bar{M}$ , és a dir, indica la fracció d'individus correctament diagnosticats. Aquest estadístic, en considerar simultàniament individus amb i sense la malaltia en estudi, té l'inconvenient de dependre de la prevalença de tal malaltia.

Atès que tant la sensibilitat com l'especificitat diagnòstiques depenen del valor discriminant utilitzat en la dicotomització, ni la sensibilitat ni l'especificitat diagnòstiques posseeixen un valor únic per a cada magnitud biològica humana. Quan en variar el valor discriminant augmenta la sensibilitat diagnòstica, l'especificitat diagnòstica disminueix i viceversa.

Exemple:

En la Figura 11.2, sigui  $M$  la corba de freqüències dels valors d'una magnitud biològica observats en individus afectats d'una malaltia particular i  $\bar{M}$  la corba de freqüències dels valors de la mateixa magnitud observats en individus que no pateixen aquesta

malaltia, però que si poden patir altres malalties; en aquestes corbes en ordenades es representen les freqüències i en abscisses els valors de la magnitud biològica en qüestió. Si es pren  $x_1$  com valor discriminant, es produeixen molts positius falsos en relació als negatius falsos: la sensibilitat és major que l'especificitat. Contràriament, si es pren  $x_2$ , es produeixen menys positius falsos i més negatius falsos: l'especificitat és major que la sensibilitat.

En el cas de l'exactitud diagnòstica també existeix una dependència del valor discriminant però, en aquest cas se'n pot trobar un que origini un valor màxim d'aquest indicador.

L'actuació òptima és la selecció d'un valor discriminant tal que la sensibilitat o l'especificitat o l'eficiència diagnòstiques siguin les adequades per resoldre de la millor manera possible cada tipus de problema diagnòstic, tenint en compte que en uns casos pot ser més important la sensibilitat, en altres l'especificitat i en altres l'exactitud diagnòstiques. Així, quan es tracta de realitzar la detecció precoç d'una malaltia pot ser millor una gran sensibilitat diagnòstica, encara que això signifiqui que una certa proporció d'individus sense aquesta malaltia siguin inclosos i hagin de ser diagnosticats de nou, però amb un sistema amb major especificitat diagnòstica. En altres ocasions serà millor una gran especificitat diagnòstica, com la succeeix quan el diagnòstic implica un tractament agressiu o arriscat. En el cas en què tanta importància tingui la sensibilitat com l'especificitat diagnòstiques, la solució de compromís pot ser donar prioritat a la millor exactitud diagnòstica.

La selecció del valor discriminant no és una tasca fàcil i en la major part dels casos es resol adoptant un límit de referència com valor discriminant, encara que en alguns casos s'estableix després d'importants estudis epidemiològics (com és el cas de <Pla—Colesterol; c.subst.> com indicador de risc de malaltia cardiovascular). La idea general és que sempre que el problema clínic ho permeti, per a cada magnitud biològica s'hauria de seleccionar un valor discriminant adient per obtenir la sensibilitat i l'especificitat diagnòstiques òptimes per al problema mèdic en qüestió.

#### 11.2.6.1 Estimació de la sensibilitat diagnòstica

L'estimació de la sensibilitat diagnòstica s'ha de realitzar en una mostra d'individus amb la malaltia en qüestió. És evident que la bondat d'aquesta estimació dependrà, entre altres coses, de la bondat del diagnòstic. Aquest diagnòstic, sempre que sigui possible, s'ha d'haver realitzat per un procediment inequívoc (estudi anatomopatològic, per exemple). Les determinacions d'una propietat biològica humana en estudi poden realitzar-se en individus dels que es coneix el diagnòstic de forma definitiva, o bé en individus amb un diagnòstic presumptiu que haurà ser confirmat posteriorment sense la participació de la propietat en estudi.

A partir de la mostra d'individus amb la malaltia E, l'estimació puntual de la sensibilitat diagnòstica ve donada pel quocient entre els positius veritables i

tots els individus de la mostra, que és la suma dels positius veritables més els negatius falsos:

$$SD = P(\text{positiu}|E) = PV/(PV+NF)$$

Com en tota proporció, la sensibilitat diagnòstica també es pot estimar per interval. Si  $n$  és el nombre d'individus estudiats afectats per la malaltia M, els límits inferior ( $SD_I$ ) i superior ( $SD_S$ ) de l'interval de confiança del 95 % són:

$$SD_I = \frac{(2nSD + 1,96^2 - 1) - 1,96 \sqrt{\{1,96^2 - [2 + (1/n)]\}} + 4SD [(n(1-SD)) + 1]}{2(n + 1,96^2)}$$

$$SD_S = \frac{(2nSD + 1,96^2 + 1) + 1,96 \sqrt{\{1,96^2 + [2 - (1/n)]\}} + 4SD [(n(1-SD)) - 1]}{2(n + 1,96^2)}$$

### 11.2.6.2 Estimació de l'especificitat diagnòstica

Per a l'estimació de l'especificitat diagnòstica, la mostra d'individus sense la malaltia en estudi ha de contenir individus amb altres malalties, o individus sans, en proporcions representatives de la població respecte a la que habitualment es planteja el problema diagnòstic; així, per exemple, l'estudi de l'especificitat diagnòstica d'una propietat biològica humana que ha de ser usada per al diagnòstic de la pancreatitis aguda ha de realitzar-se en una mostra de la població d'individus amb dolor abdominal agut que, amb tota certesa, no pateixen pancreatitis aguda. En qualsevol cas, ha d'existir la certesa que els individus no pateixen la malaltia en estudi. Per altra part, s'ha de tenir en compte que si l'estudi de l'especificitat es realitzés només amb una mostra de la població d'individus sans i s'usés com valor discriminant un límit de l'interval de referència que contingüés el 95 % central dels valors de referència, l'especificitat diagnòstica seria, per definició, igual a 0,975. L'estimació puntual de l'especificitat diagnòstica ve donada pel quocient entre els negatius veritables i el nombre de individus que no pateixen la malaltia M, que correspon a la suma dels negatius veritables més els positius falsos:

$$ED = P(\text{negatiu}|\bar{M}) = NV/(NV+PF)$$

L'especificitat diagnòstica es pot estimar per interval de forma anàloga a la sensibilitat diagnòstica; si  $m$  és el nombre d'individus estudiats que no pateixen



la malaltia M, els límits inferior ( $ED$ ) i superior ( $ED_s$ ) de l'interval de confiança del 95 % són:

$$ED_I = \frac{(2m \cdot ED + 1,96^2 - 1) - 1,96 \sqrt{\{1,96^2 - [2 + (1/m)]\}} + 4ED [(m(1-ED)) + 1]}{2(m + 1,96^2)}$$

$$ED_s = \frac{(2m \cdot ED + 1,96^2 + 1) + 1,96 \sqrt{\{1,96^2 + [2 - (1/m)]\}} + 4ED [(m(1-ED)) - 1]}{2(m + 1,96^2)}$$

### 11.2.6.3 Estimació de l'exactitud diagnòstica

L'estimació puntual de l'exactitud diagnòstica ve donada pel quocient entre els positius veritables més els negatius veritables i la suma de tots els individus estudiats:

$$ExD = PV + NV / (PV + NF + NV + PF)$$

També pot fer-se una estimació per interval de forma similar a la sensibilitat i especificitat diagnòstiques:

$$ExD_I = \frac{[2(n+m)ExD + 1,96^2 - 1] - 1,96 \sqrt{\{1,96^2 - [2 + (1/(n+m))]\}} + 4ExD [(n+m)(1-ExD)) + 1]}{2[(n+m) + 1,96^2]}$$

$$ExD_s = \frac{[2(n+m)ExD + 1,96^2 + 1] + 1,96 \sqrt{\{1,96^2 + [2 - (1/(n+m))]\}} + 4ExD [(n+m)(1-ExD)) - 1]}{2[(n+m) + 1,96^2]}$$

### 11.2.6.4 Comparació de sensibilitats, especificitats i exactituds diagnòstiques

Per elegir entre dues propietats biològiques humanes es pot recórrer a la comparació de les seves sensibilitats i especificitats diagnòstiques, per la qual cosa són útils les proves estadístiques habituals per a la comparació de proporcions, tenint la precaució de distingir si es tracta d'un estudi de dades aparellades (dues propietats estudiades en la mateixa mostra d'individus) o de dades independents (dues propietats estudiades en dues mostres d'individus diferents).

Atès que el valor discriminant té una gran influència sobre la sensibilitat i l'especificitat diagnòstiques, quan es comparen les sensibilitats diagnòstiques de dues magnituds biològiques humanes, és preferible que prèviament s'igualin les especificitats diagnòstiques mitjançant la selecció del valor discriminant apropiat per a cada una de les dues magnituds. El mateix raonament és vàlid per a la

comparació de dues especificitats diagnòstiques, cas en què la sensibilitat diagnòstica és la que ha d'igualar-se en les dues magnituds biològiques humanes.

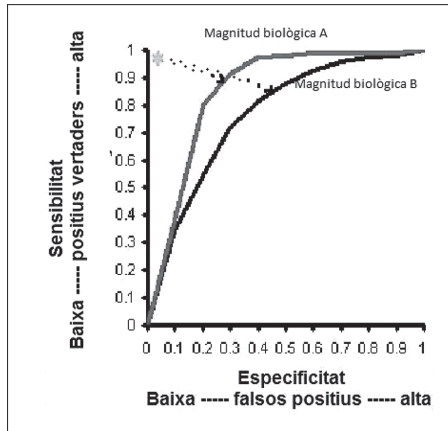
En el cas de l'eficiència diagnòstica, la seva dependència del valor discriminant fa que, en general, no tingui sentit comparar l'eficiència diagnòstica de dues magnituds biològiques humanes, a no ser que es vulgui comparar la repercussió de dos valors discriminants del mateix tipus, com pot ser el cas de dos límits de referència de la població sana. En qualsevol cas la comparació també ha de fer-se mitjançant una prova estadística de comparació de proporcions.

#### 11.2.6.5 Estimació i comparació de capacitats discriminants: corbes ROC

La manera pràctica d'avaluar la capacitat discriminant, tenint en compte possibles valors discriminants, és l'ús de les corbes de rendiment diagnòstic (ROC, acrònim de *receiver operating characteristic*). Si a l'apartat 11.2.1 hem fet una reflexió teòrica sobre l'estimació de la capacitat discriminant, en aquest apartat veurem la manera pràctica d'avaluar la capacitat discriminant d'una magnitud biològica humana escalar tenint en compte tots els valors discriminants possibles per a aquesta magnitud biològica.

De les diverses maneres d'avaluar la capacitat discriminant d'una magnitud biològica humana a partir de valors dicotomitats i d'un nombre de dades fàcilment assequibles, la millor és l'ús d'una corba ROC. La corba ROC ens proporciona una representació global de l'exactitud diagnòstica.

Una corba ROC és la representació gràfica de la probabilitat d'obtenir resultats positius veritables en funció de la probabilitat d'obtenir resultats positius falsos. La proporció de positius falsos és l'estadístic complementari de l'especificitat diagnòstica ( $1 - ED$ ), denominat *inespecificitat diagnòstica*. En aquesta gràfica l'eix d'ordenades correspon als valors de la sensibilitat diagnòstica i el d'abscisses als de la inespecificitat diagnòstica [Figura 11.3].



**Fig. 11.3 Corbes ROC** Serveixen per determinar el valor discriminant en el qual la relació entre especificitat i sensibilitat és òptima (el més proper al valor 1 de l'eix d'ordenades\*) i per estimar quina magnitud té més capacitat discriminant (la corba que delimita una àrea més gran, en aquest cas la corresponent a la magnitud biològica A)

La corba ROC es construeix utilitzant les dades obtingudes mitjançant l'estimació de la sensibilitat i de l'especificitat diagnòstiques. Amb aquestes dades, d'entre els valors de la magnitud biològica humana en estudi que es troben de la zona de cavalcament de les poblacions  $M$  i  $\bar{M}$  se selecciona una col·lecció de valors discriminants (a ser possible 10 o més) i amb cadascun d'ells es calculen la sensibilitat i la inespecificitat diagnòstiques, els valors de les quals es porten a la gràfica ja descrita. La corba que uneix els esmentats punts és la corba ROC.

La manera òptima d'avaluar una corba ROC i, consegüentment, d'estimar la capacitat discriminant d'una magnitud biològica humana mitjançant l'esmentada corba, és el càlcul de l'àrea que hi ha a sota. Una magnitud biològica humana ideal per al diagnòstic donaria lloc a una àrea igual a 1, mentre una àrea sota la corba ROC igual a 0,5 indica que aquesta magnitud no seria útil per al diagnòstic. La comparació de les àrees per sota de diferents corbes ROC corresponents a diferents magnituds biològiques humanes destinades al diagnòstic de la mateixa malaltia permet elegir la que posseeix una capacitat discriminant superior, que serà, evidentment, la que tingui per sota d'ella una àrea superior.

#### 11.2.6.6 Variabilitat dels estudis de la capacitat discriminant: iniciativa STARD

Els resultats dels estudis de la capacitat discriminant d'una magnitud biològica humana poden diferir entre ells de forma notable. Això és tan aplicable a les estimacions de sensibilitat, especificitat o exactitud diagnòstiques calculades per a un o més valors discriminants, com per a les estimacions de la capacitat

discriminant en les quals es tenen en compte diversos valors discriminants raonablement possibles mitjançant les corbes ROC.

La variabilitat per a una mateixa magnitud biològica humana que es desprèn dels diversos estudis publicats es deu a diversos factors: disseny de l'estudi, selecció dels pacients, procés diagnòstic de referència, etc.

Conscients d'aquesta variabilitat, un grup internacional d'investigadors i de directors de revistes científiques van desenvolupar a principis de la dècada del 2000 una iniciativa coneguda com STARD (per la seva denominació anglesa *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*), que té com a producte principal una llista amb 25 punts i un diagrama de flux que els autors proposen seguir per assegurar una disminució de la variabilitat mencionada, una major facilitat en la comparació d'aquest tipus d'estudis i, en definitiva, un augment del rigor en l'avaluació semiològica de les magnituds biològiques humanes abans de la generalització del seu ús diagnòstic.

#### 11.2.6.7 Raó de versemblança

La raó de versemblança ( $L$ ) d'una propietat biològica humana es defineix com el quocient entre la probabilitat que aquesta magnitud presenti un resultat positiu quan existeix la malaltia en estudi i la probabilitat que el resultat positiu s'observi quan no existeix la malaltia, és a dir:

$$L = P(\text{positiu}|M) / P(\text{positiu}|\bar{M})$$

Per tant, pot estimar-se a partir de la sensibilitat i de l'especificitat diagnòstiques

$$L = SD / (1 - ED)$$

Aquest estadístic indica quantes vegades és més probable trobar un resultat positiu en un individu pertanyent a  $M$  que en un altre pertanyent a  $\bar{M}$ .

#### 11.2.6.8 Valor predictiu

Com s'ha exposat anteriorment, la sensibilitat i l'especificitat diagnòstiques, per a un valor discriminant donat, són característiques d'una magnitud biològica humana. Això no obstant, la qüestió que el metge clínic es planteja davant el resultat d'una determinació de laboratori clínic no és si aquesta propietat biològica humana posseeix prou sensibilitat diagnòstica; el que realment li interessa és si davant un determinat resultat un individu pateix la malaltia que hom sospita. O sigui, la qüestió que es planteja el metge clínic és la probabilitat que un individu pateixi la malaltia quan en ell s'ha observat un resultat positiu; aquesta probabilitat es denomina *valor predictiu d'un resultat positiu* ( $VP(+)$ ):

$$VP(\text{positiu}) = P(M|\text{positiu})$$

L'estimació puntual del valor predictiu d'un resultat positiu ve donada pel quocient entre els positius veritables i la suma dels positius veritables i els positius falsos, és a dir, tots els positius:

$$VP(\text{positiu}) = PV/(PV+PF).$$

De manera anàloga es defineix el *valor predictiu d'un resultat negatiu*  $VP(-)$ , que és la probabilitat que un individu no pateixi la malaltia quan en ell s'observa un resultat negatiu:

$$VP(\text{negatiu}) = P(\bar{M}/\text{negatiu})$$

L'estimació puntual del valor predictiu d'un resultat negatiu ve donada pel quocient entre els negatius veritables i la suma dels negatius veritables i els negatius falsos, és a dir, tots els negatius:

$$VP(\text{negatiu}) = NV/(NV+NF)$$

Com s'ha vist en el punt anterior, l'estimació del valor predictiu, tant el d'un resultat positiu com el d'un resultat negatiu, depèn de la proporció d'individus amb la malaltia  $M$  i el d'individus sense l'esmentada malaltia, per tant, depèn de la prevalença de la malaltia  $M$ .

El valor predictiu es pot estimar, també, a partir de les estimacions de la prevalença de la malaltia en estudi i de la sensibilitat i especificitat diagnòstiques de la magnitud biològica considerada:

$$VP(\text{positiu}) = P(M) \cdot SD / [P(M) \cdot SD + (1-P(M)) \cdot (1-ED)]$$

$$VP(\text{negatiu}) = (1-P(M)) \cdot ED / [P(M) \cdot (1-SD) + (1-P(M)) \cdot ED]$$

Aquesta fórmula és una expressió del teorema de Bayes,

$$P(X/Y) = P(Y/X) \cdot P(X)/P(Y)$$

on  $P(X)$  és la probabilitat que es doni  $X$  (per exemple la prevalença de la malaltia  $X$ ), anomenada també probabilitat *a priori*,  $P(X/Y)$  és la probabilitat que la condició  $X$  és doni quan s'esdevé  $Y$  (per exemple el resultat positiu de la determinació  $Y$ ) anomenada probabilitat,  $P(Y)$  la probabilitat que es doni la condició  $Y$  (per exemple la freqüència de resultats positius de la determinació  $Y$ ) i  $P(Y/X)$  és la probabilitat que  $Y$  es doni quan s'esdevé  $X$ , o sigui l'especificitat diagnòstica. Com veiem el valor predictiu coincideix amb la probabilitat *a posteriori* bayesiana. Aquest valor predictiu, pel fet de dependre de la prevalença de la malaltia en qüestió, pot variar fins i tot en situacions físicament molt properes. Així, per exemple, atès que en un hospital la prevalença de l'infart agut de miocardi és més elevada entre els malalts ingressats en un servei de cardiologia que entre els individus que freqüenten un servei d'urgències, pot fer que el valor predictiu d'un resultat positiu d'una propietat biològica humana sigui més gran si l'individu

es troba en el servei de cardiologia que al servei d'urgències. Cal tenir en compte que perquè el teorema de Bayes tingui validesa X i Y han de ser independents entre elles. Per tant els criteris que s'han utilitzat per establir el diagnòstic de la malaltia X no es poden basar en la determinació Y. Per exemple, no seria vàlid estimar el valor predictiu d'una hiperglucèmia en el diagnòstic de la diabetis, ja que la concentració de glucosa és un element essencial en el diagnòstic d'aquesta malaltia.

### 11.3 Comparació longitudinal

Una gran part dels mesuraments de magnituds biològiques humanes són sol·licitades per a seguir l'evolució d'una malaltia. Aquest tipus de seguiment requereix la comparació (longitudinal) del valor d'una magnitud biològica mesurada en un moment donat en un pacient amb el valor d'aquesta magnitud mesurada anteriorment en el mateix pacient. Però encara no s'ha resolt definitivament la manera d'interpretar objectivament tal canvi.

E.K. Harris i S.S. Brown, primer, i E.K. Harris i T. Yasaka, més tard, van proposar que el valor mesurat es comparés amb l'anterior i si la diferència entre ambdós fos superior a una diferència preestablerta, denominada *diferència crítica* o *canvi de referència*, es consideraria que el canvi hauria estat significatiu. La diferència crítica o canvi de referència es calcula utilitzant la variabilitat biològica intraindividual com a element fonamental.

En qualsevol cas, els dos valors haurien d'haver estat obtinguts amb sistemes que produïssin resultats intercanviables i no podrien efectuar-se comparacions si els dos valors no s'haguessin obtingut amb un procediment que conservés la imprecisió interserial i amb el biaix de mesura.

Malgrat que aquest mètode el segueixen nombrosos autors, altres no l'accepten basant-se en diversos arguments:

- En alguns casos és pràcticament impossible conèixer la variabilitat biològica intraindividual (Exemple: magnituds relacionades amb el líquid cefaloraquídi, amb la sang arterial, amb el període perinatal, etc.)
- Les dades sobre la variabilitat biològica de magnituds biològiques humanes els valors de les quals no són traçables a l'SI i que s'han obtingut amb diferents sistemes de mesura immunoquímics no es poden barrejar.
- Respecte a la imprecisió interdiària, per a moltes magnituds humanes, hi ha falta d'intercanvialitat entre el sèrum o el plasma i els materials de control subministrats per l'IDIV.
- Per a moltes magnituds biològiques i molts sistemes de mesura, els coeficients de variació corresponents a la imprecisió interserial varien amb el valor de la magnitud mesura (homoscedasticitat).
- Generalment, per a una magnitud biològica, la variabilitat biològica intraindividual és molt diferent entre les persones i entre els estudis publicats. Com

a conseqüència, qualsevol estimació relacionada amb la variabilitat biològica intraindividual és solament una descripció grollera d'aquest fenomen biològic i no és apropiada per establir aquest valor com a referència de la significació del canvi per a tots els pacients.

Altres autors proposen que l'interval que defineix la significació d'un canvi es pot estimar a partir dels valors mesurats en els pacients obtinguts ordinàriament al laboratori clínic

## 11.4 Sol·licitud de determinacions al laboratori clínic

La petició és el document (en paper o electrònic) mitjançant el qual els metges clínics sol·liciten al laboratori clínic les determinacions que creuen necessàries. Tradicionalment la petició s'ha fet de forma manual, escrivint les determinacions sol·licitades en un paper en blanc o un paper imprès amb caselles i marcant-les, o s'ha fet de forma informatitzada, ja sigui mitjançant un "full grafitat" en què el sol·licitant marca les determinacions que vol que es facin per ser llegides amb un llapis òptic o una lectora automàtica, o mitjançant una programació informatitzada emprada pel metge sol·licitant, que és la tendència actual.

Això no obstant, sobre la petició no s'ha publicat cap document normatiu internacional monogràfic però sí que es donen uns requisits en la norma ISO 15189:2011 [Apartat 5.4.3]. D'aquests requisits es desprèn que la petició ha de contenir, com a mínim, la informació següent:

- identificació inequívoca, sexe i data de naixement del pacient;
- identificació inequívoca del sol·licitant i del destinatari;
- tipus de mostres clíniques i la data de la seva obtenció i, quan procedeixi, l'hora de la seva obtenció i el lloc anatòmic d'origen;
- determinacions sol·licitades;
- informació clínica pertinent sobre el pacient.

D'altra banda, la petició de determinacions al laboratori clínic pot seguir tres estratègies principals:

- (I) sol·licitud de determinacions individuals,
- (II) sol·licitud de determinacions individuals, acceptant que en el laboratori clínic s'afegeixin a la petició, de forma automàtica (*reflex*) o personalitzada (*reflexive*), altres determinacions condicionades al resultat d'alguna de les determinacions que s'havien sol·licitat, i
- (III) protocols d'exploració *in vitro*, que poden incloure determinacions condicionades si es considera oportú. Respecte a l'estratègia d'exploració *in vitro* basada en l'aplicació de protocols, cal dir que sempre ha de fer-se conjuntament amb els metges clínics, encara que hom segueix un protocol preestablert, fins i tot d'abast internacional.

## 11.5 Assessoria semiològica i comentaris interpretatius

L'assessoria semiològica inclou qualsevol de les activitats següents: la inclusió de comentaris interpretatius en els informes de laboratori clínic, la comunicació de valors alarmants i altres notificacions i la proposició de determinacions addicionals. D'aquestes, probablement la inclusió d'un o més comentaris interpretatius en els informes de laboratori clínic sigui la més difícil de normalitzar, ja que pot intervenir la subjectivitat de la persona que redacti el comentari.

Un comentari interpretatiu és una opinió sobre els resultats de mesura corresponents a un pacient, emesos en forma narrativa en un informe de laboratori clínic, amb la finalitat d'ajudar a interpretar els resultats a qui els hagués sol·licitat. Els avisos i altres notificacions constitueixen la resta de comentaris que pot contenir un informe de laboratori clínic.

Els tres aspectes rellevants dels comentaris interpretatius són: (I) la declaració de la seva existència en el catàleg de prestacions de laboratori clínic, acompanyant a les propietats biològiques que ho requereixin, (II) la seva redacció i (III) la seva codificació. En el cas dels avisos i altres notificacions només són importants la seva redacció i la seva codificació.

El metge clínic ha de saber *a priori* quines són les propietats biològiques humanes en què després de la seva determinació s'emetrà un comentari interpretatiu, per la qual cosa aquest fet ha de constar al catàleg de prestacions d'aquells laboratoris clínics que donin aquest servei; també ha d'estar a l'abast d'un auditor tècnic per què pugui executar la seva funció. La redacció de cada possible comentari interpretatiu ha d'estar, sempre que sigui factible, preestablerta i codificada. D'aquesta manera el contingut i la forma dels comentaris interpretatius no dependrà del facultatiu que els faci. Tot el que fa referència a la redacció i codificació és igualment aplicable als avisos i altres notificacions.

Atès que no existeix cap document normatiu internacional o regional sobre aquest assumpte<sup>25</sup>, cada laboratori clínic hauria de preparar un o diversos documents normatius d'ús intern para normalitzar la comunicació de cada tema, tractant d'evitar al màxim la redacció de textos subjectius no consensuats. Això no obstant, es pot seguir el document normatiu de l'ACCLC<sup>26</sup> que tracta d'aquest assumpte en relació a la norma ISO 15189.

<sup>25</sup> Excepte un document normatiu del Regne Unit del Royal College of Pathologists (Special Advisory Committee in Chemical Pathology). Guidelines for the provision of interpretative comments on biochemical reports. RCPPath Bulletin 1998;(104):25.

<sup>26</sup> ACCLC. Guia per satisfer els requisits de la norma ISO 15189:2003 relacionats amb la consultoria semiològica. *In vitro veritas* 2006;7. <http://www.acclc.cat/continguts/ivv084.pdf> (Consultat: 2018-01-09).



## 11.6 Límits d'alarma i valors alarmants

Quan al laboratori clínic es determinen certes propietats biològiques d'un pacient, ocasionalment s'obtenen valors que suggereixen que aquest pacient es troba en una situació greu. Un valor d'aquest tipus, quan s'obté inesperadament, cal comunicar-lo immediatament a qui hagi sol·licitat la determinació i s'anomena *valor alarmant* (encara que en anglès se solen emprar els termes *critical value* o *panic value*). Aquesta idea, publicada per G.D. Lundberg l'any 1972, ha estat adoptada en la norma ISO 15189, en què s'exigeix que els laboratoris clínics defineixin els seus propis valors alarmants, corresponents a qualsevol tipus de propietat biològica humana, així com els mecanismes necessaris per a la seva notificació.

Perquè un valor determinat es consideri alarmant ha de superar un *límit d'alarma*, que és un valor de la magnitud biològica humana de què es tracti establert amb aquesta finalitat.

La bibliografia existent sobre el tema mostra que no hi ha consens, ni local ni internacional, sobre quines són les propietats biològiques que són realment susceptibles d'originar valors alarmants, ni tampoc sobre quins han de ser aquests valors. La CHLC va publicar una relació de valors alarmants que es pot aplicar com una aproximació raonable quan no es disposa d'una llista pròpia [Castiñeras Lacambra, MJ (2001)]. Això no obstant, l'ideal és que per a l'establiment dels límits d'alarma es posin d'acord els professionals del laboratori clínic i els metges sol·licitants.

En qualsevol cas, quan s'obté inesperadament (per primera vegada) un valor alarmant, i un cop comprovat, cal comunicar-ho immediatament a qui ha fet la petició (o la persona en qui delegui) d'una manera efectiva i registrar el fet perquè pugui ser auditat. Diversos estudis sobre la comunicació de valors alarmants coincideixen en què tant la comunicació com el registre posterior, cal fer-los de forma automàtica, utilitzant els recursos informàtics i telemàtics disponibles.

## 11.7 Ordre d'aparició de les propietats biològiques en l'informe de laboratori clínic

Quasi mai se li ha concedit gran consideració a l'ordenació de les propietats biològiques en l'informe de laboratori clínic, per la qual cosa actualment existeix una gran diversitat de criteris, però difícilment es troben publicacions que tractin d'això, com ara la proposta sobre criteris basats en la relació fisiopatològica de les propietats determinades, en consideracions semiològiques (valors alarmants, indicacions d'ús, etc.) i en l'especialitat mèdica o l'àrea de coneixement del sol·licitant, amb la finalitat de facilitar la interpretació dels informes.

Els dos criteris principals de l'ordenació d'aparició dels diferents grups de propietats biològiques (establerts en funció de la seva indicació mèdica d'ús principal) són, a grans trets, els següents:

- El grup que posseeix una propietat biològica la determinació de la qual hagi donat un valor alarmant ha d'aparèixer en primer lloc.
- A continuació han d'aparèixer aquells grups de propietats biològiques relacionades amb l'especialitat mèdica o l'àrea de coneixement del metge sol·licitant [Sánchez-Álvarez (2012)].

### **11.8 Avaluació de les conseqüències sanitàries: utilitat clínica**

Abans d'introduir al mercat un sistema de mesura per al laboratori clínic, després de ser avaluat i validat metrològicament i semiològicament, caldria demostrar que el seu ús té unes conseqüències sanitàries que milloren les condicions existents fins aquell moment, i això pot fer-se com si es tractés d'un medicament, mitjançant assajos clínics aleatoris. El resultat de la determinació d'una propietat biològica humana no ha de ser només informatiu, sinó que se'n han de poder prendre decisions mèdiques.

La majoria de les propietats biològiques humanes generen informació quan són determinades, però la informació per si mateixa no genera benefici sanitari. La millora de les conseqüències sanitàries es generarà si els resultats de les determinacions serveixen per a la presa de decisions mèdiques útils per a prevenir la mort prematura i per a mantenir o restaurar la salut.

## 11.9 Bibliografia

- Awofeso, N. Redefining "Health". *Bulletin of the World Health Organization* 2005;83(11):802.
- Badash I, Kleinman N P, Barr S. Redefining Health: The Evolution of Health Ideas from Antiquity to the Era of Value-Based Care. *Cureus* 9(2): e1018. doi:10.7759/cureus.1018.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Lijmer JG, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003 Jan;49(1):7-18.
- Castiñeiras Lacambra MJ, Jardí Baiges A, Martínez Casademont M. Criteris per establir límits d'alarma i valors alarmants. *In vitro veritas* 2011;12:160-164. <http://www.acclc.cat/continguts/ivv136.pdf> (Consultat: 2018-01-14).
- Dighe AS, Rao A, Coaklei AB, Lewandrowski KB. Analysis of laboratory critical value reporting at a large academic medical center. *Am J Clin Pathol* 2006;125:758-64.
- Fraser CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med* 2012;50: doi:10.1515/CCLM.2012.733.
- Fuentes-Arderiu X, Padró-Miquel A, Rigo-Bonnin R. Disadvantages of using biological variation data for reference change values. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:961.
- Galen RS, Gambino SR. *Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses*. New York: John Willei, 1975.
- Harris EK, Brown SS. Temporal changes in the concentration of serum constituents in healthy men. Distributions of within-person variances and their relevance to the interpretation of differences between successive measurements. *Ann Clin Biochem* 1979;16:169-76.
- Harris EK, Yasaka T. On the calculation of "reference change" for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem* 1983;29:25-30.
- Kost GJ, Hale KN. Global trends in critical values practices and their harmonisation. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:167-6.
- Kost GJ. Critical limits for urgent clinician notification at US medical centers. *JAMA* 1990;263:704-7.
- Padró-Miquel A, Rigo-Bonnin R, Fuentes-Arderiu X. Significance of a change between two consecutive measured values. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72:169-72.

- Parl FF, O'Leary MF, Kaiser AB, Paulett JM, Statnikova K, Shultz KE. Implementation of a closed-loop reporting system for critical values and clinical communication in compliance with goals of the Joint Commission. *Clin Chem* 2010;56:417-23.
- Piva E, Sciacovelli L, Zaninotto M, Laposata M, Plebani M. Evaluation of effectiveness of a computerized notification system for reporting critical values. *Am J Clin Pathol* 2009;131:432-41.
- Redondo FL. La lógica en la interpretación de las pruebas diagnósticas. Madrid: Garsi, 1989.
- Sánchez-Álvarez J, Cano-CorresR, Fuentes- Arderiu X. Proposing criteria for sorting examined properties in clinical laboratory reports. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:31-34.
- Song SH, Park KU, Song J, Paik HY, Lee CW, Bang SM, Hong JS, Lee HJ, Cho IS, Kim JA, *et al.* Alerting of laboratory critical values. *Communications Computer Information Science* 2010;78:524-31.
- Tillman J, Barth JH. ACB National Audit Group. A survey of laboratory "critical (alert) limits" in the UK. *Ann Clin Biochem* 2003;40(Pt 2):181-4.
- Wagar EA, Friedberg RC, Souers R, Stankovic AK. Critical values comparison: a College of American Pathologists Q-Probes survey of 163 clinical laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1769-75.
- WHO 2015. <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (Consultat: 2017-11-10).

## 12 QUALITOLOGIA

---

### 12.1 Generalitats

L'ISO defineix *producte* com el resultat d'un procés, i n'estableix quatre categories genèriques:

- serveis (generalment intangibles; Exemple: consulta mèdica, atenció al client)
- informació (Exemple: valor mesurat, informe de laboratori clínic)
- material permanent (Exemple: pipeta, "analitzador")
- material fungible (Exemple: material de control, reactiu)

La majoria dels productes contenen elements que pertanyen a diferents categories genèriques de producte. En qualsevol cas els principals productes del laboratori clínic són els resultats de mesura de les magnituds biològiques, considerades com productes intermedis, i els informes de laboratori clínic, considerats com els productes finals, mentre que l'activitat global d'un laboratori clínic es pot considerar com un servei.

La *qualitologia* és la branca de la ciència dedicada a l'estudi de la qualitat dels productes i *qualitat* és el grau (valor ordinal) en què un conjunt de característiques inherents (permanents) d'un producte compleix amb uns requisits preestablerts.

Obviament, l'obligació de tot laboratori clínic és subministrar productes de qualitat, o sigui, que satisfacin uns requisits preestablerts. Abans de subministrar els seus productes, el laboratori clínic ha de comprovar si aquests requisits se satisfan. Si després de la comprovació un producte –un resultat de mesura, un informe de laboratori clínic– satisfà els requisits preestablerts es considera *conforme* i s'accepta per a ser subministrat al seu sol·licitant; si pel contrari no els satisfà, es considera *no conforme* i es rebutja. El fet que un producte sigui conforme es coneix com *conformitat*, i el fet que no sigui conforme es coneix com *no conformitat*.

Per aconseguir la qualitat dels productes de qualsevol organització és raonable establir en aquesta organització un sistema de gestió qualitològic, i per tant és molt útil i recomanable normalitzar els processos que donaran lloc als productes esmentats; aquesta normalització, per altra banda, com es veurà més endavant, és imprescindible per a aconseguir l'acreditació o la certificació.

### 12.2 Normalització

Certament, cadascú de nosaltres tenim la tendència natural a fer les coses a gust propi com estableixen les dites "tants caps, tants barrets" i "cada terra fa sa guerra". Això no obstant, en alguns aspectes de les relacions humanes

l'entesa ha buscat diferents sistemes per contrarestar aquesta tendència natural en benefici de la societat. Un d'aquests sistemes és la normalització.

Tothom té una idea intuïtiva, més o menys concreta, sobre què és normalitzar. Aquesta idea usualment l'associem amb la d'unificar o posar ordre. També tothom coneix els seus avantatges: poder comprar un CD o un DVD sense haver-nos de preocupar de la velocitat a què han de girar, o connectar qualsevol electrodomèstic a l'electricitat sense haver-nos de preocupar de quin és el voltatge requerit, per exemple. Tots hem patit en algun moment els inconvenients de la manca de normalització, com passa en fer un viatge a l'estranger i descobrir que la clavilla del nostre carregador no lliga amb l'endoll del hotel.

Segons l'ISO, la normalització és l'"activitat que mira d'establir, respecte a problemes presents o potencials, disposicions per a un ús comú i repetit, amb l'objecte d'assolir un grau òptim d'ordre en un context donat". Des del punt de vista de les organitzacions dedicades a la normalització, aquesta activitat consisteix en el procés d'elaborar, emetre i establir normes.

El procés de normalització s'inicia amb l'establiment d'un acord, obtingut per consens, entre fabricants, proveïdors de serveis, usuaris i Administració, sobre les característiques que ha tenir un producte o un servei. Aquest acord queda plasmat en un document denominat norma, que és un tipus de document normatiu. Encara que hi ha altres maneres d'aconseguir una normalització mitjançant altres documents normatius.

Està clar que la peça clau de la normalització és la norma. Les normes, enteses com preceptes que cal seguir, són familiars a la gent a través de la religió i del dret, atès que tota societat ha desenvolupat mitjançant la religió convencions ètiques de comportament, i fins i tot de pensament, i tota societat civilitzada ha desenvolupat un sistema legal basat en uns documents normatius d'obligat compliment: lleies, decrets, ordres, etc.

Segons l'ISO, una norma és un "document establert per consens i aprovat per un organisme reconegut, que estableix, per a un ús comú i repetit, regles, directrius o característiques per a certes activitats o per als seus resultats, amb la finalitat d'aconseguir un grau òptim d'ordre en un context donat". La mateixa ISO defineix consens com un "acord general caracteritzat per l'absència d'una oposició ferma a assumptes essencials per qualsevol part important dels interessos afectats i per un procés que involucra tenir en compte els punts de vista de totes les parts interessades i conciliar qualsevol posició divergent"; sense oblidar que el consens no significa, necessàriament, la unanimitat.

El concepte de norma es troba ubicat dins d'un concepte superior, el de document normatiu, que l'ISO defineix com un "document que proporciona regles, directrius o característiques per a activitats o els seus resultats" (Exemple: documents legals, recomanacions, guies, directrius, protocols, i també les normes).

De la mateixa manera que els documents normatius legals es basen en la reflexió política, sociològica i filosòfica sobre l'ésser humà i el seu entorn, la resta

de documents normatius s'han de basar en la reflexió científica i epistemològica sobre allò que es vol normalitzar.

Depenent de la complexitat d'allò que cal normalitzar, pot haver-n'hi prou amb l'ús del sentit comú per fer un document normatiu. Altres vegades, s'han de fer profundes reflexions sobre el subjecte del document normatiu i, fins i tot, cal fer una revisió sistemàtica de l'activitat objecte de normalització. En general, per fer un document normatiu cal tenir un marc teòric, un cos de doctrina que englobi de forma coherent tots els conceptes relacionats amb l'activitat en qüestió, i una terminologia que els identifiqui i descrigui sense cap ambigüitat. Quan hom disposa d'una teoria coherent és quan es poden reconèixer amb profunditat les estructures internes d'una activitat per a després poder-la normalitzar.

Els documents normatius són una font d'informació, accessible a tothom (encara que les normes no són gratuïtes), sobre la tecnologia més avançada i promouen el seu ús a tots els països.

La conseqüència immediata de la normalització és la creació d'ordre dins del món científic-tecnològic i industrial. Aquest ordre es tradueix en un augment de la qualitat dels productes, que inclouen els serveis, i en una disminució de la seva variabilitat, fet que facilita el seu intercanvi, tant a escala nacional com internacional. A més, la normalització fa possible diverses activitats protectores, com ara la seguretat industrial, la protecció mediambiental o la protecció del consumidor.

En el terreny de la investigació i del desenvolupament, l'ús de productes i processos normalitzats accelera la introducció dels descobriments científics i tecnològics, reduint els costos. En general, les empreses volen disposar de normes internacionals per als seus productes ja que, des del punt de vista econòmic i qualitològic, la normalització és fonamental.

Normalitzar es pot considerar igual a fer les coses bé gràcies al seguiment de documents normatius. Una de les possibles maneres d'adherir-se als documents normatius quan el seu objecte o camp d'aplicació és el mateix (o molt semblant) és adoptar la següent jerarquia documental:

- Documents legals locals (Exemple: llei, decret, ordre, etc.).
- Normes internacionals (Exemple: norma ISO).
- Normes regionals (Exemple: norma EN).
- Normes nacionals o territorials (Exemple: norma UNE).
- Documents normatius (exclosos els legals i les normes) internacionals (Exemple: recomanacions d'IFCC-IUPAC, recomanacions de la IUBMB-IUPAC, directrius del CLSI, protocols de l'OMS).
- Documents normatius (exclosos els legals i les normes) regionals (Exemple: recomanacions, guies, directrius, protocols).
- Documents normatius (exclosos els legals i les normes) nacionals o territorials (Exemple: guies de l'ACCLC, recomanacions de la SEQC, recomanacions de l'AEFA).
- Propostes no institucionals (Exemple: recomanacions particulars).

Respecte dels documents normatius, quan hi ha coincidència temàtica tenen prioritat els documents d'abast estatal, a no ser que hi hagi arguments científics per fer el contrari.

Resumint, en general es pot afirmar que cal normalitzar tots aquells processos i productes que al ser normalitzats s'abarateixen o augmenten la seva qualitat, a més dels sistemes de comunicació en els quals la normalització és essencial per aconseguir la seva finalitat. No obstant això, cal recordar que la normalització està dedicada només als processos i productes relacionats amb la ciència o la tecnologia. El món de l'art és una altra cosa en què la diversitat és imprescindible. En els àmbits filosòfics i polítics tampoc existeix normalització, però potser que seria bo que existís.

### 12.2.1 Els antecedents i l'evolució històrica de la normalització

Avui en dia es parla més de normalització del que es feia fa uns anys, però la normalització no és un invent recent. Heus ací diversos exemples de la seva antiguitat i de l'antiguitat de les organitzacions normalitzadores internacionals relacionades amb les ciències de laboratori clínic:

- Dos segles i mig abans de Crist, a Egipte, la mesura de les rajoles estava normalitzada.
- A l'Imperi Romà es van establir especificacions sobre les longituds i els pesos de les canonades per a la conducció d'aigua.
- L'any 1234 Jaume I va establir la "mitgera de Monells", un mesurador de gra buidat en pedra calcària, com a patró per a la mesura de cereals en el bisbat de Girona.
- En el segle XVI es va consolidar a Europa la notació musical actual.
- Al voltant de l'any 1850 es va introduir l'anomenat Sistema Didot per a normalitzar internacionalment els caràcters tipogràfics.
- L'any 1875 es va crear l'Oficina Internacional de Pesos i Mesures (BIPM).
- L'any 1892 tingué lloc el primer intent internacional de normalitzar la nomenclatura en química orgànica amb l'anomenada Nomenclatura de Ginebra.
- L'any 1906 es va crear l'Institut d'Estudis Catalans (IEC).
- L'any 1919 es va crear la Unió Internacional de Química Pura i Aplicada (IUPAC).
- Durant el període 1926-1942 va existir la Federació Internacional de les Associacions Nacionals de Normalització, que l'any 1947 es va convertir en l'Organització Internacional per a la Normalització (ISO).
- L'any 1927 es va crear la Unió Internacional de Societats de Microbiologia (IUMS).
- L'any 1948 es va crear l'Organització Mundial de la Salut (OMS)
- L'any 1955 es van crear la Federació Internacional de Química Clínica i Ciències de Laboratori Clínic (IFCC) i la Unió Internacional de Bioquímica i Biologia Molecular (IUBMB).



- L'any 1960 la Conferència General de Pesos i Mesures (CGMP) va adoptar el Sistema Internacional (SI) per a totes les àrees de la ciència i la tecnologia.
- L'any 1963 es va crear el Consell Internacional per a la Normalització en Hematologia (ICSH).
- L'any 1969 es va crear la Unió Internacional de Societats d'Immunologia (IUIS).
- L'any 1988 es va crear l'Organització del Genoma Humà (HUGO).
- L'any 1992 es va crear la Societat Internacional per a l'Hematologia de Laboratori (ISLH).

### 12.2.2 Les organitzacions normalitzadores

Amb l'arribada de l'era industrial la normalització va adquirint més i més importància dins del món de la indústria i del comerç. Aquest fet donà lloc a la progressiva aparició d'organitzacions dedicades a la normalització. Així, l'any 1917 es va crear a Alemanya el Comitè de Normes per a l'Enginyeria i la Mecànica General (Normalienausschub für den allgemeinen Maschinenbau), que fa anys es va transformar en el prestigiós DIN. Aquesta organització l'any 1922 ja va publicar una norma sobre les mesures dels fulls de paper. (Qui no coneix actualment els fulls de mida DIN A4?).

L'any 1947 es va constituir la màxima autoritat normalitzadora mundial: l'Organització Internacional de Normalització, denominada ISO com a derivada del terme grec *ισος* (*isos*) que significa *igual*, amb l'objectiu de facilitar la coordinació i la unificació de les normes Internacionals, i com conseqüència del progrés dels projectes europeus comuns, l'any 1961 es va crear el CEN, amb el propòsit de fomentar la implantació de les normes ISO a Europa, fer normes específicament europees quan sigui convenient i harmonitzar les normes ja existents als països europeus.

Quant a les organitzacions científiques que elaboren documents normatius relacionats amb les ciències de laboratori clínic, destaquen les que es mencionaran a l'apartat que ve a continuació.

### 12.2.3 La normalització en ciències de laboratori clínic

La normalització en ciències de laboratori clínic es basa en l'aplicació de normes i d'altres documents normatius elaborats per organitzacions científiques amb incidència en el sector sanitari.

La finalitat principal de les ciències de laboratori clínic és l'ajut al diagnòstic de les malalties, el seu seguiment i monitorització farmacoterapèutica i, eventualment, l'estudi dels processos fisiopatològics i altres estats fisiològics particulars d'interès sanitari (*Exemple*: embaràs) o antropològic (*Exemple*: evolució poblacional), tot això mitjançant determinacions (mesuraments o identificacions) químic-biològiques *in vitro*. Aquestes determinacions, segons la seva naturalesa i complexitat s'han de fer en un laboratori clínic, sota la direcció d'un especialista en alguna de les branques de les ciències de laboratori clínic o,

en alguns casos, a prop del pacient, fetes per personal sanitari capacitat, però no especialitzat o, fins i tot en altres pocs casos, les poden realitzar els propis pacients a casa seva. En qualsevol d'aquests casos, l'elaboració dels productes necessaris per fer aquestes activitats la realitza majoritàriament la IDIV.

Existeixen professions o activitats científico-tecnològiques molt normalitzades, com és el cas de l'arquitectura, mentre que altres ho estan menys, com és el cas de la medicina. En les ciències de laboratori clínic, com succeeix en la majoria de les branques de les ciències de la salut –cal dir que la indústria farmacèutica és una lloable excepció– la normalització no està, encara, molt arrelada.

Això no obstant, l'ISO va crear el Comitè Tècnic 212 el i el CEN va crear el Comitè Tècnic 140, ambdós dedicats al diagnòstic *in vitro*, i han publicat diversos –encara pocs– documents normatius que tracten específicament del laboratori clínic, i no de l'IDIV. Encara que això no és estrany, ja que, en general, les normes les promou la indústria i la indústria relacionada amb el laboratori clínic no està molt interessada en promoure normes destinades als laboratoris; les empreses volen normes per a fabricar reactius i instruments.

Però, afortunadament, amb el pas del temps s'han publicat documents normatius preparats per organitzacions científiques relacionades directament amb les ciències de laboratori clínic, d'entre les quals destaquem les següents:

- Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic
- Associació Espanyola de Biopatologia Mèdica
- Associació Espanyola de Farmacèutics Analistes
- Associació Valenciana d'Especialistes en Anàlisis Clíniques
- Consell Internacional per a la Normalització en Hematologia
- Federació Europea de Ciències de Laboratori Clínic
- Federació Internacional de Química Clínica i Ciències de Laboratori Clínic
- Institut de Normes Clíniques i de Laboratori
- Organització sobre el Genoma Humà
- Societat Andalusina d'Anàlisis Clíniques
- Societat Espanyola d'Al·lèrgologia i Immunologia Clíniques
- Societat Espanyola de Bioquímica Clínica i Patologia Molecular
- Societat Espanyola de Hematologia i Hemoteràpia
- Societat Espanyola de Malalties Infeccioses i Microbiologia
- Societat Europea de Microbiologia Clínica i Malalties Infeccioses
- Societat Internacional de Hematologia de Laboratori
- Unió Internacional de Bioquímica i Biologia Molecular
- Unió Internacional de Química Pura i Aplicada
- Unió Internacional de Societats d'immunologia
- Unió Internacional de Societats de Microbiologia

Malgrat el treball de les organitzacions citades, es pot afirmar que, en general, els laboratoris clínics estan poc normalitzats: entre ells existeixen importants diferències en la forma de fer i en la forma de dir. Aquest fet és sorprenent tant

des del punt de vista científic com des del punt de vista empresarial, ja que el laboratori clínic és una empresa sanitària, pública o privada, que proveeix la societat de cert tipus de productes sanitaris –els informes de laboratori clínic– i com tota empresa ha de ser rendible i garantir la qualitat dels seus productes. Per tant, els beneficis que la normalització proporciona a qualsevol empresa, tan clarament proclamats per les organitzacions normalitzadores, han de ser aplicables al laboratori clínic.

Però, si això és així, ¿perquè la majoria dels professionals de les ciències de laboratori clínic no han normalitzat els seus laboratoris ni han promogut la normalització? Probablement, la resposta pugui trobar-se en el poc convenciment d'aquests professionals en què la normalització els porti beneficis clars i immediats, per contraposició al treball que aquesta comporta, i també probablement, pugui trobar-se en la “llibertat de càtedra” que senten alguns professionals, sobre tot els que arrossegueu un excés d'esperit de “professional liberal”, especialment tradicional en àmbits farmacèutics i mèdics.

En qualsevol cas, i amb independència de les causes, la falta de normalització dificulta, com a mínim, la correcta interpretació de les dades subministrades pel laboratori clínic, amb les lògiques conseqüències indesitjables, tant sanitàries com econòmiques.

Cal constatar la necessitat de normalitzar diversos aspectes de les ciències de laboratori clínic perquè el seu producte final, l'informe de laboratori clínic, pugui ser aprofitat òptimament en benefici del pacient.

Qui exerceix en les ciències de laboratori clínic ha d'obtenir i subministrar informació sobre certs aspectes dels pacients, i la informació biològico-clínica més elemental és el valor d'una propietat biològica. D'aquesta informació elemental es deriven hipòtesis o conclusions sobre l'estat de salut dels pacients. En definitiva, les ciències de laboratori clínic són un pont entre la biologia humana i la medicina.

Segons una enquesta realitzada a Catalunya [Taula 12.1] l'any 2002 entre facultatius especialistes del laboratori clínic (principalment analistes clínics) les activitats del laboratori clínic es distribueixen com segueix:

- activitats qualitotològiques, 44 %
- activitats metrològiques *lato sensu*<sup>27</sup>, 24 %
- activitats semiològiques, 24 %
- activitats de direcció i administració, 8 %

---

<sup>27</sup> En tot el present text, el terme llatí *lato sensu* s'afegeix per indicar que es tracta d'una activitat relacionada amb la metrologia però en un sentit, que per extensió, que inclou tant els mesuraments com les identificacions (determinacions, en general).

**Taula 12.1 Segons la freqüència amb que es realitzen, aquestes activitats es poden desglossar qualitativament en quotidianes i esporàdiques**

<b>Activitats quotidianes</b>	
<b>Activitats relacionades amb els mesuraments o identificacions</b>	<b>Activitats qualitatives</b>
obtenir les mostres clíniques	mantenir el sistema qualitatiu
calibrar els instruments	fer registres diversos
preparar reactius, medis de cultiu, solucions diverses, etc.	verificar i registrar els calibratges
fer les determinacions sol·licitades	verificar i registrar els resultats de control
	fer les accions correctores derivades de les no conformitats quotidianes
	tramitar la mostra i els resultats relacionats amb l'avaluació externa de la qualitat
<b>Activitats semiològiques</b>	<b>Activitats de direcció i administració</b>
atendre les consultes dels metges sol·licitants	comprar el material fungible
comunicar als metges sol·licitants els valors alarmants	atendre al personal del laboratori clínic
buscar informació addicional sobre els resultats dubtosos	
proposar determinacions addicionals (si no existeix un protocol preestablert)	
afegir comentaris interpretatius en l'informe de laboratori clínic, ja sigui singular o preestablert, quan convingui	
<b>Activitats esporàdiques</b>	<b>Activitats qualitatives</b>
Activitats relacionades amb els mesuraments o identificacions	revisar i actualitzar els documents del sistema qualitatiu
establir els requisits qualitats per als sistemes de mesura i els sistemes identificadors	establir els intervals de control
avaluar la qualitat i la practicabilitat dels sistemes de mesura i els sistemes examinadors	revisar els informes de validació dels resultats
seleccionar els sistemes de mesura i els sistemes identificadors i instruments diversos	fer les accions correctores i accions preventives a partir de dades retrospectives
preparar instruccions de treball, registres, etc.	auditar el funcionament del sistema qualitatiu
assessorar sobre metrologia	revisar el sistema qualitatiu
realitzar sessions formatives sobre qüestions analítico-metrològiques	realitzar sessions formatives sobre qualitat
<b>Activitats semiològiques</b>	<b>Activitats de direcció i administració</b>

<b>Activitats quotidianes</b>	
establir els límits de referència fisiològics i revisar periòdicament la seva idoneïtat,	comprar el material inventariable
establir la significació dels canvis dels valors de les magnituds biològiques,	confeccionar els pressupostos anuals
establir, conjuntament amb els metges sol·licitants, valors discriminants,	confeccionar la memòria anual
establir, conjuntament amb els metges sol·licitants, protocols de laboratori clínic,	
avaluar, conjuntament amb els metges sol·licitants, les propietats semiològiques de les propietats biològiques,	
avaluar, conjuntament amb els metges sol·licitants, les repercussions dels resultats subministrats pel laboratori clínic sobre les decisions clíniques,	
establir, conjuntament amb els metges sol·licitants, valors alarmants,	
realitzar seminaris, sessions, publicacions, etc., dedicats a millorar els coneixements dels metges sol·licitants sobre la teoria dels valors de referència, la teoria semiològica, la variabilitat de les magnituds biològiques, etc.	

A més de l'activitat assistencial qui exerceix alguna de les disciplines de les ciències de laboratori clínic, depenent del tipus de laboratori, també realitza tasques docents i de recerca. La principal activitat docent d'un laboratori clínic és la formació d'especialistes, encara que això no està renyit amb la docència que eventualment es dirigeix als tècnics de laboratori, als estudiants d'alguns dels graus universitaris relacionats o als metges clínics. En qualsevol cas l'activitat docent sempre hauria d'incloure el foment de la normalització.

Però, ¿què cal normalitzar en les ciències de laboratori clínic? No hi ha dubte que cal normalitzar tot allò que es pugui, però buscant un ordre de prioritats. Potser seria raonable preocupar-se de les activitats relacionades amb els aspectes tècnics generals, com la petició, la preparació dels pacients, les mostres clíniques, els sistemes i procediments de determinació i el seu control; la descripció de les propietats biològiques i els seus valors, l'informe de laboratori clínic i els límits de referència, entre altres. Això no obstant, hi ha una manera de realitzar una normalització global del laboratori clínic relativament senzilla. Aquesta normalització global consisteix en el seguiment dels requisits de la norma ISO 15189.

## 12.3 Sistemes de gestió qualitològica

Una organització es, segons la norma ISO 9004, una companyia, societat, firma, empresa, associació, o una part d'aquestes, constituïda legalment o no, pública o privada, que té les seves pròpies funcions i administració. Així, doncs, ignorant la possibilitat que no estigui legalment constituït, es pot afirmar que un laboratori clínic és una organització. Bàsicament, els productes que subministra un laboratori clínic són els informes de laboratori clínic, que estan constituïts per altres productes: els valors de les propietats determinades.

Tenint en compte que s'entén per client tota persona o organització receptora d'un producte, els clients del laboratori clínic són, principalment, els metges sol·licitants, altres laboratoris clínics que subcontracten els seus serveis i els pacients, que són l'objecte de l'activitat sanitària.

Una vegada assumida la idea que un laboratori clínic és una organització subministradora de productes sanitaris a uns clients, cal tornar a considerar amb un cert detall el concepte de qualitat. Col·loquialment s'entén que una cosa és de qualitat quan és bona, quan serveix per allò a què està destinada, quan dura. Partint d'aquesta idea senzilla, en els últims cinquanta anys, el concepte de qualitat s'ha anat refinant fins arribar a la definició actual publicada per l'ISO a la norma ISO 9000:2015, que considera la qualitat com el grau en què un conjunt de característiques inherents compleix amb uns requisits, tal com vàrem veure a l'apartat 12.1. La norma aclareix que el terme *qualitat* pot tractar-se com una magnitud ordinal i anar acompanyat de valors ordinals *pobre*, *bona* o *excel·lent*, per exemple. Per subministrar productes de qualitat és imprescindible saber quines són les necessitats i expectatives dels clients del laboratori clínic, atès que sabent-ho serà possible establir els diversos requisits que haurà de satisfer. Cal destacar que les necessitats dels clients no només es cobreixen subministrant uns productes (els resultats de mesura i els informes de laboratori clínic) molt fiables des del punt de vista científic. Hi ha altres aspectes del laboratori clínic, com per exemple l'amabilitat i l'aparença del personal o les facilitats horàries, que també cal considerar-les com a necessitats o expectatives dels clients.

Dins l'àmbit de les ciències de laboratori clínic l'evolució del concepte qualitat ha passat per les mateixes etapes que en la majoria d'activitats científiques o tecnològiques. Aquesta evolució es pot resumir, per ordre cronològic, amb les idees clau sostingudes en les diferents etapes:

1. El fet que el treball del laboratori clínic sigui realitzat o supervisat per un professional (en una primera etapa sense títol d'especialista) és suficient per a assegurar la seva qualitat.
2. El control intern de la qualitat és necessari per detectar i corregir els errors de mesura.
3. La garantia de la qualitat és necessària per a millorar el funcionament general del laboratori clínic.

4. L'aplicació d'un sistema qualitològic és el camí per aconseguir que la qualitat abasti totes les activitats del laboratori clínic i impliqui a totes les persones que hi treballen, i així satisfer les necessitats dels clients, per un banda, i la certificació o l'acreditació, per una altra.

Òbviament, la primera idea és obsoleta, mentre que la quarta, que és la vigent actualment, inclou la segona i la tercera.

### 12.3.1 La direcció qualitològica

Com en qualsevol organització, la direcció d'un laboratori clínic és el conjunt de persones responsables de dirigir les activitats que s'hi realitzen, encara que la llei exigeix que en un laboratori clínic ha d'existir sempre un professional que en sigui responsable, independentment que la direcció pugui estar constituïda per un equip. Una de les responsabilitats principals de la direcció d'un laboratori clínic és decidir quina és la seva política qualitològica, això és, quines han de ser les seves directrius i els seus objectius amb respecte a la qualitat. Aquesta faceta de la direcció d'un laboratori clínic es denomina direcció qualitològica i fa de la qualitat el seu objectiu principal. Quan existeix competència entre els laboratoris clínics, una de les principals funcions de la direcció és assegurar la supervivència del seu laboratori. Per aconseguir-ho és importantíssim aplicar una direcció qualitològica, atès que l'augment del grau de qualitat, encara que no impliqui sempre una reducció dels costos, si que assegura la competitivitat i, per tant, la subsistència. La direcció qualitològica es basa en l'aplicació d'uns criteris que tinguin com a finalitat la satisfacció dels seus clients, que com ja hem indicat anteriorment, són els metges sol·licitants, els pacients o altres laboratoris subcontractistes. De la definició del concepte qualitat publicada per l'ISO es desprèn que per aconseguir la qualitat cal satisfer uns requisits concrets, uns inherents o implícits (establerts pel propi laboratori clínic o governamentals) i altres establerts pels clients. En el primer cas, els requisits es basen en dades objectives i científicament documentades. En el segon cas, relacionat amb aspectes no científics, tots els clients, incloent-hi els pacients, han de contribuir a l'establiment dels requisits, i per tal que els clients se sentin satisfets això és necessari [Taula 12.2].

**Taula 12.2 Exemples de requisits que poden establir els clients (pacients) d'un laboratori clínic per ordre cronològic dels esdeveniments**

les cites dels pacients s'han de complir rigorosament: el pacient ha de ser atès puntualment dins de l'interval de temps en què se l'hagi citat, i mai s'han de fer canvis en les cites;	no s'han de produir errors en la transferència de les dades;
--	--

la sala d'espera ha de ser confortable: el pacient ha de poder asseure's còmodament en una sala climatitzada, amb bona olor i tranquil·la;	els valors de referència i altres valors discriminants han de ser els apropiats;
el temps d'espera percebut pels pacients ha de ser curt: la duració de l'espera no hauria de passar de quinze minuts;	quan es detecti un valor alarmant cal comunicar-lo al metge sol·licitant, segons un protocol preestablert;
la relació entre el personal del laboratori clínic i els clients, i especialment amb els pacients, ha de ser educada respectuosa i amable;	els temps d'entrega de resultats han d'estar preestablerts i cal complir-los;
els compartiments destinats a l'obtenció i recollida de mostres clíniques han d'estar molt nets i ordenats; han d'inspirar la confiança que allí no es poden produir equivocacions en la manipulació de les mostres clíniques;	els suggeriments dels professionals del laboratori clínic relacionats amb la interpretació de resultats i la sol·licitud d'altres determinacions han de ser fiables: quan convingui, els professionals del laboratori clínic han de donar als metges sol·licitants consells i suggeriments fiables sobre la interpretació de resultats i la selecció de propietats a determinar;
l'extracció de sang ha de ser tècnicament correcta i mínimament desagradable per als pacients: cal trobar la vena "a la primera", no ha de ser dolorosa, no ha de provocar un hematomes, etc.;	cal facilitar als metges sol·licitants un manual del laboratori on es doni tota classe d'informacions, inclòs el catàleg de prestacions;
mai s'intercanviaran les mostres de pacients diferents;	els horaris d'atenció als clients els han de ser favorables: els horaris de recollida de resultats, de consultes, etc., han de permetre que no sigui necessari haver de demanar permís per absentar-se del lloc de treball;
la manipulació, transport i conservació de les mostres han de ser correctes: totes aquestes activitats s'han de fer seguint les normes pertinents (cites) i aplicar les estratègies de control de la qualitat en la fase prèvia a les determinacions;	ha d'haver-hi tota classe de facilitats per obtenir els informes de laboratori clínic i tot tipus de facilitats horàries i informàtiques per obtenir els informes de laboratori clínic;
les determinacions, i per tant els informes de laboratori clínic, han de ser fiables: s'ha de complir els requisits metrològics <i>lato sensu</i> i cal aplicar un control intern de la qualitat i un control de la plausibilitat;	per cap raó mai es pot perdre o intercanviar un informe de laboratori clínic

### 12.3.2 El sistema qualitològic

En sistema qualitològic d'un laboratori clínic és el conjunt constituït per l'estructura organitzativa, les responsabilitats, els procediments i els recursos necessaris per a poder dirigir-lo qualitològicament, és a dir, el conjunt de tot allò que és necessari per a assegurar els mitjans necessaris per subministrar uns productes que satisfacin els clients. Un sistema qualitològic ha d'abastar totes les activitats del laboratori clínic, des de la declaració de la política qualitològica per part de la direcció, fins la descripció detallada dels procediments emprats per garantir la qualitat de tots els informes de laboratori clínic, incloent-hi les activitats relacionades amb les compres, els magatzems, la mercadotècnia, el personal, etc. El funcionament, manteniment i millora del sistema qualitològic



del laboratori clínic és una responsabilitat de totes les persones que hi treballen. Simplificant, es pot dir que l'aplicació d'un sistema qualitològic és l'aplicació sistemàtica del sentit comú a tots els aspectes del laboratori clínic amb una particularitat: tot ha d'estar per escrit. La importància de tenir-lo tot per escrit és òbvia si es reflexiona sobre la vida quotidiana al laboratori clínic: ¿quantes vegades l'absència d'un tècnic, per exemple, ha causat problemes perquè els seus companys no saben prou bé com funciona cert sistema de mesura? Lògicament, quan els procediments estan escrits detalladament en forma d'ins-truccions de treball això no passa mai. El document on està descrit el sistema qualitològic és el manual de la qualitat, eina imprescindible per a la direcció qualitològica d'un laboratori clínic.

És de justícia aclarir que, en general, les consideracions, reflexions i alaban-ces que fem dels sistemes qualitològics, de la direcció qualitològica i del manual de la qualitat, no estan basades en conclusions obtingudes d'aplicar el mètode científic; són, més aviat opinions basades en el sentit comú. Probablement, una empresa molt ben organitzada des del punt de vista clàssic coincidiria, respecte a l'organització, amb una altra que tingués implantat un sistema qualitològic, amb una única diferència fonamental que és que en la darrera tot estaria escrit.

Després que la direcció del laboratori clínic hagi establert un sistema qualito-lògic cal implantar-lo. Mitjançant la implantació d'un sistema qualitològic es pot aconseguir la millora continua de la qualitat i gaudir dels avantatges següents:

- disposar d'una declaració sobre la política qualitològica del laboratori clínic;
- tenir totes les activitats del laboratori clínic descrites de forma detallada;
- tenir definides les responsabilitats de totes les persones del laboratori clínic;
- millorar la coherència entre totes les unitats de treball del laboratori clínic;
- millorar la imatge que del laboratori clínic tenen els seus clients;
- poder optar a la certificació o a l'acreditació.

L'únic i inevitable inconvenient d'implantar un sistema qualitològic és, lògica-ment, que té un cost econòmic. Les despeses principals es deriven del temps requerit per realitzar les activitats següents:

- discussions per establir el sistema qualitològic;
- coordinació qualitològica;
- preparació del manual de la qualitat;
- correcció dels problemes detectats en les auditories;
- garantia de la qualitat;
- certificació o acreditació.

La implantació d'un sistema qualitològic és una responsabilitat de la direcció, que necessitarà la col·laboració de la resta de personal, sanitari i no sanitari, del laboratori clínic. Però cal tenir present que probablement alguns professionals del laboratori clínic mostraran disconformitat en el projecte o manifestaran no tenir temps per a "aquestes coses". La resistència al canvi que habitualment

tenim les persones potser sigui el principal escull que cal salvar per a implantar un sistema qualitològic.

Per implantar un sistema qualitològic és necessari que els professionals del laboratori clínic reflexionen sobre ells mateixos, especialment en quant a les seves dificultades, actituds, comportaments, emocions, forma de dirigir (manar). És necessari que els professionals siguin bons pedagogs per a donar una formació qualitològica adequada als seus subordinats; han de ser capaços d'ensenyar què és el que realment es determina, i perquè es determina, al laboratori clínic.

L'estratègia per implantar el sistema qualitològic contempla la següent seqüència d'actuacions:

1. Estudi de l'estat actual del laboratori clínic des de tots els punts de vista. Abans de discutir els temes pròpiament qualitològics la direcció ha de discutir sobre temes d'organització, planificació, control, comunicació, economia, comandament; en definitiva, s'ha de revisar la filosofia, la política i l'estil de direcció del laboratori clínic.
2. Creació d'un comitè per a l'establiment del sistema qualitològic, el qual ha d'incloure la persona que dirigeix el laboratori clínic i els principals professionals. Alguns laboratoris clínics inclouen de forma excepcional i transitòria, un consultor extern.
3. Formació i capacitació el personal del laboratori clínic, especialment el comitè esmentat en el punt anterior. S'ha de manifestar a tot el personal, especialment als professionals universitaris, que:
  - Som en una època de canvi.
  - La competència econòmica és ferotge.
  - Cal externalitzar la determinació d'algunes propietats biològiques per qüestió d'eficiència, tot i que des del punt de vista de la mercadotècnia, pot ser convenient mantenir en el catàleg la determinació d'algunes propietats biològiques "de prestigi", encara que no siguin rendibles.
  - L'única alternativa per ser competitiu, i per tant subsistir, és oferir uns informes de laboratori clínic i una atenció als clients d'una gran qualitat, la qual cosa només s'aconsegueix implantant un sistema qualitològic.
4. Preparació del manual de la qualitat.
5. Posada en pràctica del sistema qualitològic.

Un cop s'han fet totes aquestes activitats s'ha de fer funcionar el laboratori segons el sistema qualitològic i es pot sol·licitar la certificació o l'acreditació. La certificació aprova l'organització global del laboratori clínic, mentre que l'acreditació, a més a més, aprova la seva competència tècnica en la determinació de certes propietats biològiques de pacients preestablertes pel propi laboratori, el conjunt de les quals es coneix com *abast de l'acreditació*.

### 12.3.3 El manual de la qualitat: els requisits qualitatològics

El manual de la qualitat (o manual qualitatològic) d'un laboratori clínic és el document que descriu el seu sistema qualitatològic. Tot el personal del laboratori clínic ha de conèixer-lo i tenir-hi accés. Segons la norma ISO 15189:2012 el manual de la qualitat ha de contenir:

- la política qualitatològica,
- la descripció de l'abast del sistema de gestió qualitatològica,
- la descripció de l'organització i de l'estructura de la direcció del laboratori clínic i la seva posició en l'organització a la qual pertany,
- la descripció de les funcions i responsabilitats de la direcció del laboratori clínic (incloent-hi la persona que dirigeix el laboratori clínic i la que coordina la qualitat) per garantir la conformitat amb la norma ISO 15189:2012,
- la descripció de l'estructura i les relacions de la documentació utilitzada en el sistema de gestió qualitatològica, i
- la descripció de les polítiques establertes per el sistema de gestió qualitatològica i de les activitats tècniques i de gestió en què es basen.

### 12.3.4 Objectius i requisits metrològics per als sistemes de determinació

El concepte de requisit s'ha de distingir clarament del concepte d'objectiu qualitatològic. Seguint l'ISO es pot dir que un *objectiu qualitatològic* és allò que s'ambiciona o es pretén, relacionat amb la qualitat; mentre que un *requisit* és una necessitat o expectativa establerta, generalment habitual per a l'organització de què es tracti, o obligatòria.

El sentit principal de l'establiment d'objectius qualitatològics en un laboratori clínic, com en qualsevol altra organització, és la millora contínua de la qualitat, inclosa la qualitat metrològica. Per això, és habitual que un laboratori clínic decideixi lliurement uns *objectius metrològics*, comunament anomenats *objectius analítics*, per tal de millorar la mesura de les magnituds biològiques. Com que els objectius metrològics són de lliure adopció, cada laboratori clínic selecciona els que creu poder assolir en un període de temps raonable.

En general, el grau de qualitat metrològica a què poden arribar els laboratoris clínics està limitat pels seus sistemes de mesura, els quals és raonable que es mantinguin en funcionament el temps que determina el seu període d'amortització. Per aquesta raó, sembla prudent que l'establiment d'uns objectius metrològics es faci d'una manera possibilista. Les entitats certificadores o acreditadores exigeixen als laboratoris clínics que volen ser certificats segons la norma ISO 9001, o acreditats segons la norma ISO 15189, que s'autoimposin objectius metrològics i en facin un seguiment. Els laboratoris clínics interessats en aquests processos solen adoptar com a propis alguns dels diversos objectius metrològics que es poden trobar a la bibliografia. Habitualment, les organit-

zacions esmentades es limiten a comprovar que els laboratoris clínics intenten aconseguir els objectius que es proposen.

De les diverses propietats metrològiques dels sistemes de mesura emprats al laboratori clínic, les més importants són la imprecisió interdiària i el biaix de mesura. Aquestes dues donen lloc a una de les principals propietats metrològiques dels valors mesurats: l'error de mesura. Així, doncs, cal establir requisits per a aquestes tres propietats metrològiques. Els requisits metrològics faciliten la consecució d'una qualitat metrològica i semiològica acceptable. A més, els requisits metrològics són necessaris per validar els sistemes de mesura desenvolupats o modificats al propi laboratori clínic.

Els requisits metrològics els haurien de poder complir tots els sistemes de mesura i la gran majoria de laboratoris clínics. De la norma ISO 15189 es desprèn que els laboratoris clínics només cal que facin una verificació de les propietats metrològiques dels sistemes de mesura validats per la IDIV, sempre i quan els utilitzin seguint les instruccions del fabricant. Si és la IDIV la que ha de validar els sistemes de mesura que comercialitza, és ella qui necessita uns requisits metrològics per poder fer les validacions esmentades; encara que aquests requisits metrològics també els hauran d'aplicar a les seves validacions els laboratoris clínics que, segons la norma ISO 15189, utilitzin sistemes de mesura no comercials o comercials però modificats.

Un altre aspecte de la norma ISO 15189 relacionat amb els requisits metrològics és que els laboratoris clínics han de triar i participar en un o més programes d'intercomparació, i han de satisfer els requisits metrològics ("criteris predeterminats de funcionament", segons la norma esmentada) establerts pels organitzadors dels programes. Habitualment, els programes d'avaluació externa de la qualitat diuen als laboratoris clínics participants quins són els requisits que han de complir i les organitzacions certificadores o acreditadores exigeixen el compliment d'aquests requisits.

D'altra banda, en alguns països, entre els quals destaquen Alemanya i els Estats Units d'Amèrica, els laboratoris clínics, per a algunes magnituds biològiques, estan sotmesos legalment a requisits per a l'error de mesura observat en un programa d'intercomparació de valors mesurats; en altres països no existeixen requisits legals però s'han publicat recomanacions sobre l'establiment i l'adopció de requisits metrològics que poden fer seves les organitzacions certificadores o acreditadores.

### 12.3.5 L'auditoria qualitològica

L'auditoria qualitològica és una inspecció, interna o externa, que es fa per comprovar si el sistema qualitològic del laboratori clínic funciona correctament, és a dir, per verificar si s'acompleix quotidianament tot allò que està escrit en el manual de la qualitat. Òbviament, les auditories les han de realitzar persones que no estiguin directament involucrades en les activitats inspeccionades.

S'han d'auditar totes les activitats del laboratori clínic i les del personal l'activitat dels quals pugui afectar la validesa d'un informe de laboratori clínic.

La revisió del sistema qualitològic és la reconsideració periòdica del sistema qualitològic amb la finalitat de comprovar que encara és l'apropiat. La direcció del laboratori clínic és responsable d'aquesta activitat.

L'auditoria interna de la qualitat és un procés periòdic de comprovació que tot lo que es fa al laboratori clínic relacionat amb la qualitat està molt documentat i segueix el manual de la qualitat, és a dir, l'auditoria interna de la qualitat ha de vigilar que tot es faci com està escrit en el manual de la qualitat. Aquestes auditories s'han de fer un cop al any, com a mínim, i el seu responsable és la persona que coordina la qualitat.

L'auditoria externa de la qualitat és un procés igual a l'auditoria interna però realitzat per algú que no forma part del laboratori clínic. La persona que fa una auditoria externa ha de dir-li al laboratori clínic els inconvenients (no conformitats) que detecta, no com ha de resoldre'ls.

Tant les auditories qualitològiques internes de la qualitat com les revisions del sistema qualitològic són indispensables després que es produeixin canvis de personal o de procediments.

## 12.4 Certificació i acreditació

En general, els laboratoris clínics han arribat a la conclusió que és important demostrar a la societat que treballen seguint normes internacionals. La majoria de laboratoris clínics han obtingut la certificació segons la norma ISO 9001, alguns han obtingut l'acreditació segons la norma ISO 17025, destinada fonamentalment als laboratoris d'assaig i calibratge del sector industrial. Però aquestes normes no satisfan plenament als professionals del laboratori clínic ja que no tenen en compte els seus aspectes específics i fonamentals. Per la qual cosa l'ISO va desenvolupar la norma ISO 15189 *Medical laboratories — particular requirements for quality and competence*. Aquesta norma aplega la majoria dels requisits de les normes ISO 9001 i ISO 17025, adaptats a les necessitats del laboratori clínic, més els requisits específics del laboratori clínic. Aquesta serà la norma que hauran de seguir els laboratoris clínics que voluntàriament vulguin ser acreditats per l'entitat oficial d'acreditació del país.

La primera meitat dels requisits de la norma ISO 15189 estan dedicats a l'organització general del laboratori clínic des del punt de vista empresarial, prescindint de les seves particularitats tècniques. Per aquesta raó el compliment de la norma ISO 15189 comporta la certificació segons la norma ISO 9001.

La segona meitat de la norma ISO 15189 tracta dels requisits tècnics per a la normalització global del laboratori clínic, segons l'abast preestablert, sense entrar en el detall de com s'ha de definir cada procés. La normalització de cada procés o activitat requereix l'adhesió a un document normatiu específic sobre

aquest procés o activitat. Un exemple d'això és l'apartat sobre els intervals de referència biològics, que diu coses generals sobre aquest assumpte però no diu com s'han d'obtenir –de forma normalitzada– aquests intervals.

Com és lògic, davant la possibilitat de certificar-se o acreditar-se, cal insistir en la clarificació de les principals diferències que existeixen entre la certificació i l'acreditació del laboratori clínic. L'ISO dona les següents definicions:

- **certificació:** procediments mitjançant els quals una tercera part dóna garantia escrita que un producte és conforme amb uns requisits específics
- **acreditació:** procediments mitjançant els quals un organisme autoritzat reconeix formalment que una organització o un individu és competent per fer unes tasques específiques

La “tercera part” a la que al·ludeix la primera definició és qualsevol de les empreses, públiques o privades, de certificació, mentre que l’“organisme autoritzat” a què al·ludeix l'altra és l'entitat oficial d'acreditació del país mencionada anteriorment.

La norma ISO 9001 és una norma genèrica per a sistemes de gestió qualitativa aplicables a qualsevol organització, independentment del tipus, mida o producte que subministri. Per tant, és aplicable als laboratoris clínics, encara que el seu llenguatge sigui genèric. La seva finalitat és especificar un sistema de gestió qualitativa que permeti a una organització demostrar la seva habilitat per a produir productes que compleixin els requisits dels seus clients i altres requisits aplicables. També té com objectiu incrementar la satisfacció del client, incloent-hi processos per a la millora continua i la garantia de la conformitat dels productes. Dues conseqüències pràctiques importants de la implantació d'aquesta norma són l'augment de l'ordre en el treball quotidià i la documentació de tot el que es fa al laboratori.

Quan s'aplica la norma ISO 9001 al laboratori clínic, l'objectiu de les empreses certificades és garantir que se satisfan els requisits del sistema de gestió qualitativa, ja que la norma ISO 9001, a diferència de l'ISO 15189, no conté requisits tècnics per al personal del laboratori clínic ni per al seu acompliment. Per això, la certificació segons la norma ISO 9001 no implica que el laboratori clínic sigui competent per a produir resultats vàlids. En canvi, la norma ISO 15189 s'ha elaborat amb el propòsit de ser una norma per als laboratoris clínics que vulguin demostrar la seva competència tècnica, per la qual cosa és una norma que serveix per a l'acreditació.

La norma ISO 15189 està constituïda per dues parts fonamentals: requisits de gestió i requisits tècnics. Els requisits de gestió estan redactats en el llenguatge habitual del laboratori clínic, però coincideixen essencialment amb els requisits del sistema de gestió qualitativa de la norma ISO 9001. Així, doncs, l'acreditació segons la norma ISO 15189, a més de complir els requisits de gestió qualitativa, assegura la competència tècnica del laboratori clínic.

A grans trets, la decisió de sol·licitar l'acreditació o la certificació dependrà de les necessitats –tant tècniques com de mercadotècnia– de cada laboratori clínic i de les necessitats i expectatives dels seus clients. També a grans trets, cal tenir en compte que aconseguir l'acreditació és quelcom més complex, i dóna més feina que aconseguir la certificació. Per aquesta raó, els laboratoris clínics que s'han certificat segons la norma ISO 9001 ho han fet incloent-hi totes les seves activitats (probablement amb l'excepció de la investigació i la docència, si n'hi ha), mentre que els laboratoris clínics que pretenen acreditar-se segons la norma ISO 15189 pot ser que decideixin fer-ho només per a una part de la seva activitat.

Atès que cada laboratori clínic parteix d'una situació distinta, per decidir entre la certificació i l'acreditació es poden establir dos grans grups de laboratoris: (I) els certificats, que han de decidir si substitueixen la certificació per l'acreditació o si afegixen l'acreditació a la certificació, i (II) els no certificats, que poden decidir entre les dues opcions.

Tenint en compte que acreditar tota l'activitat d'un laboratori clínic, especialment si té una oferta analítica molt diversa, és força complicat, els laboratoris clínics que estiguin certificats segons la norma ISO 9001 podrien acreditar segons la norma ISO 15189 una part de la seva activitat, que lògicament seria l'activitat més freqüent (laboratori general, grans analitzadors, etc.) o una molt especialitzada (biologia molecular clínic, micologia, etc.), i posteriorment podrien anar ampliant l'activitat acreditada. Un cop aconseguida l'acreditació de *tota* l'activitat del laboratori clínic podrien abandonar la norma ISO 9001.

Els laboratoris clínics que encara no estan certificats tenen les següents opcions, en ordre de complexitat i esforç creixent:

1. obtenir la certificació segons la norma ISO 9001 de tot el laboratori i posteriorment acreditar una part de l'activitat, o tota l'activitat;
2. obtenir l'acreditació segons la norma ISO 15189 d'una part de l'activitat;
3. obtenir l'acreditació segons la norma ISO 15189 de tota l'activitat.

És fàcil suposar que l'acreditació serà imprescindible des del punt de vista contractual. Així, per exemple, un metge recomanarà o exigirà que les determinacions que prescriuï les realitzi un laboratori clínic acreditat, i un laboratori clínic només subcontractarà determinacions a un altre laboratori clínic acreditat.

## 12.5 Harmonització dels resultats

L'acreditació és una activitat intralaboratorial, mentre que l'harmonització és una activitat interlaboratorial. Mitjançant l'acreditació d'un laboratori clínic es pot aconseguir tot allò comentat anteriorment, però no s'assegura que els resultats dels laboratoris clínics d'un mateix entorn (local, regional, internacional), acreditats o no, siguin intercanviables, ni que els intervals de referència biològics i els

valors alarmants siguin els mateixos en tots els laboratoris clínics. Això es deu a què no tots els laboratoris s'han adherit –els que ho han fet– als mateixos documents normatius, i els diversos documents normatius que tracten d'un mateix assumpte diuen coses diferents amb més freqüència de la desitjada.

Un procés d'harmonització consisteix en la preparació de documents normatius per tal de minimitzar les diferències entre els dels diversos laboratoris, de tal manera que els laboratoris clínics, compleixin els mateixos requisits tot seguint les mateixes recomanacions. Perquè un conjunt de laboratoris clínics estigui harmonitzat cal que es compleixin els aspectes següents:

1. Criteri unificat i amb rigor científic en la selecció apropiada de les determinacions, és a dir, aplicació de guies per al diagnòstic i seguiment *in vitro*, acordats entre metges clínics i especialistes en ciències del laboratori clínic.
2. Unitats de mesura i descripció de les determinacions unificades.
3. Qualitat metrològica unificada.
4. Límits de referència biològics i altres valors discriminants unificats.
5. Límits alarmants unificats.
6. Disseny de l'informe de laboratori clínic unificat.
7. Programa docent conjunt per tal que els laboratoris clínics ajudin els seus usuaris en la interpretació dels resultats de laboratori clínic.

La manca de comparabilitat dels resultats obtinguts en diferents laboratoris fa que moltes guies i protocols mèdics no s'hagin establert amb prou rigor científic, ja utilitzen valors espuris en els seus algorismes.

L'any 2010 l'AACC va promoure un fòrum internacional destinat a concienciar organitzacions responsables del laboratori clínic, salut pública, metrologia i regulació administrativa sobre la conveniència de l'harmonització dels resultats dels mesurands que no tenen mètodes de mesura de referència [Miller (2011)]. Com a conseqüència de les recomanacions d'aquesta trobada científica s'ha creat un consorci internacional, l'ICHCLR [<https://www.harmonization.net>], que té com a missió mantenir una llista de mesurands prioritaris per ser harmonitzats, evitar duplictat d'esforços, informació sobre els recursos, així com promoure accions legislatives. El procés d'harmonització requereix la implicació i col·laboració internacional d'organitzacions mèdiques, de la IDIV, de les autoritats sanitàries en salut pública, de les institucions metrològiques i normalitzadors, de les agències reguladores i, sobre tot, del laboratori clínic.



## 12.6 Bibliografia

- Blanco Font A. Implantació de Norma ISO 15189:2007 en laboratoris Certificats. Barcelona: ACCLC; 2010.
- Canalias Reverter F, Ferré Masferrer M, Fuentes Arderiu X, Martos Fernández F, Medina Burrull R, Sansaloni Valdivia J. Manual d'aplicació de la ISO 9001:2000 en els laboratoris clínics. Barcelona: CIDEM; 2003.
- Canalias Reverter F, Fuentes Arderiu X. La certificació i l'acreditació del laboratori clínic. *In vitro veritas* 2003;4. <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv057.pdf>> (Consultat: 2018-01-15).
- Centre d'Innovació i Desenvolupament Empresarial. Generalitat de Catalunya. Guia per a una gestió basada en processos. Barcelona: CIDEM; 2003.
- Fuentes-Arderiu X. Biological reference intervals and ISO 15189. *Clin Chim Acta* 2006;364:365-366.
- International Organization for Standardization. ISO 15189:2012, Medical laboratories: Requirements for quality and competence. Ginebra: ISO; 2014. <<https://www.iso.org/standard/56115.html>> (Consultat: 2018-01-15).
- International Organization for Standardization. ISO 9000:2015, Quality management systems: Fundamentals and vocabulary. Ginebra: ISO; 2015. <<https://www.iso.org/standard/45481.html>> (Consultat: 2018-01-15).
- International Organization for Standardization. ISO 9001:2015, Quality management systems: Requirements. Ginebra: ISO; 2015. <<https://www.iso.org/standard/62085.html>> (Consultat: 2018-01-15).
- Medina R, Canalias F. La certificació i l'acreditació en els laboratoris clínics de Catalunya. *In vitro veritas*. 2009;10. <<http://www.acclc.cat/wp-content/uploads/2015/11/ivv1121.pdf>> (Consultat: 2018-01-15).
- Miller WG, Myers GL, Gantzer ML, Kahn SE, Schönbrunner ER, Thienpont LM, Bunk DM, Christenson RH, Eckfeldt JH, Lo SL, Nübling CM, Sturgeon CM. Roadmap for Harmonization of Clinical Laboratory Measurement Procedures. *Clin Chem* 2011;57(8):1108-17.





