

## Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **50**  
Volume

Número **3**  
Number




Julio-Septiembre **2003**  
July-September

*Artículo:*




### Importancia de la variabilidad biológica y de la relevancia médica

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

# Importancia de la variabilidad biológica y de la relevancia médica

en la Norma ISO-15189

**Palabras clave:** Veracidad, variabilidad, control de calidad analítico, evaluación externa de la calidad, Certificación ISO-15189.

**Key words:** Reliability, variability, quality control, proficiency testing, ISO-15189 Certification.

Recibido: 16/05/2003  
Aceptado: 19/06/2003

Arturo M Terrés-Speziale\*

\* Director de Investigación y Desarrollo.

Correspondencia  
Dr. Arturo M. Terrés Speziale  
Asesoría, Investigación y Desarrollo  
Blvd. Adolfo López Mateos 2109-501  
01710 México DF  
E-mail: [www.aidmx.com](http://www.aidmx.com)  
[www.aterres@aidmx.com](mailto:www.aterres@aidmx.com)

118

## Resumen

**Antecedentes:** Cada día resulta más evidente que el diagnóstico clínico es el punto crítico más importante en la atención médica, ya que de él depende el pronóstico y el tratamiento. Aunque el laboratorio juegue un papel central en el diagnóstico, debemos reconocer que se trata de un ejercicio multidisciplinario en el que la clínica sospecha, los gabinetes apoyan y los laboratorios confirman o descartan, por lo que, para lograr que un resultado de laboratorio sea útil, ante todo deberá ser médicamente relevante y globalmente comparable. **Objetivo:** Revisar y difundir el conocimiento sobre los conceptos actuales de la variabilidad biológica y analítica para discutir sus implicaciones en el establecimiento de indicadores de desempeño tanto en el control de calidad interno como en la evaluación externa de la calidad, además de revisar los métodos que se pueden emplear para establecer límites de referencia en las pruebas de laboratorio, que sean capaces de lograr la relevancia médica y comparabilidad internacional. **Método:** Se trata de un artículo de revisión de la literatura nacional e internacional en el que se presentan los resultados obtenidos en un laboratorio de referencia de la Ciudad de México en la medición de la variabilidad biológica y la variabilidad ana-

## Summary

**Background:** Each day it is becoming more evident that clinical diagnosis is the cornerstone of medical attention, since prognosis and treatment depend heavily on it. Even that clinical laboratories play a central role on clinical diagnosis it should be understood that this is a multidisciplinary process where physicians suspect, departments support and laboratories reject or confirm. In order to be relevant, laboratory data must be medically relevant and globally comparable. **Objective:** In this paper we review available information on biological and analytic variability in order to discuss medical implications on the establishment of performance indicators for quality control and proficiency programs including available methodologies for establishing relevant reference limits. **Methodology:** This is a revision of available national and international publications including also the results of a Reference Laboratory located in Mexico City on the evaluation of biological and analytical variability applying Tonks formula and Aspen criteria. **Results:** Simultaneous evaluation of biological and analytical variability allows clinical laboratory personnel to warranty that delivered data are within rational reference limits that satisfy

lítica aplicando las fórmulas de Tonks y el criterio de Aspen. **Resultados:** La aplicación de los criterios de variabilidad biológica en forma comparativa con la medición de la variabilidad analítica, permite garantizar que los resultados se encuentran dentro de los límites establecidos por lo que, al cumplir criterios de control de calidad, podrán ser comparables, logrando así satisfacer requisitos de relevancia médica. **Discusión:** Las Normas ISO-9002-2000, que rigen actualmente la certificación de los laboratorios en el ámbito mundial, están evolucionando hacia las Normas 15189 que están siendo desarrolladas por el TC/212. La nueva norma enfatiza, ante todo, que el laboratorio clínico en el que la relevancia médica y la comparabilidad internacional son precisamente los puntos de mayor importancia.

## Introducción

**E**l concepto de *calidad en medicina de laboratorio* tiene múltiples facetas. De acuerdo con la Teoría General de Sistemas,<sup>1</sup> para hablar de calidad total es necesario incluir estructuras, procesos y resultados, de tal manera que para garantizar la calidad tendremos que enfocarnos a cada uno de ellos por separado.

**Estructuras:** recursos humanos, materiales, tecnológicos y económicos.

**Procesos:** aseguramiento y control de calidad, analíticos, administrativos.

**Resultados:** confiabilidad, oportunidad, aplicabilidad, productividad.

Calidad en la atención médica es brindar al paciente el máximo beneficio, con el menor riesgo y con el mejor costo,<sup>2-4</sup> lo que, desde la perspectiva del laboratorio clínico, depende principalmente del control de calidad analítico en términos de confiabilidad y oportunidad.<sup>5-7</sup>

## Relevancia médica

Para que un resultado de una prueba sea útil, debe ser relevante en la toma de decisiones médicas, ya sean diagnósticas, pronósticas o terapéuticas, lo que implica necesariamente que la prueba esté bien in-

requisites for medical relevance and global comparison. **Discussion:** Up to day, ISO-9002-2000 standards regulate clinical laboratories certification globally. These standards have been questioned for several reasons by laboratory professionals; in consequence, on the near future they will be replaced by Standard 15189 that in development by TC/212. On the new document medical relevance and global comparison of clinical laboratories is reinforced as the most important issues to be addressed and accomplished.

dicada, bien manejada a lo largo de todo el proceso analítico y, finalmente, bien interpretada;<sup>6</sup> de ahí la necesidad de emplear el término *aseguramiento de la calidad*,<sup>6-8</sup> el cual es, evidentemente, más amplio que el de *control de calidad*.<sup>9</sup>

La *calidad total* es el resultado de múltiples esfuerzos integrados en términos de capacitación, asesoría y asistencia técnica.

**Aplicación de la calidad:** lograr que exista una coherencia y congruencia entre la teoría y la práctica.

**Capacitación:** enseñar y adiestrar a los profesionales del laboratorio y de esta manera desarrollar la aptitud y las habilidades necesarias para lograr un desempeño óptimo.

**Asesoría:** aconsejar y recomendar a los participantes sobre los criterios y los procesos necesarios para alcanzar las metas.

**Asistencia técnica:** ayudar y orientar a los participantes en la solución de problemas.

Cada día resulta más evidente que el diagnóstico clínico es el punto crítico más importante en la atención médica, ya que de él depende el pronóstico y el tratamiento. Aunque el laboratorio juegue un papel central en el diagnóstico, debemos reconocer que se trata de un ejercicio multidisciplinario en el que la clínica sospecha, los gabinetes apoyan y los laboratorios determinan, aunque a veces demasiado tarde, como en el caso del diagnóstico final que establecemos en la autopsia. El diagnóstico en medicina depende de múltiples variables, dependiendo de la entidad nosológica que se vaya a estudiar (*cuadro I*).

En la actualidad, resulta claro que es prácticamente imposible hablar de control de calidad sin contar con indicadores de desempeño.<sup>5</sup> En 1999, un grupo de expertos se reunió en Estocolmo para establecer especificaciones analíticas para las pruebas de laboratorio con miras al desarrollo de las nuevas Normas ISO-15189 que regirán la estructura y procesos que se llevan a cabo en el laboratorio clínico y que se espera entren en vigor en el año 2004.<sup>10-14</sup> En ese evento se insistió mucho sobre la importancia de la relevancia, además de las implicaciones de la calidad sobre los costos en la atención médica. Es evidente que los errores del laboratorio, ya sea como falsos positivos (sobrediagnóstico) como los falsos negativos (subdiagnóstico), tienen serias implicaciones en los costos de hospitalización, abuso de pruebas diagnósticas, uso

de medicamentos, complicaciones iatrogénicas, etcétera.

Podemos definir al *control de la calidad analítico* como el proceso de estudiar sistemáticamente todas las variaciones que inciden en los resultados que emite el laboratorio clínico, además de la aplicación de estrategias y procedimientos para detectarlas oportunamente y minimizarlas hasta el nivel máximo permisible, para garantizar que el laboratorio clínico colaborará positivamente en las decisiones clínicas<sup>2,4,5,9</sup> (*cuadro II*).

## Variabilidad

Debemos reconocer que el objetivo del control de calidad analítico (CCA), tanto en su fase de control interno (CI), como en la evaluación externa de la calidad (EEC), es el de lograr que la variabilidad analítica (VA) sea siempre menor que la variabilidad biológica (VB) para que los resultados del análisis contribuyan positivamente en la toma de decisiones médicas.

**Control de calidad interno:** su objetivo fundamental es demostrar la reproducibilidad de los resultados para reducir el nivel de incertidumbre. Esto se logra a través de coeficientes de variación analítica menores que los coeficientes de variación biológica.

**Cuadro I.** Importancia de los diversos elementos en el diagnóstico clínico

Elemento fundamental	Padecimiento
Historia clínica	Enfermedad coronaria
Exploración física	Tumor testicular
Imagenología	Adenocarcinoma del colon
Electrocardiografía: ondas Q	Infarto agudo de miocardio
Densitometría ósea	Osteoporosis
Anticuerpos Anti-HIV	SIDA

**Cuadro II.** Indicadores de confiabilidad analítica en relación a la variabilidad biológica en el laboratorio clínico.

Término	Definición	Indicador de desempeño	Meta
Precisión	Sinónimo de reproducibilidad.	Coefficiente de variación	VA < VB
CCI	Antónimo de incertidumbre	seleccionado	
Exactitud	Capacidad de reportar el valor "verdadero"	CVS %	
EEC		Índices de varianza	IV < 100

*Abreviaturas:* CCI = Control de calidad interno. CVS % = Coeficiente de variación seleccionado %. EEC = Evaluación externa de la calidad. IV = Índice de varianza. VA = Variabilidad analítica. VB = Variabilidad biológica.

**Evaluación externa de la calidad:** su objetivo fundamental es demostrar la veracidad de los resultados; requisito indispensable para garantizar la comparabilidad de los mismos, independientemente del fabricante, del método o del instrumento, y de esta manera satisfacer las necesidades de relevancia médica. Desde el punto de vista médico, la comparabilidad de los estudios de laboratorio debe ser la misma que se logra cuando se miden los signos vitales, incluyendo: peso, talla, tensión arterial y frecuencia cardíaca, los cuales deben ser exactamente los mismos, cuando se miden en kg, m, mmHg y latidos por minuto, independientemente de la báscula, cinta métrica, esfigmomanómetro y cronómetro que se utilice en cualquier clínica del mundo.

Podemos afirmar, en consecuencia, que un método analítico se encuentra en control cuando su variabilidad analítica es menor que la variabilidad biológica conforme a la ecuación  $CC = VA < VB$  (cuadro III). De tal manera que, dentro de las ta-

reas más importantes del responsable del laboratorio, deberían estar las de conocer la variabilidad analítica de cada una de las pruebas que realizan, además de la variabilidad biológica de la población que atienden, para poder determinar la relación que existe entre ambas.

### Variabilidad analítica

Todas las determinaciones analíticas necesitan estudiar sueros control, normales y anormales en forma sistemática para conocer sus medidas de tendencia central, de dispersión y sus coeficientes de variación. En el laboratorio es indispensable contar con materiales de control que cumplan satisfactoriamente con criterios de confiabilidad y aplicabilidad para que las conclusiones que se obtengan a través de su utilización sean válidas tanto en CI como en EEC destacando:

1. Matriz de origen humano.
2. Baja turbidez.
3. Estabilidad de los componentes cuando el material está cerrado de cuando menos un año.
4. Almacenamiento del material liofilizado de dos a ocho grados centígrados; y de material líquido a < 20 grados centígrados.
5. Que tenga capacidad de separarse en alicuotas con una variación < de 5%.
6. Que no representen riesgos biológicos, por lo que deberán ser negativos a Ac-HIV y
7. Ac-hepatitis A, B y C.

<b>Cuadro III.</b> Definición de control de calidad en función de la variabilidad total.
$CC = \text{Variabilidad analítica} < \text{Variabilidad biológica}$ $VT = \sqrt{VB^2 + VA^2}$
<i>Abreviaturas:</i> CC = Control de calidad. VT = Variabilidad total. VB = Variabilidad biológica. VA = Variabilidad analítica.

<b>Cuadro IV.</b> Estrategias para el establecimiento de límites de referencia en el laboratorio clínico.		
Estrategia	Muestra	Comentario
Prospectiva	Empleando rigurosamente seleccionadas. (N < 200)	Alto costo en términos de tiempo, dinero y esfuerzo.
Retrospectiva	Utiliza datos de casos clínicos estudiados durante la rutina de trabajo. (N > 2,000)	Muy conveniente en laboratorios con grandes volúmenes de trabajo. Se puede fragmentar la base de datos por edad, sexo, etcétera.

8. Que los analitos se encuentren dentro de los límites de referencia normales y patológicos que se espera medir.

Dentro de las recomendaciones básicas se debe incluir:

- No calibrar con controles.
- No controlar con calibradores.
- Preferir controles de origen humano.
- Preferir controles diferentes a los del fabricante del instrumento.
- Preferir controles con valores asignados (VA).

### ¿Exactitud es sinónimo de veracidad?

Como se mencionó previamente, la veracidad de los resultados que emite el laboratorio sólo puede ser garantizada cuando se participa en programas interlaboratorios en los que agencias gubernamentales, grupos de profesionales del laboratorio o empresas comerciales, analizan muestras y especímenes, de manera que, al ser evaluadas en conjunto, se pueda conocer la variabilidad global y la variabilidad individual de todos y de cada uno de los participantes, incluyendo por supuesto la variabilidad por analizadores y metodologías. Confirmar la veracidad de los resultados en un Programa Internacional de Evaluación Externa de la Calidad, en todas y cada una de las pruebas, incluyendo también pruebas especiales, como son las inmunológicas, hormonales, marcadores tumorales, etcétera, permite detectar problemas que no fueron puestos en evidencia por el control de calidad interno y, de esta manera, corregir desviaciones subyacentes.

Es muy importante comprender la diferencia que existe entre diversos términos:

**VV = Valor verdadero:** se obtiene en un laboratorio de referencia certificado con estándares primarios, métodos de referencia, y un muy depurado

control de calidad interno y externo. Son de costo muy elevado. En el comercio existen materiales control con valores asignados con métodos de referencia, aunque no para todas las pruebas clínicas de interés. Esto motiva que en diversos programas de calidad se trabaje con muestras con valores asignados por consenso y hasta con muestras ciegas con valores desconocidos a las que se asigna un valor posanalítico, truncando los resultados aberrantes.

**VA = Valor asignado:** es el valor que el fabricante asigna a sus productos, utilizando diversas metodologías, ya sea por sus propios medios o apoyándose en una tercería autorizada. Los materiales de control de origen comercial generalmente tienen valores asignados por medio del consenso de un pequeño grupo de laboratorios selectos, por lo que el rango propuesto como aceptable puede ser amplio. Sin embargo, es claro que resultan más económicos que los anteriores. Aunque los valores asignados pueden ser aceptables para fines clínicos, tales como los programas de EEC, puede ocurrir que existan dudas, como por ejemplo un coeficiente de variación más alto que el de la variabilidad biológica, por lo que en este caso conviene validar el control con métodos de referencia.

**VE = Valor esperado:** es el valor que se encuentra por consenso entre un grupo de laboratorios que han demostrado un buen nivel de desempeño. En este caso se puede trabajar con sueros sin valores preasignados por el fabricante.

**VO = Valor observado:** es el valor que obtiene cada uno de los participantes en un programa interlaboratorios. Existen valores individuales para cada participante y valores grupales por método y por equipo.

En estas condiciones se presenta el dilema:

### ¿Cuál es el valor al que debemos prestar más atención?

1. ¿El que asigna el fabricante en el inserto de sus metodologías?

2. ¿El valor promedio que obtiene el laboratorio en condiciones de rutina después de instalar el método en condiciones óptimas?
3. ¿El valor encontrado (VE) en la EEC en un grupo de instrumentos, y con la misma metodología?
4. ¿El valor asignado (VA) por consenso en un programa nacional de EEC, independientemente del analizador y de la metodología?
5. ¿El valor asignado (VA) por consenso en un programa internacional de EEC, independientemente del analizador y de la metodología?

De esta manera, resulta evidente que la respuesta a esta pregunta va a depender del punto de vista:

1. **Analítico:** en él, lo más importante es obtener coeficientes de variación e índices de varianza bajos, en relación al consenso de todos los participantes, dejando en segundo término los parámetros específicos del analizador y del método. Resulta evidente que, desde este punto de vista, el responsable del laboratorio, con la información obtenida, podría seleccionar y debería preferir los instrumentos y métodos que respondan satisfactoriamente al consenso global. Son los fabricantes de métodos y analizadores los que se deben de preocupar de que sus métodos correlacionen satisfactoriamente con los del resto del mundo.
2. **Médico:** desde esta perspectiva se enfatiza la necesidad de la relevancia y la comparabilidad, no sólo entre países, sino inclusive dentro de los propios laboratorios. ¿Cuál es el efecto clínico de cambiar metodologías de manera indiscriminada? ¿Qué sucede cuando en un hospital no son comparables los resultados del laboratorio de urgencias con el de laboratorio de bioquímica? La comparabilidad de los resultados es un gran problema en México, al igual que en otros países en vías de desarrollo, en los que el abasto de reactivos es irregular y en los que la elección de los métodos se hace en forma

anual, a través de licitaciones en las que el costo es un criterio tanto o más importante que el de la confiabilidad.

## Variabilidad biológica

Independientemente de que se utilice o no una prueba de laboratorio, en todos los casos en los que el médico debe establecer un diagnóstico clínico, resulta indispensable establecer un límite entre lo normal y lo patológico, lo cual debe fundamentarse en un enfoque científico y epidemiológico. El concepto de *límites de referencia*, aceptado desde 1979 por el Panel de Expertos de la IFCC, ha hecho obsoleto el uso de viejos términos, tales como "cifras normales", "valores normales", "rango normal", "límites normales", etcétera.<sup>15,16</sup> Para el establecimiento de los límites de referencia, básicamente se pueden emplear dos estrategias:<sup>17-21</sup> prospectiva y retrospectiva (*cuadro IV*).

En ambos casos, una vez conformada la muestra de pacientes a estudiar, se debe decidir el método estadístico que se va a emplear.

**Estadística descriptiva no paramétrica:** se incluye como "sano o normal" 95% de los resultados que se encuentren alrededor de la mediana, eliminando 2.5% de los resultados de cada extremo, los cuales se consideran como "enfermos o anormales"

**Estadística paramétrica:** considera como "sano o normal" a todos los resultados que se encuentren dentro del límite de las segundas desviaciones estándar alrededor de la media conforme a la curva de Gauss.

**Niveles de decisión clínica:** este método, que fue descrito por Statland,<sup>8,20-24</sup> toma en consideración el análisis de bases de datos que incluyen el estudio de muestras de individuos sanos y enfermos en forma simultánea para establecer un valor de corte que sea capaz de detectar, descartar o confirmar la presencia de una patología determinada, aplicando sistemáticamente, en consecuen-

**Cuadro V.** Determinación de la variabilidad biológica (VB) y de la variabilidad máxima total (VMT) con base en la fórmula de Tonks y el criterio de Aspen.

$$\text{VB} = \left( \frac{1}{4} \text{ intervalo de referencia} / \text{valor promedio} \right) \times 100$$

$$\frac{(\text{Máx} - \text{Min}) \cdot 25\%}{\text{Media}}$$

*Criterio de Aspen*  
VMT = (VB / 2)

cia, el teorema de Bayes para el cálculo de la probabilidad condicional, en el que se considera la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, índices de falsos positivos, índices de falsos negativos.

**Curvas de operatividad relativa (COR):** se generan al evaluar las modificaciones en la sensibilidad y en la especificidad que son resultantes de la modificación que se haga en los niveles de corte, en los niveles de decisión clínica para un análisis determinado.

**Cuadro VI.** Evaluación de la relación de la variabilidad biológica del sexo masculino con la variabilidad analítica, en siete análisis del Departamento de Hematología.

Hematología sexo masculino	Límite referencia mínimo	Límite referencia máximo	Valor referencia promedio	VT total Tonks	VB biológica Aspen	VA CV % promedio analítica	Índice VB/VA	VB > VA
Hemoglobina	15.3	17.8	16.55	3.8	1.9	1.6	1.2	En control
VCM	83.4	99.5	91.45	4.4	2.2	1.2	1.8	En control
Leucocitos	3,600	7,400	5,500	17.3	8.6	3.4	2.5	En control
Plaquetas	102,700	300,800	201,750	24.5	12.3	4.5	2.7	En control
TP	10.4	14.4	12.4	8.1	4.0	1.1	3.7	En control
TTP	28	44	36	11.1	5.6	1.8	3.1	En control
Fibrinógeno	200	400	300	16.7	8.3	4.2	2.0	En control
			<b>Promedio</b>	<b>12.3</b>	<b>6.1</b>	<b>2.5</b>	<b>2.4</b>	

*Abreviaturas:* VT = Variabilidad total. VB = Variabilidad biológica. VA = Variabilidad analítica.  
VCM = Volumen corpuscular medio. TP = Tiempo de protrombina. TPT = Tiempo parcial de tromboplastina.

**Cuadro VII.** Evaluación de la relación de la variabilidad biológica del sexo masculino con la variabilidad analítica, en cinco análisis del Departamento de Inmunología.

Inmunología sexo masculino	Límite referencia mínimo	Límite referencia máximo	Valor referencia promedio	VT total Tonks	VB biológica Aspen	VA CV % promedio analítica	Índice VB/VA	VB > VA
IgM	69	396	232.5	35.2	17.6	3.6	4.9	En control
C4	11.7	35.9	23.8	25.4	12.7	3.3	3.9	En control
IgA	108	567	337.5	34.0	17.0	4.5	3.8	En control
IgG	921	1,950	1,435.5	17.9	9.0	3.1	2.9	En control
C3	90	169	129.5	15.3	7.6	4.3	1.8	En control
			<b>Media</b>	<b>14.9</b>	<b>7.4</b>	<b>2.8</b>	<b>2.5</b>	

VT = Variabilidad total. VB = Variabilidad biológica. VA = Variabilidad analítica.



## Factores determinantes de los límites de referencia

En el establecimiento de un límite entre lo normal y lo patológico influyen de manera definitiva:

1. Las características intrínsecas del grupo de pacientes que se va a estudiar: edad, sexo, nutrición, cultura, nacionalidad, etcétera.
2. La incidencia y la frecuencia epidemiológica de un padecimiento determinado.
3. La precisión, exactitud, sensibilidad y especificidad de los métodos empleados.

Los estudios cronobiológicos han demostrado fehacientemente que los límites de referencia son susceptibles a enormes variaciones, dependientes de múltiples factores dentro de los que sobresale el tiempo. El tiempo influye en las pruebas de laboratorio a lo largo del día por efecto de los ritmos circadianos, así como de ritmos más amplios como el menstrual y, por supuesto, cambios a lo largo de todo el ciclo vital, desde la infancia hasta la senectud.<sup>25-29</sup>

Se han propuesto diversas formas para medir la variabilidad total; sin embargo, ninguna cumple con

todos los requisitos, ya que algunos son demasiado amplios mientras que otros son demasiado rígidos, por lo que no se ha logrado establecer un consenso global. Uno de los criterios más ampliamente aceptados es el descrito por Tonks, el cual fue modificado posteriormente por el de Aspen, que fue propuesto por E. Cotlove y aceptado en la Conferencia de Aspen de 1977, que se establece que la variabilidad analítica debe ser menor que la mitad de la variabilidad biológica (*cuadro V*).<sup>30</sup>

Como ya hemos mencionado, consideramos que una de las tareas más importantes del responsable del laboratorio es la de establecer el coeficiente de variación analítico porcentual de cada una de las pruebas que realizan, además de determinar la variabilidad biológica de la población que atienden, partiendo por supuesto del establecimiento de los límites de referencia para ambos sexos por separado. Como muestra presentamos los resultados que se obtuvieron en CARPERMOR Laboratorio de Referencia Internacional ubicado en la Ciudad de México en hematología, inmunología, endocrinología y química clínica durante el año 1994 (*cuadros VI a IX*).

Observe cómo en cada analito existe una variabilidad biológica (VB) y una variabilidad analítica

**Cuadro VIII.** Evaluación de la relación de la variabilidad biológica del sexo femenino con la variabilidad analítica, en seis analitos del Departamento de Hormonas

Hormonas sexo femenino	Límite referencia mínimo	Límite referencia máximo	Valor referencia promedio	VT total Tonks	VB biológica Aspen	VA CV % promedio analítica	VMT VB/VA	CAP VB > VA
AFP	0.0	20.0	10.0	50.0	25.0	8.6	2.9	En control
B-HCG	0.0	5.0	2.5	50.0	25.0	5.9	4.2	En control
FSH	0.0	40.0	20.0	50.0	25.0	6.7	3.7	En control
LH	0.6	105.0	52.8	49.4	24.7	6.7	3.7	En control
T3	0.9	2.4	1.7	22.7	11.4	11.1	1.0	En control
T4	7.5	14.2	10.9	15.4	7.7	7.2	1.1	En control
				<b>Media</b>	<b>19.8</b>	<b>7.7</b>	<b>2.8</b>	

*Abreviaturas:* VT = Variabilidad total. VB = Variabilidad biológica. VA = Variabilidad analítica.

AFP = Alfa-fetoproteína. HCG = Gonadotropina coriónica humana. LH = Hormona luteinizante. FSH = Hormona estimulante de los folículos. T3 = Triyodotironina. T4 = Tiroxina

(VA) característica, la cual además es agrupable por especialidad. De tal manera que resulta evidente (*cuadro X*), como en las pruebas hormonales existe una variabilidad biológica (VB) máxima (19.8%), mientras que en los electrolitos es mínima (2.8%), lo cual depende sin duda del propio metabolismo.

## Discusión

El objetivo de este trabajo es el de evaluar la importancia de la variabilidad biológica en relación al con-

trol de calidad analítico y en la relevancia médica. Es claro que el laboratorio clínico es un subsistema que se encuentra inmerso dentro del sistema de salud, jugando un papel sumamente importante en la medicina, no sólo en el establecimiento del diagnóstico, sino también en el pronóstico y la vigilancia del tratamiento, influyendo también de manera significativa en salud pública y medicina preventiva.<sup>31</sup>

Es indudable que la importancia y el impacto del laboratorio están creciendo en forma constante, dado el desarrollo científico y tecnológico, generan-

**Cuadro IX.** Evaluación de la relación de la variabilidad biológica del sexo femenino con la variabilidad analítica, en veintitrés analitos del Departamento de Bioquímica.

Bioquímica sexo femenino	Límite referencia mínimo	Límite referencia máximo	Valor Referencia promedio	VT total Tonks	VB biológica Aspen	VA CV % promedio analítica	Índice VB/VA	VB > VA
ALT TGP	2.3	31.1	16.7	43.1	21.6	2.2	9.8	En control
Triglicéridos	15.0	224.9	120.0	43.7	21.9	2.4	9.1	En control
AST TGO	7.5	28.5	18.0	29.2	14.6	1.7	8.6	En control
GGT	1.4	34.1	17.8	46.1	23.0	3.2	7.2	En control
Hierro	21.1	149.8	85.5	37.7	18.8	2.7	7.0	En control
Amilasa	46.1	217.6	131.9	32.5	16.3	2.5	6.5	En control
Bil. total	0.1	0.9	0.5	38.0	19.0	3.1	6.1	En control
C-LDL	47.3	155.4	101.4	26.7	13.3	2.2	6.1	En control
Urea	4.5	18.8	11.7	30.7	15.3	2.7	5.7	En control
C-HDL	29.8	71.6	50.7	20.6	10.3	2.2	4.7	En control
Colesterol	107.4	235.7	171.6	18.7	9.3	2.2	4.2	En control
F. alc	36.1	86.1	61.1	20.5	10.2	2.9	3.5	En control
LDH	202.8	385.8	294.3	15.5	7.8	2.7	2.9	En control
Ácido úrico	2.7	6.1	4.4	19.3	9.7	3.6	2.7	En control
Creatinina	0.7	1.1	0.9	12.4	6.2	2.8	2.2	En control
Glucosa	68.1	98.3	83.2	9.1	4.5	2.2	2.1	En control
Prot. total	6.6	8.3	7.5	5.7	2.9	1.9	1.5	En control
Albumina	4.3	5.2	4.8	4.7	2.4	1.9	1.2	En control
			<b>Media</b>	<b>25.2</b>	<b>12.6</b>	<b>2.5</b>	<b>5.1</b>	<b>En control</b>
Fósforo	2.8	4.6	3.7	12.2	6.1	2.8	2.2	En control
Potasio	4.1	5.4	4.8	6.8	3.4	3.0	1.1	En control
Cloro	95.0	106.0	100.5	2.7	1.4	1.6	0.9	VB < VA
Calcio	8.5	9.9	9.2	3.8	1.9	2.3	0.8	VB < VA
Sodio	135.0	150.0	142.5	2.6	1.3	2.2	0.6	VB < VA
			<b>Media</b>	<b>5.6</b>	<b>2.8</b>	<b>2.4</b>	<b>1.1</b>	

*Abreviaturas:* VT = Variabilidad total. VB = Variabilidad biológica. VA = Variabilidad analítica. AST TGO = Aspartato aminotransferasa. ALT TGP = Alanino aminotransferasa. LDH = Deshidrogenasa láctica. C-LDL = Colesterol de lipoproteínas de baja densidad. C-HDL = Colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

**Cuadro X.** Resumen de la relación de la variabilidad biológica con la variabilidad analítica, en cinco especialidades del Laboratorio Clínico.

Especialidad	Sexo	VT total Tonks	VB biológica Aspen	VA CV % promedio analítica	Índice VB/VA	VB > VA
Endocrinología	Femenino	39.6	19.8	7.7	2.6	En control
Bioquímica	Femenino	25.2	12.6	2.5	5.0	En control
Inmunología	Masculino	14.8	7.4	2.8	2.6	En control
Hematología	Masculino	12.2	6.1	2.5	2.4	En control
Electrólitos	Femenino	5.6	2.8	2.4	1.2	En control
	<b>Media</b>	<b>19.5</b>	<b>9.7</b>	<b>3.6</b>	<b>2.8</b>	<b>En control</b>

VT = Variabilidad total. VB = Variabilidad biológica. VA = Variabilidad analítica.

do múltiples retos, los cuales deberemos afrontar en este tercer milenio, no sólo desde la dimensión tecnológica y de la perspectiva económica,<sup>32-34</sup> sino sobre todo desde el punto de vista humano.<sup>35</sup>

Las Normas ISO-9002-2000 que rigen actualmente la certificación de la calidad en productos y servicios se aplican de manera indiscriminada a los laboratorios clínicos, generando problemas de semántica y de interpretación, sobre todo cuando personas ajenas a la medicina pretenden evaluar y certificar la calidad de los servicios médicos.

A partir de 1995, un grupo internacional de expertos en laboratorio clínico, denominado Comité Técnico TC/212, ha estado desarrollando la Norma 15189, bajo el título, *Manejo de Calidad en el Laboratorio Médico*, la cual enfatiza sobre todo la relevancia médica del laboratorio clínico, al que (como se puede observar desde su título) literalmente ahora denomina *Laboratorio Médico*, abarcando todo el proceso analítico, desde la etapa preinstrumental hasta la posanalítica, incluyendo medidas de seguridad e higiene y aspectos de bioética.<sup>36</sup>

La NOM-15189 servirá para lograr la certificación de los laboratorios médicos en todo el mundo dentro del marco de la globalización de mercados, de tal manera que permita demostrar que las actividades de prueba son sistematizadas y confiables con resultados rastreables y defendibles.

Dentro de lo más relevante de la nueva norma está el que los laboratorios médicos deberán incluir servicios de interconsulta, los cuales se consideran esenciales para el cuidado del paciente y, por tanto, deben estar disponibles para cumplir las necesidades de todos ellos, así como los del personal clínico responsable del cuidado de la salud humana. El servicio integral deberá incluir desde la requisición de estudios, preparación del paciente, recolección de muestras, identificación del paciente, transportación, almacenamiento, procesamiento y examen de muestras clínicas con su validación correspondiente, hasta el reporte de resultados y la interpretación de los mismos, sin dejar de lado la bioseguridad y el cumplimiento satisfactorio de los aspectos éticos del trabajo del laboratorio.

En la nueva norma se indica que los servicios del laboratorio médico, además de incluir la evaluación de los pacientes en casos de consulta, debe fomentar la participación activa en la prevención de enfermedades y en el diagnóstico y manejo de los pacientes. Finalmente, se enfatiza también que cada servicio debe proporcionar educación adecuada y oportunidades científicas para el personal académico y técnico. Se espera que la nueva norma entre en vigor en un plazo menor de dos años.

Al entrar internacionalmente en vigor la Norma 15189, en México resultará indispensable revisar la *Norma Oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997, Para la Organización y Funcionamiento de los Laboratorios Clínicos* del 13 enero de 2000; en particular en el párrafo 7.1.6. que literalmente expresa que “el personal de laboratorio clínico no podrá emitir opiniones ni sugerir interpretaciones sobre los resultados obtenidos, excepto al médico o laboratorio que solicite el servicio de referencia”. Es evidente que las normas ISO-15189 y NOM-166 se encuentran en contrapunto en cuanto a la amplitud y la profundidad de la relación que el laboratorio puede y debe establecer con los médicos y los pacientes, sobre todo en cuanto a la nueva filosofía de capacitación y asesoría, así como en la asistencia técnica que hemos definido previamente en este mismo trabajo.

## Bibliografía

128

- Bertalanffy L. *Teoría general de los sistemas*. México: Fondo de Cultura Económica, 1976.
- Bruce W. *Basic quality assurance and quality control in the clinical laboratory*. Boston: Little Brown, 1984: 179.
- Umiker W. *The customer oriented laboratory*. Chicago: ASCP Press, 1991: 189.
- Terrés Speziale AM. El laboratorio de patología clínica en medicina interna. 1988. En: Uribe M. *Tratado de medicina interna*. Vol II. Cap XXI. México: Panamericana, 1988: 2789-2800.
- Terrés Speziale AM et al. Importancia de los criterios analíticos en el control de calidad. *Rev Mex Pat Clin* 1985; 32: 3.
- Deming WE. *Calidad, productividad y competitividad*. Madrid: Edit Díaz de Santos, 1989: 391.
- Juran JM. *El liderazgo para la calidad*. Madrid: Edit Díaz de Santos, 1990: 363.
- Winkel P, Statland BE. Interpreting laboratory results: Reference values and decision making. In: Bernard HJ. *Clinical diagnosis & management by laboratory methods*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991.
- Whitehead TP. *Quality control in clinical chemistry*. NY: John Willey and Sons, 1977: 135.
- Petersen PH, Fraser CG, Kallner A, Kenny D. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 7.
- Kaplan LA. Determination and application of desirable analytical performance goals: The ISO/TC 212 approach. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 479-482.
- Westgard JO. The need for a system of quality standards for modern quality management. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 483-486.
- Ricos C, Alvarez F, Cava F et al. Current databases on biological variation: Pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 491-500.
- Heuck C, Nageh EL. Quality specifications of clinical laboratory procedures: Developing country needs. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 559-562.
- Barnett RN. *Clinical laboratory statistics*. Boston: Little Brown, 1971.
- Mourey L. *Laboratorio clínico. Cifras normales*. México: IMSS, 1973: 126.
- IFCC Expert Panel on Theory of Reference Values. Part 1. The concept of reference values. *Clin Chem* 1979; 25: 1506.
- IFCC Expert Panel on Theory of Reference Values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 20: 841.
- IFCC Expert Panel on Theory of Reference Values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 749.
- Statland BE. *Clinical decision levels for laboratory tests*. NJ: Medical Economic Books, 1983.
- Terrés Speziale AM, Alcántara Gómez LE. Glicemia. Límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica. *Rev Mex Pat Clin* 1999; 46: 133-143.
- Terrés Speziale AM, Razo Morales D. Fórmula roja: Límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica. *Rev Med IMSS* 2000; 38 (4): 313-321.
- Terrés Speziale AM. Lípidos: Aplicación de niveles de decisión clínica. Cronobiología en México. *Rev Med IMSS* 2001; 39 (2): 97-104.
- Terrés Speziale AM. El laboratorio clínico y la evaluación del riesgo coronario. *Rev Mex Pat Clin* 2000; 47 (4): 202-218.
- Dean W. Biological aging measurement. *Geronto Geriatrics* 1998; 1: 64-85.
- Terrés Speziale AM. Influencia de la edad en los valores de referencia del antígeno específico de la próstata en población mexicana. *Rev Mex Pat Clin* 1998; 45: 85-95.
- Terrés Speziale AM, Martínez Miranda E. Cronobiología: Niveles hormonales en mujeres mexicanas. *Rev Med IMSS* 2000; 37 (5): 341-348.
- Terrés Speziale AM. Marcadores biológicos de envejecimiento. *Rev Mex Pat Clin* 2000; 47 (2): 119-120.
- Terrés Speziale AM. Marcadores biológicos de envejecimiento en el hombre mexicano. *Rev Med IMSS* 2001; 39 (3): 199-206.
- Castillo De Sánchez ML, Fonseca Yerena ME et al. Criterios de desempeño, control y evaluación. En: *Mejoría continua de la calidad. Guía para los laboratorios clínicos de América Latina*. México: Médica Panamericana, 1995: 53-85.
- Terrés Speziale AM. Utilidad de los estudios de laboratorio en el individuo supuestamente sano. *Rev Mex Pat Clin* 1987; 32: 2.
- Terrés Speziale AM. Implications of informatics on health problems in Mexico. *Baylor Univ Med Cent Proceedings* 1989; 2: 2.
- Terrés Speziale AM. Impacto de la patología clínica y de la biología molecular en el futuro de la medicina. *Rev Med IMSS* 1998; 36: 341-343.
- Terrés Speziale AM. Medicina del tercer milenio. *Rev Med IMSS* 1998; 36: 245-252.
- Terrés Speziale AM. Humanismo en el tercer milenio. *Rev Med IMSS* 2001; 38: 405-415.
- ISO/TC 212/WG 1 N41. Diciembre 1998. Organización Internacional de Estandarización ISO/TC 212/WG 1, Manejo de Calidad en el Laboratorio Médico
- Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997, Para la Organización y Funcionamiento de los Laboratorios Clínicos*. 13 Enero 2000.