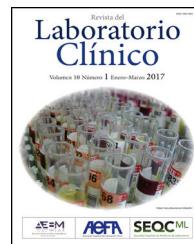


Revista del Laboratorio Clínico

www.elsevier.es/LabClin



DOCUMENTO DE COMISIÓN/GRUPO DE TRABAJO

Procedimiento para la interpretación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud biológica



Raúl Rigo Bonnin*, Ruth Cano Corres, Núria Alonso Nieva, María Jesús Andrés Otero, Francesca Canalias Reverter, Sara Esteve Poblador, Francisco Javier Gella Tomás, Bernardino González de la Presa, Rosa López Martínez e Inmaculada Pérez de Algaba Fuentes

Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos, Comité Científico, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}), España

Recibido el 13 de diciembre de 2017; aceptado el 5 de enero de 2018

Disponible en Internet el 14 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Incertidumbre de medida;
Interpretación de un cambio;
Valor de referencia de un cambio;
Variabilidad biológica

Resumen Los intervalos de referencia biológicos no proporcionan información suficiente para la interpretación de un cambio entre dos valores medidos consecutivos debido a que, para la gran mayoría de las magnitudes, la variabilidad biológica intraindividual es menor que la variabilidad biológica interindividual. Teniendo en cuenta esta situación, el laboratorio podría proporcionar, conjuntamente con los intervalos de referencia, información adicional que permita estimar de manera objetiva la significación de un cambio en los valores de una magnitud biológica para un mismo individuo. En este sentido, la manera más adecuada para interpretar un cambio debe realizarse en función del concepto de incertidumbre, ya que permite considerar todas las posibles fuentes de variación a las que están sometidos los valores medidos. Este documento, basado en guías de ámbito nacional e internacional se describe un procedimiento para la interpretación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud biológica, basado en el estudio de las diversas fuentes de incertidumbre que le afectan.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raulr@bellvitgehospital.cat (R. Rigo Bonnin).

KEYWORDS

Biological variability;
Interpretation of a
change;
Measurement
uncertainty;
Reference mean
value

Procedure for the interpretation of a change between two consecutive values of a biological quantity

Abstract Biological reference intervals do not provide sufficient information for the interpretation of a change between two consecutive measured values of a biological quantity because, for the vast majority of quantities, the intra-individual biological variability is smaller than the inter-individual biological variability. Taking into account this situation, the laboratory could provide, in conjunction with the reference intervals, additional information to objectively estimate the significance of a change in the values of a biological quantity. In this sense, the most adequate way to interpret the change must be made on the basis of the uncertainty concept, since it allows taking into account all the possible sources of variation to which the measured values are subjected. This document, based on national and international guidelines, describes a procedure for the interpretation of a change between two consecutive values of a biological quantity, based on the study of the various sources of uncertainty that affect it.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Estado de revisión

Este documento fue publicado en su primera versión en 1989¹. En la versión actual se describe un procedimiento específico, basado en el concepto de incertidumbre, para la interpretación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud biológica. También se ha actualizado la bibliografía y se ha incluido un ejemplo.

Introducción

Los intervalos de referencia biológicos no proporcionan información suficiente para la interpretación de un cambio entre dos valores medidos consecutivos de una magnitud biológica debido a que, para la gran mayoría de las magnitudes, la *variación biológica intraindividual*²⁻⁶ es menor que la *variación biológica interindividual*²⁻⁶. Es decir, cada individuo presenta una serie de valores para una magnitud determinada que abarcan solo una parte del intervalo de referencia poblacional. Teniendo en cuenta esta situación, el laboratorio podría proporcionar, conjuntamente con los intervalos de referencia, información adicional que permita estimar de manera objetiva la significación de un cambio en los valores de una magnitud biológica para un mismo individuo.

Esta información podría ser facilitada mediante el denominado *valor de referencia de un cambio*⁴⁻⁷. Este se basa en la premisa de que un cambio, observado entre dos valores de una magnitud biológica que han sido obtenidos en diferentes períodos de tiempo y para un mismo individuo, es clínicamente significativo si la diferencia entre ellos es mayor que la variabilidad combinada que contiene todas las fuentes significativas de variación, en este caso, la metrológica y la biológica. En este sentido, una manera que resulta adecuada para interpretar un cambio se realiza en función del concepto de *incertidumbre*, ya que permite considerar todas las posibles fuentes de variación a las que están sometidos los valores medidos.

Objeto y campo de aplicación

El objeto de este documento es describir un procedimiento para la interpretación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud biológica, basado en el estudio de las diversas fuentes de incertidumbre que le afectan.

Este documento es aplicable para las magnitudes biológicas con valores escalares («valores cuantitativos»). No se incluyen en el ámbito de este documento las propiedades biológicas con valores nominales («valores cualitativos») u ordinales («valores semicuantitativos»).

En este documento se utilizan los términos y definiciones recogidos en el documento «Vocabulario de términos de metrología para el laboratorio clínico»⁸.

Procedimiento**Estimación de la incertidumbre asociada al cambio entre dos valores consecutivos****Identificación de las fuentes de incertidumbre**

Para un mismo individuo, el valor medido de una magnitud biológica está sometido a distintas fuentes de variación que dan lugar a que exista una *incertidumbre de medida* y una *incertidumbre biológica intraindividual*.

Otras fuentes de variación como la pre- y posmetrológica son de difícil estimación, por lo que deben ser minimizadas mediante la normalización y el control de las condiciones de trabajo y, de esta manera se podrían omitir en la estimación de la incertidumbre⁹.

Estimación de las fuentes de incertidumbre**Estimación de la incertidumbre de medida**

La incertidumbre de medida considera las fuentes de variación que afectan a un procedimiento de medida: la imprecisión interdiaria, los valores asignados a los

materiales de calibración, los factores usados para posibles correcciones del sesgo, entre otras¹⁰.

La Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la SEQC^{ML} ha publicado un documento sobre cómo calcular la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico¹⁰, en el que se indica que la incertidumbre de cada uno de los valores medidos puede ser estimada como la incertidumbre combinada (u_c) de las incertidumbres asociadas a las diferentes fuentes de variación metrológica:

$$u_c = (CV_{id}^2 + u_{cal}^2 + u_{fc}^2)^{1/2}$$

siendo CV_{id} , el coeficiente de variación interdiario; u_{cal} , la incertidumbre estándar relativa (en %) de los valores asignados a los calibradores; y u_{fc} , la incertidumbre estándar relativa (en %) del factor empleado para corregir, si procede, un sesgo de medida de tipo proporcional.

Si no se puede realizar una estimación de la incertidumbre de medida, se puede emplear el CV_{id} en su lugar, aunque debería tenerse en cuenta que de esta manera se subestimaría el valor de la incertidumbre de medida.

Estimación de la incertidumbre biológica intraindividual
La incertidumbre biológica intraindividual caracteriza la variación debida a las fluctuaciones alrededor de un valor hipotético —valor de ajuste homeostático— que tienden a mantener estables las condiciones fisiológicas frente a las fluctuaciones ambientales (*variación biológica intraindividual*)^{5,6}.

Existen diferentes procedimientos publicados que establecen las directrices de cómo estudiar la variación biológica¹¹⁻¹⁴. Debido a la complejidad que supone realizar estos estudios, para estimar la incertidumbre biológica intraindividual se recomienda utilizar los coeficientes de variación de la base de datos de variación biológica intraindividual de la SEQC^{ML}¹⁵.

Cálculo de la incertidumbre combinada y la incertidumbre expandida

La incertidumbre asociada a cada uno de los valores medidos (u_m) se obtiene de la incertidumbre combinada de medida (u_c) y la incertidumbre biológica intraindividual (u_l):

$$u_m^2 = u_c^2 + u_l^2$$

Para dos valores consecutivos comparables —trazables a una misma referencia— m_0 y m_1 obtenidos en una misma magnitud y en un mismo individuo, el cambio relativo observado viene dado por el valor absoluto de su diferencia relativa (d_r):

$$d_r = \left| \left(\frac{m_1 - m_0}{m_0} \right) \cdot 100 \right|$$

y la incertidumbre relativa asociada a este cambio (u_d) como:

$$u_d^2 = u_{m0}^2 + u_{m1}^2$$

donde:

$$u_{m0}^2 = u_{c0}^2 + u_l^2$$

$$u_{m1}^2 = u_{c1}^2 + u_l^2$$

Así, la u_d se expresa como:

$$u_d^2 = u_{c0}^2 + u_{c1}^2 + 2 \cdot u_l^2$$

Dado que los cambios estudiados generalmente tendrán lugar entre dos valores medidos relativamente cercanos, puede considerarse que la incertidumbre de medida será la misma para los dos valores ($u_{c0} = u_{c1}$). En ese caso:

$$u_d^2 = 2 \cdot u_c^2 + 2 \cdot u_l^2 = 2 \cdot (u_c^2 + u_l^2)$$

$$u_d = 2^{1/2} \cdot (u_c^2 + u_l^2)^{1/2}$$

Generalmente, la incertidumbre relativa asociada a un único valor medido se expresa como incertidumbre expandida relativa (U_d)¹⁶. El valor de la U_d se obtiene tras multiplicar la incertidumbre combinada relativa por un *factor de cobertura* (k) que depende, principalmente, del tipo de distribución de los valores medidos y del nivel de significación estadística deseado. Así, suponiendo que los valores se distribuyen según la ley de Laplace-Gauss, que el nivel de significación es 0,95 y considerando que la variación entre los valores es bidireccional, el valor de $k = 2$ y la expresión de la U_d es:

$$U_d = k \cdot u_d = k \cdot 2^{1/2} \cdot (u_c^2 + u_l^2)^{1/2}$$

$$U_d = 2,83 \cdot (u_c^2 + u_l^2)^{1/2}$$

En el caso que no pueda considerarse que $u_{c0} = u_{c1}$, como por ejemplo, cuando exista un comportamiento heterocérdástico del procedimiento de medida —o el CV_{id} depende del valor del mensurando— o bien, cuando los dos valores hubieran sido obtenidos mediante distintos procedimientos de medida (que tendrán diferente incertidumbre), deberían considerarse cada una de las incertidumbres de medida de los diferentes valores por separado:

$$U_d = 2 \cdot (u_{c0}^2 + u_{c1}^2 + 2 \cdot u_l^2)^{1/2}$$

La estimación de la incertidumbre expandida relativa asociada a un cambio entre dos valores consecutivos obtenidos en una misma magnitud e individuo (U_d), permite decidir si tal cambio es significativo.

Interpretación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud biológica

El procedimiento para realizar la interpretación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud biológica se describe a continuación:

- Calcular, en valor absoluto, la diferencia relativa entre el valor medido actual y el valor medido anterior (d_r) y la incertidumbre expandida relativa asociada al cambio entre esos dos valores (U_d), tal y como se describe en el apartado anterior.
- Comparar los valores de d_r y U_d :
 - Si $d_r \leq U_d$, no existe un cambio significativo entre los valores medidos. Es decir, la diferencia observada es atribuible, principalmente, a las diferentes fuentes de incertidumbre de los valores medidos.
 - Si $d_r > U_d$, existe un cambio significativo entre los valores medidos. Es decir, la diferencia observada no solo es debida a las distintas fuentes de incertidumbre de los valores medidos y, en consecuencia, indicaría un cambio del estado clínico del individuo.

En el caso que existiera un cambio significativo, este podría ser informado al clínico, por ejemplo, mediante la adición de un comentario en el informe de laboratorio.

En la [figura 1](#) se muestra un diagrama de cómo realizar la interpretación de un cambio entre dos valores medidos consecutivos de una magnitud biológica.

Adicionalmente, en el [Anexo de este documento \(material adicional\)](#) se presenta un ejemplo práctico de cómo realizar la interpretación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud biológica.

Limitaciones

Las principales limitaciones del procedimiento propuesto en este documento son:

- La estimación del valor de la variación biológica intraindividual depende sustancialmente del diseño del estudio, del número de muestras biológicas usadas, del número de individuos empleados, del número de mediciones repetidas realizadas, del intervalo de tiempo transcurrido entre las mediciones y de las propiedades metrológicas (imprecisión interdiaria y sesgo) del procedimiento de medida¹⁷⁻¹⁹. De hecho, la marcada heterogeneidad de la metodología empleada para la estimación de los datos de variación biológica entre los distintos estudios se considera, actualmente, la mayor limitación de las bases de datos de variación biológica existentes. Por este motivo, algunos autores sugieren realizar un metaanálisis de los datos publicados para decidir cuál debe ser el dato estimado común a utilizar²⁰.
- Hay magnitudes biológicas para las que es muy difícil realizar estudios de variación biológica debido a la dificultad de conseguir determinadas muestras biológicas de individuos voluntarios, tales como la sangre de neonatos, la sangre arterial o líquidos biológicos de difícil obtención¹⁸.
- Para las magnitudes biológicas que presentan valores no trazables al Sistema Internacional de Unidades (SI), la variación biológica intraindividual debería estimarse

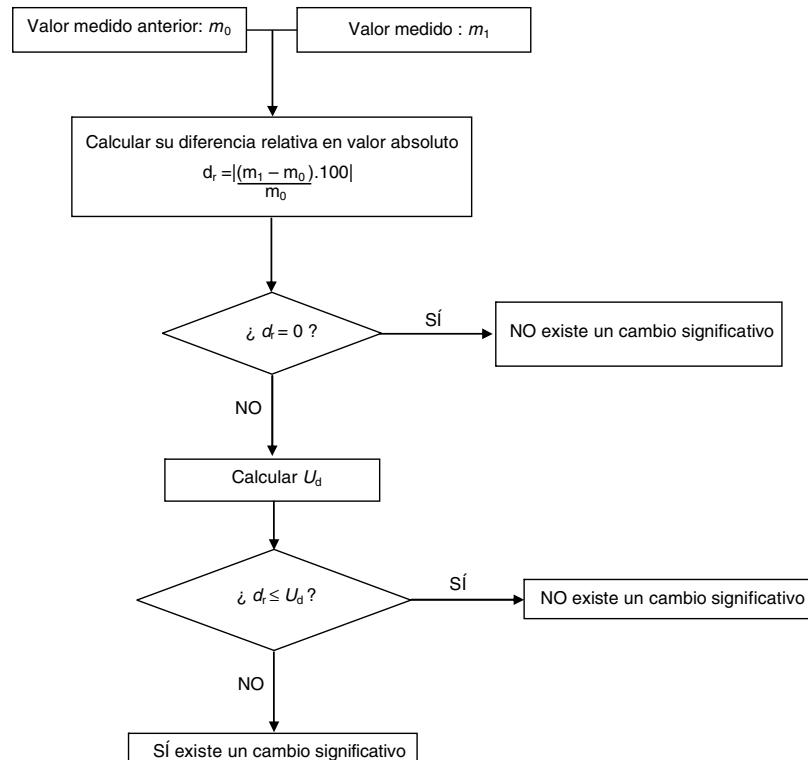


Figura 1 Diagrama del proceso de interpretación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud biológica en un paciente.

d_r : diferencia relativa (en %); U_d : incertidumbre expandida relativa (en %) asociada al cambio entre dos valores medidos consecutivos de una misma magnitud biológica.

- para cada procedimiento de medida, ya que los valores medidos no suelen ser intercambiables entre procedimientos —principalmente en aquellos basados en el inmunoanálisis—, y no deberían establecerse a partir de la combinación de distintos estudios¹⁹.
- Aunque para la mayoría de magnitudes biológicas estudiadas los valores de variación biológica son similares entre los individuos que presentan algún tipo de enfermedad y los individuos sanos, se ha observado que para algunas magnitudes cuyo valor semiológico es indicativo del estado de un órgano, esta variación es mayor en los individuos no sanos^{15,21}.
 - El valor de la incertidumbre de medida varía con el valor del mensurando y puede ser sustancialmente diferente a valores bajos y altos¹⁰.
 - Los materiales de control que suelen utilizarse para estimar la imprecisión interdiaria pueden no ser representativos del comportamiento analítico que tienen las muestras de los pacientes¹⁰.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2018.01.002>.

Bibliografía

1. Fuentes Arderiu X, Cases Regany E, Frey González E, Juan Pereira L, Martínez Casademont M, Miró Balague J, et al. Interpretación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud bioquímica. *Quím Clín.* 1989;8:357-61.
2. Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petitclerc C, Queraltó JM, et al. The theory of reference values: An unfinished symphony. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:47-64.
3. Fraser CG. Improved monitoring of differences in serial laboratory results. *Clin Chem.* 2011;57:1635-7.
4. Fraser CG, Reference change values. *Clin Chem Lab Med.* 2011;50:807-12.
5. Ricós C, Álvarez V, Minchinela J, Fernández-Calle P, Perich C, Boned B, et al. Biologic variation approach to daily laboratory. *Clin Lab Med.* 2017;37:47-56.
6. Ricós C, Perich C, Doménech M, Fernández P, Biosca C, Minchinela J. Variación biológica: Revisión desde una perspectiva práctica. *Rev Lab Clin.* 2010;3:192-200.
7. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a «reference change» for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem.* 1983;29:25-30.
8. Canalias Reverter F, Alonso Nieva N, Boned Juliá B, Gella Tomás FJ, Izquierdo Álvarez S, López Martínez R, et al. Vocabulario de términos de metrología para el laboratorio clínico (Revisión 2012). Documentos de la SEQC. 2012;2-11.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine; approved guideline. CLSI document EP29-A. Wayne, PA: CLSI, 2012.
10. Gella Tomás FJ, Canalias Reverter F, Izquierdo Álvarez S, Martínez Vázquez V, Sánchez Manrique M. Recomendaciones para la estimación de la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico. Documentos de la SEQC. 2009;27-9.
11. Perich C, Minchinela J, Ricós C, Fernández-Calle P, Álvarez V, Doménech MV. Biological variation database: Structure and criteria used for generation and update. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:299-305.
12. Braga F. Generation of data on within-subject biological variation in laboratory medicine: An update. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;53:313-25.
13. Carobene A, Strollo M, Jonker N, Barla G, Bartlett WA, Sandberg S, et al., a new project undertaken by the Working Group on Biological Variation established by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Sample collections from healthy volunteers for biological variation estimates' update. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:1599-608.
14. Bartlett WA, Braga F, Carobene A, Coskun A, Prusa R, Fernández-Calle P, et al. A checklist for critical appraisal of studies of biological variation. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:879-85.
15. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. Comisión de Calidad Analítica. Base de datos de variación biológica [consultado 12 May 2017] Disponible en: http://www.seqc.es/es/comisiones/comision-de-calidad-analitica/_id:4/
16. Joint Committee for Guides in Metrology. Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement. JCGM 100:2008. ISO: Geneva, 2008.
17. Carobene A. Reliability of biological variation data available in an online database: Need for improvement. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:871-7.
18. Cooper G, de Jonge N, Ehrmeyer S, Yundt-Pacheco J, Jansen R, Ricós C, et al. Collective opinion paper on findings of the 2010 convocation of experts on laboratory quality. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:793-802.
19. Fuentes-Arderiu X, Padró-Miquel A, Rigo-Bonnín R. Disadvantages of using biological variation data for reference change values. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:961.
20. Aarsand A, Røraas T, Sandberg S. Biological variation – reliable data is essential. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:153-4.
21. Ricós C, Iglesias N, García-Lario JV, Simón M, Cava F, Hernández A, et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem.* 2007;44:343-52.