

REVISIÓN

Variación biológica. Revisión desde una perspectiva práctica

Carmen Ricós^{a,*}, Carmen Perich^b, Mariví Doménech^c, Pilar Fernández^d, Carmen Biosca^e,
Joana Minchinela^f, Margarita Simón^g, Fernando Cava^h, Virtudes Álvarezⁱ,
Carlos Víctor Jiménez^f y José Vicente García Lario^j

^aSEQC, Comisión de Calidad Analítica, Barcelona, España

^bLaboratori Clínic Bon Pastor, ICS, Barcelona, España

^cLaboratori Clínic Manso, ICS-Barcelona, España

^dLaboratorio de Urgencias. Hospital La Paz, Madrid, España

^eServei de Bioquímica Clínica Hospital Germans Trias i Pujol, ICS-Metropolitana Nord, Badalona, España

^fLaboratori Clínic Barcelonès Nord i Vallès Oriental, ICS-Metropolitana Nord, Badalona, España

^gConsorci de Laboratori Intercomarcal, ICS-Catalunya Central, Barcelona, España

^hLaboratorio de Bioquímica, Fundación-Hospital Alcorcón, Madrid, España

ⁱLaboratori Clínic L'Hospitalet, ICS-Metropolitana Sud, L'Hospitalet de Llobregat, España

^jLaboratorio de Bioquímica. Hospital Clínico, Granada, España

Recibido el 4 de mayo de 2010; aceptado el 19 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Variación biológica;
Especificaciones de la
calidad;
Diferencias críticas;
Valor de referencia
del cambio

Resumen

Los autores realizan una revisión exhaustiva sobre la variación biológica, con el objeto de resaltar su aplicación práctica en la rutina diaria del laboratorio clínico. Se describe brevemente el método de estimación de los componentes de la variación biológica y se detalla la base de datos actualizada bianualmente y disponible para los profesionales del sector. Se pormenoriza el uso práctico en el control interno del proceso analítico, en la evaluación de los datos del control interno y externo, así como en la detección de errores analíticos y extraanalíticos.

Finalmente, se explica con claridad cómo notificar la posibilidad de un cambio significativo en el estado de salud del paciente en el informe analítico.

© 2010 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biological variation. A review from a practical perspective

KEYWORDS

Biological variation;
Quality specifications;

Abstract

This is an exhaustive review on biological variation, which aims to highlight its practical application in daily routine of clinical laboratories.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: CARMEN.RICOS@terra.es (C. Ricós).

Delta-Check;
Reference change
value

The methodology to estimate the components of biological variation is summarised and a database, which is updated every two years and available to professionals of the area, is explained in detail. Daily application of data derived from biological variation in daily practice in internal and external quality control, as well as, in the detection of analytical and non-analytical errors is clearly explained. Last, but not least, examples are given on how to notify to clinicians on possible changes in patients health status.

© 2010 AEBM, AEFA and SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Definiciones

Los componentes de una muestra biológica están sometidos a variaciones por el hecho de pertenecer a un ser vivo. Son bien conocidas las variaciones relacionadas con la edad debidas al crecimiento, con el sexo (por ejemplo los cambios hormonales en las mujeres), con la dieta y el ejercicio físico; como no, las modificaciones consecuencia de enfermedades y de su tratamiento; las variaciones dentro del día y estacionales, así como la variación debido al equilibrio entre el recambio metabólico y la regulación homeostática. Esta última es la que, de forma simplificada, se denomina «variación biológica» (VB).

La VB tiene dos componentes: intra e interindividual. La variación biológica intraindividual es la fluctuación de la concentración de los componentes de los fluidos biológicos alrededor del punto de equilibrio. La variación biológica interindividual viene indicada por las diferencias en el punto de equilibrio de los componentes de los fluidos biológicos entre las distintas personas¹.

Estimación experimental

Los componentes de la VB se pueden estimar experimentalmente tomando un número n de muestras a un número m de personas sanas que responden a algún criterio de selección definido (normalmente son voluntarios presuntamente sanos). Tanto n , como m , así como el intervalo de tiempo transcurrido entre las tomas de muestras son irrelevantes (como se verá más adelante).

Los factores clave son dos: la estandarización de la obtención y conservación de las muestras y el procedimiento de cálculo empleado.

La estandarización de la toma de muestras requiere asegurar que todos los voluntarios mantienen sus condiciones de vida habituales y en el caso de sangre es conveniente que intervenga el mismo extractor para cada voluntario, el tiempo de aplicación del torniquete debe ser el mismo en todas las tomas de un mismo sujeto, y se debe respetar un breve descanso previo a la extracción. El diseño del experimento debe asegurar la conservación correcta de las muestras hasta su análisis; tanto si se van guardando hasta disponer de la última muestra y se procesan todas en una misma serie, como si se van analizando a medida que se van obteniendo. El análisis debe realizarse mediante un procedimiento rigurosamente controlado.

Una vez obtenidos los resultados de todas las muestras, para cada constituyente estudiado se han de eliminar los valores extremos, así como los posibles individuos extremos².

El siguiente punto importante es utilizar el análisis de la variancia (ANOVA) como método de cálculo de los componentes de la VB. Los datos obtenidos se sitúan en una matriz (datos de cada sujeto en filas, datos de cada muestra en columnas). Primero se calcula la variancia de todos los resultados de cada sujeto (por filas) y se calcula el promedio entre todas ellas, denominada variancia intraindividual más analítica, $s_{(I+A)}^2$. A este valor se le resta la variancia analítica (s_A^2), obtenida intercalando materiales control durante el proceso analítico de las muestras, o bien duplicando algunas muestras y calculando la imprecisión mediante las diferencias entre duplicados. Así se separa y obtiene la variancia intraindividual (s_I^2). La variancia interindividual (s_G^2) se obtiene calculando la variancia de todos los resultados de todas las muestras (recuadro grande de la matriz de datos) y restándole la variancia intraindividual y la analítica (tabla 1).

$$s_G^2 = s_T^2 - s_I^2 - s_A^2$$

Resulta más práctico y, de hecho, la mayoría de los autores lo hacen así, expresar estos valores en porcentajes relativos a la media entre todos los datos (coeficientes de variación, intra e interindividual, CV_I y CV_G).

La estimación de los componentes de la variación mediante un análisis de la variancia anidado, es un procedimiento válido y bastante robusto. Sin embargo, una condición implícita es la homogeneidad de las variancias (todos los datos forman parte de la misma población). En caso de que los datos no se ajustasen a una distribución normal, el primer paso sería realizar un estudio de valores aberrantes, bien por inspección visual o mediante pruebas estadísticas (p.e. test de Shapiro-Wilk)³. Si aún eliminando los valores aberrantes los datos observados no siguen una distribución normal, se procedería a la transformación de los mismos habitualmente mediante el uso de la escala logarítmica⁴ o bien calculando la raíz cuadrada.

Tabla 1 Aplicación del cálculo del análisis de la variancia (ANOVA)

	M1	M2	M3	Variancia
S1				Var S1
S2				Var S2
S3				Var S3
				$S_{(I+A)}^2$
M1, M2, M3: muestra n.º; S1, S2, S3: sujeto n.º; Var S1, S2, S3: variancia de los sujetos 1 a 3.				

Base de datos de variación biológica

Para que estimar los componentes de la VB no fuera una tarea individual de cada laboratorio, a lo largo de más de una década diversos autores realizaron varias recopilaciones de los artículos publicados sobre este tema⁵⁻⁸. Pero debido a que estos primeros esfuerzos mostraban valores dispares, vio la necesidad de sistematizar mejor el proceso de recopilación, creando un criterio de selección de artículos unánime y bien discutido y elaborando una base de datos que, una vez aceptada con el máximo consenso posible, fuera actualizada regularmente.

La Comisión de Calidad Analítica de la SEQC tomó las riendas para elaborar esta base de datos. Para ello, buscó los artículos en todas las bases de datos bibliográficas que tuvieron a su alcance que fueron 169. Los datos que había que buscar en cada artículo se muestran en la tabla 2. Cada artículo fue examinado por dos miembros de la comisión y, en caso de encontrar datos discordantes, se revisaron los artículos en reuniones de la comisión hasta llegar al acuerdo. Entonces se empezó a producir la base de datos de VB.

El método empleado para elaborar la base de datos se desarrolló en tres etapas: exclusión de datos, expresión de resultados y cálculo de especificaciones de la calidad:

1. Exclusión de datos, procedentes de artículos cuya variación analítica durante la experiencia es superior a la propia variación biológica intraindividual estimada. También se excluyeron los artículos que no habían sido expresamente diseñados para estimar componentes de VB, sino que obtenían unos valores sin aplicar una estandarización clara de la obtención de muestras ni un modelo de cálculo adecuado. Todos los estudios con obtención de muestras en un mismo día fueron segregados, porque los valores eran siempre inferiores a los restantes. También se segregaron los datos de sujetos afectados de patologías, porque a priori no estaba claro que fueran iguales a los de personas sanas, para todas las magnitudes biológicas estudiadas.
2. Expresión de los resultados. Para cada magnitud, todos los datos compendiados se ordenaron según valor creciente de coeficiente de variación biológico intraindividual (CV_I). Se examinó entonces si existía alguna relación aparente entre los valores de CV_I obtenidos y otros datos del estudio (n.º de sujetos, sexo, edad, estado de salud, ayuno, n.º de muestras por sujeto, duración del estudio, año de publicación, etc.). En ningún caso se observaron relaciones y se expresó el CV_I como la mediana entre los valores CV_I y CV_G de todos los artículos compendiados.

3. En la figura 1 se muestra, como ejemplo, una parte de los datos de glucosa en suero, compilados en la base de datos. Se muestran 12 artículos incluidos en la base de datos, con valores crecientes de CV_I . Puede observarse que ni el número de sujetos del estudio, ni la duración total del mismo, ni su antigüedad, ni la frecuencia de toma de muestras son factores que se relacionan con la obtención de un CV_I mayor o menor. Estos ejemplos, que se repiten en todas las magnitudes, demuestran que la mediana es el estimado que mide la tendencia central de CV_I entre todos los trabajos compendiados. El mismo estadístico se aplica para estimar CV_G .
4. Para el cálculo de las especificaciones para imprecisión, error sistemático y error total, se utilizaron las fórmulas bien conocidas y aceptadas previamente (tabla 3). El límite de aceptabilidad para imprecisión se basó en la propuesta de Elevitch⁹, el de error sistemático en el trabajo de Gowans¹⁰ y el error total en Fraser¹¹.

La base de datos de VB inicial se presentó en la conferencia internacional de Estocolmo donde, tras debatir el método de elaboración, fue aceptada en su totalidad¹². Las conclusiones de la conferencia, bien conocidas actualmente, recogieron los

CV_I	CV_G	CV_A	N	Td	Ms	Media	Uni	Año
4,2	10,8	2,4	40	28	3	5,5	mmol/l	1994
4,7	5,4	2,4	27	140	10	5,2		1989
4,7	6,1	2,1	14	70	10	5,3		1988
5,0	7,7	3,4	20	365	12	5,2		1989
5,5	7,8	2,5	68	112	11	94	mg/dl	1970
5,7	5,8	1,7	48	365	12	140		2002
6,5	2,7	1,6	9	70	10	94		1971
6,5	8,7	2,2	1105	60	9	4,8		1978
8,0	14,0	1,8	10	5	5	4,4		1986
10,4	NC	1,5	126	180	6	4,4		1985
13,1	3,2	3,0	10	5	5	4,8		1993
13,2	NC	1,5	148	180	6	4,0		1985

Figura 1 Ejemplo del contenido de la Base de Datos de VB, s-glucosa (parcial).

Tabla 3 Fórmulas utilizadas para calcular las especificaciones de la calidad analítica

Concepto (%)	Fórmula
CV_A	$<0,5 CV_I$
ES_A	$<0,25(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$
ET_A	$<1,65 * CV_A + ES_A$

CV_A : coeficiente de variación analítico; ES_A : error sistemático analítico; ET_A : error total analítico.

Tabla 2 Información recogida en la base de datos de variación biológica

Concepto	Dato
Componentes de variación biológica y analítica	CV_I , CV_G y CV_A
Cálculos	Individualidad. Diferencias críticas
Descriptivos	Número de sujetos, tiempo (días), número de muestras por sujeto
Observaciones	Estado de salud, ayuno, autor, revista, año de publicación

CV_I : coeficiente de variación analítico intraindividual; CV_G : ídem interindividual.

	MAGNITUD BIOLÓGICA	Variación		Especificaciones		
		Biológica		Deseables		
		CV _I	CV _G	CV(%)	ES(%)	ET(%)
Srm-	a-Amilasa	8,7	28,3	4,4	7,4	14,6
Srm-	a-Amilasa pancreática	11,7	29,9	5,9	8,0	17,7
Srm-	a-Caroteno	35,8	65,0	17,9	18,6	48,1
Srm-	a-Fetoproteína	12,0	46,0	6,0	11,9	21,8
Srm-	a-Tocoferol	13,8	15,0	6,9	5,1	16,5

Figura 2 Formato de la base de datos sobre especificaciones de la calidad, actualización 2010. Ejemplo parcial.

datos de VB como especificaciones para el segundo de los cinco criterios jerárquicos propuestos¹³.

Desde entonces, la base de datos se ha actualizado cada dos años, siendo la actualmente vigente la publicada en enero de este año y que es la sexta edición. Recopila 319 magnitudes biológicas (en el primer año se obtuvieron casi 250), descritas en 213 artículos de los que se han rechazado 12, procedentes de 182 autores de 15 países (demostrando que el origen geográfico de los sujetos estudiados no es relevante), y publicadas en 59 revistas (indicando que nuestra búsqueda es muy exhaustiva). Se encuentra publicada en las páginas web de Westgard¹⁴ y de la SEQC¹⁵, que son de amplia difusión en los idiomas inglés y español.

En la figura 2 se muestra un ejemplo de la actualización 2010. Las dos columnas de la izquierda indican el tipo de muestra (suero, plasma, orina, etc.) y el nombre de la magnitud. Las dos columnas siguientes muestran los valores de VB intra e interindividual: CV_I y CV_G. Las tres columnas de la derecha muestran las especificaciones para la imprecisión, error sistemático y error total.

Limitaciones y ventajas de la base de datos de VB

La base de datos tiene algunas limitaciones, como la discrepancia entre valores procedentes de distintos autores, cuando hay pocas publicaciones. Es el caso de algunas hormonas (p.e. FSH en hombres, con estimados de CV_I de 2 y de 9, y LH en hombre, con CV_I de 12 y 30).

Otra limitación es que en 90 de las 319 magnitudes compendiadas solo hay datos de un único trabajo y, por tanto, las especificaciones definidas podrían ser consideradas como «provisionales».

Finalmente, quedan todavía muchas magnitudes por estudiar (hay 319 y el petitorio de un laboratorio clínico importante puede contener unas 1.000 pruebas). Es decir, hay un reto para el futuro.

Sería de máximo interés para la comunidad científica y el cuidado del paciente, que se estudiaran los componentes de la VB de las magnitudes con poca o nula información.

A pesar de estas limitaciones, la base de datos tiene ventajas considerables, como son la amplia fuente de información recogida y el criterio para eliminar artículos «poco fiables», que se aceptó en la propia conferencia de consenso de Estocolmo del año 1999. Una prueba de las

confianza que dicha base de datos genera es el gran número de consultas que recibe, ocupando los dos primeros lugares del ranking en las dos páginas web donde se encuentra publicada.

Aplicaciones prácticas de la base de datos de VB

La última parte de esta revisión está dedicada a las aplicaciones prácticas de la base de datos. Desde nuestro punto de vista, las más importantes son: derivar especificaciones de la calidad analítica, obtener el «Delta-Check» y estipular el valor de referencia del cambio. Existen otras aplicaciones³, pero todavía no están integradas en la rutina diaria y, por ello, no entran dentro del alcance de esta revisión.

1. En la Conferencia Internacional de Estocolmo se consensaron cinco criterios para definir las «especificaciones de la calidad analítica», ordenadas según impacto decreciente en el uso médico de las pruebas del laboratorio. En el segundo lugar se reconoció que acotar la imprecisión, el error sistemático y, por ende, el error total por debajo de la variabilidad biológica asegura que la prestación analítica satisface los requisitos clínicos para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes, que son las decisiones médicas generales¹³.

¿En qué momentos de la práctica diaria del laboratorio se usan las especificaciones de la calidad? En nuestra opinión, en tres casos:

- Para diseñar la regla operativa de control interno de cada proceso analítico. Lo primero que el laboratorio debe hacer es definir su especificación de la calidad para cada magnitud biológica en términos de error total (ET_D), lo segundo es conocer su error analítico en términos de coeficiente de variación (CV_A), y lo tercero es calcular el incremento de error crítico que no debe superar, para garantizar la prestación de utilidad clínica. El incremento de error crítico (IE_C) es el cociente ET_D/1,96 CV_A, siendo ET_D el dato que aparece en la columna de la derecha de la base de datos sobre especificaciones de la calidad, para cada magnitud biológica, y CV_A el coeficiente de variación obtenido en el propio laboratorio, promediando los valores mensuales procedentes del control interno, durante un tiempo

IE _c	Regla operativa	N.º controles
<2	1:2s 1:2,5s 1:3s	N=2 N=4 N=6
(2-3)	1:2s 1:3s 1:3,5s	N=1 N=2 N=4
>3	1:2,5s 1:3s 1:3,5s	N=1 N=2 N=4

Pie de la figura 3

IE_c = incremento de error crítico

Figura 3 Diseñar reglas operativas de control interno.

mínimo de seis meses (para asegurar una situación estable del procedimiento analítico).

La regla operativa es el intervalo de resultados del material control utilizado en el proceso analítico, que indica el correcto funcionamiento del mismo. Si el resultado control excede dicho intervalo, el usuario debería parar el proceso analítico para investigar sus posibles fallos. La regla operativa se obtiene a partir del valor diana del material control al que se suma, en ambos sentidos, un múltiplo de la desviación estándar analítica (calculada según se ha descrito en el párrafo anterior). Se suele expresar mediante la simbología N:L, donde N significa el n.º de resultados control a considerar y L es el múltiplo de la desviación estándar analítica (s) que se ha de añadir, en ambos sentidos, al valor teórico del material control.

Así, la regla 1:2s significa que 1 resultado control debe estar entre los límites marcados por su valor teórico ± 2 desviaciones estándar. El laboratorio puede obtener la regla operativa usando una gráfica «OPScharts»¹⁶ o alguno de los programas informáticos disponibles en nuestro mercado (Unity-Pro[®] de Bio-Rad, CCI[®] de Vitro, etc.). En la figura 3 se ilustra como, en general, cuanto menor es el cociente ET_D/1,96 CV_A más restrictiva es la regla operativa de control interno (un múltiplo pequeño de la desviación estándar del laboratorio a ambos lados del valor central y un número de controles por serie medio-alto). En el caso contrario, cuanto mayor es el cociente más permisiva podrá ser la regla operativa (intervalo respecto al valor central amplio y pocos controles por serie analítica).

- Para evaluar los resultados del control interno y emprender acciones correctivas, si procede. En la figura 4 se muestra el ejemplo de la determinación de cortisol con un material de control, durante el año 2009. Las barras verticales expresan el coeficiente de variación mensual y su límite de aceptabilidad es la línea discontinua de puntos y trazo débil, cuyo valor es la mitad del coeficiente de variación biológico intraindividual de cortisol. La línea continua expresa el error sistemático (diferencia entre la media control mensual y el valor diana de dicho control) y sus límites son las líneas discontinuas de guión ancho y trazo fuerte por encima y debajo del valor central, que derivan de la VB para error sistemático de cortisol. El laboratorio de la figura tuvo

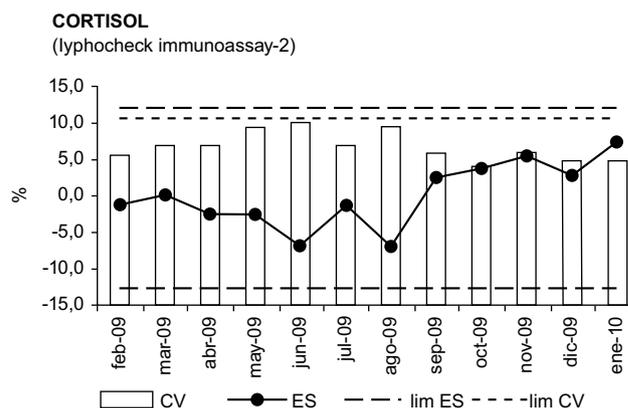


Figura 4 Evaluación de los resultados del control interno del proceso analítico.

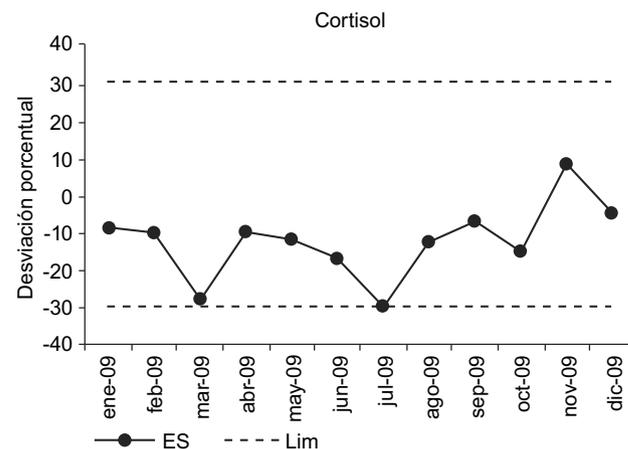


Figura 5 Evaluación de los resultados del control externo.

una prestación satisfactoria para cortisol durante todo el año 2009.

- Para evaluar los resultados del control externo. En la figura 5 se muestran los resultados de cortisol enviados al programa de garantía externa de la calidad durante el año 2009, del mismo laboratorio. Las líneas punteadas horizontales indican los límites de aceptabilidad a ambos lados del valor central, derivados de la VB para el error

total. Esta figura y la anterior muestran plena concordancia entre el control interno y externo para esta prueba, lo cual corrobora la prestación satisfactoria del laboratorio representado.

Esta misma información puede ser facilitada por un programa de garantía externa de la calidad. En la figura 6 se muestra un informe mensual del programa de la SEQC para calcio. El gráfico del recuadro muestra como todos los resultados del laboratorio están dentro de la zona sombreada, que indica la VB aceptable para el error total, expresada en unidades de concentración (no en porcentaje). Se observa como el laboratorio representado cumple satisfactoriamente los requisitos de la categoría 2 de Estocolmo, aún cuando estos son muy restrictivos (la variación biológica intraindividual de calcio es sumamente estrecha).

2. Otra aplicación práctica de la base de datos de variación biológica es el «chequeo sistemático de diferencias entre resultados consecutivos» de un mismo paciente para una misma prueba, con el fin de detectar errores no analíticos («Delta-Check») o bien detectar diferencias entre resultados que exceden las explicables por la metrología y la VB (valor de referencia del cambio, VRC).

Se introduce en el sistema informático del laboratorio (SIL) la fórmula

$$\Delta \text{ Check} = \text{VRC} = 2^{1/2} \cdot Z_p^* (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

que contiene la raíz cuadrada de 2 (porque se comparan 2 datos), el estadístico Z (obtenido de la tabla de la ley normal, para un riesgo preestablecido) y el coeficiente de variación biológico intraindividual de la magnitud que se estudia (obtenida de la base de datos de variación biológica). El cuarto factor es el coeficiente de variación

analítico del propio laboratorio, obtenido promediando un mínimo de 6 valores mensuales para verificar la estabilidad del procedimiento analítico.

- Cuando la diferencia entre dos resultados consecutivos de la misma prueba en un paciente es inferior al valor «Delta-Check» calculado, se podría inferir con una confianza del 95% (si $Z=1,96$ o del 99% si $Z=2,57$) que no hay errores en la última determinación y, por tanto, se puede liberar el resultado al SIL para elaborar el informe del paciente.
- Si la diferencia fuese superior al valor delta calculado, se podría decir que la diferencia entre ambos resultados puede evidenciar un cambio en el estado del paciente o bien investigar si se ha producido un error por confusión de la muestra, interferencia analítica, etc. En cuyo caso, no se debe liberar el resultado al SIL hasta descartar que no existe error.

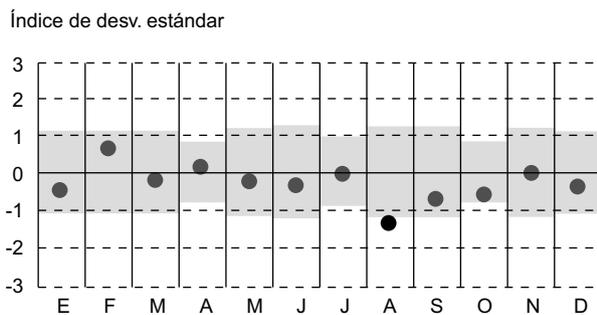
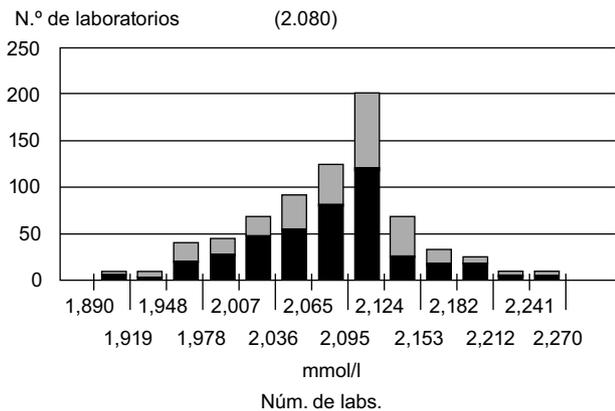
La posible utilización de varios grados de confianza, responde a que en ciencias de la salud, es frecuente referirse a diferencias significativas ($p < 0,05$) y muy significativas ($p < 0,01$). La utilización del valor Z adecuado unilateral o bilateral para el grado de confianza deseado se resumen en la tabla 4.

La evidencia de una diferencia entre dos resultados consecutivos de la misma prueba en un paciente, superior al valor VRC, también puede indicar un cambio en el estado de salud del paciente. Esta es la aplicación más relevante de la base de datos de variación biológica, el permitir establecer de forma objetiva el «valor de referencia del cambio (VRC)», por cuanto es de gran trascendencia clínica y se da la circunstancia de que la mayoría de los laboratorios fallamos en su aplicación.

Debe utilizarse en la interpretación de magnitudes con fuerte individualidad, es decir muy reguladas por el organismo.

Calcio

O-cresoftaleína complexona
0207. Dimensión



RESULTADOS	Total	Aceptados	Media	s
Todos los labs.	755	718	2,08	0,07
Por su método	444	422	2,08	0,07
Por su instrumento	105	100	2,04	0,07

Su valor	2,02 mmol/l (8,1 mg/dl)
está	-1,08% (-0,34 s)
respecto a	la media del instrumento
Límite mínimo	<3,6

Figura 6 Informe de los resultados del control externo en un programa de la SEQC.

La individualidad se calcula mediante el cociente entre los coeficientes de variación biológicos intra e interindividual (CV_I/CV_G). Si el cociente es bajo (inferior a 0,6) existe fuerte individualidad y si es alto (superior a 1,4) existe muy poca individualidad. En la figura 7 se muestran CV_I de seis individuos, que se encuentran dentro de los límites de referencia poblacionales inferior y superior. Estos límites poblacionales reflejan la variación biológica interindividual. A la izquierda se representa creatinina, con fuerte individualidad, donde un nuevo valor de cualquiera de los seis pacientes que no se situara dentro de su CV_I podría encontrarse fácilmente dentro del intervalo de referencia poblacional (que es mucho más amplio), pero estaría fuera del estado de equilibrio del individuo. No ocurre así en hierro, ejemplo de la derecha, donde los valores de cada uno de los seis individuos son casi superponibles al intervalo de referencia poblacional (débil individualidad).

Parece claro que, en las magnitudes con fuerte individualidad, sería mucho más informativo para el clínico comunicarle si existe diferencia clínicamente significativa entre el último resultado y el anterior del paciente, que limitarse a mostrarle si un resultado está fuera o dentro del intervalo de referencia poblacional.

- ¿Es muy frecuente la individualidad? La respuesta es sí, puesto que en 276 de las 319 de las magnitudes incluidas

Tabla 4 Extracto de la tabla de ley normal

Probabilidad (confianza estadística) (%)	Z (unilateral)	Z (bilateral)
99	2,33	2,57
95	1,65	1,96
90	1,28	1,65

Unilateral. Solo interesa si la variación con respecto al valor previo es en un sentido (mayor o menor). Bilateral: Si interesa considerar las variaciones con respecto al valor previo en ambos sentidos (tanto aumento como disminución).

en la base de datos de variación biológica, el índice de individualidad es inferior o próximo a 0,6.

Esto significa que para la mayoría de las magnitudes conocidas, la comparación exclusivamente con respecto a intervalos de referencia poblacionales tiene una utilidad limitada, especialmente cuando solo se dispone de un único dato analítico. Para estas magnitudes con alto grado de individualidad cuando, por el contrario, disponemos de más de un valor analítico, resulta de gran ayuda y utilidad la comparación aplicando el valor de referencia del cambio utilizando la fórmula anterior

$$VRC = 2^{1/2} \cdot z_p^* (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} = 2,77 \cdot (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Idealmente este cálculo debería estar implementado en el SIL; de hecho, ya comienza a haber laboratorios donde, en la pantalla de validación facultativa del SIL, queda marcada una diferencia significativa entre el resultado que se está revisando y el anterior.

- Pero, ¿puede el médico ver esta información? Desgraciadamente, ahora mismo muy pocos laboratorios notifican al clínico el valor de Referencia del cambio. En la tabla 5 se muestra un ejemplo de informe analítico, obtenido en un laboratorio de Escocia¹. En este informe se muestran con símbolos mayor o menor, resultados que sobresalen por encima (>) o debajo (<) del intervalo de referencia poblacional, utilizando un símbolo o dos en función de lo alejados que se encuentren los resultados respecto a su límite correspondiente. El laboratorio reserva el asterisco para indicar el valor de referencia del cambio, utilizando (*) para un cambio «significativo» y (**) para un cambio «muy significativo», según la misma fórmula del «Delta-Check».

Este es el tipo de informe que «todos» los laboratorios deberíamos utilizar, cuanto antes mejor. De lo contrario, estamos guardando dentro del laboratorio una información de vital importancia para el clínico. El problema «no» es la falta de conocimiento por parte del laboratorio, sino la incapacidad de la mayoría de los sistemas informáticos actuales, de reflejar en el informe final la diferencia encontrada entre un resultado actual y el

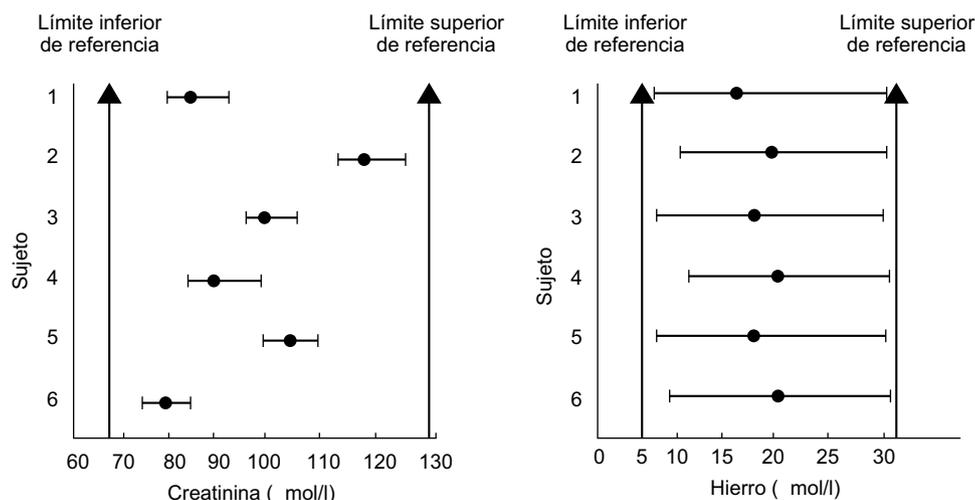


Figura 7 Representación gráfica de la individualidad. De: Fraser CG. Biological variation: from theory to practice. AACC press 2001

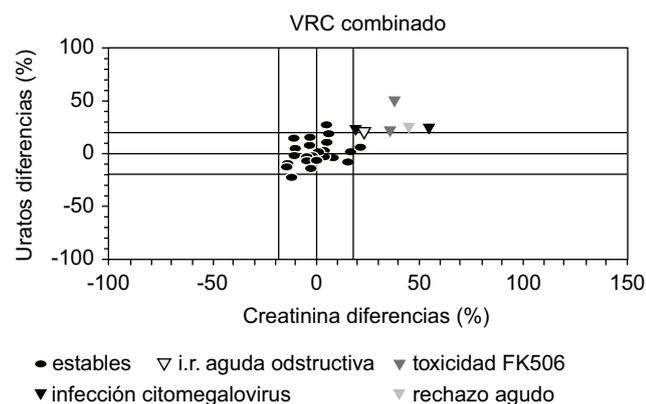
Tabla 5 Notificación del valor de referencia del cambio en el informe

Test	Result	Significance	Unit	RI
Sodium	138	*	mmol/l	135–147
Potassium	5,0		mmol/l	3,5–5,0
Urea	9,5	**	mmol/l	3,3–6,6
Creatinine	137	>	mmol/l	50–100
Bilirubins	100	⊇	mmol/l	Name
Albumin	23	⊆	g/l	36–50
Calcium	2,77	**	mmol/l	2,1–2,6

Tabla 6 Valor de referencia del cambio en patologías

Patología	Magnitud	CV _i (%)
Cáncer de ovario	CA 125	46
Cáncer de mama	CA 15,3	17
Cáncer colorrectal	CEA	45
Diabetes	HbA _{1c}	9
	Microalbúmina	36
Patología hepática	α-Fetoproteína	40
Enfermedad de Paget	Fosfatasa alcalina	12

RI: reference interval.

**Figura 8** Valor de referencia del cambio combinando dos magnitudes.

anterior del mismo paciente. Los laboratorios deberían insistir ante los fabricantes de sistemas informáticos para el laboratorio clínico de la importancia de incluir este tipo de cálculos en sus programas.

Hay que tener en cuenta una salvedad importante: aunque todavía no hay un número de estudios substancial que permita un alto grado de evidencia, los datos publicados hasta la fecha muestran que el valor de referencia del cambio en patologías, si bien en muchas magnitudes es similar al obtenido en sujetos sanos (valores CV_i que aparecen en la base de datos de VB), no siempre es así. En un estudio realizado por la comisión de calidad analítica de la SEQC¹⁷ se vio que, partiendo de los datos compilados en nuestra base de datos, existen valores CV_i superiores

únicamente en 7 magnitudes biológicas, que son claves en las seis patologías que se muestran en la tabla 6. Así pues, en estos casos, el valor de referencia del cambio debería calcularse tomando el CV_i obtenido en individuos con patología y no en individuos sanos.

Existe la posibilidad de aumentar la potencia de predicción del cambio combinando dos magnitudes independientes, pero habituales en un protocolo asistencial. En la figura 8 se muestra un ejemplo de trasplante renal, donde el protocolo de seguimiento del hospital incluye la determinación seriada de varias pruebas. El laboratorio demostró que, en condiciones de estabilidad clínica, hay independencia entre las concentraciones de creatinina y urato en sangre, y aplicó la fórmula de cálculo del VRC para dos magnitudes a la vez¹⁸. Con la aplicación de esta aproximación a un grupo de pacientes trasplantados renales (monitorización del paciente en período de estabilidad clínica), en la figura se representa una diferencia consecutiva combinada, escogida aleatoriamente para pacientes que evolucionaron favorablemente (círculos) y una diferencia previa al inicio de las complicaciones para los pacientes que posteriormente tuvieron complicaciones. Los resultados que superan el VRC combinado, representados por triángulos invertidos, se comprobó que correspondían a los pacientes que sufrieron complicaciones (insuficiencia renal aguda obstructiva, toxicidad frente al tratamiento, infección por citomegalovirus, rechazo agudo).

Con esta revisión se pretende poner de manifiesto el gran papel que puede desempeñar el laboratorio clínico en el cuidado de la salud del paciente. Es nuestro deber como profesionales desempeñar este papel ahora mismo y en el futuro.

Bibliografía

- Fraser CG. Biological variation: from theory to practice. AACCPress 2001. Traducción española: Comisión de Calidad analítica. Variación biológica: de la teoría a la práctica. SEQC. Comité de Publicaciones. Barcelona; mayo 2003. ISBN:84-89975-13-2.
- Ricós C, Jiménez CV, Hernández A, Simón M, Perich C, Álvarez V. Biological variation in urine samples used for analyte measurements. Clin Chem. 1994;40:472–7.
- Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. Crit Rev Clin Lab Sci. 1989;27:409–37.
- Queraltó JM, Boyd JC, Harris EK. On the calculation of reference change values with examples from long-term study. Clin Chem. 1993;39:1398–403.
- Ros JW. Evaluation of precision. In: Werner M, editor. Handbook of clinical chemistry, 1. Boca Raton: CRC Press; 1982. p. 391–2.
- Fraser CG. The application of theoretical goals based on biological variation data in proficiency testing. Arch Pathol Lab Med. 1988;112:404–15.
- Fraser CG. Biological variation in clinical chemistry: an update. Collated data, 1988–1991. Arch Pathol Lab Med. 1992;116:916–23.
- Sebastián-Gambaro MA, Lirón FJ, Fuentes-Arderiu X. Intra and inter-individual biological variability data bank. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997;35:845–52.
- Elefitch FR, editor. Aspen Conference on analytical goal. Skokie IL: College of American Pathologists; 1977.
- Gowans EMS, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hørdler M. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. Scand J Clin Lab Invest. 1988;48:757–64.

11. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Quality goals in external quality assessment are best based on biology. *Scan J Clin Lab Invest.* 1993;53(Suppl)212:8-9.
12. Ricós C, Álvarez V, Cava F, García-Lario JV. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scan J Clin Lab Invest.* 1999;59:491-500.
13. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement. En: *Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine.* *Scan J Clin Lab Invest* 1999;59:585.
14. Ricós C, García-Lario JV, Alvarez V, Cava F, Doménech MV, Hernández A, et al. Biological variation database. The 2010 update. [consultado 11/1/2010]. Disponible en: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>.
15. Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de laboratorios. Comisión de Calidad Analítica. Base de datos de variación biológica. Actualización del año 2010. Disponible en: <http://www.seqc.es/es/Sociedad/51/102>.
16. Westgard JO. [consultado 1/2/2010]. Disponible en: <http://www.westgard.com/normalized-opspecs-calculator.htm> Cálculo de los OPS normalizados (copyright 2009).
17. Ricós C, Iglesias N, García-Lario JV, Simón M, Cava F, Hernández A. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem.* 2007;44:343-52.
18. Biosca C, Ricós C, Lauzurica R, Galimany R, Hyltoft Petersen P. Reference change value concept combining two delta values to predict crises in renal posttransplantation. *Clin Chem.* 2001;47:2146-8.