

Tema 20 : Errores de las medidas de laboratorio. Control de calidad. Valoración de pruebas diagnósticas.

Errores analíticos

Los análisis son muestreos que nos informan a partir de un pequeño espécimen de lo que ocurre en toda la sangre o en toda la orina o en todo el líquido cefalorraquídeo, etc. (que son la población). El resultado de un análisis es el valor puntual de una estimación a partir de la muestra. Por tanto, como toda estimación, los análisis tienen su error muestral inevitable. Sería deseable que los resultados se dieran también con su intervalo de confianza.

Errores en recuentos y porcentajes

**para un recuento : $cf\sqrt{N}$

**para un porcentaje : $c\sqrt{\frac{pq}{N}}$

siendo c la nota tipificada de la DN ; para $\alpha = 0'05$ vale 1'96

f el factor de multiplicación del método

N el nº de elementos realmente contados

Ejemplo en determinaciones sanguíneas.

Tanto en los recuentos clásicos como los que hacen los modernos aparatos sólo se cuenta una parte y luego se multiplica por el llamado factor de multiplicación. (¡sería tarea imposible contar 5.000.000 de hematíes!

Determinación	f	N	Resultado/ml	Error \pm
HEMATIES				
en cámara	10.000	500	5.000.000	450.000
		320	3.200.000	350.000
Coulter I	500	10.000	5.000.000	100.000
		6.400	3.200.000	80.000
LEUCOCITOS				
en cámara	100	100	10.000	2.000
		20	2.000	875
Coulter I	2'5	4.000	10.000	310
		800	2.000	140
CELULAS LCR				
	1/3	36	12	4
		3.600	1.200	40

FORMULA LEUCOCITARIA	N	Para un resultado de ...	Error \pm
POLINUCLEARES	200	60 %	7
	100		10
	50		14
EOSINOFILOS	200	6%	3
	100		5
	50		7

Errores analíticos en determinaciones químicas

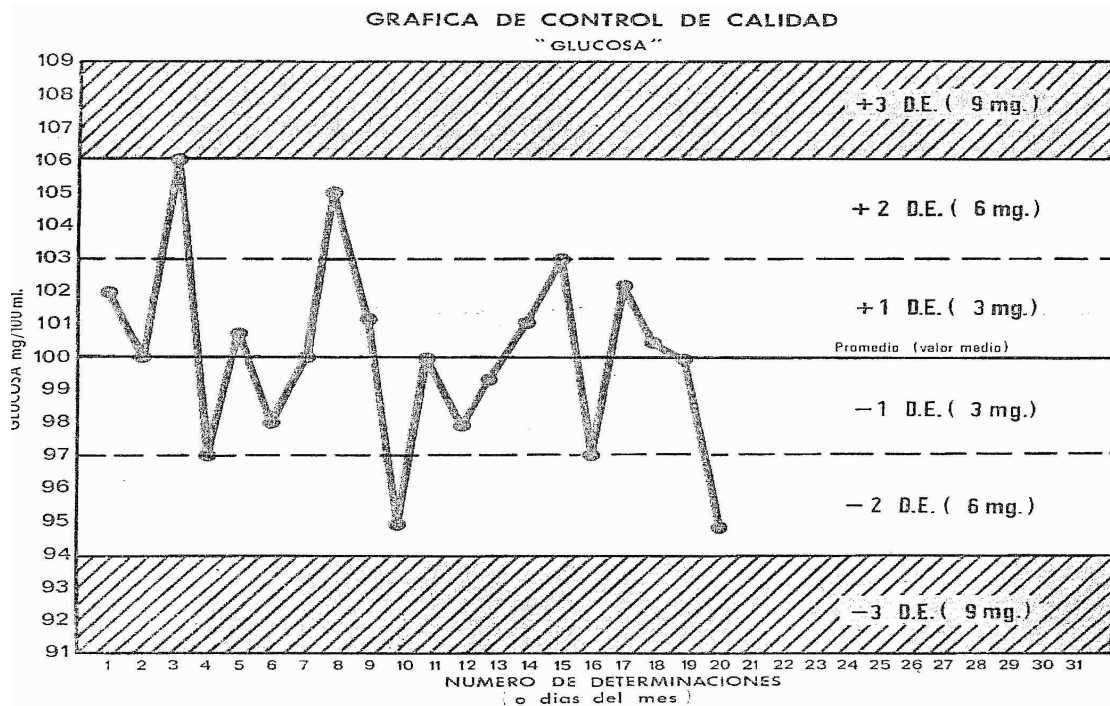
Se acepta como margen de variación el llamado “intervalo normal” : $\bar{x} \pm 2s$
La s (desviación estándar) la fija el fabricante del reactivo en base a sus ensayos.

Control de calidad

Es un sistema para medir la precisión y exactitud de las determinaciones analíticas. mide multitud de factores, como calidad de los reactivos, calidad y puesta a punto de los aparatos, preparación de las muestras, habilidades personales, etc.

Hay varios procedimientos:

--Uno muy sencillo es utilizar un gráfico de control en el que están marcadas desviaciones estándar del método a controlar, con una zona central de variaciones aceptables y otras periféricas, que indican error importante. Se hace cada día una determinación con un patrón de control, de composición conocida, y se pasa al gráfico.



--Otro procedimiento es hacer la determinación por duplicado y comparar los resultados.

--A los modernos aparatos se les debe pasar cada día patrones de control, que de forma automática, informan de la calidad de las determinaciones.

--El mejor método, al que ya se acogen la mayoría de Laboratorios, es el de los controles externos. Centros especiales, de alta tecnología, remiten periódicamente a los Laboratorios asociados muestras para que hagan en ellas las determinaciones que se les piden. Estos devuelven los resultados. El controlador les comunica al cabo de un tiempo los resultados verdaderos, junto a los resultados globales de todos los Laboratorios participantes.

VALORACION DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Los análisis y pruebas diagnósticas, de cribado o no, pueden ser valorados calculando varios parámetros, que veremos de la mano de un supuesto.

Hacemos una prueba para ver si alguien está o no enfermo.

Si sale positivo (P) puede ser positivo verdadero (PV) o falso positivo (PF).

Si sale negativo (N) puede ser negativo verdadero (NV) o falso negativo (NF).

Un sano (Sa) puede dar positivo o negativo y un enfermo (En) también.

Valoración pruebas		Prueba		
		+	-	
Enfermedad	+	PV	NF	En
	-	PF	NV	Sa
		P	N	Total

o bien

Valoración pruebas		Enfermedad		
		+	-	
Prueba	+	PV	PF	P
	-	NF	NV	N
		En	San	Total

Sensibilidad (S) = $PV \cdot 100 / En$

Especificidad (E) = $NV \cdot 100 / Sa$

Eficiencia de la prueba (EP) = $(PV + NV) \cdot 100 / Total$

Valor predictivo resultado + (VPRP) = $PV \cdot 100 / P$

Valor predictivo resultado - (VPRN) = $NV \cdot 100 / N$

Cociente de probabilidades + (CP+) = $S / (100 - E)$

Cociente de probabilidades - (CP-) = $(100 - S) / E$

Si se trabaja con porcentajes, aparece el 100 en la fórmula. Usando proporciones, en vez del 100 hay que poner 1

La sensibilidad es la positividad en la enfermedad, el % de positivos entre los enfermos

La especificidad es la negatividad en salud, el % de negativos entre los sanos

Valor predictivo de un resultado positivo es el % de positivos que están realmente enfermos

Valor predictivo de un resultado negativo es el % de negativos realmente sanos

Eficiencia de la prueba: el % de diagnósticos correctos

El cociente de probabilidades de una prueba positiva o cociente de verosimilitud + (CP+), (también muy conocido por su nombre en inglés: likelihood ratio of positive test) es el cociente de las probabilidades de positivos verdaderos y falsos positivos (aunque no lo parezca por su fórmula). Suele expresarse como frecuencia relativa, no como %.

El cociente de probabilidades de una prueba negativa o cociente de verosimilitud (CP-) (su nombre en inglés: likelihood ratio of negative test) es el cociente de las probabilidades de falsos negativos y negativos verdaderos. Suele expresarse como frecuencia relativa, no como %.

Estos cocientes son mejores índices que los valores predictivos, ya que éstos dependen de la proporción de enfermos en la muestra (de la prevalencia) y los CP no. Sólo dependen de la sensibilidad y de la especificidad. Permiten comparar métodos diagnósticos diferentes y valorar si la probabilidad pre-prueba cambiará tras conocerse el resultado del análisis. Las CP están muy cerca de 1, cuando apenas varía la p pre-prueba. Al alejarse de 1 aumenta la variación. (Lo veremos enseguida)

La siguiente tabla nos puede orientar sobre la variación que ocurrirá:

Cambios esperados de la probabilidad pre-prueba según el valor de las CP

CP+	1	< 5	5 a 10	> 10
CP-	1	> 0'2	0'1 a 0'2	< 0'1
	No cambia	Cambio escaso	Cambio moderado	Cambio intenso

En todos estos parámetros también se calculan intervalos de confianza (IC), lo que es muy fácil para S y E, ya que son proporciones. (¡Ojo! Para calcular el IC de S hay que tomar $N=En$ y para el de E, $N=Sa$). Para el resto de índices el cálculo es más complejo y pasamos de ello.

Ejemplo de cálculos:

		Enfermedad		
		+	-	
Prueba	+	72	100	172
	-	18	150	168
		90	250	340

$S = 80\%$, con IC $\in (71,7\% \div 88,3\%)$

$E = 60\%$ con IC $\in (53,9\% \div 66,1\%)$

Eficiencia = 65,3%

VPRP = 41,9%

VPRN = 89,3%

CP+ = 2

CP- = 0,33

Estos resultados también pueden expresarse como frecuencia relativa (0,8 ; 0,6)!!!

Una buena prueba debe tener S y E lo más cerca posible de 100% (ó de 1). Como mínimo 90% (ó 0,90)

La OR vale en este caso 6'0 con un IC que va de 3'38 a 10'66. Como excluye a 1 es significativo: el análisis + eleva significativamente el riesgo de padecer la enfermedad (y vice-versa).

(Recordar que la OR va referida siempre a la casilla a_1 (PV) ; si $OR > 1$: asociación positiva ; si es < 1 , negativa)

Probabilidad pre-prueba y post-prueba

Una persona antes de someterse al test tiene una cierta probabilidad de estar enfermo (probabilidad pre-prueba = P_{pre}). Se estima así: $P_{pre} = P/N$. En el ejemplo: $90/340 = 0,265$, que es la prevalencia (mejor expresada como % : 26,5%)

Si sale + , aumenta su probabilidad de estar enfermo y si sale negativo, aumenta su probabilidad de estar sano. Es la llamada probabilidad post-prueba (P_{post}). Se puede calcular a partir de los datos de la tabla y también a partir de P_{pre} y del CP correspondiente.

---a partir de la tabla: Si ha salido + : $P_{post} = PV/P$; si ha salido - : $P_{post} = NF/N$

---a partir de la P_{pre} y de las CP: $P_{post} = P_{pre} * CP / (1 + P_{pre} (CP - 1))$

Para un resultado + se elige la CP+ y para uno negativo la CP-

En el ejemplo anterior, cuya P_{pre} era de 0,265 :

Si ha salido + : $P_{post} = 72/172 = 0,419$ ó $P_{post} = 0,265 * 2 / ((1 + 0,265(2-1)) = 0,420$

(la p de estar enfermo sube del 26% al 42%)

Si ha salido - : $P_{post} = 18/168 = 0,107$ ó $P_{post} = 0,265 * 0,33 / ((1 + 0,265(0,33-1)) = 0,106$

(la p de estar enfermo baja del 26% al 11%)

La probabilidad previa cambia al tener el resultado del análisis.

Según la “predicción” de la tabla de CP (pág.20-3) eran de esperar “cambios escasos”,

CURVAS ROC

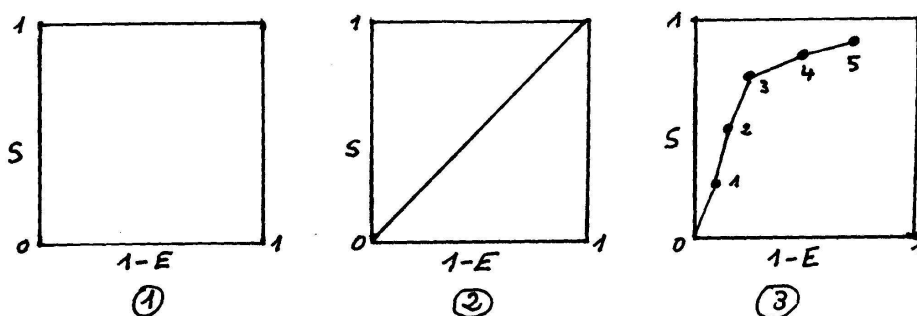
Las pruebas diagnósticas ayudan a diferenciar entre dos (a veces más) situaciones (sano / enfermo, repuesta al tratamiento / no respuesta, etc.). Esto conlleva la posibilidad de error, ya que puede haber falsos positivos y falsos negativos, debido a que casi siempre hay una zona de transición, de solapamiento. El problema está en buscar un punto de corte, un nivel de decisión que permita colocar a cada caso concreto en un sitio o en otro, minimizando la posibilidad de error. En unos caso interesa buscar un límite superior: por ejemplo un valor de glucemia a partir del cual una persona es considerada como diabética. Si se cuentan espermatozoides, se busca un límite inferior que indique esterilidad. El potasio sérico tiene un intervalo, que sobrepasado por arriba o por abajo pone en peligro la vida del individuo y requiere un tratamiento inmediato y adecuado.



En A no hay solapamiento y por tanto discrimina perfectamente. En B hay tal solapamiento, que no discrimina nada. En el caso C, el más frecuente, hay un solapamiento parcial y hay que buscar un buen punto de corte que discrimine con el mínimo error. Esto se puede hacer construyendo una **curva ROC** (siglas del nombre en inglés de Receiver Operating Characteristic, que se puede traducir por Característica con que Opera el Receptor. Esta terminología procede de los primeros tiempos del radar y los controladores dudaban si lo que veían era o no un avión) .

Las curvas ROC sirven pues para elegir un punto o nivel de corte apropiado. Además permiten valorar el rendimiento global de una prueba (calculando el área bajo la curva) y comparar dos curvas, es decir, dos pruebas. Aquí veremos únicamente la elección del punto de corte.

Hay diversos métodos para elegir el punto de corte. El más sencillo es ir probando con diversos puntos y llevar a un gráfico ROC su sensibilidad (S) en el eje vertical y uno menos la especificidad (1-E) en el horizontal. Es conveniente hacer previamente una tabla en la que estén los valores de S y 1-E para cada punto de corte. (Resulta más cómodo trabajar con la sensibilidad y la especificidad expresados como porcentaje. Entonces 1 - E se convierte en 100 - E)



El **nivel de corte** ideal sería el que nos diera un punto en el ángulo superior izquierdo ($S = 1$ ó 100%, $E = 1$ ó 100% y por tanto $1-E = 0$) como en el caso 1. Cuando hay un solapa-

miento total obtenemos una línea como en el caso 2 (la curva ROC se ha convertido en una recta, la diagonal). Lo habitual es una curva como en el caso 3, en el que vemos que al aumentar la sensibilidad (S), disminuye la especificidad (E) y por tanto aumenta 1-E. Es decir que mejoramos en una cosa y empeoramos en otra.. **El mejor punto de corte, desde el punto de vista estadístico, será aquel que esté más cerca del ángulo superior izquierdo del gráfico.** (En el ejemplo, el punto nº 3). Aunque puede ser modificado en función de la trascendencia que puede tener una mala clasificación, es decir, los falsos positivos y negativos (por ejemplo es muy importante reconocer **todos** los hipotiroidismos congénitos en la prueba que se hace a los recién nacidos, lo que conlleva que de entrada, al bajar el punto de corte, no se escape ningún enfermo, pero haya bastantes casos sospechosos, que angustian a la familia y luego no se confirman)

La tabla también nos orienta hacia **el mejor punto de corte.**

Será aquel en el que la suma de S y 100-E esté más cerca de 100. (si se utiliza proporción en vez de porcentaje, se substituye 100 por 1)

Ejemplo:

El valor de la CPK en 360 pacientes sospechosos de padecer infarto de miocardio (IM) se distribuyó de la siguiente manera entre los que al final tenían y no tenían IM:

IM

CPK ↓	SI	NO
≥280	97	1
80-279	118	15
40-79	13	26
<40	2	88
Total	230	130

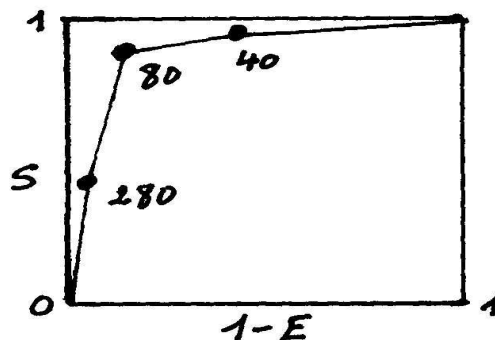
En todas las clases hay personas con diagnóstico final de “infarto” y de “no infarto”. Para que el análisis sea útil hay que encontrar el punto de corte que mejor clasifique a ambos grupos.

Lo mismo habría que hacer con los otros procedimientos que contribuyen al diagnóstico: síntomas clínicos, electrocardiograma, ecocardiograma, etc.

Se calculan la S y E de los puntos de corte 280 , 80 y 40 y se pasan al gráfico:

Punto de corte de CPK

	280	80	40
S (en %)	42	94	99
E (en %)	99	88	68
100-E	1	12	32
$S + (100-E)$	43	106	131



El mejor punto de corte parece ser por la tabla y por el gráfico **80**

La tabla siguiente, con los pacientes divididos según el corte, además de permitir calcular S, E, PVP, PVN, CP+ y CP- nos permite hallar la **tasa de probabilidad (TP)**, en este caso, de ser bien clasificado como IM+ ó mal como IM-

	IM+	IM-	
≥80	215	16	231
<80	15	114	129
Total	230	130	360

Para IM+ sería $TP = PV * N / P * NF = 8$

Para IM- sería: $TP = PF * N / P * NV = 0'078$

para estos símbolos ver la tabla de la página 20-3

Cuando no hay discriminación, ambos están alrededor de 1.

Aquí se alejan bastante de 1 y por tanto hay discriminación : el punto de corte elegido parece ser bueno.