

Reflexió-opinió

El control intern de la qualitat ¹

Philippe Marquis

Service de Biochimie, Centre hospitalier de Metz, Metz, França

Com a cap d'un laboratori clínic compleixes escrupolosament les directrius governamentals [a França, la *Guide de bonne exécution des analyses*]. Has promogut la formació per a la millora de la qualitat. Has redactat munts d'instruccions de treball. Has invertit una petita fortuna en el registre de les temperatures de les neveres. T'has preocupat per la traçabilitat en el teu laboratori fins al punt que podríes saber qui va passar un plomall pel teu despatx fa tres anys. Les característiques metrològiques de les pipetes, dels termòmetres, de les balances, dels cronòmetres i dels regles graduats ja no et són cap secret. Tots els teus sistemes de mesura poden traçar-se a patrons de mesura internacionals. Les dates de caducitat es gestionen a temps real. Has contractat un expert en qualitatologia a jornada completa que aclapara la teva clientela amb enquestes de satisfacció. Has aconseguit, sens dubte, una acreditació amb les felicitacions del jurat... Però, malgrat tot això, no estàs plenament satisfet del teu laboratori: cada informe d'avaluació externa de la qualitat et deixa un gust amarg. Et gratifica amb un o dos resultats de control² no satisfactoris. Malgrat tota

l'energia invertida, l'informe anual de l'organisme avaluador considera que un cinc per cent dels resultats de control són inacceptables. Sens dubte, et situa en el grup dels millors. Però en un temps on les empreses capdavanteres contenen les seves no conformitats en una per milió o una per mil milions, com pot algú pretendre's bo amb un cinc per cent de resultats de control inacceptables?

No segueixis llegint si el compliment de qualsevol norma és, al teu parer, el nirvana de l'especialista³.

¹ L'autor ha concedit amablement el seu premís per a la traducció i publicació d'aquest article. La versió catalana ha estat preparada per Joan Nicolau Costa.

² Aquest text segueix la nomenclatura metrològica recomanada en la tercera edició del *Vocabulari internacional de metrologia*. No obstant això, excepcionalment, en tot l'article s'usarà el terme *resultat de control*, encara que el valor mesurat al que fa referència no vagi acompanyat de la incertesa de mesura corresponent.

³ El terme *especialista* fa referència a qualsevol facultatiu que tingui el títol d'especialista en qualsevol de les especialitats relacionades amb les ciències de laboratori clínic.

No segueix llegint si embadaleixes davant la contemplació beata i narcisista de les medalles qualitotològiques guanyades.

Però, si estàs convençut que un bon laboratori clínic és, abans que res, aquell que produeix permanentment informes fiables, aquest document et mostrarà com l'autor s'ha arremangat per retornar a la trinxera i redescobrir què és un control de la qualitat eficaç. El control de la qualitat del laboratori clínic no és una cerimònia iniciàtica per a principiants. És qüestionar-se les pràctiques quotidianes sortides de no se sap on, mai validades per proves convincents, però que es trameten immutables durant decennis i han situat els nostres laboratoris clínics al vagó de cua de la qualitat industrial.

1. Introducció

1.1 Definició del control de la qualitat

El control de la qualitat en un laboratori clínic és el conjunt d'operacions que garanteixen als facultatius sol·licitants la qualitat dels valors mesurats que requereixen. La denominació *control de la qualitat* és objectable però ve avalada per l'ús. Seria més assenyat adoptar, com en la indústria, la denominació *control dels processos*.

És important subratllar els mots “que requereixen”. Expressen la subordinació del control de la qualitat a un objectiu a satisfer. El control de la qualitat no es redueix a una ciència matemàtica, independent de la disciplina on s'aplica. Només té sentit, en les ciències de laboratori clínic, quan l'objectiu és satisfer els requisits clínics.

En esquema, el control de la qualitat associa dues vessants:

- L'estudi dels índexs d'aptitud que determina si un sistema de mesura és capaç de satisfer el requisit qualitotològic assignat.
- L'estudi estadístic que verifica que l'aptitud és efectiva i perdurable al llarg del temps.

En la pràctica, les dues vessants estan íntimament relacionades en un procés de vigilància contínua.

1.2 Els requisits qualitotològics

La qualitat d'un producte es mesura en relació a les característiques anunciades al client. No és un atribut absolut del producte. La qualitat s'avalua respecte a unes especificacions. Un matràs aforat de classe A no és de millor qualitat que un matràs aforat de classe B. Cada classe té les seves pròpies exigències adaptades a un ús concret. En els dos casos, la qualitat volumètrica és acceptable si el matràs aforat satisfà l'error de mesura màxim permès de la seva classe.

En el laboratori clínic se segueix el mateix principi. Un valor mesurat és acceptable en tant que els errors metrològics no enfosqueixin el diagnòstic, el pronòstic o el seguiment del pacient. El requisit qualitotològic del laboratori clínic és, doncs, no excedir l'error de mesura màxim permès pel facultatiu sol·licitant. Un enginyer ha de fabricar objectes conforme a uns requisits, un especialista ha de produir valors mesurats dintre dels errors de mesura màxims permesos clínicament. No tractaré de la fase premetrològica, ni dels retards en el processament, ni de l'especificitat dels sistemes de mesura, ni del lliurament de resultats. Tot això, no es tindrà en compte en aquest text.

La feina de l'enginyer se simplifica per l'existència de les característiques pròpies del seu producte. Sap que

la planxa que surt de la laminadora ha de tenir un gruix de $2,00 \pm 0,02$ mm, i el requisit qualitològic que ha de complir és mantenir la producció en l'interval de 1,98 mm a 2,02 mm. Per definició, l'especialista ignora el valor vertader de la concentració de glucosa en la mostra que li és sotmesa. El requisit que ha de complir no s'expressarà en termes de límits absoluts a respectar, sinó en termes de la màxima variabilitat que s'accepti.

1.3 Quin és l'error de mesura màxim permès?

No és possible un control de la qualitat sense una definició prèvia de la qualitat requerida. La posta en marxa d'un control de la qualitat en un laboratori clínic comença, doncs, per la redacció d'una taula d'errors de mesura màxims permessos (o límits d'error). Són les especificacions metrològiques. Es defineix explícitament l'error de mesura màxim permès per a cada sistema de mesura implantat al laboratori clínic. Sense aquest document, el control intern de la qualitat i l'avaluació externa serien caducs.

Tan sols algunes societats científiques han emès unes recomanacions sobre l'exactitud de mesura per als laboratoris clínics. Els requisits legals, quan existeixen, estan fora de la realitat dels laboratoris clínics. El document *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) dels Estats Units, publicat el 1988, inclou una taula de requisits metrològics que actualment es considera massa laxa. La Commission Suisse pour l'Assurance Qualité dans le Laboratoire Médical promou requisits encara més àmplis i, a més, el dret a un error per cada quatre resultats de control. La *Guide de bonne exécution des analyses* francesa va sumant requisits sense precisar mai el requisit qualitològic que cal satisfer.

Troblem a Internet webs que difonen recomanacions, sovint arbitràries, fonamentades en la variabilitat biològica. Les entitats organitzadores de programes d'avaluació externa de la qualitat són més pragmàtiques. S'inspiren en l'estat actual de la tecnologia ("l'estat de l'art"), adoptant com a error de mesura màxim permès el que del 50 % al 90 % dels seus participants és capaç d'assolir. Les xifres varien segons el lloc. Són, però, les més accessibles per a l'especialista. Tanmateix cal millorar-les sovint perquè es limiten a valors de la concentració dintre de l'interval de referència fisiològic corresponent, oblidant els valors més alts o més baixos.

Encara és necessari un treball immens per arribar a una estandardització de la qualitat exigible a tots els laboratoris clínics. L'existència de necessitats diferents segons els usuaris també s'hauria de tenir en compte. A semblança dels matrassos aforats esmentats, seria útil proposar diverses classes d'exactitud de mesura amb tarifes diferents per a determinades magnituds. La precisió necessària per a la mesura de la concentració d'un medicament en el plasma i els costos corresponents no són els mateixos quan els valors mesurats es destinen a un estudi farmacocinètic que quan serveixen al triatge dels pacients en un servei d'urgències hospitalari.

1.4 L'error de mesura màxim permès, punt de sortida obligat del control de la qualitat

Cal definir quin és l'error de mesura màxim permès per a cada sistema de mesura (usat seguint un procediment de mesura determinat) del laboratori clínic. Es pot expressar en valor absolut o relatiu. Sovint és necessari subdividir l'interval de mesura en tres parts a fi de tenir en compte una exactitud de mesura diferent en valors mesurats baixos, mitjos i alts. A la pràctica, es confecciona una

taula, tal com es mostra a continuació (exemples 1 i 2), en la qual al menys cal que sigui plena una cel·la de la línia de valors de referència fisiològics; les altres línies són opcionals.

- Exemple 1. Error de mesura màxim permès absolut i relatiu.

Pla—Alanina-aminotransferasa, c.cat.		
Interval de mesura	Error de mesura màxim permès	
	relatiu	absolut
Valors dins de l'interval de referència fisiològic	± 10 %	± 0,08 µkat/L
Valors < límit inferior de referència fisiològic	—	—
Valors > límit superior de referència fisiològic	—	—

Adoptar un error de mesura màxim permès de ± 10 % en una mesura de la concentració d'alanina-aminotransferasa en el plasma és senzill en les mostres amb concentració catalítica elevada. És impossible, i clínicament inútil, en les mostres amb concentracions catalítiques baixes. La taula precedent defineix un error de mesura màxim permès relatiu i absolut, i es té en compte la xifra més alta de l'interval de la concentració catalítica en qüestió. Es considera que la transició és a 0,8 µkat/L quan els errors de mesura màxim permèsos absoluts i relatius conflueixen. Per sota de 0,8 µkat/L, es permet un “soroll de fons” constant de ± 0,08 µkat/L.

- Exemple 2. Error de mesura màxim permès absolut per a tres valors de concentració.

Pla—Ió sodi, c.subst.	
Interval de mesura	Error de mesura màxim permès (absolut)
Valor dins de l'interval de referència fisiològic	± 3 mmol/L
Valors <130 mmol/L	± 5 mmol/L
Valors >150 mmol/L	± 5 mmol/L

La taula anterior permet un error de mesura de ± 3 mmol/L en la mesura de la concentració d'ió sodi en el plasma per a valors fisiològics. En alguns sistemes de mesura és difícil, i clínicament superflu, mantenir aquest error de mesura màxim permès per als valors molt patològics de la concentració d'ió sodi en el plasma. La taula augmenta l'error de mesura màxim permès a ± 5 mmol/L per als valors extrems.

2. La variabilitat de les mesures

La variabilitat en els laboratoris clínics abasta dues grans vessants. La variabilitat biològica i la variabilitat metrològica. L'especialista accepta la primera, però lluita i domina la segona. La seva arma és el control de la qualitat. El combat comença amb l'avaluació de l'enemic.

2.1 La variabilitat a curt, mig i llarg termini

El primer reflex de tot especialista enfrontat a un nou sistema de mesura és comprovar la seva repetibilitat. Mesura i torna a mesurar una mateixa alíquota desenes de vegades seguides. Així s'avalua la variabilitat a curt termini. L'antiga denominació "intraserial" hauria de caure en desús amb la desaparició del treball en sèries en els sistemes de mesura actuals. El coeficient de variació obtingut a l'avaluar la repetibilitat quasi no té cap conseqüència pràctica. Així, la variabilitat efectiva de les mesures quotidianes se subestima.

Una mica més realista és l'avaluació de la variabilitat a mig termini. Els protocols són més llargs. El document EP5 del Clinical and Laboratory Standards Institut dels Estats Units d'Amèrica abasta diverses setmanes. Porta a una estimació de la precisió intermèdia, qualificada també d'interserial. Els coeficients de variació a mig termini encara infravaloren la dispersió que afecta realment els valors mesurats en les mostres dels pacients.

La qualitat metrològica que desitgem garantir als nostres clients és permanent. No es limita a alguns dies o setmanes de treball. El control de la qualitat ha d'imposar-se per a la variabilitat a llarg termini. En el deteriorament de la qualitat conflueixen una gran quantitat de causes d'error, de les quals algunes

sovint no es tenen en compte: mala conservació dels reactius, modificació en la fabricació, variacions d'un lot de calibrador a l'altre, envelliment del material, rotacions del personal del laboratori, petits coàguls no detectats, anomalies del sistema de mesura que no es detecten ni reparen fins després d'uns dies, etc. Els coeficients de variació metrològics a llarg termini no són tan bonics com les imprecisions interserials anunciades a la documentació dels reactius, però expliquen el pobre rendiment dels laboratoris clínics que queda reflectit en els informes de les avaluacions externes de la qualitat.

2.2 La dispersió metrològica

La imprecisió reflecteix la dispersió deguda a l'atzar dels valors mesurats. Les fluctuacions individuals són totalment aleatòries. En canvi, i per sort, la variabilitat queda confinada a un interval previsible mentre el sistema de mesura sigui estable.

Una de les funcions essencials del control de la qualitat és mostrar-nos l'amplitud real dels valors d'aquest interval de dispersió. L'estimació de la dispersió metrològica es fa en les dues etapes que es descriuen tot seguit.

2.2.1 Representació gràfica

Ens interessa el llarg termini. Cal, doncs, recuperar els resultats de control de la qualitat de diversos mesos. La Figura 1 il·lustra l'exemple de la mesura de la concentració d'ió sodi en el plasma. Es tenen en compte els resultats de control obtinguts durant cent dies. L'histograma mostra la forma gaussiana de la distribució. La distribució de Laplace-Gauss és una llei quasi general per als sistemes de mesura, sempre i quan es mantinguin sota control durant el període de treball.

2.2.2 Confecció del model gaussià

Volem avaluar l'amplitud de l'interval de dispersió. L'estadístic més senzill de calcular és la diferència entre els valors major i menor de la concentració d'ió sodi, l'amplitud de la distribució. Això, però, té l'inconvenient que depèn de dos valors extrems: un sol valor mesurat aberrant és suficient per falsejar l'amplitud. Quan la forma de l'histograma ho permet, és més segur confeccionar un model de la distribució de les repeticions seguint la corba de distribució de freqüències de Laplace-Gauss. A més, en l'estimació de dos estadístics de la corba, la mitjana i la desviació estàndard, es tenen en compte tots els valors mesurats. L'amplitud de l'interval de dispersió dels valors mesurats es dedueix llavors de les propietats del model.

Fixar els límits d'una variable gaussiana és una decisió arbitrària perquè la variable és continua i asimptòtica amb l'eix X. En el laboratori clínic s'ha imposat una convenció avalada per la pràctica. Aquesta convenció estipula que l'amplitud de l'interval de dispersió dels valors equival a 6 desviacions estàndard, amb límits simètrics al voltant de la mitjana ($\bar{x} \pm 3s$). És un compromís. No oblidem que la llei de Laplace-Gauss ens diu que els límits ($\bar{x} \pm 3s$) en realitat són transgredits en el 0,27 % dels casos. La doble fletxa blava de la Figura 1 representa l'interval de dispersió convencional.

3. L'aptitud d'un sistema de mesura

3.1 Terminologia

Tractarem, en aquest apartat, del que els angloparlants anomenen *capability*. La llei del mínim esforç lingüístic faria néixer un neologisme, la "capabilitat". Però, perquè crear un nou mot, inútilment feixuc i pedant, quan la nostra llengua té

dos sinònims molt més elegants: la *capacitat* i l'*aptitud*. L'avantatge del primer és que es remet als símbols usats internacionalment C_p i C_{pk} que es definiran més endavant. Però aquest avantatge queda reduït per un contingut semàntic massa ampli en relació al terme anglès. El terme *capacitat*, en efecte, abasta dos significats: cabuda i aptitud. Encara que el context aclareixi les ambigüitats, preferirem el terme *aptitud* a causa del seu sentit clar i inequívoc.

3.2 Les causes de la manca d'aptitud

Un sistema de mesura és apte per proporcionar el servei que se li demana quan els valors mesurats que produeix no surten mai de l'interval definit pels límits d'error. El corollari immediat de l'aptitud és la producció amb zero defectes. L'aptitud o no aptitud depenen de la posició relativa de l'interval de dispersió en relació a l'interval definit pels límits d'error. Hi ha tres possibles situacions que es mostren en l'esquema de la Figura 2.

L'esquema il·lustra dues possibles causes de la manca d'aptitud:

- La imprecisió interdiària, la qual pot estendre la distribució dels valors mesurats fins a fer-los sortir simètricament de l'interval definit pels límits d'error. L'índex numèric C_p avalua si la dispersió és compatible amb l'error de mesura màxim permès.
- El biaix, que pot decantar l'interval de dispersió cap a un dels extrems de l'interval definit pels límits d'error fins a cobrir una de les dues zones de no conformitat.

L'índex numèric C_{pk} avalua si el biaix és compatible amb l'error de mesura màxim permès.

3.3 L'índex d'aptitud C_p

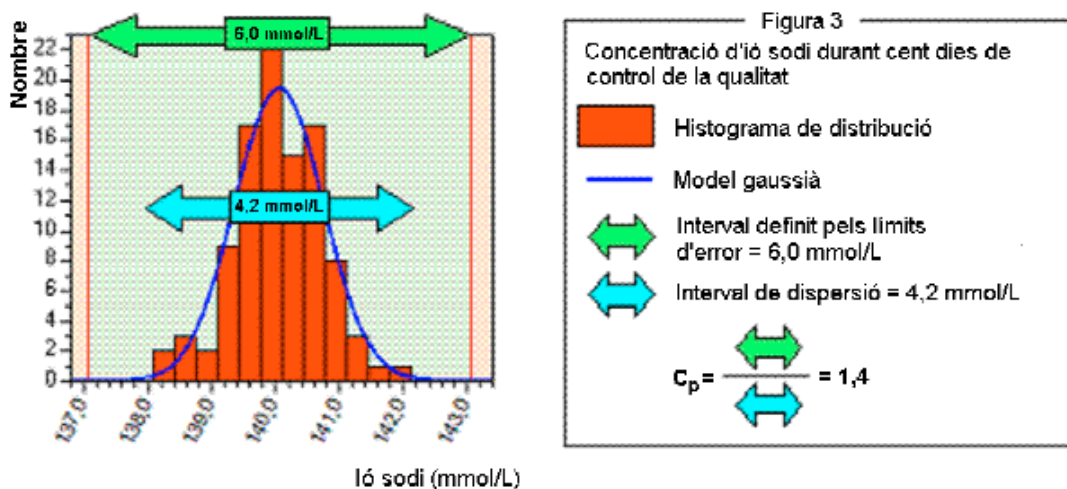
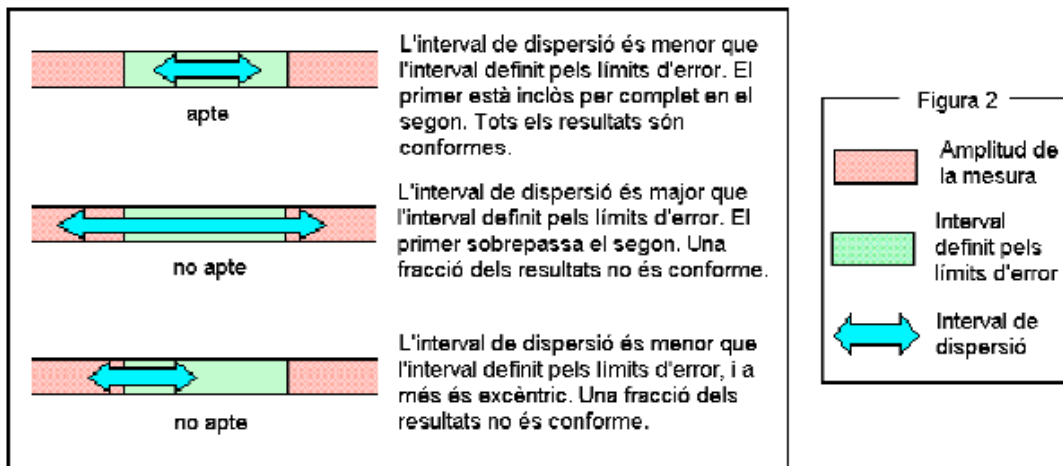
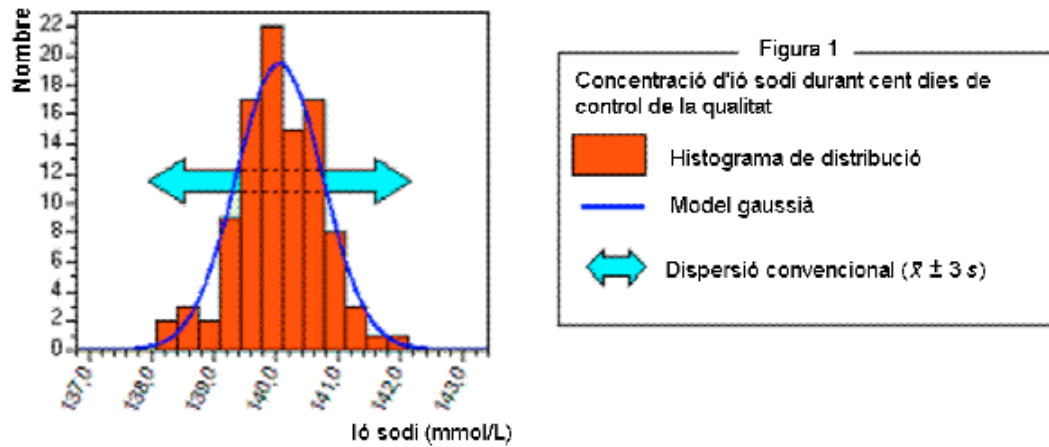
L'índex d'aptitud C_p és igual al quocient entre l'amplitud de l'interval definit pels límits d'error i l'amplitud de l'interval de dispersió dels valors. No té en compte un eventual biaix:

$$C_p = \frac{\text{amplitud de l'interval definit pels límits d'error}}{\text{interval de dispersió}}$$

Es pot substituir l'amplitud de l'interval de dispersió del denominador pel seu valor convencional deduït del model gaussià:

$$C_p = \frac{\text{amplitud de l'interval definit pels límits d'error}}{6 \cdot \text{desviació estàndar}}$$

La Figura 3 il·lustra la definició de C_p . L'interval definit pels límits d'error està representat en color verd. La seva amplitud és de 6 mmol/L perquè hem assignat un error de mesura màxim permès de ± 3 mmol/L pels valors de concentració d'ió sodi en el plasma dintre de l'interval de referència fisiològic. Aquí $C_p = 1,4$. El sistema de mesura és apte. La doble fletxa de color blau és clarament més curta que la doble fletxa de color verd. L'interval de dispersió no arriba a la zona de no conformitat (fons de color vermell clar).



En llenguatge figurat, l'índex C_p és el quocient entre allò que cal fer (l'error de mesura màxim permès que cal no excedir) i allò que se sap fer (la dispersió deguda a l'error aleatori). Si C_p és superior a 1, el sistema de mesura és apte, pot satisfer els requisits clínics.

Sovint és convenient expressar C_p en funció de l'error de mesura màxim permès (± 3 mmol/L) i no en funció de l'amplitud de l'interval definit pels límits d'error (6 mmol/L). La fórmula de la definició passa a ser:

$$C_p = \frac{\text{error de mesura màxim permès}}{3 \cdot \text{desviació estàndar}}$$

3.4 La fracció defectuosa

La part esquerra de la Figura 4 representa la distribució de les repeticions d'una mesura on $C_p = 1$. La dispersió convencional ($\bar{x} \pm 3s$) d'aquesta mesura (fletxa doble de color blau) se superposa exactament a l'interval definit pels límits d'error (fons de color verd clar). Hem vist que en realitat la dispersió real dels valors anava més enllà de la dispersió convencional en un 0,27 % dels casos. La fracció defectuosa no és nul·la, equival, en números rodons, al 0,3 %. Així, l'aptitud d'un sistema de mesura no és la garantia estricta de zero defectes, però sí la garantia d'una fracció defectuosa inferior a 0,3 %, és a dir, menys d'un resultat de control no conforme per cada 370.

Si el sistema de mesura tingués una desviació estàndard dues vegades menor, ens trobaríem en la situació il·lustrada en l'esquema de la part dreta de la Figura 4, on l'índex d'aptitud C_p és igual a 2. L'amplitud de la dispersió és dues vegades més

estreta que l'amplitud de l'interval definit pels límits d'error. La fracció defectuosa esdevé insignificant.

L'índex C_p no és, doncs, solament un simple marcador "tot o res" de l'aptitud. És també un índex de la qualitat de la producció del laboratori clínic perquè el seu valor varia en relació inversa a la fracció defectuosa. La fracció de rebutjos és més petita quan l'índex és més gran.

C_p	Fracció defectuosa
0,6	7,0 %
1,0	0,3 %
1,3	0,01 %
2,0	2×10^{-7} %

3.5 L'índex $C_p > 1$, condició d'aptitud necessària però no suficient

Les figures precedents representaven un interval de dispersió perfectament centrat en l'interval definit pels límits d'error. A la pràctica, això poques vegades és compleix. La Figura 5 il·lustra el cas general d'un sistema de mesura que no està perfectament calibrat. Teòricament és apte ($C_p = 1$). La fletxa doble de color blau podria estar en l'interval definit pels límits d'error si estigués centrada en el seu valor real (fletxa doble ratllada de color blau).

Hi ha, però, un biaix. El centre de la dispersió (mitjana) està situat una desviació estàndard per sota del centre de l'interval definit pels límits d'error (valor convencional). La corba de Laplace-Gauss està desplaçada cap a l'esquerra i se sobreposa a la part inferior de la zona de no conformitat. La fracció defectuosa és excessiva, el 2,5 % de les mesures són defectuoses. El sistema de mesura no és apte a la pràctica. La insuficiència de l'índex C_p és manifesta, ja que només avalua l'aptitud potencial d'un sistema de mesura sense biaix. Cal completar-lo amb un segon índex que tingui en compte el biaix.

3.6 L'índex C_{pk}

Dos índexs unilaterals, C_{pl} (amb la lletra “l” de l'anglès *lower*) i C_{pu} (amb la lletra “u” de l'anglès *upper*) avaluen la compatibilitat entre el biaix i l'error de mesura màxim permès. El càlcul d'aquests índexs només té sentit després de comprovar que la dispersió no excedeix l'error de mesura màxim permès en absència de biaix ($C_p > 1$).

Com l'índex C_p , els índexs C_{pl} i C_{pu} estableixen una relació entre l'error de mesura màxim permès i la dispersió, però aquests es mesuren en els extrems esquerra i dret de la corba de Laplace-Gauss, respectivament. Els dos denominadors són iguals a la meitat de la dispersió. Els numeradors són iguals a la meitat de l'amplitud de l'interval definit pels límits d'error amb addició o substracció del biaix pres com valor algebriic:

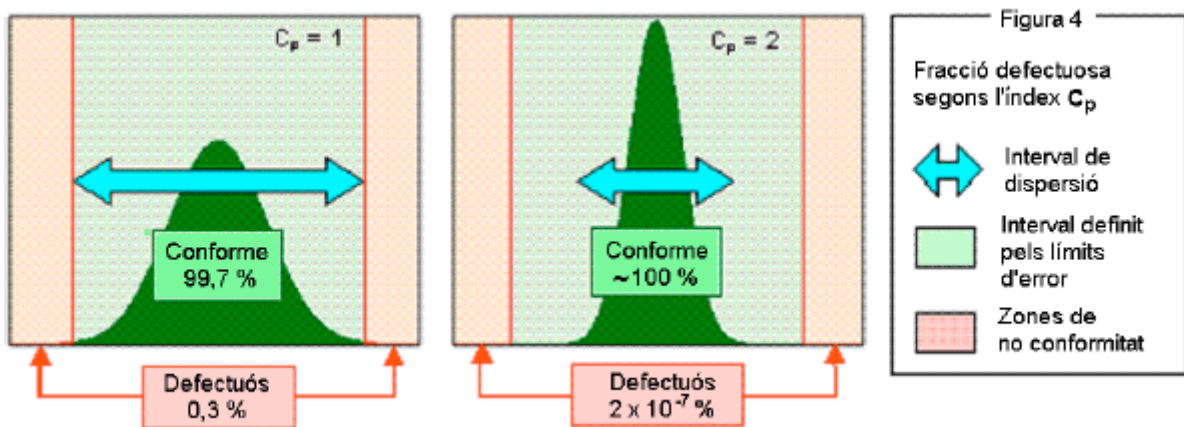
$$C_{pl} = \frac{\text{error de mesura màxim permès} + \text{biaix}}{3 \cdot \text{desviació estàndar}}$$

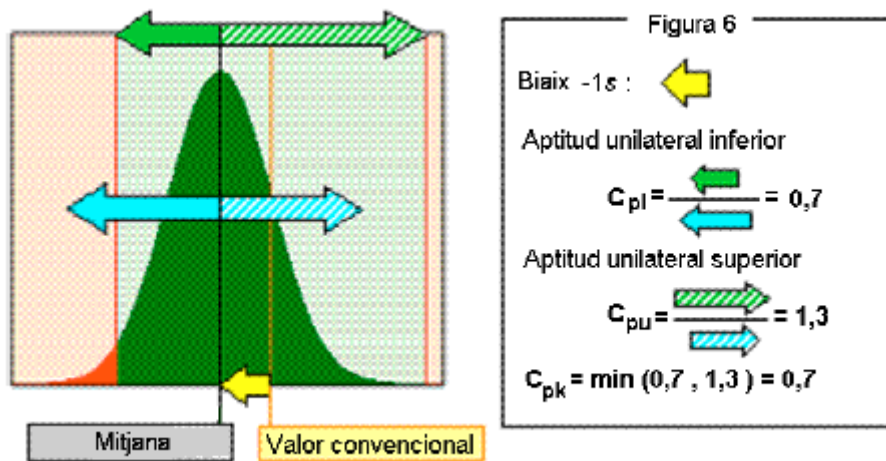
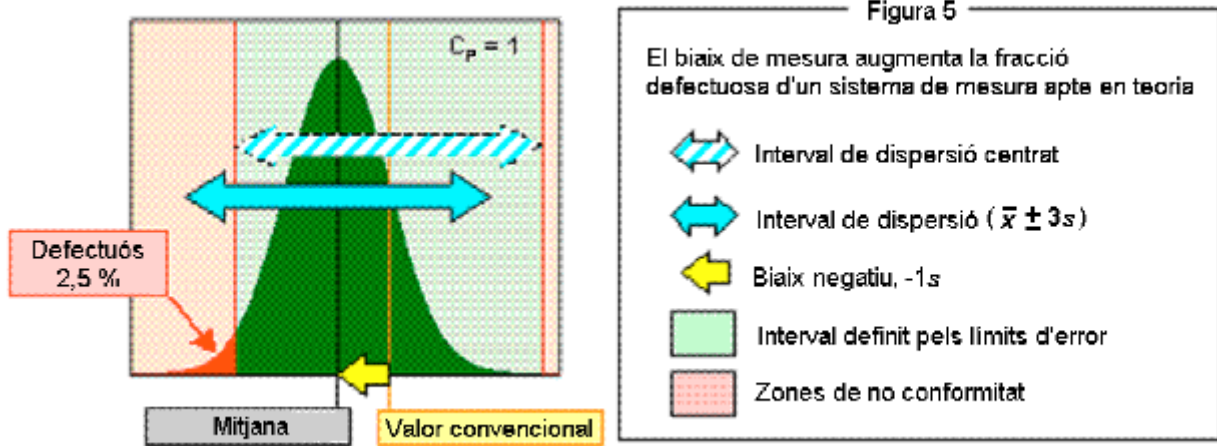
$$C_{pu} = \frac{\text{error de mesura màxim permès} - \text{biaix}}{3 \cdot \text{desviació estàndar}}$$

Es designa com C_{pk} el més desfavorable dels dos índexs unilaterals. Representa un factor limitant del procés de mesura (Figura 6):

$$C_{pk} = \min (C_{pl}, C_{pu})$$

La interpretació de C_{pk} és idèntica a C_p . El sistema de mesura és apte si l'índex és superior a 1. Es tracta d'una aptitud real i no potencial. Forma part del biaix produït pel calibratge.





3.7 L'índex C_p mínim exigible

La condició $C_p = 1$ només asseguraria uns valors mesurats acceptables en el 99,7 % dels casos, si es fos capaç de mantenir el sistema de mesura rigorosament calibrat. En realitat, les derives del calibratge són inevitables. Veurem més endavant que la millor manera de posar de manifest aquestes derives és utilitzant la mitjana mòbil amb ponderació exponencial. En les condicions del laboratori clínic, la mitjana mòbil amb ponderació exponencial detecta les derives quan s'apropen a una desviació estàndard.

Els sistemes de mesura han de ser doncs prou robustos per suportar aquest biaix sense que augmenti la fracció defectuosa.

El llindar teòric d'aptitud $C_p = 1$ és massa feble. No protegeix contra les derives. L'error més petit de calibratge provoca una fracció defectuosa excessiva. Un càlcul simple, il·lustrat en la Figura 7, demostra que un sistema de mesura conserva la seva aptitud, malgrat un biaix que pot assolir una quantia de $\pm 1s$, quan l'índex C_p és superior a 1,33.

Fixarem, doncs, en 1,33 el valor mínim de l'índex C_p exigible en el laboratori clínic. Aquesta regla ens

protegeix de les derives inferiors a 1σ , difícils de detectar i corregir. La responsabilitat de compensar les derives més importants incumbeix al personal del laboratori. Es pot expressar millor la regla incloent 1,33 en la fórmula de la definició de C_p :

$$C_p = \frac{\text{error de mesura màxim permès}}{3 \cdot \text{desviació estàndar}} > 1,33 \Rightarrow$$

$$\text{desviació estàndar} < \frac{\text{error de mesura màxim permès}}{4}$$

Tot sistema de mesura la desviació estàndard del qual, corresponent a la imprecisió interdiària a llarg termini, sigui superior a un quart de l'error de mesura màxim permès no és apte. Cal rebutjar-lo o millorar-lo.

Per exemple, tenir un error de mesura màxim permès de ± 3 mmol/L per a valors mesurats de la concentració d'ió sodi en el plasma dintre de l'interval de referència fisiològic, només és possible si la desviació estàndard a llarg termini no sobrepassa 0,75 mmol/L, o sigui, un coeficient de variació metrològic a llarg termini inferior a 0,5 %. Nombrosos sistemes de mesura comercials no són capaços d'un tal rendiment. De forma recíproca, si el coeficient de variació a llarg termini d'un sistema de mesura per a la concentració de calci en el plasma és 1,5 %, no s'ha de pretendre establir un error de mesura màxim permès inferior a ± 6 %.

3.8 L'índex C_p i la robustesa dels processos analítics

L'índex d'aptitud mínim exigible per a un sistema de mesura és $C_p = 1,33$. Es tracta realment d'un mínim. En aquestes condicions els resultats de control no romanen dins de l'interval definit pels límits d'error si no es paga el preu d'un control de la qualitat molt eficaç, capaç de detectar i corregir qualsevol biaix

superior a 1σ . Un valor més elevat de C_p proporciona una seguretat més gran i permet relaxar el control de la qualitat. En aquest cas es diu que el sistema de mesura és robust. Suporta condicions degradades sense produir valors mesurats no conformes. La Figura 8 il·lustra l'avantatge d'un índex d'aptitud $C_p = 2$. Un biaix de fins a $\pm 3\sigma$ no altera la qualitat dels valors mesurats. C_{pk} roman sempre superior o igual a 1.

3.9 La paràbola de la carretera

Les fluctuacions d'un sistema de mesura dins l'interval definit pels límits d'error poden il·lustrar-se amb el desplaçament d'un cotxe en una carretera estreta de sentit únic. L'amplada del vehicle representa l'amplitud de l'interval de dispersió dels valors i l'amplada de la carretera representa l'amplitud de l'interval definit pels límits d'error. Un sistema de mesura apte correspon, en la paràbola, a un vehicle que circula per la calçada sense mai trobar-se en la cuneta. És més senzill evitar les sortides de la carretera si el vehicle és estret i la carretera ampla. En la Figura 9, el vehicle és tres vegades més estret que la carretera. Pot separar-se sense problemes de la línia mitgera (fletxa groga). Un camió només es podria separar una mica, degut a l'amplada del seu vehicle. En canvi, un ciclista podria fer moviments molt amplis.

La paràbola de la carretera ens ajuda a comprendre perquè les regles de control que consideren conjuntament la precisió i la veracitat de mesura són fruit d'un dirigisme excessiu. Equivaldrien, en la paràbola, a obligar a tots els usuaris de la carretera a conduir vehicles d'amplada idèntica. Però, el compliment dels requisits clínics és l'única obligació del laboratori clínic. No hi ha res que justifiqui el tractament separat dels coeficients de variació

(imprecisions interdiàries) i dels biaixos màxims com ho fan algunes taules de recomanacions. Cada especialista, segons la variabilitat que obté en el seu laboratori, ha de calcular el biaix màxim permès, que no haurà d'excedir, i ha d'instaurar el control de la qualitat adequat. Segurament, cal afavorir els sistemes de mesura de tipus "bicicleta" seguint la paràbola, més fàcils de conduir que els sistemes de tipus "camió".

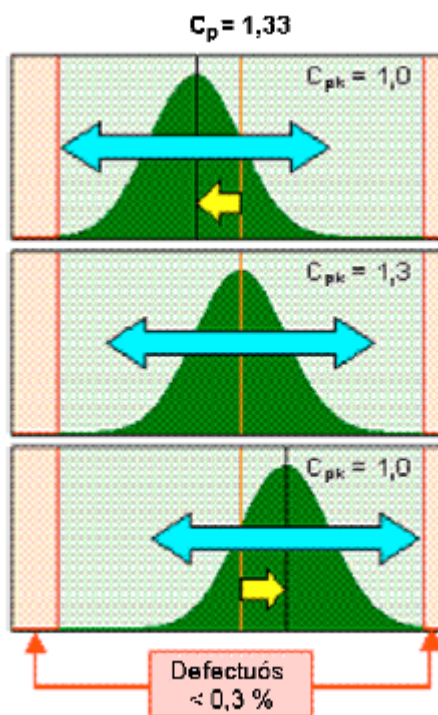
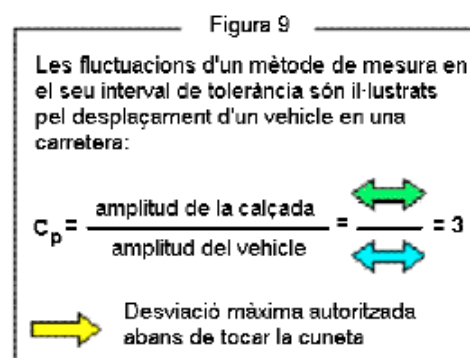
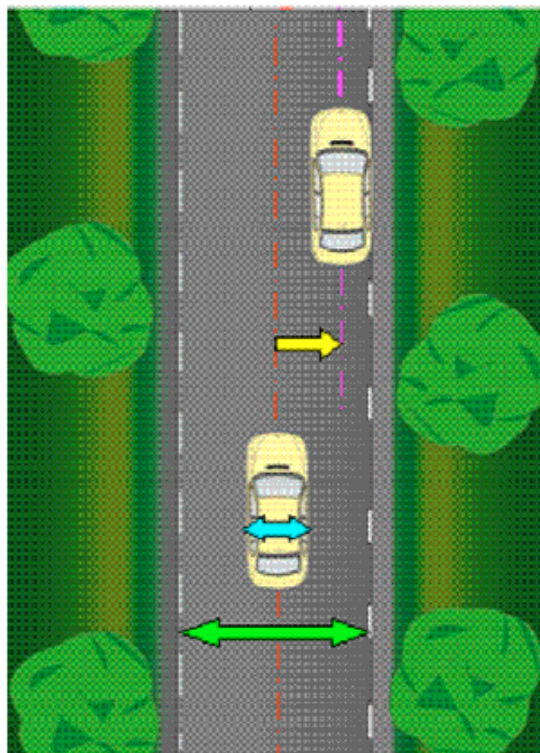
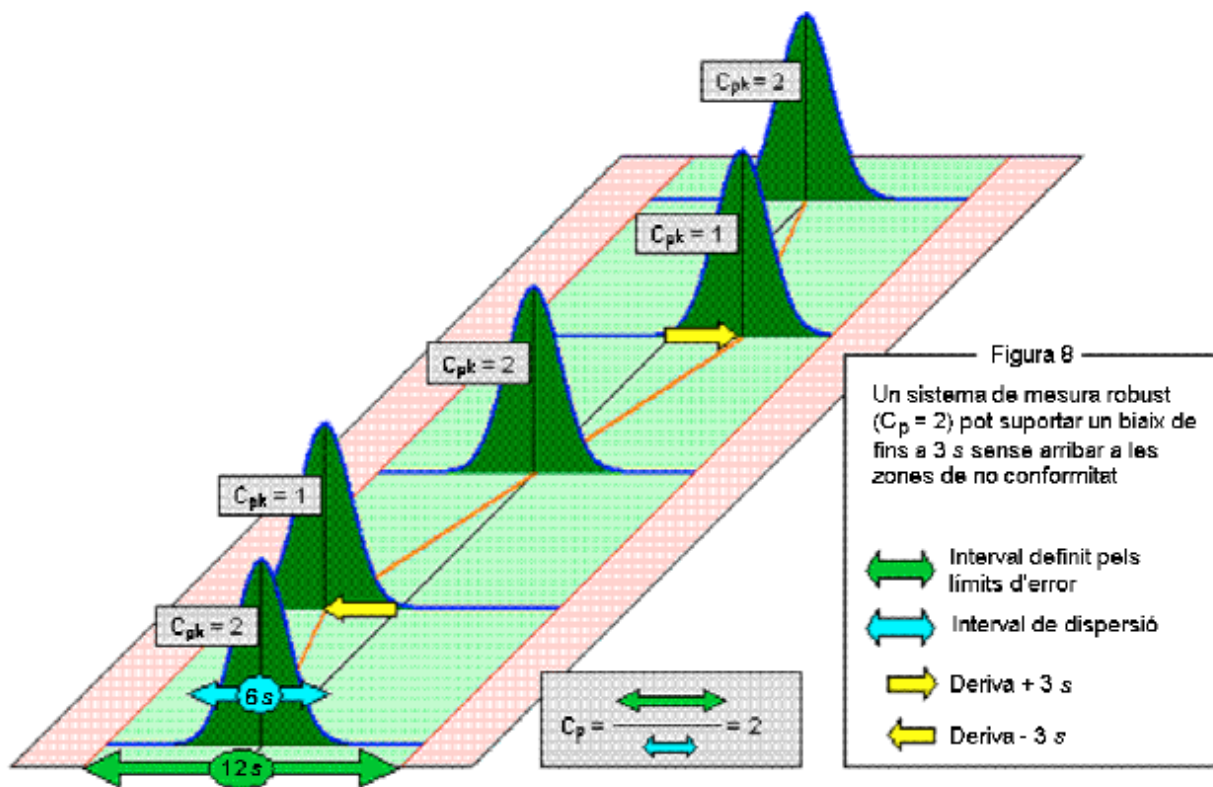


Figura 7

Per a mantenir uns resultats amb zero defectes ($C_{pk} > 1$) magrat els biaixos assolint $+1\sigma$, cal un índex d'aptitud $C_p > 1,33$.

- Interval de dispersió ($\bar{x} \pm 3\sigma$)
- Biaix -1σ
- Biaix $+1\sigma$
- Interval definit pels límits d'error
- Zona de no conformitat



3.10 L'estratègia sis sigma

Sis Sigma™ és una marca de Motorola. Amb ella entrem en el camp del màrqueting.

L'estratègia sis sigma pretén millorar la rendibilitat dels processos industrials. Associa una escala de mesura de la qualitat a un procés per reduir la fracció de rebutjos (productes defectuosos o no conformes).

3.10.1 La mesura de l'aptitud dels processos en una nova escala

L'índex d'aptitud C_p va ser descrit fa més de mig segle i estudiat en nombrosos manuals i articles. Els promotors de l'estratègia sis sigma han volgut innovar. Han inventat la mètrica sigma que no és altra cosa que l'índex C_p multiplicat per tres. És, doncs, un simple canvi d'unitats.

$$C_p = \frac{\text{error de mesura màxim permès}}{3 \cdot \text{desviació estàndar}}$$

$$\text{mètrica sigma} = \frac{\text{error de mesura màxim permès}}{\text{desviació estàndar}}$$

Un procés apte ($C_p = 1$) esdevé així un procés "3 sigma" en la nova escala. Els processos la mètrica sigma dels quals val 6 ($C_p = 2$) són l'origen del nom de la marca Sis Sigma™. Són objecte d'una intensa promoció comercial sota l'àlies més vendible de "qualitat de classe mundial".

El fet d'escollir el nom *sis sigma* és un èxit publicitari, però un contrasentit semàntic que dificulta la comprensió del concepte que abasta. Inverteix el sentit natural de la dependència entre el nombre de productes defectuosos màxim permès i la desviació estàndard d'un procés.

El nombre de productes defectuosos màxim permès és una característica fonamental d'un procés industrial. El seu valor ve imposat per les exigències del client. La desviació estàndard requerida per a la fabricació es dedueix de forma secundària.

En l'aplicació de l'estratègia sis sigma, l'enginyer no ajusta el nombre de productes defectuosos màxim permès a sis desviacions estàndard. Fa millorar la cadena de producció fins a reduir la desviació estàndard per sota la sisena part de l'amplitud de l'interval definit pels límits d'error. El procés així optimitzat hauria, doncs, de forma lògica, portar el nom de l'objectiu assolit: amplitud de l'interval definit pels límits d'error/6.

3.10.2 Una metodologia general de millora dels processos

L'aportació principal de l'estratègia sis sigma és la millora dels processos. Els mètodes, diagrames, plans, anàlisis, gràfics, objectius, teories, programes, eines, etc., són innombrables. Alguns d'ells venen avalats per uns bons resultats econòmics. No formen, però, part del nostre tema, el control de la qualitat.

4. Les falses alarmes metrològiques, un enemic perniciós

Les falses alarmes en el control de la qualitat són un veritable malson perquè ens fan buscar anomalies fantasma. La despesa inútil de temps, de material i de servei postvenda és enorme. La conseqüència última de l'excés d'alarmes és el desinterès progressiu del personal del laboratori clínic pel control de la qualitat, apercibut, a la llarga, com un ritual inútil i contraproductiu. El nostre primer objectiu ha de ser reduir al màxim la freqüència d'aquestes falses alarmes.

4.1 Les falses alarmes inevitables

Una alarma metrològica es desencadena cada vegada que un resultat de control surt dels límits que té assignats. El rebuig com a conseqüència de l'alarma metrològica obeeix a una decisió lògica amb un cert risc d'error. Quan la desviació dels resultats de control respecte la seva mitjana històrica és massa gran per ser acceptada com aleatòria, es pensa en una pertorbació exterior. El rebuig injustificat segueix sent possible perquè la variabilitat metrològica inherent del procés de mesura no queda exclosa, encara que és improbable.

La presa de la decisió amb un cert risc d'error comporta dos perills:

- El risc de concloure que existeix una anomalia quan en realitat no existeix (risc de tipus I o risc α). És la falsa alarma.
- El risc de no detectar una anomalia que existeix realment (risc de tipus II o risc β). És l'error per omissió, la falsa acceptació.

Els riscos de tipus I i II són antagonistes. Varien en sentit invers en funció del límit a partir del qual es pren la decisió. No es pot reduir el risc de tipus I sense augmentar el risc de tipus II. En el control de la qualitat, el compromís ha de ser donar prioritat a la reducció de les falses alarmes.

Als voltants de 1920, Walter Shewhart va inventar una gràfica de control que els especialistes van rebatejar posteriorment amb el nom de gràfica de Levey-Jennings.

Shewhart va establir experimentalment en la indústria de components elèctrics on treballava que els millors límits de l'interval de control eren $(\bar{x} \pm 3s)$. Aquests límits presentaven els avantatges següents:

- El coeficient 3 és un número rodó (sense decimals) i, per tant, pràctic.
- El risc d'una falsa alarma és baix. En el cas d'un procés de tipus gaussià, la llei de distribució de Laplace-Gauss ens indica que a val 0,27 %.
- La posada en pràctica en les cadenes de producció ha confirmat l'encert de l'elecció de Shewhart amb un risc d'error per omissió moderat.

Una expressió més esclaridora del risc α és el seu invers, anomenat *recorregut mitjà abans del rebuig*:

$$\text{recorregut mitjà abans del rebuig} = \frac{1}{\alpha} = \frac{1}{0,0027} = 370$$

Un recorregut mitjà abans del rebuig igual a 370 significa que cal esperar un fals rebuig cada 370 resultats de control (Figura 10), o, en cas del control de la qualitat de freqüència diària, un fals rebuig per any. És una freqüència acceptable en un laboratori clínic.

4.2 El control de la qualitat amb dues desviacions estàndard, una heretgia persistent

Alguns teòrics han intentat millorar la gràfica de control de Shewhart, a fi de fer-la més sensible als petits errors de mesura. Entre les diverses propostes, el control basat en dues desviacions estàndard està encara molt ancorat en l'esperit d'alguns especialistes i altre personal del laboratori.

Reduir l'interval de control de $(\bar{x} \pm 3s)$ a $(\bar{x} \pm 2s)$ permet, sens dubte, detectar més ràpidament les derives de poca amplitud, però al preu excessiu i inacceptable d'un augment de les falses alarmes. La

seva freqüència augmenta de 0,27 % a 5 %. El recorregut mitjà abans del rebuig passa de 370 a 20. Passem d'una falsa alarma metrològica per any a una cada tres setmanes.

Podria pensar-se que un fals rebuig cada vint dies no és excessiu per a un control de la qualitat de freqüència diària. Però cal tenir en compte el gran nombre de magnituds mesurades simultàniament pels sistemes de mesura actuals. Imaginem un sistema que mesura trenta magnituds, cada una controlada mitjançant tres materials de control amb valors convencionals diferents. Cada vegada, el sistema de mesura produirà $3 \cdot 30 = 90$ resultats de control. Amb un 5 % de falsos rebutjos, obtindrem al voltant de quatre o cinc alarmes injustificades que caldrà aclarir. En aquestes condicions, malgrat s'hagi de matisar el càlcul precedent —tal com es veurà al capítol de control multidimensional— un especialista rigorós no començaria el seu treball quotidià abans del migdia, amb una mica de sort (Figura 11).

4.3 Les regles de control de la qualitat, una lògica inadaptada

La dècada de 1950, els tècnics de la Western Electric Company van aprendre a reconèixer uns patrons en les seves gràfiques de control. Van néixer així les regles anomenades WECO. Tenien l'objectiu de prevenir els operadors d'una possible alteració en les cadenes de fabricació abans que la producció estigués clarament fora de control. El preu a pagar per utilitzar aquestes regles era una multiplicació dels falsos rebutjos. Aquesta és la raó per la qual els experts en control de la qualitat han estat sempre reticents quant al benefici real dels sistemes de control de la qualitat basats en regles. Han caigut en desús definitivament amb l'arribada dels ordinadors i

la posada a l'abast de tothom de sistemes de control de la qualitat d'eficàcia menys controvertida.

El 1981 Westgard va proposar un conjunt de regles específicament destinades als laboratoris clínics. Les va anomenar regles múltiples i les hi va donar legitimitat amb una fracció de falsos rebutjos propera al 1 % per una variable de distribució independent (Figura 12-A). A la pràctica, la fracció real és considerablement més alta a causa de l'autocorrelació que afecta la majoria de les gràfiques de control de la qualitat i que Westgard ha ignorat per complet (vegeu el paràgraf 6.3). Tot especialista reconixerà en la Figura 12-B el model realista de les gràfiques de control a les quals s'enfronta diàriament. Les regles múltiples provoquen nombrosos rebutjos perquè els punts formen seqüències reiterades situades a un mateix cantó de la mitjana.

L'acumulació de falses alarmes explica perquè ningú ha aconseguit mai demostrar una possible superioritat dels laboratoris clínics adeptes a les regles múltiples. Malgrat això, aquestes regles de control de la qualitat s'han ensenyat i s'ensenyen encara àmpliament. Han millorat realment la qualitat de les mesures fetes als laboratoris clínics o, ans al contrari, han abocat al desinterès de nombrosos especialistes pel control de la qualitat? La qüestió ja no és d'actualitat perquè Westgard reconeix en el seu web que les seves regles múltiples ja no tenen un lloc en els laboratoris clínics d'avui en dia. Tanmateix, proposa una revisió, les noves regles Westgard. En un temps en que es preconitza que la pràctica del laboratori clínic ha de tenir rigor científic, el fonament d'aquestes noves regles segueix igual que abans.

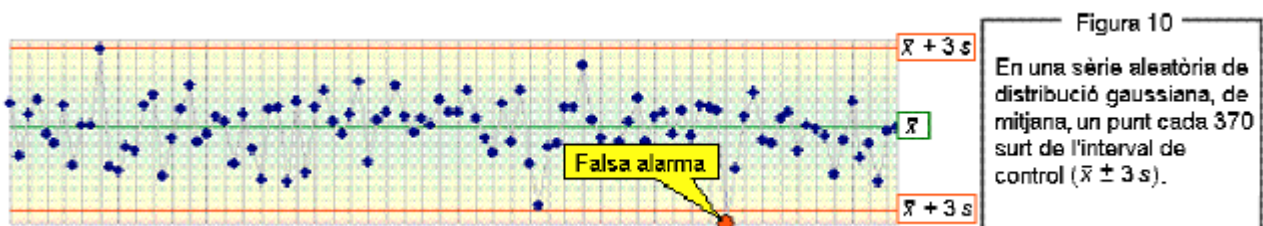
4.4 Les falses alarmes inadmissibles

L'estabilitat dels sistemes de mesura ha d'anar acompanyada de l'estabilitat dels materials de control. Són els elements permanents del laboratori clínic. Els instruments de mesura envelleixen, els reactius evolucionen, el personal del laboratori canvia, etc., però els materials de control són els mateixos durant anys. Tota falsa alarma produïda pel defecte d'un material de control és inadmissible. No és possible controlar un sistema de mesura si davant de cada alarma metrològica cal descartar un eventual defecte del material de control. La confiança ha de ser absoluta.

La invariància dels materials de control s'obté a base de precaucions draconianes.

- L'elecció d'un material líquid o congelat, de cost inicialment més elevat, s'amortitza àmpliament per l'eliminació de la variabilitat introduïda per la liofilització i reconstitució.
- La descongelació dels flascons habitualment es fa en dues etapes. Primer es descongela i després s'homogeneïtza. Però, sovint, es corre el perill d'oblidar aquesta segona etapa. Quantes vegades les persones d'un torn de treball amb pressa ha relegat al torn següent els flascons descongelats però encara no homogeneïtzats? Si es descongelés directament en un agitador s'evitarien aquests oblitats.

- Qualsevol pipeteig d'una mostra de control en el seu flascó d'origen hauria de estar prohibit. És la causa de les contaminacions i la concentració per evaporació del material de control. Cal proveir els flascons de comptagotes.
- Els comptagotes i taps han d'eixugar-se després de cada ús per evitar la formació de material dessecat que contaminaria el següent ús.
- El responsable del control de la qualitat ha de ser implacable amb el personal del laboratori que deixi els flascons massa temps fora de la nevera.



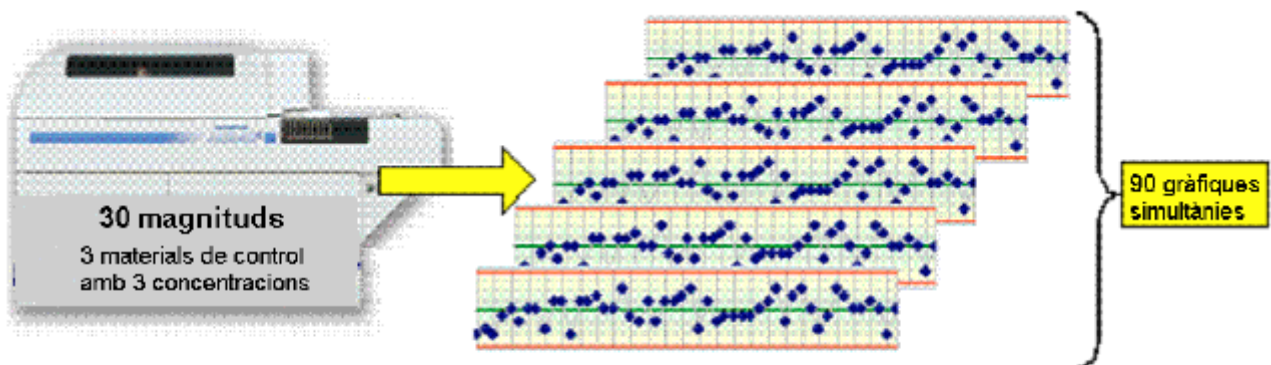
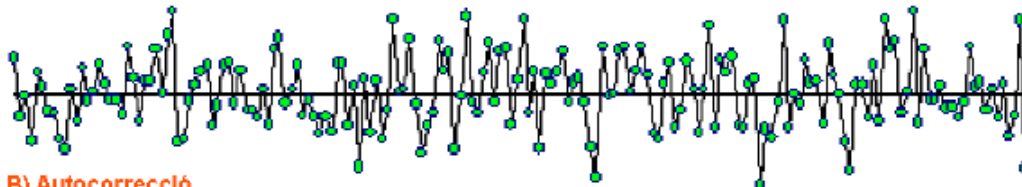


Figura 11

Amb un control de la qualitat a dues desviacions estàndard, cada verificació d'un sistema de mesura produiria quatre o cinc falsos rebutjos de mitjana. El treball quotidià esdevé impossible.

A) Independència



B) Autocorrecció

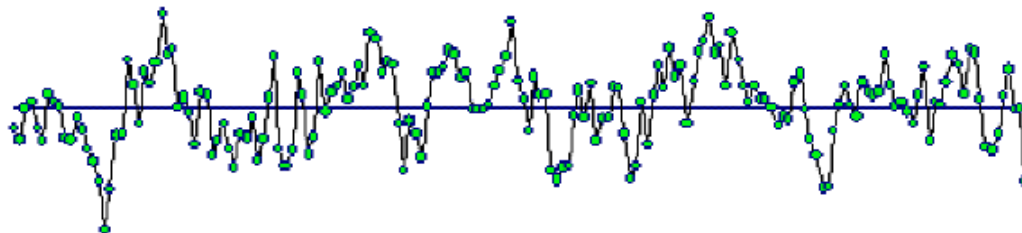


Figura 12

A) Gràfica de control de la qualitat sense autocorrelació. Els punts són independents els uns dels altres. Un resultat de control no influencia l'altre. El procés no té memòria. Quan un punt se situa a un cantó de la mitjana, el següent conserva una probabilitat sobre dues d'estar al mateix cantó o al cantó oposat.

B) Gràfica de control de la qualitat amb autocorrelació. Hi ha una dependència estadística entre els successius punts. El procés posseeix una certa memòria. Quan un punt se situa a un cantó de la mitjana, el següent té més probabilitats d'estar al mateix cantó. Es formen seqüències llargues de punts situats a un cantó o l'altre de la mitjana.

5. La mitjana mòbil amb ponderació exponencial

L'allisatge de les sèries temporals atenua les variacions breus per ressaltar millor la tendència general. És un processament gràfic habitual emprat

en nombroses disciplines com la meteorologia, les finances o l'epidemiologia. I les gràfiques de control també se'n poden beneficiar. El mètode d'allisatge que s'adapta millor al nostre entorn és la mitjana mòbil amb ponderació exponencial.

5.1 Definicions

5.1.1 La mitjana mòbil equiponderada

La Figura 13 mostra una mitjana mòbil equiponderada sobre 5 punts (corba vermella).

A cada temps t de la sèrie temporal (corba blava), es calcula la mitjana aritmètica entre el valor de la variable en el temps t i els quatre valors precedents.

S'atribueix el mateix coeficient de ponderació a tots els punts (1/5 per exemple). Cal notar que els temps són suposadament equidistants, ignorant la data exacta, i només es té en compte el seu lloc en la sèrie temporal.

En el control de la qualitat, els punts recents són més representatius de l'estat actual del sistema de mesura que els anteriors. La lògica faria pensar que, en la mitjana mòbil, caldria ponderar més fortament els punts més recents.

5.1.2 La mitjana mòbil amb ponderació exponencial

La mitjana mòbil amb ponderació exponencial és una mitjana mòbil que afavoreix els punts més recents a costa dels més antics. El seguit de coeficients de ponderació, remuntant en el temps, forma una progressió geomètrica decreixent de raó θ , compresa entre 0 i 1. Tots els punts de la sèrie temporal es tenen així en compte, amb coeficients decreixents $\theta^0, \theta^1, \theta^2, \theta^3, \dots$. Els punts antics tenen una ponderació que tendeix a zero quan la sèrie s'allarga, la qual cosa finalment anul·la la seva influència:

Coeficients de ponderació de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial							
Temps	0	...	t-4	t-3	t-2	t-1	t
Ponderació	θ^0	...	θ^4	θ^3	θ^2	θ^1	θ^0
Exemple: $\theta = 0,8$	-0,00	...	0,41	0,51	0,64	0,80	1,00

Un valor de θ comprès entre 0,9 i 0,8 aporta un allisatge satisfactori en la majoria de les gràfiques de control de la qualitat emprats en els laboratoris

clínic. La "memòria" de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial s'accentua quan θ augmenta. En l'histograma blau de la Figura 14 ($\theta = 0,9$), el "pes" dels punts més recents és menor i decreix menys ràpidament que en l'histograma groc ($\theta = 0,8$). De forma esquemàtica, podem recordar que amb $\theta = 0,9$, remuntem a una vintena de punts enrere, mentre que amb $\theta = 0,8$ la remuntada es limita a una desena de punts.

La suma dels coeficients de ponderació de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial ha de ser igual a 1; o la suma dels termes de la progressió geomètrica $\theta^0, \theta^1, \theta^2, \theta^3, \dots$ equival a:

$$\theta^0 + \theta^1 + \theta^2 + \dots + \theta^t + \dots = \frac{1}{1 - \theta}$$

És la raó per la qual el factor $(1 - \theta)$ apareix en la fórmula de la definició de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial (MMPE):

$$MMPE_t = (1 - \theta) \cdot (\theta^0 \cdot \bar{x}_t + \theta^1 \cdot \bar{x}_{t-1} + \theta^2 \cdot \bar{x}_0 \Rightarrow$$

$$MMPE_t = (1 - \theta) \cdot \sum_{i=0}^t \theta^i \cdot \bar{x}_{t-i}$$

Aquesta fórmula de la definició de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial és molt laboriosa de posar en pràctica. Amb ella, el càlcul de cada punt de la corba de la mitjana ha de tenir en compte tota la sèrie temporal des del principi (Figura 15). A la pràctica no s'utilitza mai. Cal, però, conèixer-la per comprendre perquè la ponderació es qualifica d'*exponencial*. La raó es fa evident en la Figura 14 on s'aprecia que la decreixença dels coeficients θ^i , en sentit invers al temps, és exponencial.

5.1.3 La fórmula de la recurrència

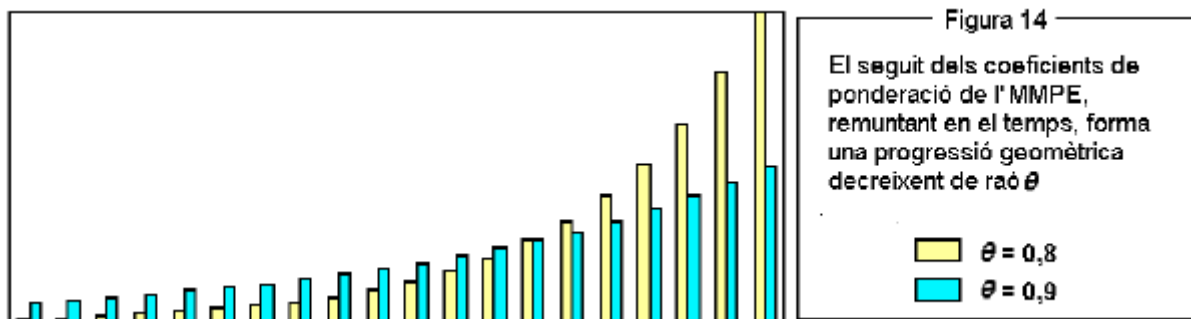
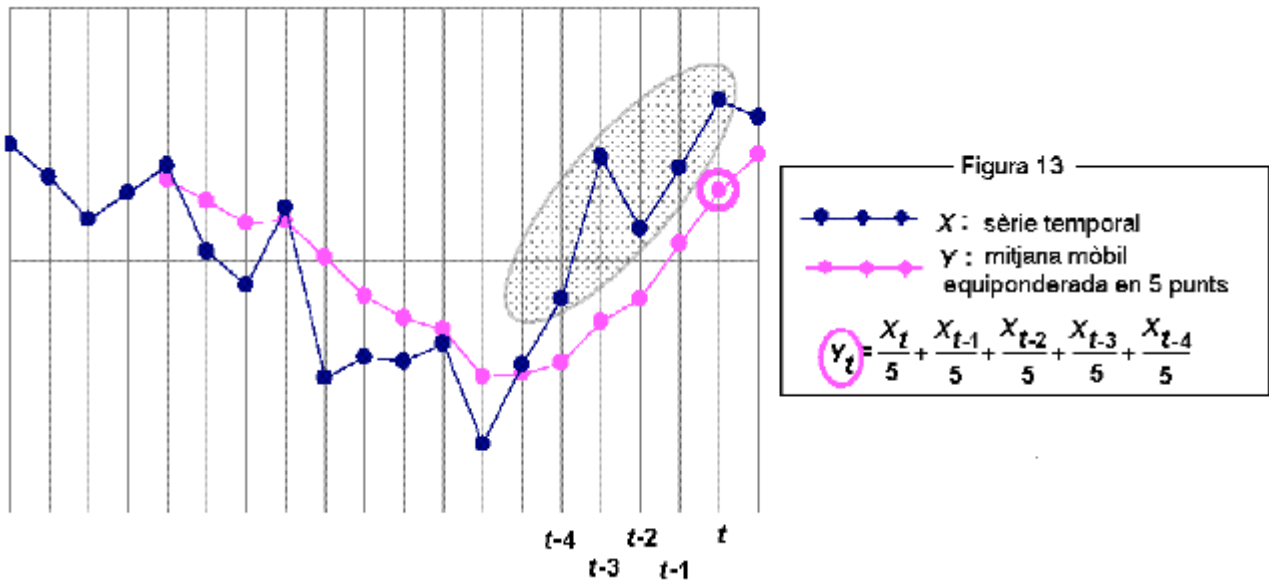
Una fórmula de recurrència permet posar al dia, molt fàcilment, la mitjana mòbil cada vegada que s'afegeix un punt al control de la qualitat:

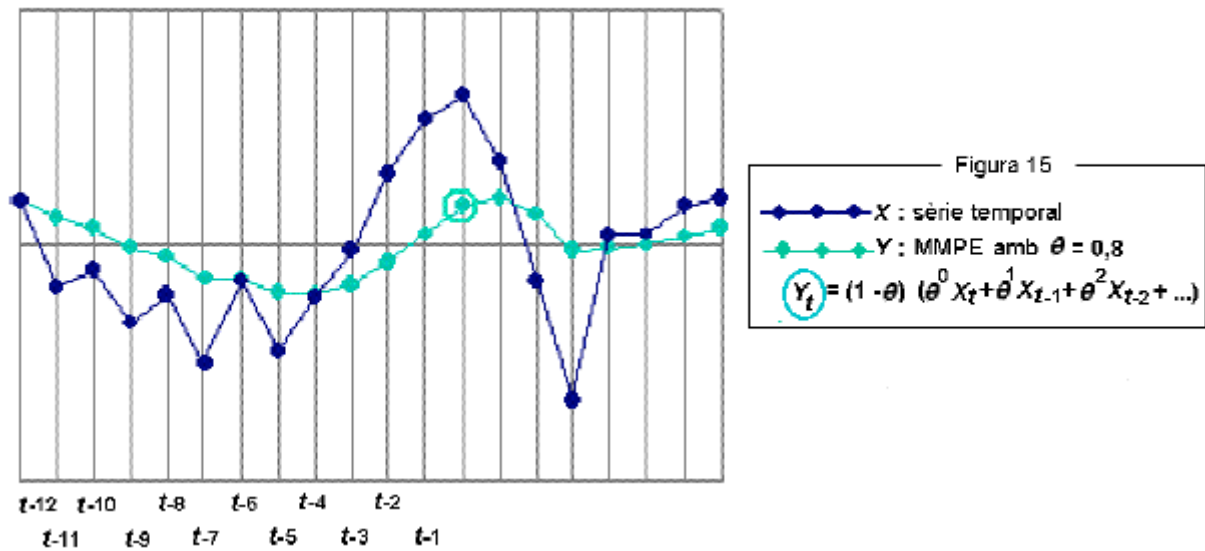
$$Y_t = \theta \cdot Y_{t-1} + \lambda \cdot X_t \quad \text{amb} \quad \lambda = \theta - 1$$

Així, coneixent la mitjana mòbil Y_{t-1} , es pot calcular Y_t quan es coneix un nou punt de la gràfica de control de la qualitat X_t , sense haver de remuntar tota la sèrie temporal. La simplicitat del càlcul per recurrència és un dels avantatges de la mitjana mòbil

amb ponderació exponencial sobre la mitjana mòbil equiponderada.

La fórmula de la recurrència pot interpretar-se de forma més concreta. En l'exemple de $\theta = 0,9$ (i per tant $\lambda = 0,1$), la fórmula expressa que a cada observació, la mitjana mòbil amb ponderació exponencial conserva el 90 % del seu valor precedent ($\theta \cdot Y_{t-1}$) per a no ser actualitzada més que amb el 10 % de la nova dada ($\lambda \cdot X_t$).





5.1.4 Equiponderació o ponderació exponencial?

No hauríem d'atorgar a la mitjana mòbil amb ponderació exponencial propietats miraculoses. Com passa amb qualsevol altra regla de control de la qualitat, la mitjana mòbil amb ponderació exponencial no és capaç de transformar un sistema de mesura no apte en un de satisfactori. És tan sols un perfeccionament útil de la mitjana equiponderada que caldria tenir en compte ara que tots els càlculs es fan amb ordinador. La Figura 16 compara els dos mètodes d'allisatge.

5.2.1 La variabilitat de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial

La mitjana mòbil amb ponderació exponencial (MMPE) és una variable aleatòria derivada d'una sèrie temporal X. Els estadístics de la primera es dedueixen fàcilment de la segona. Les dues tenen la mateixa mitjana:

$$\mu_{MMPE} = \mu_X$$

La desviació estàndard de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial està relacionada amb la

desviació estàndard de la variable X per una fórmula simple:

$$\sigma_{MMPE} = \sigma_X \cdot \sqrt{\frac{\lambda}{2 - \lambda}}$$

En rigor, la fórmula només és vàlida per a les sèries temporals infinites. Però l'aproximació serveix amb escreix per a les necessitats dels laboratoris clínics. Amb l'ajut de la taula següent, calculada pels valors habituals de λ , es pot recordar que la desviació estàndard de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial és de tres a quatre vegades inferior a la desviació estàndard de la variable d'origen:

θ	0,8	0,9
λ	0,2	0,1
$\sqrt{\frac{\lambda}{2 - \lambda}}$	0,33	0,23

5.2.2 La gràfica de control de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial

Coneixent la mitjana i la desviació estàndard, seria senzill construir una gràfica de control específica per

a la mitjana mòbil amb ponderació exponencial amb els límits de l'interval ($\bar{X}_{MMPE} \pm 3s_{MMPE}$). Però és molt més instructiu dibuixar la corba de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial directament sobre la gràfica habitual de control de la qualitat. Les escales de les dues gràfiques són sempre compatibles perquè la variable X i la seva mitjana mòbil amb ponderació exponencial estan centrades en la mateixa mitjana i l'interval de control de la segona és de tres a quatre vegades més estret que el de la primera.

5.2.3 L'interès de la gràfica de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial

La Figura 17 il·lustra l'interès que té la mitjana mòbil amb ponderació exponencial. Constitueix una de les eines més eficaces per detectar les derives dels sistemes de mesura. Mentre que la gràfica de Shewhart assenyala solament una alarma (cercle de color vermell), la meitat dreta de la corba de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial (color taronja) està fora de control. Està permanentment sota del límit inferior de l'interval de control indicat pels punts vermells. A més, el principi de la mitjana mòbil és ben conegut per tothom. Per la seva accessibilitat, la gràfica de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial avantatja la gràfica de la suma acumulativa (CUSUM), un competidor amb prestacions similars, però que exigeix una gràfica particular la interpretació del qual no és tan immediata.

5.3 La mitjana mòbil amb ponderació exponencial, una eina de regulació

La interpretació de la gràfica de la mitjana mòbil amb ponderació exponencial del paràgraf precedent és del

tipus “tot o res”, equival a una prova de significació estadística. Quan la mitjana mòbil amb ponderació exponencial roman en el seu interval de control, es considera que el sistema de mesura és estable, és a dir, només està sotmès a les causes de variació habituals conegudes. Quan la mitjana mòbil amb ponderació exponencial surt del seu interval de control, la intervenció d'una causa de variació anomenada "reconeixible" esdevé altament probable. És l'alarma metrològica que ha de desencadenar les investigacions necessàries per trobar i corregir la causa.

Sortim ara del context de la prova d'hipòtesi i tornem als mètodes d'estimació i compensació de les pertorbacions. La mitjana mòbil amb ponderació exponencial conté una informació molt més valuosa que una indicació de si s'està sota control o fora de control. La teoria ens ensenya que la mitjana mòbil amb ponderació exponencial al temps t és una estimació de la variable X del temps següent $t + 1$.

Pel seu poder de previsió, aquesta mitjana quantifica el biaix que afecta a un sistema de mesura. La seva desviació respecte el valor convencional és un senyal del qual es pot treure profit, per un mecanisme reactiu, per tornar a “centrar” el sistema de mesura.

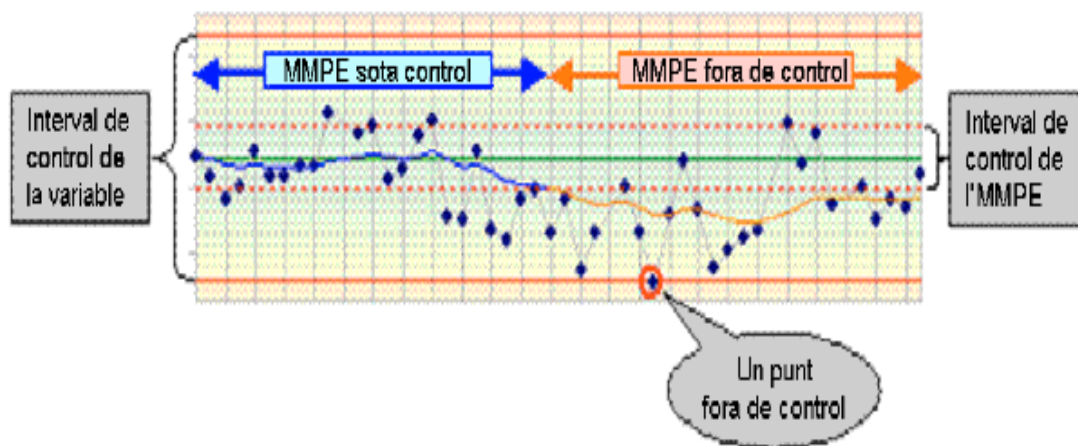
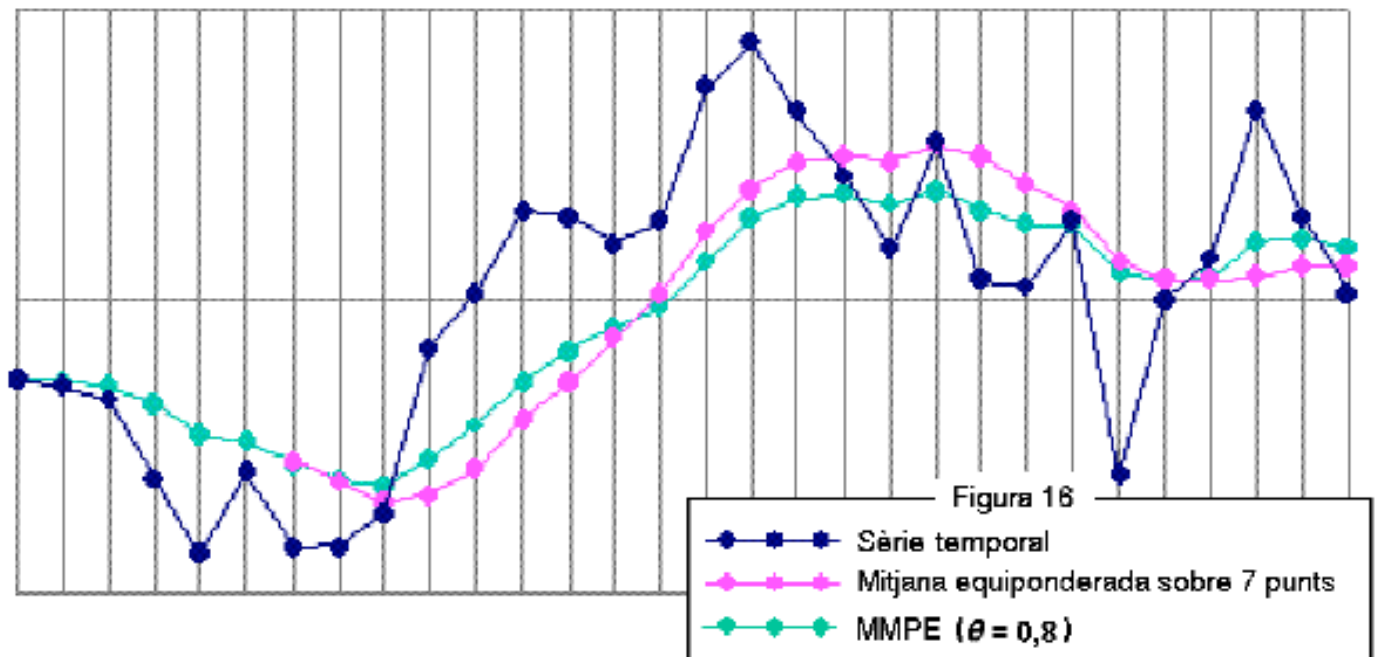


Figura 17

Gràfica de control conjunta MMPE + variable d'origen

- ◆ — Punts de control
- — MMPE : $\lambda = 0,12$
- Límits de control de la variable
- - - Límits de control de l'MMPE

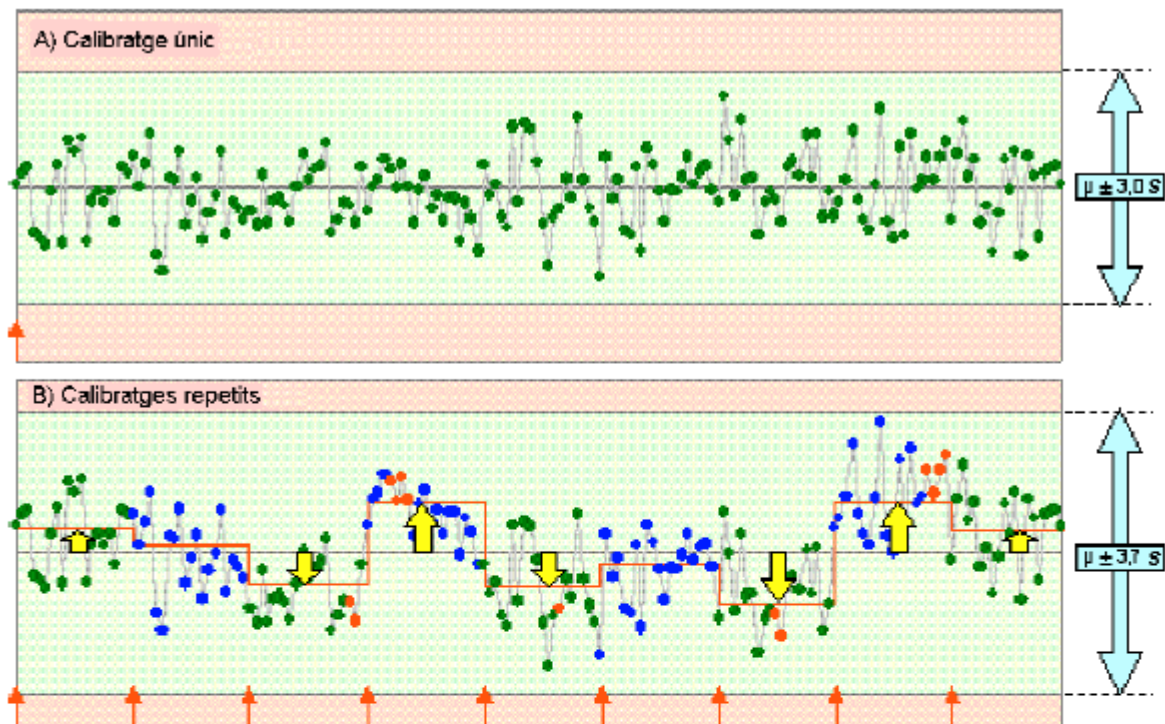


Figura 18

A) Sistema de mesura calibrat una sola vegada a la pràctica.

B) Mateix sistema de mesura amb recalibratges cada vint dies.

- A cada calibratge li correspon un "graó" en la gràfica.
- La variabilitat metrològica augmenta, la desviació estàndard augmenta al 22 %.
- L'interval de control s'amplia proporcionalment. La freqüència de falsos rebutjos no canvia, és 1 cada 370.
- Les regles de control de la qualitat generen nombroses falses alarmes. La figura pren com exemple el "4_{1s} de Westgard".

↑ Calibratge amb dues repeticions.

— Centre de les dispersions creades al voltant dels calibratges successius ("graons")

↑ Biaix aleatori a cada nou calibratge.

Interval de control.

Zona fora de control.

Alarma 4_{1s} = 4 punts successius situats a més d'una desviació estàndard de la mitjana.

6. Els calibratges i el control de la qualitat

6.1 Terminologia

La documentació inserida en els sistemes de mesura té un apartat dedicat al calibratge. El calibratge és l'operació que estableix en una primera etapa una relació entre els valors d'uns patrons de mesura i les indicacions (senyals) corresponents subministrades

per un sistema de mesura. Després, en una segona etapa, s'utilitza aquesta informació per establir una relació que permet associar un valor mesurat a una indicació (senyal). Un calibratge pot ser expressat, entre d'altres, amb una corba de calibratge, per exemple, en el cas de l'espectrometria:

$$\text{absorbància} = f(\text{concentració})$$

La corba de calibratge és l'expressió de la relació entre la indicació i el valor mesurat.

6.2 Tot calibratge inútil deteriora la qualitat metrològica

El calibratge d'un sistema de mesura és una operació llarga i costosa. Idealment, s'hauria de fer un gran nombre de mesures repetides de cada calibrador, en un entorn controlat, per arribar a una posta a punt adient del sistema de mesura. Els laboratoris clínics no poden treballar en aquestes condicions a causa dels costos i dels possibles retards en el lliurament de resultats. Així, la majoria dels fabricants aconsellen fer una mesura única de cada calibrador. En pocs casos es pot augmentar el nombre de mesures repetides, però les repeticions encara no són suficient per eliminar tota la variabilitat.

Hem doncs de resignar-nos a veure els centres de la dispersió dels nostres sistemes de mesura fluctuar en funció dels calibratges. Cada calibratge crea un "graó" en la gràfica de control (Figura 18-B). Les fluctuacions aleatòries dels "graons" es combinen amb la variabilitat inherent del sistema de mesura augmentant la dispersió i disminuint l'aptitud. La taula següent, calculada per a un sistema de mesura amb resposta lineal, mostra com varia el coeficient de variació metrològic corresponent a cada calibrador segons el nombre de mesures repetides que es facin:

Modalitats de calibratge		CV(%)
Unic		1,00
Periòdic	1 repetició	1,41
	2 repeticions	1,22
	4 repeticions	1,12
	10 repeticions	1,05

S'imposa una conclusió. Cada calibratge inútil deteriora la qualitat metrològica. Malgrat totes les proves, el document nordamericà *Clinical Laboratory*

Improvement Amendments pregona un calibratge dit de "seguretat", realitzat al menys cada sis mesos. La recomanació d'aquest document, aplicada a un laboratori clínic sotmès a un programa de control de la qualitat seriós, intern i extern, va de forma manifesta contra l'objectiu perseguit.

És molt trist per a la qualitat metrològica dels nostres laboratoris clínics que la majoria dels fabricants de sistemes de mesura, sens dubte inspirats per l'exemple del document *Clinical Laboratory Improvement Amendments*, ens obliguin a recalibrar, de forma freqüent i a cegues, els sistemes de mesura perfectament estables i multipliquin així pertorbacions intempestives.

6.3 Els calibratges repetits i la gràfica de Shewhart

Els calibratges repetits pertorben també el període preliminar del control de la qualitat tant com la seva posada en pràctica. En resulta una estimació augmentada de la desviació estàndard metrològica interdiària. L'interval de control ($\bar{x} \pm 3s$) s'amplia de forma espontània proporcionalment a l'augment de la variabilitat (Figura 18-B). El recorregut mitjà abans del rebuig roman igual a 370.

El rendiment de la gràfica de control és, però, menor: detecta pitjor les desviacions febles perquè l'interval de control s'ha ampliat. Una precaució capital és verificar que el sistema de mesura conserva la seva aptitud. L'índex C_p ha de romandre superior a 1,33, malgrat el creixement del denominador.

6.4 Els calibratges i el control de la qualitat

Els calibratges periòdics donen a les gràfiques de control una estructura en "graons". Els punts d'un mateix "graó" són conseqüència d'un mateix

calibratge. Són propers entre si i allunyats dels punts que pertanyen a “graons” diferents. Els calibratges repetits són doncs una font major d'autocorrelació (vegeu l'apartat 4.3). En un “graó” alt, la majoria dels punts estaran situats per sobre de la mitjana general. En un “graó” baix, la majoria dels punts estaran situats per sota de la mitjana. Es comprèn fàcilment perquè les regles de control de la qualitat que busquen sèries de n punts tots situats en un mateix cantó de la mitjana provoquen una gran quantitat d'alarmes inapropiades. Aquestes regles només funcionen amb sèries gaussianes independents, per la qual cosa cal prescriure-les del laboratori clínic on aquesta independència és rara.

La Figura 18-B agafa l'exemple de la regla 4_{1s} de Westgard. Aquesta regla considera fora de control tota sèrie de quatre punts situats al mateix cantó de la mitjana i a una distància de més d'una desviació estàndard. En absència d'autocorrelació, l'observació d'una configuració 4_{1s} és poc freqüent. El càlcul mostra que el recorregut mitjà abans del rebuig equival a 790. En la Figura 18-B, els calibratges repetits provoquen nombroses alarmes 4_{1s} (punts vermells). És fàcil demostrar per simulació numèrica que el recorregut mitjà abans del rebuig val 55 en cas de calibratge amb mesures duplicades i repetit cada vint dies. Aquesta és l'explicació de perquè la regla 4_{1s} és nefasta a llarg termini de cara a la confiança del personal del laboratori en el control de la qualitat.

6.5 La dispersió introduïda pels calibratges

La Figura 18 il·lustra també l'abast dels biaixos com a conseqüència dels calibratges que hi realitzem. El càlcul rigorós dels biaixos és força complex perquè depèn de la forma de la corba de calibratge del sistema de mesura. És, però, possible aproximar-se a

les fluctuacions del biaix per la incertesa de mesura dels punts de calibratge.

Sabem que la desviació estàndard d'una mitjana de n repeticions és \sqrt{n} vegades menor que la desviació estàndard de la variable. Així, la incertesa estàndard corresponents a un punt de calibratge (un dels calibradors) mesurat per duplicat val:

$$s_{\text{calibratge}} = \frac{s_{\text{sistema}}}{\sqrt{n}} = 0,7 \cdot s_{\text{sistema}}$$

L'interval de dispersió dels biaixos de calibratge, tal com s'ha definit en el paràgraf 2.2, és doncs:

$$\text{Biaix de calibratge} \in [+ 3s_{\text{calibratge}}] = [+ 2,1 s_{\text{sistema}}]$$

És cert que la distribució dels biaixos de calibratge és gaussiana. La majoria d'ells estan situats al cim de la corba en forma de campana i són doncs propers a zero. Però l'objectiu d'una producció amb zero defectes ens obliga a tenir en compte situacions menys freqüents. Cal recordar esquemàticament que:

A la variabilitat introduïda pel calibratge se suma la fiabilitat dubtosa dels multicalibradors. Han substituït els patrons de mesura primaris per raons de productivitat. Com se subministren de forma liofilitzada, sempre es tem un error de reconstitució fins i tot en les mans més expertes. L'estabilitat després de la reconstitució és d'una importància capital, donat l'alt preu del producte. Els subministradors clamen una llarga durada però no precisen mai el marge d'error associat a aquest període de conservació. Cap producte és immutable. El contingut d'un flascó reconstituït el dia d no és el mateix que el del dia $d + 1$. Fins a quina desviació estàndard pot parlar-se d'estabilitat? La resposta es deixa al lliure arbitri comercial de cada fabricant.

Així doncs, en les condicions habituals de treball d'un laboratori clínic, els calibratges introdueixen dispersió. No permeten *a priori* ancorar un sistema de mesura en un valor convencional concret. Cada calibratge és una loteria que centra només de forma aproximada el sistema de mesura en el valor convencional del calibrador. La conseqüència és un biaix imprevisible que serà apreciable *a posteriori* mitjançant les gràfiques del control de la qualitat intern o les avaluacions externes de la qualitat.

Tractem aquí la separació entre la pràctica quotidiana del laboratori clínic del discurs metrològic que intenta imposar-se en el món de les ciències del laboratori clínic. La discordança entre la teoria i la pràctica és reconeguda fins i tot implícitament en el document nordamericà *Clinical Laboratory Improvement Amendments*, la lectura del qual ens assabenta que cal verificar els calibratges. No és el reconeixement incontestable de la contingència dels calibratges realitzats als nostres laboratoris?

Bibliografia

1. Neubauer AS. The EWMA control chart: properties and comparison with other qualitycontrol procedures by computer simulation. Clin Chem 1997;43:594-601.
2. Linnet K. The exponentially weighted moving average (EWMA) rule compared with traditionally used quality control rules. Clin Chem Lab Med 2006;44:396-399.
3. NIST/SEMATECH. e-Handbook of Statistical Methods. <<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>> (accés: 2010-11-29).