

## Reflexió-Opinió

# Variabilitat biològica: aplicacions inadequades

Xavier Fuentes Arderiu

Consultoria en Ciències de Laboratori Clínic, Barcelona

Suposant que la imprecisió interdiària fos l'única causa d'incertesa de mesura i que aquesta imprecisió fos zero, en un moment donat, cada persona tindria un cert valor de qualsevol magnitud biològica, però un temps després, més curt o més llarg, mantenint les mateixes condicions de vida, en tindria un altre, de valor. Aquest fenomen s'anomena *variabilitat biològica intraindividual* i la seva expressió quantitativa sol ser la desviació estàndard o el coeficient de variació. En qualsevol cas, per a qualsevol magnitud biològica, el valor de la variació biològica intraindividual, varia de persona a persona; és a dir, la variació biològica intraindividual està sotmesa a variabilitat interindividual (1, 2).

Destaquem que els components moleculars dels sistemes biològics (també anomenats *analits*) no tenen variació biològica intraindividual, si més no, en el sentit que s'utilitza en aquest context; són les magnituds biològiques relacionades amb aquests components (concentracions, continguts, fraccions, etc.) que en tenen, de variació biològica.

La variabilitat biològica intraindividual s'ha usat amb diverses finalitats, entre les que destaquen:

- l'establiment d'objectius de millora per a la imprecisió interdiària (3),
- l'establiment de requisits descrits en les especificacions per a la imprecisió interdiària (4),
- l'establiment de diferències significatives entre mesures consecutives de la mateixa magnitud biològica («canvi de referència») (5, 6),

Generalment en els estudis sobre la variabilitat biològica intraindividual s'estima la tendència central, expressada com la mitjana o la mediana, de les desviacions estàndards ( $s_{Bwi}$ ) o coeficients de variació ( $CV_{Bwi}$ ) dels valors mesurats en les mostres biològiques obtingudes periòdicament durant un cert temps en persones sanes. I en els bancs de dades publicats (7, 8) només hi consten les mitjanes o medianes dels coeficients de variació corresponents a la variació biològica intraindividual obtinguda en els diferents estudis. Alguns treballs, però, són una excepció i també es preocupen de les distribucions de freqüències que segueixen les desviacions estàndard o els coeficients de variació, corresponents a cadascuna de les persones estudiades (5, 6, 9). En definitiva la majoria d'estudis de variabilitat biològica

intraindividual es preocupen pels estadístics de tendència central i no per les distribucions de freqüències.

Si per un moment deixem de banda la variabilitat biològica intraindividual i ens centrem en els valors de les magnituds biològiques que habitualment es mesuren al laboratori clínic, a ningú li passa pel cap que el coneixement de la mitjana o la mediana dels valors de qualsevol d'aquestes magnituds tingui interès mèdic (encara que tingui interès fisiològic o antropològic). Són altres estadístics, diferents de la mitjana o la mediana, els que tenen interès mèdic, com ara els fractils 0,025 o 0,975 o els resultats individuals anteriors.

En el cas dels valors de referència de les magnituds biològiques (no de la variabilitat biològica), l'atenció se centra en la distribució de freqüències de la població de referència (inferida de la mostra poblacional). Seguint les recomanacions de la Federació Internacional de Química Clínica i Ciències de Laboratori Clínic (IFCC) (10), si es pot demostrar que els valors de referència (originals o transformats matemàticament) obeeixen una distribució de Laplace-Gauss, amb 30 voluntaris n'hi ha prou per estimar els límits de referència; en cas contrari, cal disposar d'un mínim de 120 voluntaris.

Lògicament, per disposar d'uns intervals de referència poblacionals de les  $s_{Bwi}$  o dels  $CV_{Bwi}$  cal aplicar tot el procés de producció de valors de referència que recomana la IFCC. I cal tenir present que si, per raons econòmiques i de practicabilitat, aquesta recomanació la segueixen molt pocs laboratoris clínics per a les magnituds biològiques habituals, menys la seguirien per a les dades de variabilitat biològica intraindividual, ja que suposaria disposar de 30 o 120 voluntaris (estimació

paramètrica o no paramètrica, respectivament), com a mínim, que es deixen "punxar"  $n$  vegades (potser una al mes) durant un cert període de temps (potser un any si es volen posar de manifest els possibles ritmes circanuals).

Fem un paral·lelisme entre la concentració de substància d'urat en el plasma, per exemple, i la seva variació biològica intraindividual. Suposem que 340  $\mu\text{mol/L}$  és la mitjana d'aquesta magnitud en els homes adults presumptament sans. Per al diagnòstic de la gota, per exemple, a cap professional li passaria pel cap comparar un valor mesurat en un pacient amb aquesta mitjana; habitualment es compara amb el fractil 0,975 de la població de referència (presumptament sana). En canvi, en el cas de la variació biològica tot es fa girar al voltant de la mitjana (o la mediana) dels valors de les  $s_{Bwi}$  o dels  $CV_{Bwi}$  de les persones presumptament sanes.

És, probablement, per aquesta dificultat que la gran majoria d'estudis es limita a estimar la mitjana o la mediana poblacionals de les  $s_{Bwi}$  o dels  $CV_{Bwi}$ . Encara que, dissortadament, ho fan sense indicar l'interval de confiança d'aquests estadístics (11, 12).

Tots aquests fets donen la falsa aparença que les tendències centrals de les  $s_{Bwi}$  o dels  $CV_{Bwi}$  són gairebé constants biològiques humanes que un cop estimades, les falses constants, serveixen per establir teories o eines útils dins de l'àmbit de les ciències de laboratori clínic.

Amb independència del que hem vist fins ara, tot seguit exposo diversos arguments en favor de la hipòtesi que l'ús de dades relacionades amb la variabilitat biològica de les magnituds biològiques humanes no és apropiat per a cap dels usos descrits anteriorment:

- Els estudis demostren que la variabilitat biològica varia notòriament entre les persones sanes, és a dir, cada persona té la seva pròpia variabilitat biològica intraindividual. Les dades sobre la variabilitat biològica també varien notòriament entre els diversos estudis publicats, com es pot comprovar llegint la bibliografia corresponent (11, 12, 13)
- Hi ha magnituds biològiques per a les quals és molt difícil fer estudis de variabilitat biològica degut a la dificultat d'aconseguir persones voluntàries, com són les magnituds relacionades amb la sang de nadons, la sang arterial, els líquids biològics d'accés difícil, etc. Per tant, encara que fos aplicable, no es podria conèixer.
- El valor de la variabilitat biològica intraindividual pot dependre considerablement del disseny de l'estudi, el nombre de mostres biològiques, el nombre de voluntaris, el nombre de mesures repetides i la imprecisió interdiària (11). En general, els dissenys emprats per estimar la variabilitat biològica intraindividual no exclouen la variabilitat premetrològica, amb la qual cosa la variabilitat biològica intraindividual pot estar sobreestimada, com s'ha demostrat experimentalment (14).
- La variabilitat biològica intraindividual de vegades és difícil d'estimar per raons econòmiques i de consecució de voluntaris (són molt pocs els laboratoris clínics que poden fer-ho). Per tant, la seva factibilitat depèn de la disponibilitat de laboratoris clínics que facin aquests estudis.
- Els requisits metrològics per al laboratori clínic exigits legalment en Alemanya i en els Estats Units d'Amèrica, segons es declara en la documentació corresponent, no estan basats en la variabilitat biològica.
- Hi ha requisits derivats de la variabilitat biològica que, encara que fossin aplicables, la major part dels laboratoris clínics no els podrien complir perquè la tecnologia disponible no ho permet. Per tant, la variabilitat biològica no permet, de forma generalitzada, establir requisits «complibles».
- Per a les magnituds biològiques amb valors de mesura no traçables al Sistema Internacional d'Unitats, la variabilitat biològica intraindividual cal estimar-la per a cada sistema de mesura concret, usat seguint un procediment de mesura particular, ja que els resultats de mesura no són intercanviables. Per exemple: no es pot parlar de la variabilitat biològica intraindividual de les concentracions de tirotròpina o de prolactina en el plasma, ja que les diverses proporcions d'isoformes en el plasma de cada persona poden donar lloc a diferents valors de variació biològica intraindividual (15).
- Per poder decidir el factor multiplicatiu del coeficient de variació que expressa la variabilitat biològica intraindividual, cal comparar el valor que s'obté (el presumpte objectiu o requisit) amb l'estat actual de la tecnologia.
- En cap publicació es demostra científicament que la variabilitat biològica serveixi per establir requisits metrològics en les ciències de laboratori clínic. Aquestes publicacions, algunes de les quals han estat àmpliament seguides, només contenen propostes basades en opinions.

- El 1999 l'Organització Internacional de Normalització (ISO) va intentar fer una norma, primer, i un informe tècnic, després, amb el títol «Determination of analytical performance for laboratory procedures based on medical needs». En aquest projecte es pretenia que la ISO recomanés la jerarquia metodològica posteriorment coneguda com el «Consens d'Estocolm» (16). Després d'intentar arribar a un acord en repetides ocasions, la ISO va decidir abandonar el projecte el 2002 per falta de consens.

La conclusió de tot plegat és que l'ús de dades relacionades amb la variabilitat biològica de les magnituds biològiques humanes no és apropiat per a cap magnitud biològica.

## Bibliografia

1. Harris EK. Distinguishing physiologic variation from analytic variation. *J Chron Dis* 1970;23:469–80.
2. Harris EK, Kanofsky P, Shakarji, Cotlove E. Biological and analytical components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. II. Estimating biological components of variation. *Clin Chem* 1970;16:1022–7.
3. Harris EK. Statistical principles underlying analytic goals setting in clinical chemistry. *Am J Clin Pathol* 1979;72:374–82.
4. Petersen PH, Fraser CG, Kallner A, Kenny D, editors. Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:475–585.
5. Harris EK, Brown S. Temporal changes in the concentrations of serum constituents in healthy men. *Ann Clin Biochem* 1979;16:169–76.
6. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a “reference change” for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem* 1983;29:25–30.
7. Sebastián-Gámbaro MA, Lirón-Hernández FJ, Fuentes-Arderiu X. Intra- and inter-individual biological variability data bank. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:845–52.
8. Ricós C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation [2012 update]. <<http://www.westgard.com/biodatabase1.html>> (Consultat: 2014-02-09).
9. Queraltó JM, Boyd JC, Harris EK. On the calculation of reference change values, with examples from a long-term study. *Clin Chem* 1993;39:1398–403.
10. International Federation of Clinical Chemistry. Approved Recommendation on the Theory of Reference Values. Part I to VI. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:337–42. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:639–44. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:645–56. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:657–62. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:593–8. *J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29:531–5.
11. Røraas T, Petersen PH, Sandberg S. Confidence intervals and power calculations for within-person biological variation: Effect of analytical imprecision, number of replicates, number of samples, and number of individuals. *Clin Chem* 2012;58:1306–13.
12. Carobene A, Braga F, Røraas T, Sandberg S, Barlett WA. A systematic review of data on biological variation for alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and  $\gamma$ -glutamyl transferase. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1997–2007.
13. Fuentes-Arderiu X, Acebes-Frieyro G, Gavasos-Navarro L, Castiñeiras-Lacambra MJ. Pre-metrological (pre-analytical) variation of some biochemical quantities. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:987–9.
14. Fuentes-Arderiu X. Variability of the biological variation. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:561–4.
15. Fuentes-Arderiu A. Biological variation of non-SI traceable biological quantities: example of proteins. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1497.
16. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement [Conference on Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Stockholm April 24-26, 1999.] *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:585.