



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Desarrollo de un sistema para el control de la plausibilidad relacionado con las magnitudes hematológicas

Lourdes Sánchez Navarro

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**DESARROLLO DE UN SISTEMA PARA EL CONTROL
DE LA PLAUSIBILIDAD RELACIONADO CON LAS
MAGNITUDES HEMATOLÓGICAS**

Lourdes Sánchez Navarro



PROGRAMA DE DOCTORAT DE FISIOLOGIA

FACULTAT DE BIOLOGIA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

**DESARROLLO DE UN SISTEMA PARA EL CONTROL DE LA
PLAUSIBILIDAD RELACIONADO CON LAS MAGNITUDES
HEMATOLÓGICAS**

MEMORIA PRESENTADA POR LOURDES SÁNCHEZ NAVARRO PARA OPTAR AL
GRADO DE DOCTORA EN MEDICINA POR LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

TESIS DOCTORAL REALIZADA EN EL LABORATORI CLÍNIC DEL HOSPITAL
UNIVERSITARI DE BELLVITGE, DIRIGIDA POR LA DOCTORA DOLORS DOT BACH
Y LA DOCTORA MARÍA JOSÉ CASTRO CASTRO

Lourdes Sánchez Navarro

Doctoranda

Dolors Dot Bach
Directora

María José Castro Castro
Directora

Miquel Riera Codina
Tutor

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha sido un largo recorrido, en el cual se han ido sucediendo acontecimientos que me han afectado, tanto a nivel profesional como personal. En este camino han participado directa o indirectamente distintas personas que me han guiado y apoyado en los momentos difíciles, que sin las cuales este trabajo no hubiera sido posible. Es por este motivo que me gustaría expresar mi agradecimiento a todas y cada una de ellas.

En primer lugar, agradecer a la Doctora Dolors Dot Bach y a la Doctora María José Castro Castro, directoras de esta tesis doctoral, por su valiosa dirección, su paciencia y su apoyo en este largo recorrido.

Al Doctor Xavier Fuentes Arderiu por haber confiado en mí para llevar a cabo este proyecto y haberme enseñado a observar el mundo del Laboratorio Clínico desde otra perspectiva.

A las personas que desinteresadamente han participado en este trabajo: Anna Cortés, Ana Sancho, Claudia Imperiali, Magda Macià, Emilia Pérez, Jordi Vila y Cristian Morales.

A todos mis compañeros de trabajo del Laboratori Clínic del Hospital Universitari de Bellvitge que siempre se han preocupado y me han animado en los momentos más difíciles.

A mis padres, José y Ana, por su sacrificio y esfuerzo para proporcionarme una buena educación y por ser los principales referentes de mi vida.

A mi hermano José por su apoyo y por su tenacidad en la lucha contra las dificultades.

A mi marido Jose Javier por su infinita paciencia y su optimismo, quien ha sido mi principal apoyo y motivación para culminar esta tesis.

Por último, a mis dos hijas, Anna y Arlet, que han venido al mundo al mismo tiempo que esta tesis doctoral y que me han colmado de felicidad.

ÍNDICE

1	TABLAS Y FIGURAS.....	5
1.1	Tablas.....	5
1.2	Figuras	12
2	SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	13
3	VOCABULARIO.....	15
4	INTRODUCCIÓN.....	19
4.1	Procesos y fases que tienen lugar en el laboratorio clínico.....	19
4.2	Errores de laboratorio clínico	20
4.3	Control de la plausibilidad.....	23
4.3.1	Límites de alerta	24
4.3.2	Límites de cambio	25
4.3.3	Límites de predicción.....	26
4.3.4	Concordancia con el diagnóstico	27
4.3.5	Clasificación del control de la plausibilidad	27
4.3.5.1	Control de la plausibilidad no estandarizado.....	27
4.3.5.2	Control de la plausibilidad parcialmente estandarizado	28
4.3.5.3	Control de la plausibilidad estandarizado.....	29
4.3.6	Verificación de los resultados sospechosos.....	34
4.3.7	Aplicación del proceso de control de la plausibilidad	35
4.3.8	Control de la plausibilidad aplicado a las magnitudes hematológicas	35
4.3.9	Regulación del control de la plausibilidad y documentos normativos	36
5	OBJETIVOS	37
6	MATERIAL Y MÉTODOS	38
6.1	Esquema de estudio	38
6.2	Estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción y su aplicación al control de la plausibilidad	41
6.2.1	Selección de las magnitudes hematológicas.....	41
6.2.2	Obtención de los resultados del sistema informático del Laboratorio Clínico	44
6.2.3	Estimación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción	44
6.2.3.1	Estimación de los límites de alerta.....	44
6.2.3.2	Estimación de los límites de cambio	45
6.2.3.3	Estimación de los límites de predicción	45

6.2.4	Ajuste del tamaño muestral	47
6.2.5	Comprobación de los límites de alerta, de cambio y de predicción	48
6.2.6	Aplicación de las diferentes combinaciones de límites.....	48
6.2.6.1	Resultados sospechosos.....	48
6.2.6.2	Hemogramas sospechosos	51
6.3	Evaluación de la estrategia propuesta de control de la plausibilidad para la detección de hemogramas erróneos y no erróneos.....	51
6.3.1	Descripción del sistema de referencia para la clasificación de los hemogramas en erróneos y en no erróneos	51
6.3.2	Evaluación del control de la plausibilidad no estandarizado.....	52
6.3.3	Evaluación de la estrategia de control de la plausibilidad estandarizado propuesta en esta tesis.....	53
6.3.4	Estudio de la validez de las diferentes estrategias de control de la plausibilidad.....	53
7	RESULTADOS	55
7.1	Ajuste del tamaño muestral	55
7.2	Análisis descriptivo de los resultados de los hemogramas utilizados para la estimación de los diferentes límites.....	57
7.2.1	Límites de alerta	57
7.2.2	Límites de cambio	64
7.2.3	Límites de predicción.....	71
7.3	Estimación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción ..	76
7.3.1	Estimación de los límites de alerta.....	76
7.3.2	Estimación de los límites de cambio	79
7.3.3	Estimación de los límites de predicción	81
7.4	Análisis descriptivo de los hemogramas utilizados para la comprobación de los límites estimados	83
7.4.1	Resultados descriptivos de los hemogramas sobre los que se han comprobado los límites de alerta	83
7.4.2	Resultados descriptivos de los hemogramas utilizados sobre los que se han comprobado los límites de cambio.....	87
7.4.3	Resultados descriptivos de los hemogramas utilizados sobre los que se han comprobado los límites de predicción	91
7.5	Comprobación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción	95

7.5.1	Comprobación de los límites de alerta	95
7.5.2	Comprobación de los límites de cambio	97
7.5.3	Comprobación de los límites de predicción.....	99
7.6	Aplicación de las diferentes combinaciones de límites.....	101
7.6.1	Resultados sospechosos.....	102
7.6.2	Hemogramas sospechosos	106
7.7	Evaluación de la estrategia propuesta de control de la plausibilidad para la detección de hemogramas erróneos y no erróneos.....	108
7.7.1	Resultados de la clasificación de los hemogramas en erróneos y en no erróneos	108
7.7.2	Evaluación del control de la plausibilidad no estandarizado.....	112
7.7.3	Evaluación de la estrategia de control de la plausibilidad estandarizado propuesta.....	117
7.7.3.1	Evaluación de los límites de alerta.....	117
7.7.3.2	Evaluación de los límites de cambio	122
7.7.3.3	Evaluación de los límites de predicción	126
7.7.3.4	Evaluación de las combinaciones de límites de alerta, cambio y predicción	131
8	DISCUSIÓN.....	152
8.1	Límites de alerta	153
8.2	Límites de cambio.....	155
8.3	Límites de predicción.....	157
8.4	Aplicación de las diferentes combinaciones de límites.....	158
8.5	Evaluación de la estrategia propuesta de control de la plausibilidad para la detección de hemogramas erróneos y no erróneos.....	159
8.5.1	Clasificación de los hemogramas en erróneos y en no erróneos	159
8.5.2	Evaluación del control de la plausibilidad no estandarizado.....	160
8.5.3	Evaluación de la estrategia de control de la plausibilidad estandarizado	161
8.5.3.1	Evaluación de los límites de alerta.....	161
8.5.3.2	Evaluación de los límites de cambio	162
8.5.3.3	Evaluación de los límites de predicción	163
8.5.3.4	Evaluación de las combinaciones de límites.....	164
9	CONCLUSIONES	169
10	BIBLIOGRAFÍA	170

11 PUBLICACIONES 174

1 TABLAS Y FIGURAS

1 TABLAS Y FIGURAS

1.1 Tablas

Tabla 1 Situaciones que se pueden dar en el control de la plausibilidad de un resultado según se disponga o no de un resultado anterior (límite de cambio), de un resultado relacionado fisiopatológicamente en la misma muestra (límite de predicción) o del diagnóstico o procedencia de la solicitud y la decisión sobre la aceptación automática del resultado.....31

Tabla 2 Categorización de los resultados en función de las posibles situaciones y supuestos en las que se combinan los diferentes límites.....50

Tabla 3 Número de hemogramas utilizados para realizar la estimación y la comprobación de los límites de alerta (LA), de los límites de cambio (LC) y de los límites de predicción (LP) en función del porcentaje de resultados *sospechosos* esperado.....56

Tabla 4 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 384 datos (= hemogramas), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas a partir de los que se han estimado los límites de alerta que dan lugar a un 10% de resultados *sospechosos* (LA1).....58

Tabla 5 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 4 226 datos (= hemogramas), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas a partir de los que se han estimado los límites de alerta que dan lugar a un 1% de resultados *sospechosos* (LA2).....59

Tabla 6 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 42 642 datos (= hemogramas), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas a partir de los que se han estimado los límites de alerta que dan lugar a un 0,1% de resultados *sospechosos* (LA3).....60

Tabla 7 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 384 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, a partir de los que se han estimado los límites de cambio que dan lugar a un 10% de resultados *sospechosos* (LC1).....65

Tabla 8 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 4 226 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, a partir de los que se han estimado los límites de cambio que dan lugar a un 1% de resultados *sospechosos* (LC2).....66

Tabla 9 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 39 255 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, a partir de los que se han estimado los límites de cambio que dan lugar a un 0,1% de resultados *sospechosos* (LC3).....67

Tabla 10 Coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y significación estadística (*P*) de los 384 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, a partir de los que se han estimado los límites de predicción que dan lugar a un 10% de resultados *sospechosos* (LP1).....72

Tabla 11 Coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y significación estadística (*P*) de los 4 226 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, a partir de los que se han estimado los límites de predicción que dan lugar a un 1% de resultados *sospechosos* (LP2).....73

Tabla 12 Coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y significación estadística (*P*) de los 42 642 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, a partir de los que se han estimado los límites de predicción que dan lugar a un 0,1% de resultados *sospechosos* (LP3).....74

Tabla 13 Límites de alerta estimados que corresponden a los percentiles 5 y 95 (LA1), 0,5 y 99,5 (LA2) y 0,05 y 99,95 (LA3) de las distribuciones de frecuencias de los resultados de las magnitudes hematológicas para las que se han fijado un límite inferior de alerta y un límite superior de alerta.....77

Tabla 14 Límites de alerta estimados que corresponden a los percentiles 90 (LA1), 99 (LA2) y 99,9 (LA3) de las distribuciones de frecuencias de los resultados, para las magnitudes hematológicas en las que se ha definido únicamente un límite superior de alerta.....78

Tabla 15 Límites de cambio que corresponden a los percentiles 90 (LC1), 99 (LC2) y 99,9 (LC3) de las diferencias relativas, expresadas en %, entre dos resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), para las magnitudes hematológicas estudiadas.....80

Tabla 16 Ecuaciones de predicción que dan lugar, respectivamente, a un 10 % (LP1), un 1 % (LP2) y un 0,1 % (LP3) de resultados sospechosos de una magnitud hematológica, estimados a partir del resultado de otra magnitud relacionada fisiopatológicamente y obtenido en la misma muestra.....82

Tabla 17 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 384 datos, de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas sobre los que se han comprobado los límites de alerta que dan lugar a un 10% de resultados sospechosos (LA1).....84

Tabla 18 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 4 226 datos, de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas sobre los que se han comprobado los límites de alerta que dan lugar a un 1% de resultados sospechosos (LA2).....85

Tabla 19 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 42 642 datos, de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas sobre los que se han comprobado los límites de alerta que dan lugar a un 0,1% de resultados sospechosos (LA3).....86

Tabla 20 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 384 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, sobre las que se han comprobado los límites de cambio que dan lugar a un 10% de resultados sospechosos (LC1).....88

Tabla 21 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 4 226 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, sobre las que se han comprobado los límites de cambio que dan lugar a un 1% de resultados sospechosos (LC2).....89

Tabla 22 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba Shapiro-Wilk de los 31 536 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, sobre los que se han comprobado los límites de cambio que dan lugar a un 0,1% de resultados sospechosos (LC3).....90

Tabla 23 Coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y significación estadística (*P*) de los 384 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, sobre los que se han comprobado los límites de predicción que dan lugar a un 10% de resultados *sospechosos* (LP1).....92

Tabla 24 Coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y significación estadística (*P*) de los 4 226 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, sobre los que se han comprobado los límites de predicción que dan lugar a un 1% de resultados *sospechosos* (LP2).....93

Tabla 25 Coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y significación estadística (*P*) de los 42 642 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, sobre los que se han comprobado los límites de predicción que dan lugar a un 0,1% de resultados *sospechosos* (LP3).....94

Tabla 26 Comprobación del % de resultados *sospechosos* que exceden los límites de alerta estimados (LA1, LA2 y LA3), para cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas.....96

Tabla 27 Comprobación del % de resultados *sospechosos* que exceden los límites de cambio estimados (LC1, LC2 y LC3), para cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas.....98

Tabla 28 Comprobación del % de resultados *sospechosos* que exceden los límites de predicción estimados (LP1, LP2 y LP3) para cada una de las parejas de magnitudes hematológicas estudiadas.....100

Tabla 29 Porcentaje (%) de resultados *sospechosos* para la concentración de masa de hemoglobina y la fracción de volumen de los eritrocitos al aplicar las diferentes combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2, LC3) y de límites de predicción (LP1, LP2 y LP3).....103

Tabla 30 Porcentaje (%) de resultados *sospechosos* al aplicar las diferentes combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3), a las magnitudes hematológicas: concentración de número de eritrocitos, volumen entítico eritrocitario, concentración de número de plaquetas y concentración de número de leucocitos.....104

Tabla 31 Porcentaje (%) de resultados *sospechosos* al aplicar las diferentes combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3), a la concentración de número de neutrófilos, de linfocitos, de monocitos, de eosinófilos y de basófilos.....105

Tabla 32 Porcentaje (%) de hemogramas *sospechosos* obtenidos al aplicar la combinación de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de límites de predicción (LP1, LP2, LP3) al conjunto de magnitudes hematológicas que forman el hemograma.....107

Tabla 33 Resultados de la clasificación de los 83 hemogramas, realizada por 4 facultativos de referencia, en hemogramas *erróneos* y *no erróneos*.....109

Tabla 34 Clasificación de los hemogramas, a partir del control de la plausibilidad no estandarizado realizado por los 5 facultativos especialistas, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*.....113

Tabla 35 Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad no estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada uno de los 5 facultativos especialistas de laboratorio clínico.....115

Tabla 36 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, para cada uno de los 5 facultativos especialistas de laboratorio clínico.....116

Tabla 37 Clasificación de los hemogramas, al aplicar los límites de alerta LA1, LA2 y LA3, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*.....118

Tabla 38 Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada uno de los límites de alerta (LA1, LA2 y LA3).....120

Tabla 39 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, para cada uno de los límites de alerta (LA1, LA2 y LA3) aplicados.....121

Tabla 40 Clasificación de los hemogramas, al aplicar los límites de cambio LC1, LC2 y LC3, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*.....123

Tabla 41 Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad

estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada uno de los límites de cambio (LC1, LC2 y LC3).....124

Tabla 42 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, para cada uno de los límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) aplicados.....125

Tabla 43 Clasificación de los hemogramas, al aplicar los límites de predicción LP1, LP2 y LP3, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*.....127

Tabla 44 Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada uno de los límites de predicción (LP1, LP2 y LP3).....129

Tabla 45 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, para cada uno de los límites de predicción (LP1, LP2 y LP3) aplicados.....130

Tabla 46 Clasificación de los hemogramas, al aplicar las combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3, de límites de cambio LC1, LC2 y LC3 y de límites de predicción LP1, LP2 y LP3, en informes *sospechosos* (S) y *no sospechosos* (NS).....132

Tabla 47 Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada una de las combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de límites predicción (LP1, LP2 y LP3).135

Tabla 48 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, de cada una de las combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y límites de predicción (LP1, LP2 y LP3).....138

Tabla 49 Clasificación de los hemogramas, al aplicar las combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3 y de límites de cambio LC1, LC2 y LC3 en informes *sospechosos* (S) y *no sospechosos* (NS).....140

Tabla 50 Número de hemogramas (*n*) clasificados como *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la

plausibilidad estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada una de las combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3) y de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3).....142

Tabla 51 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, para cada una de las combinaciones de alerta (LA1, LA2 y LA3) y límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) propuestas.....143

Tabla 52 Número de hemogramas (*n*) clasificados como *sospechosos* y porcentaje de hemogramas a revisar (% sospechosos) de las combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3 y de límites de cambio LC1, LC2 y LC3 propuestas.....145

1.2 **Figuras**

Figuras 1 - 11 Histogramas de distribución de las frecuencias de los resultados de las magnitudes hematológicas estudiadas. En el eje de abscisas, el intervalo de valores de cada una de las magnitudes; en el eje de ordenadas la frecuencia absoluta.....59

Figuras 12 - 22 Histogramas correspondientes a la distribución de las frecuencias de las diferencias relativas (*D*) entre dos resultados consecutivos, en un mismo paciente, de las diferentes magnitudes hematológicas estudiadas. En el eje de abscisas, las diferencias relativas observadas entre resultados consecutivos en un mismo paciente; en el eje de ordenadas, la frecuencia absoluta.....65

Figuras 23 - 25 Representación gráfica de la correlación de los pares de resultados de las cada una de las parejas de magnitudes hematológicas. En el eje de abscisas, el intervalo de valores de la variable independiente (*X*) y en el eje de ordenadas el correspondiente a la variable dependiente *Y*.....73

Figura 26 Porcentajes de coincidencia de clasificación de los 83 hemogramas entre 2, 3 y 4 facultativos.....109

Figuras 27 - 35 Representación gráfica de las frecuencias de los hemogramas *erróneos* clasificados como *sospechosos* (verdaderos positivos), para cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, de las combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3) y de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3). En el eje de abscisas, las magnitudes hematológicas estudiadas; en el eje de ordenadas, la frecuencia absoluta.....145

2 SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

2 SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

<i>a</i>	intersección de la recta de regresión
<i>b</i>	pendiente de la recta de regresión
c.masa	concentración de masa
c.núm.	concentración de número
CV_{BW}	coeficiente de variación correspondiente a la variabilidad biológica intraindividual
CV_M	coeficiente de variación correspondiente a la imprecisión interdiaria
CV_{PM}	coeficiente de variación correspondiente a la variabilidad premetrológica
<i>D</i>	diferencia relativa entre dos resultados consecutivos del mismo paciente, en un periodo de tiempo determinado
ϵ	error absoluto deseado para el cálculo del tamaño muestral
fr.vol.	fracción de volumen
LA1	Límite de alerta que da lugar a un 10 % de resultados <i>sospechosos</i>
LA2	Límite de alerta que da lugar a un 1 % de resultados <i>sospechosos</i>
LA3	Límite de alerta que da lugar a un 0,1 % de resultados <i>sospechosos</i>
LC1	Límite de cambio que da lugar a un 10 % de resultados <i>sospechosos</i>
LC2	Límite de cambio que da lugar a un 1 % de resultados <i>sospechosos</i>
LC3	Límite de cambio que da lugar a un 0,1 % de resultados <i>sospechosos</i>
LP1	Límite de predicción que da lugar a un 10 % de resultados <i>sospechosos</i>
LP2	Límite de predicción que da lugar a un 1 % de resultados <i>sospechosos</i>
LP3	Límite de predicción que da lugar a un 0,1 % de resultados <i>sospechosos</i>
<i>n</i>	número de datos o de hemogramas
NS	no sospechoso
No Sosp	no sospechoso
<i>r</i>	coeficiente de correlación de Pearson
<i>P</i>	significación estadística

2 SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

S	sospechoso
Sosp	sospechoso
s_r	desviación estándar residual
vol. entítico	volumen entítico
x	magnitud hematológica independiente de la ecuación de predicción
\bar{x}	media aritmética del total de valores x_i
x_a	resultado de medida más alto de la magnitud hematológica a estudiar
x_b	resultado de medida más bajo de la magnitud hematológica a estudiar
x_i	cualquier resultado de medida de la magnitud hematológica a estudiar
x_m	resultado de medida de la magnitud hematológica a estudiar
y	magnitud hematológica dependiente de la ecuación de predicción
y_i	límite inferior de predicción de la magnitud hematológica dependiente
y_s	límite superior de predicción de la magnitud hematológica dependiente
z	número de desviaciones estándar en que un valor x_i se sitúa por encima o por debajo de la media en una distribución de probabilidad normal, en función del grado de confianza que se quiera asumir
π	porcentaje de errores esperables para el cálculo del tamaño muestral

3 VOCABULARIO

3 VOCABULARIO

En esta tesis se aplican los siguientes términos y definiciones:

control de la plausibilidad: conjunto de procedimientos utilizados para decidir, con criterios clinicobiológicos, si un resultado es válido o no (1).

control interno de la calidad: conjunto de procedimientos utilizados para detectar errores atribuibles a un fallo de un sistema de medida, a condiciones ambientales adversas o a variaciones en el proceder del operador, así como para el seguimiento de la veracidad y la precisión de los sistemas de medida a lo largo del tiempo.

error de laboratorio: fracaso de una acción planificada, que no se cumple como estaba prevista, o el uso de un plan equivocado para la consecución de un propósito, que sucede en cualquier parte del proceso del laboratorio, desde la solicitud de la medición de las magnitudes biológicas hasta la emisión de los resultados correspondientes, así como su adecuada interpretación y las acciones consecuentes (2).

error de medida: diferencia entre el valor medido de una magnitud y un valor de referencia (3).

hemograma: conjunto de magnitudes hematológicas que corresponden a las entidades celulares del sistema hematopoyético presentes en la sangre de un individuo.

hemograma sospechoso: hemograma que contiene, al menos, un resultado sospechoso.

imprecisión: dispersión entre los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de una magnitud con un mismo procedimiento de medida, que se expresa numéricamente como desviación típica, varianza o coeficiente de variación.

imprecisión interdiaria: dispersión entre los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de una magnitud con un mismo procedimiento de medida, obtenidos en días diferentes.

intervalo de medida: conjunto de valores de magnitudes de una misma naturaleza que un instrumento o sistema de medida dado puede medir con una incertidumbre instrumental especificada, en unas condiciones determinadas (3).

límite de detección: valor medido, obtenido mediante un procedimiento de medida dado, con una probabilidad β de declarar erróneamente la ausencia de un material, dada una probabilidad α de declarar erróneamente su presencia (3).

límites de alarma: valores de una magnitud biológica que, cuando se superan, indican un peligro inmediato para el paciente en el cual se observan (1).

límites de alerta: valores de una magnitud biológica que definen un intervalo dentro del cual es previsible que se encuentren una gran parte de los resultados de laboratorio clínico y que, cuando se superan, determinan que un resultado de medida es un resultado sospechoso (1).

límites de cambio: valores de la diferencia entre dos resultados de medida consecutivos, de una misma magnitud biológica y en un mismo individuo, que definen un intervalo que, cuando se superan, determinan que un resultado de medida es un resultado sospechoso (1).

límites de predicción: valores que definen un intervalo dentro del cual se encontrará, con una probabilidad determinada, el resultado de medida de una magnitud biológica estimado a partir de otra magnitud biológica relacionada fisiopatológicamente y que, cuando se superan, determinan que el resultado de medida es un resultado sospechoso (1).

límites de inverosimilitud: valores de una magnitud biológica que, cuando se superan, determinan que un resultado de medida tiene una probabilidad ínfima de corresponder a un paciente (1,4).

magnitud: propiedad de un fenómeno, cuerpo o sustancia, que puede expresarse cuantitativamente mediante una referencia (3).

magnitud biológica: propiedad relacionada con un componente biológico o un sistema biológico, que puede expresarse cuantitativamente mediante una referencia.

magnitud hematológica: propiedad relacionada con el sistema hematopoyético, que puede expresarse cuantitativamente mediante una referencia.

material de control: material empleado para el control interno de la calidad sometido al mismo sistema de medida que las muestras de los pacientes.

medición: proceso que consiste en obtener experimentalmente uno o varios valores que pueden atribuirse razonablemente a una magnitud (3).

método de medida: descripción genérica de la secuencia lógica de operaciones utilizadas en una medición (3).

muestra: porción representativa de un sistema tomada para extraer información (3).

muestra clínica: muestra de origen humano.

principio de medida: fenómeno que sirve como base de una medición (3).

procedimiento de medida: descripción detallada de una medición conforme a uno o más principios de medida y a un método de medida dado, basado en un modelo de medida y que incluye los cálculos necesarios para obtener un resultado de medida (3).

resultado de medida: conjunto de valores de una magnitud atribuibles a un mesurando, acompañados de cualquier otra información relevante disponible (3).

resultado sospechoso: resultado de medida que, a pesar de que pertenece a una serie de mediciones aceptada por el control interno de la calidad, no supera el control de la plausibilidad y, por tanto, provisionalmente no puede ser entregado a quien lo ha solicitado (1).

sesgo de medida: valor estimado de un componente del error de medida que, en mediciones repetidas, permanece constante o varía de manera predecible (3).

serie de mediciones: conjunto de mediciones realizadas con un mismo procedimiento de medida entre dos momentos previamente definidos (1).

sistema: conjunto de entidades interrelacionadas.

sistema de medida: conjunto de uno o más instrumentos de medida y, frecuentemente, otros dispositivos, incluyendo reactivos, ensamblados y adaptados para proporcionar resultados dentro de intervalos especificados, para magnitudes de naturalezas dadas (3).

trazabilidad biológica: capacidad de asociar una muestra clínica determinada con la información registrada referida a cada paso de la cadena de su obtención, así como a lo largo de todo el proceso de su investigación.

unidad de medida: magnitud escalar real, definida y adoptada por convenio, con las que se puede comparar otra magnitud de la misma naturaleza para expresar la relación entre ambas mediante un número (3).

validación: verificación de que los requisitos especificados son adecuados para un uso previsto (3).

valor de referencia de una magnitud: valor de una magnitud que sirve como base de comparación con valores de magnitudes de la misma naturaleza (3).

valor medido: valor de una magnitud que representa un resultado de medida (3).

valor verdadero: valor de una magnitud compatible con la definición de la magnitud (3).

variabilidad biológica: fenómeno por el cual los valores de las magnitudes biológicas pueden variar dentro de un mismo individuo (variabilidad biológica intraindividual) y en el conjunto de los individuos (variabilidad biológica interindividual).

variabilidad premetroológica: fenómeno por el cual los valores de las magnitudes biológicas pueden variar causado por los procesos previos a la medición.

4 INTRODUCCIÓN

4 INTRODUCCIÓN

Una de las actividades principales del laboratorio clínico es el estudio *in vitro* de los componentes de los sistemas biológicos humanos que tienen interés clínico. La finalidad de estos estudios es contribuir a la prevención y al diagnóstico, establecer el pronóstico y el control del tratamiento de las enfermedades.

Los componentes de los sistemas biológicos humanos estudiados en el laboratorio clínico se conocen como magnitudes biológicas y el conjunto de operaciones realizadas para atribuirle un valor, se denomina medición. Los valores que resultan de estas mediciones se denominan resultados de medida^{1,2}. Para la obtención de estos resultados, en el laboratorio clínico se realizan una serie de procesos bien definidos que se inician con la solicitud de los exámenes y que finalizan con la entrega del informe final de laboratorio clínico a su solicitante.

4.1 Procesos y fases que tienen lugar en el laboratorio clínico

Los procesos relacionados con las actividades que se realizan en un laboratorio clínico para llegar a la obtención de los resultados de las magnitudes biológicas y a la elaboración del informe de laboratorio se dividen en tres fases: la fase premetrológica, la fase metrológica y la fase posmetrológica.

- La fase premetrológica (también denominada preanalítica) incluye todos los procesos previos a la medición, como: la solicitud de los exámenes, la preparación del paciente, la obtención de las muestras³, la identificación, el transporte, la preparación y el almacenamiento de las mismas, y el registro de los datos en el sistema informático del laboratorio clínico.
- La fase metrológica (también denominada analítica) corresponde a la etapa en la que tienen lugar las mediciones de las magnitudes biológicas.
- La fase posmetrológica (también denominada posanalítica) incluye todos los procesos posteriores a la medición: preparación del informe de laboratorio clínico, revisión de los resultados obtenidos y entrega al solicitante.

A lo largo de todas estas fases pueden producirse irregularidades que conduzcan a la entrega de resultados *erróneos*. La detección de estas irregularidades por parte de los profesionales del laboratorio clínico es una tarea esencial para garantizar la calidad de los resultados emitidos.

¹ En esta tesis, convencionalmente, a los valores medidos, a pesar de no ir acompañados de su incertidumbre, se les denominará resultados de medida

² En esta tesis, a los resultados de medida se les denominará resultados

³ En esta tesis, a las muestras clínicas se les denominará muestras

4.2 Errores de laboratorio clínico

Existen controversias en la bibliografía en cuanto a la frecuencia de los errores de laboratorio clínico. Según la fuente bibliográfica consultada, la frecuencia de informes de laboratorio clínico que contienen resultados *erróneos* oscila entre un 0,03 % y un 2 % (5–8). Asimismo, las consecuencias que se derivan de la entrega de un informe de laboratorio clínico que contenga algún resultado *erróneo* también son diversas: desde pasar inadvertidos al solicitante, como ocurre en la mayor parte de los casos (aproximadamente un 75% de los casos), a tomar decisiones médicas erróneas con consecuencias de diversa gravedad (aproximadamente un 25% de los casos) (5-6).

Los errores de laboratorio clínico se clasifican, dependiendo de la fase a la que afectan, en: errores de la fase premetrológica, errores de la fase metrológica y errores de la fase posmetrológica.

Los errores que afectan a la **fase premetrológica** son los más frecuentes y representan el 62% del total de errores de laboratorio clínico (5,6). Los tipos de errores que se pueden producir en esta fase se describen a continuación:

- **Errores en la identificación del paciente:** este error puede ser de dos tipos: por falta de información de un paciente o por la identificación incorrecta de éste.
- **Errores en la obtención de las muestras:**
 - Contaminación durante la obtención (p.ej. muestra obtenida en una zona de infusión intravenosa).
 - Muestra coagulada.
 - Insuficiente volumen de la muestra obtenido.
- **Errores en el transporte, la preparación y el almacenamiento** de las muestras.

Con el fin de minimizar los errores que puedan producirse en esta fase es necesario estandarizar las actividades que en ella se realizan (9–11). Para ello es importante:

- La informatización de los procesos como:
 - La solicitud de los análisis.
 - La identificación de las muestras.
 - El registro de datos en el sistema informático del laboratorio clínico.
- La formación del personal dedicado a la obtención, el transporte, la preparación y el almacenamiento de las muestras.
- La automatización de los procesos de preparación y almacenamiento de las muestras.

Asimismo, debe realizarse la inspección visual de las muestras, proceso sistemático utilizado para detectar los posibles defectos que las hagan inadecuadas para su finalidad (p.ej. muestra coagulada o volumen insuficiente).

Los errores que afectan a la **fase metrológica** representan el 15% del total de errores de laboratorio clínico (5,6). Los tipos de errores que se pueden producir se describen a continuación:

- **Errores en los sistemas de medida automatizados:**
 - Dispensación de muestras o de reactivo incorrecta debido a una obstrucción de la pipeta de aspiración de muestra o de reactivo, respectivamente.
 - Contaminación entre muestras debido a un lavado inadecuado de la cubeta de reacción o de la pipeta de aspiración de muestra, también conocido como arrastre.
 - Interferencias en los métodos de medición (p.ej. errores en la medición de algunas magnitudes biológicas por la presencia en la muestra de una elevada concentración de lípidos, hemoglobina o bilirrubina).
 - Errores de identificación en la programación manual de las muestras.
 - Errores en la realización manual de las diluciones.
- **En los exámenes no automatizados** (p.ej. examen del frotis de sangre por microscopía óptica):
 - Errores en las mediciones causados por una distribución irregular y no aleatoria de las entidades celulares.
 - Errores en la identificación de las entidades celulares por parte del observador.

Para evitar los errores que puedan producirse en la fase metrológica es necesario estandarizar todas las actividades y controlar todos los instrumentos. La estandarización de las actividades y el control de los instrumentos contempla:

- En los sistemas de medida automatizados:
 - El control interno de la calidad: éste se basa principalmente en las mediciones repetidas de uno o varios materiales de control de valor conocido que mimetizan a las muestras biológicas. De los valores obtenidos se decide

o no la conformidad de un conjunto de resultados obtenidos en una serie de mediciones.

- El conocimiento, por parte del personal del laboratorio clínico, de las limitaciones de los sistemas de medida empleados.
- La formación del personal dedicado al procesamiento de muestras.
- En los exámenes no automatizados (p.ej. examen del frotis de sangre por microscopía óptica):
 - Automatización de algunos procesos tales como la extensión, la tinción y la identificación de las entidades celulares.
 - Formación del personal implicado en la observación e identificación de las entidades celulares.
 - Control interno de la calidad que permita controlar la imprecisión entre observadores.

Los errores que afectan a la **fase posmetrológica** representan el 23 % del total de errores de laboratorio clínico (5,6). Los tipos de errores que se pueden producir se describen a continuación:

- Errores en la transcripción manual de los resultados.
- Errores en el cálculo de magnitudes biológicas.
- Errores en el proceso de revisión de los resultados obtenidos.
- Errores relacionados con la comunicación de valores alarmantes.
- Errores relacionados con el cumplimiento del tiempo de respuesta.
- Errores relacionados con la interpretación de los resultados por parte del solicitante.

Para evitar que se produzcan errores en la interpretación de los resultados por el solicitante, el laboratorio clínico debe establecer y proporcionar, en el informe de laboratorio, los intervalos de referencia (biológicos), los valores discriminantes y los comentarios interpretativos de los resultados, en los casos en los que sea necesario.

En esta fase, la revisión de los resultados es el proceso final que decidirá si un resultado se puede dar por válido o no y se puede entregar o no a su solicitante. Esta última revisión se conoce como *control de la plausibilidad* y tiene por objeto detectar todos los

posibles errores que se producen en la fase posmetrológica y aquellos que no han sido detectados en las fases previas.

4.3 **Control de la plausibilidad**

El control de la plausibilidad se define como el conjunto de procedimientos utilizados para decidir, con criterios clínicobiológicos, si un resultado de una magnitud biológica es válido o no (1).

El objetivo de este proceso es detectar la existencia de alguna anomalía que haya afectado al resultado de una magnitud biológica y haya pasado desapercibido en las fases premetrológica y metrológica.

Este proceso se aplica a magnitudes biológicas cuyos resultados pertenecen a una escala racional (cuantitativos) por lo que quedan excluidas aquellas propiedades biológicas cuyos resultados pertenecen a una escala nominal (cualitativos) o a escalas ordinales (semicuantitativos). Asimismo, también quedan excluidos aquellos resultados que pertenecen a una serie de medidas que no supera el control interno de la calidad.

A menudo, el término *validación* se utiliza, en el ámbito del laboratorio clínico, como sinónimo de control de la plausibilidad. Según los diccionarios generales y los específicos de laboratorio clínico, el término validación hace referencia a un proceso que solamente puede generar un tipo de resultado: resultado conforme que sería equivalente a un resultado válido. Es por este motivo que el término validación debe ser reservado para indicar la validez de un resultado de laboratorio clínico, el cual es apto para ser entregado al solicitante (12,13).

A continuación, se describen algunas de las causas que pueden dar lugar a resultados *erróneos* y que únicamente pueden detectarse mediante el control de la plausibilidad:

- **En la fase premetrológica:**
 - Muestra perteneciente a otro paciente.
 - Presencia de microcoágulos en la muestra.
 - Contaminación durante la obtención (p.ej. vías de administración intravenosa).
- **En la fase metrológica:**
 - Contaminación entre muestras por arrastre (siempre y cuando no vayan acompañadas de ningún aviso del sistema de medida).
 - Aspiración incorrecta de la muestra (p.ej. obstrucción de la pipeta de aspiración de muestras).
 - Errores en la realización de las diluciones.

- **En la fase posmetrológica:**
 - Errores en la transcripción de resultados al sistema informático del laboratorio clínico.

Para detectar los resultados *erróneos* el control de la plausibilidad aplica, de manera integrada, cuatro sistemas de control diferentes: los límites de alerta, los límites de cambio, los límites de predicción y la concordancia con el diagnóstico del paciente o, en su defecto, de su procedencia.

4.3.1 Límites de alerta

Los límites de alerta se definen como aquellos valores de una magnitud biológica que, cuando se superan, determinan que un resultado es *sospechoso*. Estos límites definen un intervalo dentro del cual es previsible que se encuentren una elevada cantidad de resultados obtenidos en el laboratorio clínico.

Los límites de alerta se pueden establecer de diversas formas, bien a partir de criterios estadísticos o a partir de valores arbitrarios subjetivos, consensuados o no. Los límites de alerta deberían basarse siempre en la información científica pertinente.

Como límites de alerta pueden utilizarse:

- **Los límites de inverosimilitud:** se definen como aquellos valores de una magnitud biológica que tienen una probabilidad ínfima de corresponder a un paciente. Estos límites pueden estimarse, mediante criterios estadísticos, de dos formas:
 - A partir de los valores más altos y más bajos no aberrantes de una serie de resultados, entregados en un periodo determinado (4). Un resultado que se encuentre fuera del intervalo definido por estos límites será considerado inverosímil y, consecuentemente, como resultado *sospechoso*.
 - A partir de los percentiles extremos de la distribución de un conjunto de resultados, que excluyen un porcentaje concreto de los resultados de los paciente (14). En este caso, la selección de estos percentiles y, por tanto, la proporción de resultados excluidos es arbitraria.
- **Los límites de alarma:** se definen como aquellos valores de una magnitud biológica que, cuando se superan, indican un peligro inmediato para el paciente en el cual se observan y que requieren de su comunicación de forma urgente al solicitante.

- **Los valores de decisión** obtenidos de las guías de práctica médica.
- **Los valores de referencia** o un **múltiplo** de éstos.
- **Los intervalos de medida** de los sistemas de medida.
- **Los valores seleccionados de forma arbitraria**, consensuados o no, basados en la opinión y experiencia de los especialistas de laboratorio clínico.

4.3.2 Límites de cambio

Los límites de cambio se definen como la diferencia entre dos resultados consecutivos que, cuando se supera, determina que un resultado es *sospechoso*. La aplicación de estos límites de cambio se conoce también como *delta check*.

Las magnitudes biológicas que poseen interés clínico son variables, es decir, los valores de una magnitud biológica observados en un individuo son diferentes a lo largo del tiempo (variabilidad biológica intraindividual) y también lo son entre los individuos (variabilidad biológica interindividual). En las diferencias observadas entre resultados consecutivos de una misma magnitud biológica en un mismo individuo intervienen la variabilidad premetrológica, la variabilidad metrológica y la variabilidad biológica fisiológica intraindividual. Estas diferencias pueden verse incrementadas por el efecto de una enfermedad o de un tratamiento.

En el cálculo del límite de cambio intervienen dos factores, principalmente:

- **La fórmula** empleada para establecer la diferencia máxima permitida: se pueden utilizar fórmulas en las que se calcula la diferencia absoluta entre dos resultados consecutivos o fórmulas en las que las diferencias se expresan en porcentaje de variación (15).
- **El tiempo** transcurrido entre resultados consecutivos.

Al igual que sucede con los límites de alerta, los límites de cambio se pueden establecer a partir de criterios estadísticos obtenidos de manera objetiva o a partir de valores arbitrarios subjetivos, consensuados o no. Además, la selección de la fórmula para el cálculo de las diferencias entre resultados consecutivos es arbitraria, así como también es arbitrario el periodo de tiempo transcurrido a partir del cual se establecerá la concordancia entre el resultado actual y el anterior.

Como límites de cambio pueden utilizarse:

- **Los límites obtenidos a partir de los datos de la variabilidad biológica intraindividual** (el valor de referencia del cambio). Se establecen los límites a partir de la siguiente fórmula:

$$z*[2*(CV_{PM}^2 + CV_M^2 + CV_{BW}^2)]^{0.5}$$

donde z es el valor de la desviación estándar, CV_{PM}^2 es el coeficiente de variación correspondiente a la variabilidad premetrológica, CV_M^2 es el coeficiente de variación correspondiente a la imprecisión interdiaria y CV_{BW}^2 la media de los coeficientes de variación de la variabilidad biológica intraindividual publicados. Se pueden obtener los límites de cambio a partir de un múltiplo de la relación $z*[2*(CV_{PM}^2 + CV_M^2 + CV_{BW}^2)]^{0.5}$, dependiendo de la confianza que se desee asumir, que se selecciona de forma arbitraria (1,16).

Cuando la diferencia entre dos resultados consecutivos, de una misma magnitud biológica en un mismo individuo, sea inferior al valor de referencia del cambio calculado siendo, por ejemplo, $z=1,96$, se podrá inferir, con una confianza del 95%, que el resultado obtenido *no es sospechoso*.

- **Los límites obtenidos a partir de los datos de la variabilidad metrológica** (17).
- **Los límites obtenidos a partir de los percentiles extremos de las diferencias observadas en un conjunto de resultados** que excluyen un porcentaje concreto de los resultados de los pacientes (14,15,18–20). La selección de estos percentiles y la proporción de resultados excluidos es arbitraria.
- **Los límites obtenidos a partir de la experiencia de los especialistas de laboratorio clínico** (21,22). Estos límites pueden ser consensuados o no y siempre serán arbitrarios.

4.3.3 Límites de predicción

Los límites de predicción se definen como el intervalo de valores de una magnitud biológica que se establecen a partir del valor de otra magnitud biológica, relacionada fisiopatológicamente, obtenido en la misma muestra, fuera del cual un resultado se considera *sospechoso*.

Estos límites se aplican a parejas de magnitudes relacionadas fisiopatológicamente, es decir, implicadas en un mismo proceso biológico y correlacionadas estadísticamente y se pueden establecer de diversas formas, bien a partir de criterios estadísticos obtenidos

de manera objetiva o a partir de valores arbitrarios, consensuados o no. Así pues, como límites de predicción pueden utilizarse:

- **Los límites obtenidos a partir de unas ecuaciones de predicción** en las que se puede prever el intervalo que contendrá, con una probabilidad determinada, el resultado de medida de una magnitud biológica cuando previamente se conoce el resultado de su magnitud biológica relacionada (1,23). Un resultado de medida fuera de este intervalo de predicción se considerará *sospechoso*.
- **Los límites obtenidos a partir de la experiencia de los especialistas** de laboratorio clínico. Estos límites pueden ser consensuados o no y siempre serán arbitrarios.

4.3.4 Concordancia con el diagnóstico

En el proceso de control de la plausibilidad, la concordancia del resultado con el diagnóstico o, cuando no se dispone de él, con la procedencia de la petición o el servicio clínico al que pertenece el solicitante, aportan un cierto valor añadido una vez aplicados los límites anteriormente descritos. Es decir, una vez aplicada la combinación de los límites anteriormente descritos, un resultado considerado plausible, no se convierte en *sospechoso* por un diagnóstico no concordante. Por el contrario, un diagnóstico concordante permite aceptar como correcto un resultado considerado *sospechoso*, aun cuando éste haya sobreexcedido alguno de los límites anteriormente descritos (1). Por este motivo, y debido a que el conocimiento del diagnóstico es únicamente de utilidad para aceptar un resultado considerado *sospechoso*, se puede concluir que el conocimiento del diagnóstico proporciona mayor tolerancia al proceso de control de la plausibilidad.

4.3.5 Clasificación del control de la plausibilidad

El control de la plausibilidad se puede clasificar, en función del grado de estandarización del proceso en: no estandarizado, parcialmente estandarizado y totalmente estandarizado.

4.3.5.1 Control de la plausibilidad no estandarizado

En el control de la plausibilidad no estandarizado el facultativo especialista de laboratorio clínico revisa todos los resultados de laboratorio clínico con la finalidad de detectar resultados *sospechosos*. El facultativo aplica sus propios criterios basados en la experiencia y en su intuición ("ojo clínico"). Este proceso conlleva un elevado grado de subjetividad y una elevada variabilidad intraindividual e interindividual (varía de un

especialista a otro) así como también una gran dedicación. Durante este proceso de revisión de resultados el facultativo evalúa de forma intuitiva:

- El valor del resultado: resultados muy altos o muy bajos suelen considerarse *sospechosos*, es decir, se aplican unos **límites de alerta** arbitrarios y subjetivos.
- El cambio del resultado respecto a un resultado anterior de una determinada magnitud biológica, en el caso de que exista. Un cambio importante se considera *sospechoso*, es decir, que se aplican unos **límites de cambio** arbitrarios y subjetivos.
- La concordancia entre el resultado con otros resultados de magnitudes biológicas relacionadas fisiopatológicamente, obtenidos en la misma muestra clínica. Una discordancia entre los resultados de magnitudes biológicas relacionadas considera al resultado *sospechoso*, es decir, que se aplican unos **límites de predicción** arbitrarios y subjetivos.
- La concordancia entre el resultado y el diagnóstico del paciente o, en su defecto, la procedencia o la especialidad del médico solicitante.

En base a todas estas valoraciones descritas, el facultativo realiza una evaluación conjunta y considera el resultado como válido y apto para ser entregado al solicitante o, por el contrario, como *sospechoso*. En este último caso será necesario realizar toda una serie de acciones posteriores para finalmente decidir si el resultado *sospechoso* es un resultado realmente *erróneo* o no.

4.3.5.2 Control de la plausibilidad parcialmente estandarizado

En el control de la plausibilidad parcialmente estandarizado, la revisión de los resultados de laboratorio clínico no se aplica a todos los resultados sino solamente a una parte de ellos. Los resultados no revisados son entregados al solicitante puesto que son considerados plausibles y, para que esto sea posible, es necesario informatizar el proceso. La estandarización habitualmente recae en los límites de alerta y con frecuencia se establecen a partir de los intervalos de referencia biológicos. Los límites de cambio, los límites de predicción y la concordancia entre el resultado y el diagnóstico del paciente se aplican de igual modo que se realiza en el control de la plausibilidad no estandarizado. Un resultado dentro del intervalo de referencia biológico será considerado válido y, en cambio, un resultado que exceda estos límites será inspeccionado para decidir si también se considera válido o, por el contrario, se considera *sospechoso*. Por este motivo, las limitaciones relacionadas con la subjetividad y la intuición del profesional de laboratorio clínico continúan teniendo mucha relevancia.

4.3.5.3 Control de la plausibilidad estandarizado

En el control de la plausibilidad estandarizado se aplican criterios objetivos para la detección de resultados *sospechosos*. Se trata de una actividad científica, que aporta mejoras a los dos procesos anteriormente descritos. Permite la homogeneización de las reglas a aplicar y la reproducibilidad, con lo cual se elimina la variabilidad intraindividual e interindividual. Del mismo modo, disminuye la fatiga causada por la necesidad de revisar todos los informes de laboratorio clínico y, permite concentrar la atención en aquellos informes que realmente lo requieren, mejorando también los tiempos de respuesta en la entrega de los mismos y el tiempo requerido de facultativo para realiza esta labor.

Se trata de un proceso complejo, en el cual se emplean algoritmos de decisión, y para llevarlo a cabo es imprescindible que esté informatizado. De este modo, cuando un resultado supere satisfactoriamente el control de la plausibilidad estandarizado e informatizado, podrá ser entregado automáticamente al solicitante, sin ninguna acción adicional. En cambio, los resultados que no superen satisfactoriamente este proceso quedarán retenidos como *sospechosos* y el facultativo deberá realizar las acciones oportunas para decidir finalmente si el resultado es o no válido.

Existen diferentes tipos de sistemas estandarizados para el control de la plausibilidad: sistemas basados en reglas, sistemas basados en redes neuronales artificiales y sistemas basados en el reconocimiento de patrones, entre otros (24).

El proceso de control de la plausibilidad estandarizado basado en reglas, que será el desarrollado en esta tesis doctoral, consiste en aplicar un conjunto de reglas fundamentadas en la lógica booleana y responden al esquema:

SI → CONDICIÓN → ACCIÓN

En una primera etapa se comprueba si cada resultado:

- Se encuentra dentro de un intervalo de alerta preestablecido, es decir, se aplican unos límites de alerta.
- Presenta una diferencia dentro de un intervalo preestablecido, con un resultado anterior, en el caso de que éste exista, es decir, se aplican unos límites de cambio también denominado *delta check*.
- Se encuentra dentro del intervalo de predicción preestablecido para la magnitud biológica relacionada fisiopatológicamente, en el caso de esta exista, es decir, se aplican unos límites de predicción.

4 INTRODUCCIÓN

- Concuerda con el diagnóstico del paciente o, en su defecto, el origen de la petición o la especialidad del médico solicitante, en el caso de que se disponga de esta información.

La aplicación conjunta de las reglas anteriores a cada resultado da lugar a 54 posibles situaciones que conducen, según cada caso, a la aceptación o no aceptación del resultado como *no sospechoso* o *sospechoso*, respectivamente. Las diferentes combinaciones que pueden darse, así como la decisión final de aceptación o rechazo de un resultado, ligada a cada caso concreto, se describen a continuación en la tabla siguiente (Tabla 1).

Tabla 1 Situaciones que se pueden dar en el control de la plausibilidad de un resultado según se disponga o no de un resultado anterior (límite de cambio), de un resultado relacionado fisiopatológicamente en la misma muestra (límite de predicción) o del diagnóstico o procedencia de la solicitud y la decisión sobre la aceptación automática del resultado

Límite de alerta	Límite de cambio	Límite de predicción	Diagnóstico o procedencia de la solicitud	Aceptación del resultado
No excedido	—	—	—	SÍ
Excedido	—	—	—	NO
No excedido	—	—	Concordante	SÍ
Excedido	—	—	Concordante	SÍ
No excedido	—	—	Discordante	SÍ
Excedido	—	—	Discordante	NO
No excedido	No excedido	—	—	SÍ
Excedido	No excedido	—	—	SÍ
No excedido	Excedido	—	—	NO
Excedido	Excedido	—	—	NO
No excedido	—	No excedido	—	SÍ
Excedido	—	No excedido	—	SÍ
No excedido	—	Excedido	—	NO
Excedido	—	Excedido	—	NO
No excedido	No excedido	—	Concordante	SÍ
No excedido	No excedido	—	Discordante	SÍ
Excedido	No excedido	—	Concordante	SÍ
Excedido	No excedido	—	Discordante	SÍ
No excedido	Excedido	—	Concordante	SÍ
No excedido	Excedido	—	Discordante	NO
Excedido	Excedido	—	Concordante	SÍ
Excedido	Excedido	—	Discordante	NO
No excedido	—	No excedido	Concordante	SÍ
No excedido	—	No excedido	Discordante	SÍ
Excedido	—	No excedido	Concordante	SÍ
Excedido	—	No excedido	Discordante	SÍ
No excedido	—	Excedido	Concordante	NO
No excedido	—	Excedido	Discordante	NO
Excedido	—	Excedido	Concordante	NO
Excedido	—	Excedido	Discordante	NO
No excedido	No excedido	No excedido	—	SÍ
No excedido	No excedido	Excedido	—	NO
Excedido	No excedido	No excedido	—	SÍ
Excedido	No excedido	Excedido	—	NO

Tabla 1 (II) Situaciones que se pueden dar en el control de la plausibilidad de un resultado según se disponga o no de un resultado anterior (límite de cambio), de un resultado relacionado fisiopatológicamente en la misma muestra (límite de predicción) o del diagnóstico o procedencia de la solicitud y la decisión sobre la aceptación automática del resultado

Límite de alerta	Límite de cambio	Límite de predicción	Diagnóstico o procedencia de la solicitud	Aceptación del resultado
No excedido	Excedido	No excedido	—	NO
No excedido	Excedido	Excedido	—	NO
Excedido	Excedido	No excedido	—	NO
Excedido	Excedido	Excedido	—	NO
No excedido	No excedido	No excedido	Concordante	SÍ
No excedido	No excedido	No excedido	Discordante	SI
No excedido	No excedido	Excedido	Concordante	NO
No excedido	No excedido	Excedido	Discordante	NO
Excedido	No excedido	No excedido	Concordante	SÍ
Excedido	No excedido	No excedido	Discordante	SÍ
Excedido	No excedido	Excedido	Concordante	NO
Excedido	No excedido	Excedido	Discordante	NO
No excedido	Excedido	No excedido	Concordante	SÍ
No excedido	Excedido	No excedido	Discordante	SÍ
No excedido	Excedido	Excedido	Concordante	NO
No excedido	Excedido	Excedido	Discordante	NO
Excedido	Excedido	No excedido	Concordante	SÍ
Excedido	Excedido	No excedido	Discordante	NO
Excedido	Excedido	Excedido	Concordante	NO
Excedido	Excedido	Excedido	Discordante	NO

Tabla 1. "—": No existe resultado; "Excedido": Resultado fuera del intervalo establecido para el límite aplicado; "No excedido": Resultado dentro del intervalo establecido para el límite aplicado; "Concordante": Resultado coherente con el diagnóstico o procedencia de la solicitud; "Discordante": Resultado discrepante con el diagnóstico o procedencia de la solicitud.

Los resultados que sean aceptados serán entregados directamente al solicitante. Por el contrario, aquellos resultados no aceptados por el sistema estandarizado e informatizado quedarán retenidos como *sospechosos* y corresponderá al facultativo especialista realizar las acciones oportunas, según un protocolo preestablecido, que permitan decidir finalmente si el resultado se considera válido o es erróneo.

Entre los procesos que componen el control de la plausibilidad, la información relacionada con el diagnóstico del paciente es la herramienta que conlleva la mayor complejidad para ser incluida en los algoritmos de decisión informatizados. Por este motivo, la inclusión de esta información en el control de la plausibilidad se sigue

realizando de forma no informatizada por el especialista de laboratorio clínico, con la consiguiente subjetividad y variabilidad interindividual que este proceso conlleva.

El control de la plausibilidad estandarizado es una herramienta que contribuye a la mejora de la calidad de los laboratorios clínicos. Por ello, la industria del diagnóstico *in vitro* trabaja en el desarrollo de sistemas informáticos del laboratorio capaces de automatizar, estandarizar e informatizar este proceso.

Entre los sistemas estandarizados comercializados conocidos destacan:

- **VALAB (Validation Assistée pour les Laboratoires d'Analyses Biologiques)**: es un sistema de control de la plausibilidad estandarizado, creado en 1988 por el Laboratoire d'Automatique et d'Analyse des Systèmes. El fundamento de este sistema se basa en la aplicación de más de 20000 reglas lógicas a 45 magnitudes diferentes, tanto bioquímicas, como hematológicas y hemostasiológicas (24–28). Estas reglas no son modificables por el usuario y cada una de ellas aplica la condición **SI** → **ENTONCES** basándose en la siguiente información:
 - Evaluación del cambio respecto al resultado anterior.
 - Evaluación del coeficiente de estabilidad calculado para cada magnitud (cociente entre el resultado actual dividido por el anterior).
 - Evaluación de la concordancia entre el resultado inspeccionado y otros resultados obtenidos en la misma muestra que pertenecen a magnitudes biológicas relacionadas fisiopatológicamente.
 - Evaluación de la localización del paciente (servicio solicitante).
 - Evaluación de datos demográficos tales como la edad y el sexo.

Estas reglas se agrupan y se estructuran en forma de árbol de decisión. La secuencia de acción del programa es la siguiente:

- El programa etiqueta el resultado en: normal, alto o bajo.
- A continuación, busca información relacionada con el árbol de decisión:
 - Si el valor es normal y no hay discordancias, se acepta.
 - Si el valor es anormal, busca en el árbol de decisión aquellos algoritmos relacionados con esa magnitud biológica que permitan aceptarlo. Si se incumple alguna regla, el resultado es rechazado y, consecuentemente, el informe de laboratorio clínico.

- **LABRESPOND**: es un sistema de control de la plausibilidad estandarizado creado por el Dutch Working Group of Clinical Chemometrics. Al contrario que VALAB, este sistema no está basado en reglas de la lógica sino en el reconocimiento de patrones y en el cálculo estadístico de la plausibilidad de cada resultado individual utilizando los resultados históricos. Cada magnitud se estratifica en diferentes clases en función de los resultados observados. Cuando la magnitud se combina con otras magnitudes relacionadas fisiopatológicamente, las frecuencias observadas quedan estratificadas en matrices. De esta forma, se calculan las frecuencias esperadas de observar una determinada combinación de resultados de diferentes magnitudes biológicas (24–28).
- **LABWIZARD**: es un sistema creado por Pacific Knowledge Systems (Sydney, Australia) que realiza el proceso de control de la plausibilidad estandarizado para llevar a cabo su principal objetivo: la personalización de los informes de laboratorio clínico a través de la generación de comentarios interpretativos (24).

4.3.6 **Verificación de los resultados sospechosos**

Con el objeto de decidir la aceptación o, por el contrario, el rechazo de un resultado *sospechoso*, detectado con cualquiera que sea el control de la plausibilidad aplicado, deben realizarse, de forma sistemática, las acciones que se describen a continuación:

- **Revisar la trazabilidad biológica** de la muestra y en caso de existir sospechas sobre la identificación del paciente o de la muestra, o de la posibilidad de una contaminación de la muestra durante su obtención, el resultado se rechazará y se solicitará **nueva muestra**.
- **Repetir la medición de la magnitud** en la misma muestra clínica en caso de existir la sospecha de que se haya producido un error aleatorio en el proceso de medición de la magnitud biológica.
- **Realizar acciones correctivas** sobre el sistema de medida y repetir la medición en la misma muestra clínica si existe la sospecha de que se haya producido un problema en el sistema de medida.

Como consecuencia de estas acciones se generan nuevos resultados de medida, en la misma muestra o en una nueva muestra, dependiendo de la acción realizada, que serán nuevamente sometidos al control de la plausibilidad.

Una vez realizadas las verificaciones necesarias, la decisión final sobre si el resultado de medida *sospechoso* es *erróneo* o no lo es, depende de la evaluación personal que

el facultativo especialista de laboratorio clínico realiza al tener en cuenta la diferencia entre el nuevo resultado obtenido (al repetir la medición en la misma muestra o en la nueva muestra, por ejemplo) y el resultado *sospechoso*. La conclusión final es, por lo tanto, subjetiva, arbitraria y depende de la intuición, y, consecuentemente, está sujeta a una elevada variabilidad intra e interindividual entre los diferentes especialistas de laboratorio clínico. Esto es debido a que no es posible conocer el resultado verdadero de una magnitud biológica, en un individuo determinado. Asimismo, no es posible cuantificar, de forma objetiva, las diferencias entre el nuevo resultado y el *sospechoso* para cada uno de los posibles errores que se pueden producir.

4.3.7 Aplicación del proceso de control de la plausibilidad

Ante la evidencia de que es imposible conocer el resultado verdadero de una magnitud biológica y objetivar las diferencias obtenidas entre resultados, para establecer si un resultado *sospechoso* es erróneo o no lo es, cada laboratorio clínico ajusta el proceso de control de la plausibilidad en función de sus prioridades y sus posibilidades. Así pues, el tipo de control de la plausibilidad aplicado estará condicionado por: la carga de trabajo del laboratorio clínico, el número de magnitudes biológicas a revisar por facultativo especialista, el personal facultativo especialista disponible para realizar este proceso y el tiempo que puede destinar el personal a este proceso.

Los informes de laboratorio clínico incluyen los resultados de un conjunto de magnitudes biológicas. El proceso de control de la plausibilidad se aplica, de forma individual al resultado de cada magnitud biológica, con lo que se define una probabilidad x de que éste sea *sospechoso*. Si en un mismo individuo, se miden n magnitudes no correlacionadas, la probabilidad de observar al menos un resultado *sospechoso* es de $1 - (1-x)^n$ (29,30). A modo de ejemplo, si en el proceso de control de la plausibilidad se establece, que un 5% de los resultados son *sospechosos*, para cada una de las magnitudes biológicas, y el informe de laboratorio clínico se compone de 21 magnitudes, la probabilidad de observar un resultado sospechoso en un informe es de $1 - (0,95)^{21}$, es decir del 66%, aproximadamente.

4.3.8 Control de la plausibilidad aplicado a las magnitudes hematológicas

El conjunto de magnitudes hematológicas que componen el hemograma constituye uno de los exámenes de laboratorio clínico más frecuentemente solicitado y forma parte del estudio básico de salud. A pesar de los avances tecnológicos y de la disponibilidad de herramientas para realizar el control de la plausibilidad de forma parcialmente estandarizada, actualmente en los laboratorios clínicos en los que se procesan muestras para el análisis del hemograma no existe uniformidad en la realización de este proceso.

En general, en estos laboratorios se realiza un control de la plausibilidad no estandarizado, con la consiguiente falta de homogeneidad en los algoritmos y criterios aplicados. El proceso de control de la plausibilidad parcialmente estandarizado suele realizarse en los laboratorios clínicos con una elevada carga asistencial y, habitualmente se aplica únicamente a las magnitudes bioquímicas (31).

4.3.9 Regulación del control de la plausibilidad y documentos normativos

El Decreto 76/1995, del 7 de marzo, por el cual se establece el procedimiento específico de autorización de los laboratorios clínicos en Cataluña y de las normas reguladoras de las actividades que en ellos se realizan, hace referencia al control de la plausibilidad de los informes de laboratorio clínico y menciona, de manera específica, que los dictámenes analíticos han de contener «la identificación del responsable de la validación final» (32).

La norma ISO 15189:2003 especifica, en uno de sus apartados, que «el personal autorizado revisará sistemáticamente los resultados de los análisis, evaluará si concuerdan con la información clínica disponible del paciente y autorizará su entrega». Sin embargo, no se especifica en ningún apartado cómo realizar estos procesos (33).

El documento internacional “Autoverification of Clinical Laboratory Test Results. Proposed Guideline (Auto 10-A)” del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), contiene recomendaciones para el diseño, creación, implementación y evaluación de los algoritmos y reglas utilizados para el control de la plausibilidad de los resultados del laboratorio clínico (34). Sin embargo, estas recomendaciones son muy generales y poco útiles cuando se incorporan en los laboratorios clínicos.

En 2008, el comité técnico de la Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic elaboró el documento “Guia per a la revisió final dels resultats de mesura en el laboratori clínic” dónde se especifican y se detallan, unas recomendaciones para diseñar e incorporar algoritmos y reglas para el control de la plausibilidad de los resultados del laboratorio clínico (1).

5 OBJETIVOS

5 OBJETIVOS

El objetivo de esta tesis es proponer una estrategia, basada en criterios estadísticos, para el control de la plausibilidad estandarizado de algunas magnitudes hematológicas relacionadas con el hemograma.

Para ello, los objetivos principales son:

1. Estimar unos límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción, para cada una de las magnitudes hematológicas, a partir de una población de datos.
2. Comprobar el comportamiento de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción estimados cuando se aplican a una población de datos diferente.
3. Verificar la validez de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción estimados para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6 MATERIAL Y MÉTODOS

El control de la plausibilidad desarrollado en esta tesis está basado en la aplicación combinada de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción al conjunto de magnitudes hematológicas que constituyen el hemograma.

6.1 Esquema de estudio

El estudio llevado a cabo se ha dividido en dos etapas diferenciadas:

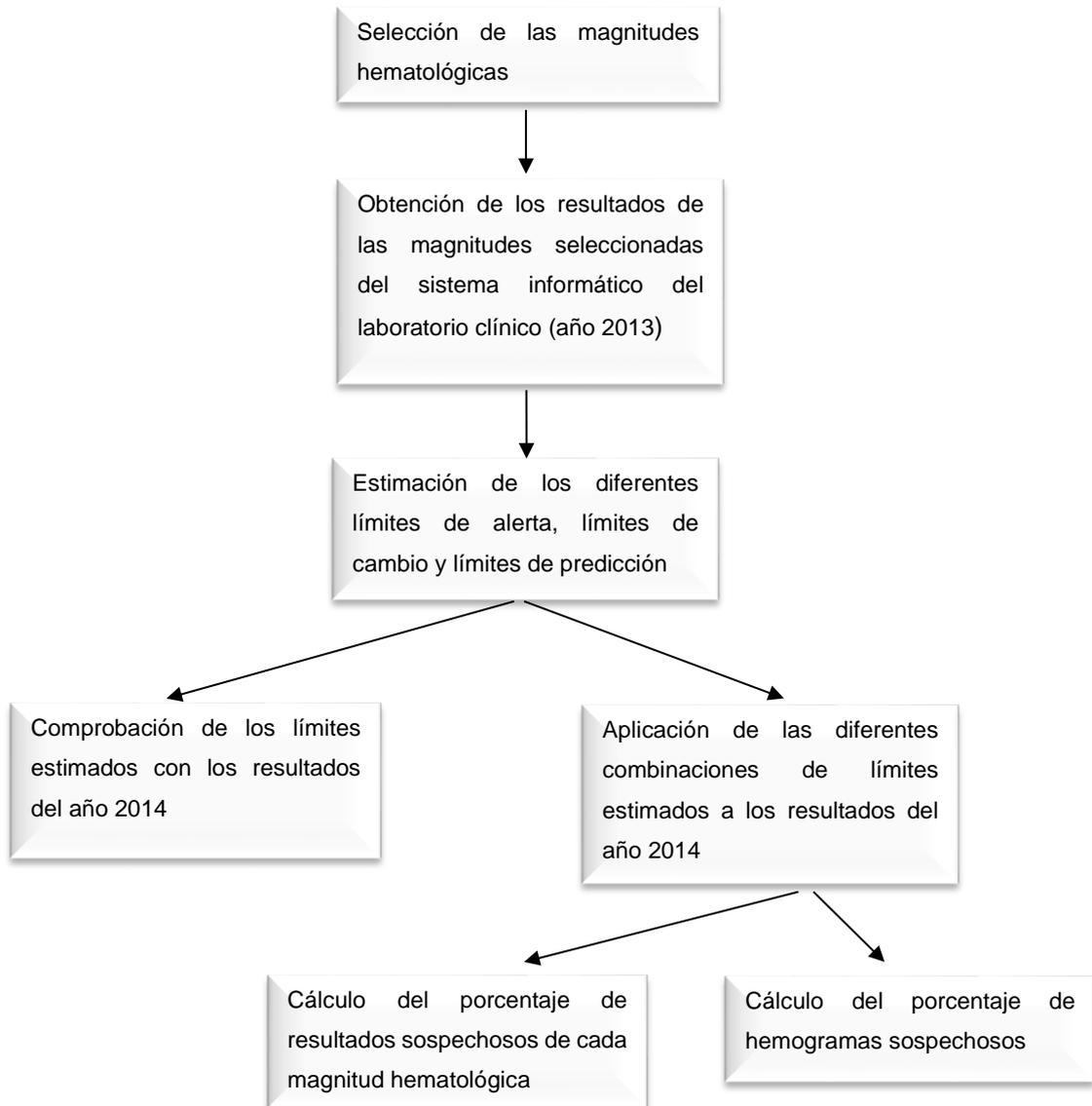
Etapa 1: estimación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción y aplicación al control de la plausibilidad.

Esta etapa incluye la:

- Selección de las magnitudes hematológicas.
- Obtención de los resultados de las magnitudes hematológicas.
- Estimación de los límites de alerta.
- Estimación de los límites de cambio.
- Estimación de los límites de predicción.
- Comprobación del comportamiento de los límites obtenidos.
- Aplicación de las combinaciones de los diferentes límites estimados, a cada una de las magnitudes hematológicas y al hemograma en conjunto.

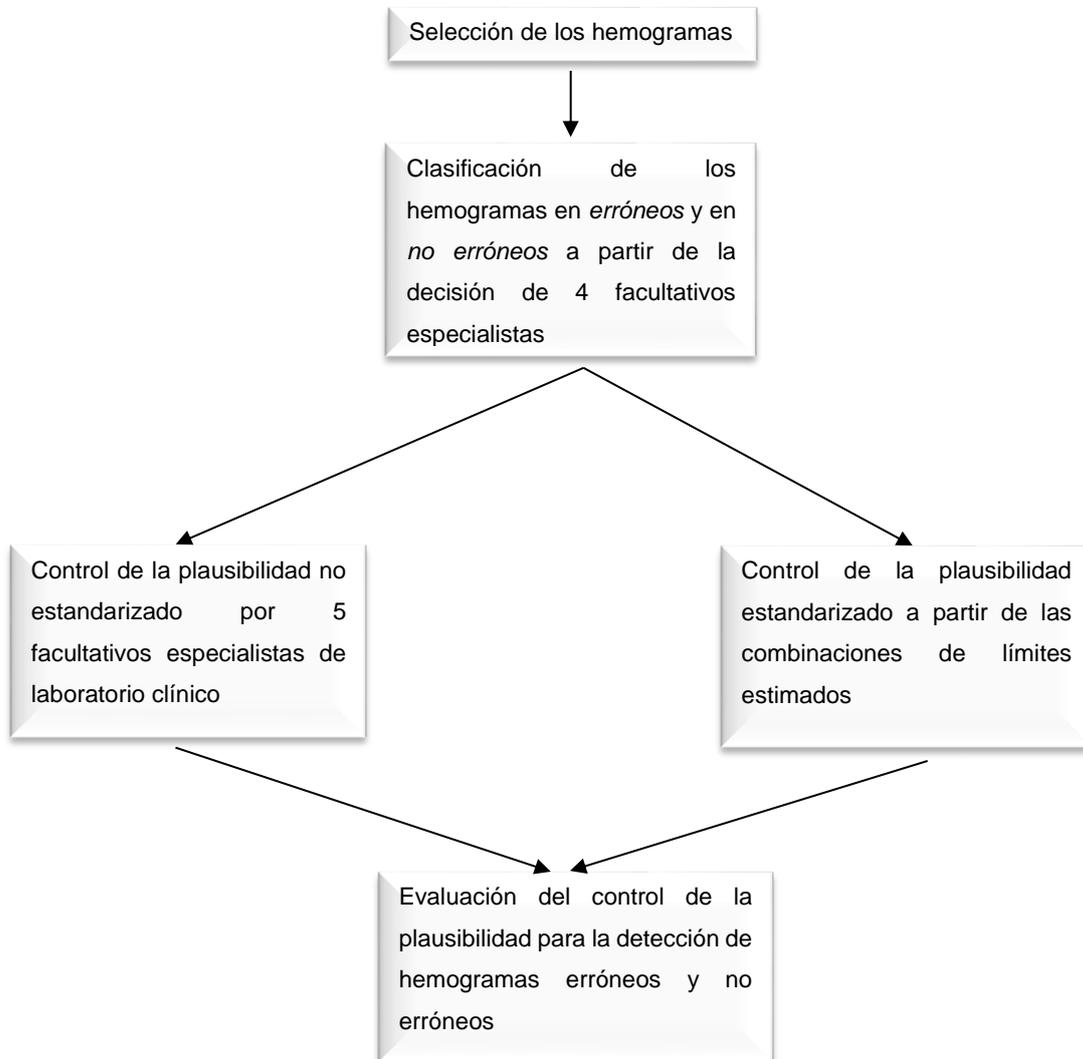
Etapa 2: evaluación del control de la plausibilidad no estandarizado y de la estrategia propuesta de control de la plausibilidad estandarizado para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*.

Etapa 1



Esquema 1: Procedimientos realizados para la estimación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción y aplicación al control de la plausibilidad

Etapa 2



Esquema 2: Procedimientos realizados para la evaluación del control de la plausibilidad no estandarizado y del control de la plausibilidad estandarizado para la detección de hemogramas erróneos y no erróneos

6.2 Estimación de los límites de alerta, de cambio y de predicción y su aplicación al control de la plausibilidad

6.2.1 Selección de las magnitudes hematológicas

Se han seleccionado 11 magnitudes hematológicas que forman parte del hemograma, concretamente las de mayor interés semiológico y cuya medición se solicita frecuentemente y de forma urgente en el Laboratori Clínic del Hospital Universitari de Bellvitge.

La medición de las magnitudes hematológicas se ha realizado en un analizador hematológico ABX Pentra 120 DX (Horiba Medical®, Montpellier, Francia).

A continuación, se describen las magnitudes hematológicas estudiadas (35), su principal valor semiológico y el principio de medición utilizado para cada una de ellas:

- *San—Eritrocitos; c.núm.:* los eritrocitos son las entidades celulares responsables del transporte de oxígeno a todos los tejidos del organismo. Su medición tiene interés en el diagnóstico y seguimiento de la anemia, de las hemoglobinopatías cuantitativas (talasemias) y de las enfermedades hemato-oncológicas (36), entre otras. La concentración de número de eritrocitos se mide por citometría de flujo mediante impedancia eléctrica.
- *San—Hemoglobina; c.masa:* la hemoglobina es la proteína contenida en el interior de los eritrocitos responsable del transporte del oxígeno. Su medición tiene interés en el diagnóstico y en el seguimiento de la anemia, de las hemoglobinopatías y de las enfermedades hemato-oncológicas (36), entre otras. La medición de la concentración de masa de hemoglobina se realiza por espectrometría de absorción molecular mediante el método de Drabkin modificado (cianometahemoglobina).
- *San—Eritrocitos; fr.vol. (hematocrito):* el hematocrito representa el volumen ocupado por los eritrocitos en relación al volumen total de sangre. Su medición tiene interés en el diagnóstico y seguimiento de la anemia, de las hemoglobinopatías y de las enfermedades hemato-oncológicas (36), entre otras. El valor del hematocrito se obtiene mediante un cálculo a partir de la concentración de número de los eritrocitos y del volumen entítico eritrocitario.
- *San—Eritrocitos; vol.entítico (volumen corpuscular medio o VCM):* el volumen entítico eritrocitario representa el valor medio del tamaño de los eritrocitos. Su medición tiene interés, principalmente, en la clasificación etiológica de la anemia,

[30]. El valor del volumen entítico eritrocitario corresponde al valor medio de la gráfica de distribución del tamaño de los eritrocitos.

- *San—Plaquetas; c.núm.:* las plaquetas son fragmentos del citoplasma de los megacariocitos e intervienen en la hemostasia primaria. Su medición tiene interés en el estudio de la hemostasia primaria, de las enfermedades hemato-oncológicas, inmunológicas y hepáticas (36). La concentración de número de plaquetas se mide por citometría de flujo mediante impedancia eléctrica.
- *San—Leucocitos; c.núm.:* los leucocitos son las entidades celulares responsables de la defensa del organismo ante una infección. Su medición tiene interés en el diagnóstico y en el seguimiento de las infecciones, de las enfermedades hemato-oncológicas e inmunológicas (36), entre otras. La concentración de número de leucocitos se mide por citometría de flujo mediante impedancia eléctrica.
- *San—Neutrófilos; c.núm.:* los neutrófilos son los leucocitos más abundantes y su principal función es la fagocitosis de las bacterias. Su medición tiene interés en el diagnóstico y seguimiento de las infecciones bacterianas, de los síndromes inflamatorios agudos y crónicos y de las enfermedades hemato-oncológicas, entre otras (36). La concentración de número de neutrófilos se mide por citometría de flujo mediante luz láser.
- *San—Linfocitos; c.núm.:* los linfocitos son, después de los neutrófilos, los leucocitos más comunes, y son los efectores de la respuesta inmunológica. Su medición tiene interés en el diagnóstico y seguimiento de algunas infecciones virales, de las enfermedades inmunológicas y de las enfermedades hemato-oncológicas (36). La concentración de número de linfocitos se mide por citometría de flujo mediante luz láser.
- *San—Monocitos; c.núm.:* los monocitos son leucocitos con capacidad para fagocitar bacterias, virus, inmunocomplejos y sustancias inorgánicas, entre otras. Su medición tiene interés en el diagnóstico y seguimiento de las infecciones y de las enfermedades hemato-oncológicas (36). La concentración de número de monocitos se mide por citometría de flujo mediante luz láser.
- *San—Eosinófilos; c.núm.:* los eosinófilos son leucocitos cuya función principal es fagocitar los parásitos extracelulares y también son los responsables de modular las reacciones alérgicas. Su medición tiene interés el diagnóstico y seguimiento de los procesos alérgicos, de las infecciones parasitarias, de las enfermedades inmunológicas y de las enfermedades hemato-oncológicas (36). La

concentración de número de eosinófilos se mide por citometría de flujo mediante luz láser.

- *San—Basófilos; c.núm.:* los basófilos son leucocitos con capacidad de liberar sustancias mediadoras de la inflamación y moduladoras de las reacciones inmunitarias. Su medición tiene interés en el diagnóstico y seguimiento de la anafilaxia y de las enfermedades hemato-oncológicas, entre otras (36). La concentración de número de basófilos se mide por citometría de flujo mediante impedancia eléctrica.

En algunos casos, la medición de la concentración de número de los diferentes tipos de leucocitos en los sistemas automatizados debe completarse mediante un examen microscópico del frotis de sangre teñido. Por este motivo, además del sistema de medida descrito, el recuento de las entidades leucocitarias se ha realizado, mediante el examen microscópico del frotis de sangre teñido mediante tinción de May-Grunwald Giemsa en las siguientes situaciones:

- Presencia de avisos o “alarmas” del analizador empleado para la medición de los hemogramas que, según las indicaciones del fabricante, requieren una revisión microscópica.
- Cuando los valores obtenidos superan los límites recomendados en la Guía de Consenso para la revisión microscópica del frotis de sangre de la International Society for Laboratory Hematology (37).

La realización del frotis, la tinción por May Grunwald Giemsa y el examen y recuento microscópico de 100 leucocitos ha sido realizado por el personal técnico que lo efectúa habitualmente, de acuerdo con el procedimiento estandarizado utilizado en el laboratorio clínico (38).

El personal técnico que lleva a cabo esta actividad sigue un periodo de formación y una posterior evaluación de sus habilidades en relación al reconocimiento y recuento celular por microscopía óptica, según las recomendaciones del documento “Reference Leukocyte Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methods (H20-A)” del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (39).

Para el control interno de la calidad de los analizadores, se han procesado diariamente, en el sistema de medición Pentra 120 DX, los materiales de control: ABX Difftrol Low, Medium y High (Horiba Medical®, Montpellier, Francia).

Se ha realizado periódicamente un control de calidad interobservador para conocer la imprecisión existente entre los diferentes técnicos de laboratorio involucrados en el examen microscópico del frotis de sangre (40), así como también, para evaluar su habilidad en la identificación de las alteraciones morfológicas de los eritrocitos y de los leucocitos. Asimismo, tanto para el examen de hemograma como para el examen microscópico del frotis de sangre, el laboratorio clínico participa de forma periódica en el Programa de Garantía de Calidad para los Laboratorios Clínicos (FPCQLC) y está acreditado por la Norma UNE-ISO 15189 por ENAC para esta actividad.

Es importante destacar que durante todo el período de estudio las características metrológicas de los sistemas de medida utilizados se han mantenido estables, es decir, no se han producido variaciones que afecten a la imprecisión, ni al error de medida, ni al sesgo de medida de las magnitudes hematológicas estudiadas, según los programas de evaluación interna y externa de la calidad.

6.2.2 Obtención de los resultados del sistema informático del Laboratorio Clínico

Los datos correspondientes a los resultados de las magnitudes hematológicas estudiadas se han obtenido del sistema informático del laboratorio Omega 3000 (Roche Diagnostics, España S.L., Sant Cugat del Vallès, Barcelona), del Laboratori Clínic del Hospital Universitari de Bellvitge.

El estudio estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS v.17 (SPSS, Chicago, Estados Unidos).

6.2.3 Estimación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción

Para estimar los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, se han utilizado los datos correspondientes a los resultados de los hemogramas procesados en el Laboratorio de Urgencias del Hospital Universitari de Bellvitge durante el año 2013.

6.2.3.1 Estimación de los límites de alerta

Los límites de alerta estimados corresponden a los percentiles: 5 y 95 (LA1), 0,5 y 99,5 (LA2) y 0,05 y 99,95 (LA3) de las distribuciones de frecuencias de los resultados de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas y que excluyen, el 10 %, el 1 %, y el 0,1 % de los resultados, respectivamente. El porcentaje de resultados excluidos por estos límites corresponde al porcentaje de resultados considerados *sospechosos*.

Para algunas de las magnitudes hematológicas estudiadas, no tiene interés estimar los límites inferiores de alerta; concretamente para aquéllas cuyos valores de referencia son muy próximos a 0 y no existe ninguna patología asociada a valores bajos de estas magnitudes hematológicas. Por este motivo, para las concentraciones de número de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos, únicamente se han estimado los límites superiores de alerta que corresponden a los percentiles 90 (LA1), 99 (LA2) y 99,9 (LA3) de las distribuciones de frecuencias de los resultados y que dan lugar al 10 %, 1 %, y 0,1 % de resultados *sospechosos*, respectivamente.

6.2.3.2 Estimación de los límites de cambio

Los límites de cambio estimados corresponden a los percentiles: 90 (LC1), 99 (LC2) y 99,9 (LC3) de las distribuciones de frecuencias de las diferencias relativas observadas entre dos resultados consecutivos, obtenidos en un mismo paciente, dentro de un periodo de tiempo determinado, para cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas y dan lugar al 10 %, 1 % y 0,1 % de resultados *sospechosos*, respectivamente.

Las diferencias relativas (D) corresponden a las diferencias expresadas en porcentaje (%) entre dos resultados consecutivos, teniendo en cuenta el resultado más alto (x_a) y el resultado más bajo (x_b) de los dos. Se han estimado a partir de la siguiente fórmula:

$$D = \frac{(x_a - x_b)}{x_b} \cdot 100 (\%)$$

Para esta tesis, el periodo de tiempo que se ha fijado para establecer la diferencia relativa entre dos resultados consecutivos ha sido de 3 días. La selección de este periodo de tiempo representa el periodo de tiempo entre resultados consecutivos que presentan más del 50 % de pacientes cuyos datos se han incluido en esta tesis.

6.2.3.3 Estimación de los límites de predicción

Los límites de predicción estimados corresponden al intervalo de valores dentro del cual es previsible que, con una determinada probabilidad, se encuentre el resultado de una magnitud biológica, estimado a partir del resultado de otra magnitud biológica relacionada fisiopatológicamente, conocido previamente y obtenido en la misma muestra.

Se han establecido grupos de 2 magnitudes que son las que se describen a continuación y se ha definido, para cada uno de ellos, cuál es la magnitud hematológica independiente (x) y cuál la dependiente (y):

San—Eritrocitos; c.núm. (x) ↔ San—Hemoglobina; c.masa (y)

San—Eritrocitos; fr.vol. (x) ↔ San—Hemoglobina; c.masa (y)

San—Eritrocitos; c.núm. (x) ↔ San—Eritrocitos; fr.vol. (y)

Para obtener las ecuaciones de predicción se ha utilizado el modelo de regresión lineal. El criterio utilizado para la selección de este modelo se ha basado en la correlación estadística existente entre las parejas de magnitudes hematológicas. Se ha estimado el coeficiente de correlación de Pearson (r) y se han seleccionado las parejas de magnitudes con un coeficiente superior a 0,8 (41).

Las ecuaciones de predicción obtenidas han sido (23):

$$y_i = a + b \cdot x_m - z \cdot s_r \sqrt{1 + 1/n + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\sum(x_i - \bar{x})^2}}$$

y

$$y_s = a + b \cdot x_m + z \cdot s_r \sqrt{1 + 1/n + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\sum(x_i - \bar{x})^2}}$$

Siendo:

y_i = límite inferior de predicción de la magnitud hematológica dependiente

y_s = límite superior de predicción de la magnitud hematológica dependiente

a = intersección de la recta de regresión

b = pendiente de la recta de regresión

x_m = resultado de medida de la variable independiente

z = número de desviaciones estándar en que un valor x_i se sitúa por encima o por debajo de la media en una distribución de probabilidad normal

s_r = desviación estándar residual

n = número de datos

x_i = cualquier resultado de la variable independiente incluido en la ecuación de regresión

\bar{x} = media aritmética del total de valores de x_i

Cuando se utiliza, un número de datos muy elevado, los valores obtenidos de

$$\sqrt{1 + 1/n + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\sum(x_i - \bar{x})^2}}$$

son muy próximos a 1, de tal forma que las ecuaciones aplicadas para la estimación de los límites de predicción se transforman en:

$$y_i = a + b \cdot x_m - z \cdot s_r$$

$$y_s = a + b \cdot x_m + z \cdot s_r$$

Se han aplicado a las ecuaciones los siguientes valores del estadístico z : 1,64, 2,58 y 3,29, de tal forma que se han obtenido los límites de predicción que excluyen, y dan lugar al 10 % (LP1), 1 % (LP2) y 0,1 % (LP3) de resultados *sospechosos*, respectivamente, para cada una de las parejas de magnitudes hematológicas estudiadas.

De esta manera, el intervalo que contiene, con una probabilidad del 90%, los resultados de su magnitud hematológica correlacionada, ha venido definido por la ecuación:

$$y_{i/s} = a + b \cdot x_m \pm 1,64 \cdot s_r$$

El intervalo que contiene, con una probabilidad del 99%, los resultados de su magnitud hematológica correlacionada, ha venido definido por la ecuación:

$$y_{i/s} = a + b \cdot x_m \pm 2,58 \cdot s_r$$

El intervalo que contiene, con una probabilidad del 99,9 %, los resultados de su magnitud hematológica correlacionada, ha venido definido por la ecuación:

$$y_{i/s} = a + b \cdot x_m \pm 3,29 \cdot s_r$$

6.2.4 Ajuste del tamaño muestral

Para estimar los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción se ha trabajado con muestras de datos, obtenidos a partir de los datos correspondientes a los resultados de los hemogramas procesados durante el año 2013. Para ello, se ha realizado un cálculo del número de hemogramas que son necesarios incluir (n), teniendo en cuenta el porcentaje de resultados sospechosos esperables, el grado de confianza y el error de muestreo deseado.

El ajuste del tamaño muestral se ha realizado a partir de la siguiente fórmula (42):

$$n = z_{\alpha/2}^2 \frac{\pi \cdot (1 - \pi)}{\varepsilon^2}$$

Siendo:

$z_{\alpha/2}$ = número de desviaciones estándar en que un valor π se sitúa por encima o por debajo de la media en una distribución de probabilidad normal, en función del grado de confianza que se quiere asumir

π = porcentaje de errores esperables

ε = error absoluto deseado

El valor de las desviaciones estándar ($z_{\alpha/2}$) es, para un grado de confianza deseado del 95 %, de 1,96.

El porcentaje de errores esperables (π) corresponde al porcentaje de resultados que son *sospechosos* para cada uno de los límites teóricos estimados: 10 % para LA1, LC1 y LP1; 1 % para LA2, LC2 y LP2 y 0,1 % para LA3, LC3 y LP3, respectivamente.

El error absoluto deseado (ε) corresponde al error de muestreo máximo tolerado para cada uno de los límites teóricos: ± 3 % para LA1, LC1 y LP1; $\pm 0,3$ % para LA2, LC2 y LP2 y $\pm 0,03$ % para LA3, LC3 y LP3.

Una vez realizados los cálculos del ajuste muestral, los hemogramas se seleccionan mediante muestreo aleatorio simple.

6.2.5 Comprobación de los límites de alerta, de cambio y de predicción

Para comprobar los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción se han utilizado los datos correspondientes a los resultados de los hemogramas procesados en el Laboratorio de Urgencias del Hospital Universitari de Bellvitge durante el año 2014.

De la misma forma que para la estimación de los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción, se ha realizado un ajuste del tamaño muestral según la fórmula descrita en el apartado anterior.

A estos resultados se les han aplicado los límites estimados y se ha verificado que los resultados excluidos (*sospechosos*) se encuentren entre el [7–10] % para LA1, LC1 y LP1, entre el [0,7–1,3] % para LA2, LC2 y LP2 y entre el [0,07–0,13] % para LA3, LC3 y LP3. Estos intervalos corresponden a los porcentajes teóricos esperables para cada uno de los límites: 10 % para LA1, LC1 y LP1, 1 % para LA2, LC2 y LP2 y 0,1 % para LA3, LC3 y LP3 más el error de muestreo máximo tolerado, fijado en la fórmula del ajuste muestral: ± 3 %, $\pm 0,3$ % y $\pm 0,03$ %, respectivamente.

6.2.6 Aplicación de las diferentes combinaciones de límites

6.2.6.1 Resultados sospechosos

Una vez se ha estudiado, de forma individual y para cada una de las magnitudes hematológicas, el porcentaje de resultados *sospechosos* para cada uno de los límites se ha estimado el porcentaje de resultados *sospechosos* cuando se aplican las

diferentes combinaciones de límites a un resultado de una magnitud hematológica particular.

Los criterios establecidos para considerar un resultado como *sospechoso* o *no sospechoso* vienen definidos por la combinación de límites que se puedan aplicar.

En el proceso de control de la plausibilidad es importante tener en consideración que siempre es posible aplicar los límites de alerta, pero no los límites de cambio ni los límites de predicción.

En el caso de los límites de cambio, no siempre existe un resultado anterior o éste no está incluido en el periodo de tiempo definido; concretamente en esta tesis solamente se han aplicado los límites de cambio a aquellos hemogramas de los que se disponía de hemograma en los tres días previos al resultado al que se le aplica el control de la plausibilidad.

Para aquellas magnitudes hematológicas en las que existía pareja relacionada, la aplicación simultánea de 3 límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), 3 límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y 3 límites de predicción (LP1, LP2 y LP3) diferentes, ha dado lugar a 27 posibles combinaciones de límites.

Para las magnitudes hematológicas en las que no existía una pareja relacionada y solamente se han podido aplicar los límites de alerta (LA1, LA2 y LA3) y los límites de cambio (LC1, LC2 y LC3), las combinaciones se han reducido a 9.

Los criterios de decisión para considerar un resultado como *sospechoso* o *no sospechoso* se describen a continuación (1) en la Tabla 2 donde se describen 18 supuestos:

Tabla 2 Categorización de los resultados en función de las posibles situaciones y supuestos en las que se combinan los diferentes límites

Resultado que excede el límite de alerta	Resultado que excede el límite de cambio	Resultado que excede el límite de predicción	Resultado sospechoso
NO	—	—	NO
SÍ	—	—	SÍ
NO	NO	—	NO
SÍ	NO	—	NO
NO	SÍ	—	SÍ
SÍ	SÍ	—	SÍ
NO	—	NO	NO
SÍ	—	NO	NO
NO	—	SÍ	SÍ
SÍ	—	SÍ	SÍ
NO	NO	NO	NO
NO	NO	SÍ	SÍ
SÍ	NO	NO	NO
SÍ	NO	SÍ	SÍ
NO	SÍ	NO	SÍ
NO	SÍ	SÍ	SÍ
SÍ	SÍ	NO	SÍ
SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

Tabla 2. “—”: No existe resultado

Según se observa en la Tabla 2, en general, se puede decir que cuando se excede alguno de los límites, los resultados son *sospechosos* a excepción de tres situaciones:

- Cuando el resultado excede el límite de alerta, pero no excede el límite de cambio y no se puede aplicar el límite de predicción.
- Cuando el resultado excede el límite de alerta, pero no excede el límite de predicción y no se puede aplicar el límite de cambio.
- Cuando el resultado excede el límite de alerta, pero no excede el límite de cambio ni el límite de predicción.

En estas tres situaciones, aunque el resultado excede el límite de alerta no se considera *sospechoso*.

6.2.6.2 Hemogramas sospechosos

Se ha estimado el porcentaje de hemogramas *sospechosos* al aplicar simultáneamente los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción al conjunto de magnitudes hematológicas que forman parte del hemograma.

En esta tesis se ha considerado que un hemograma es *sospechoso* cuando contiene al menos un resultado *sospechoso*.

6.3 Evaluación de la estrategia propuesta de control de la plausibilidad para la detección de hemogramas erróneos y no erróneos

Para evaluar la validez de la estrategia de control de la plausibilidad propuesta en esta tesis para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos* es necesario realizar una comparación con un sistema que clasifique de forma irrefutable los hemogramas en *erróneos* y en *no erróneos*. A este sistema se le denomina sistema de referencia o “verdadero” (“gold estándar”).

Con esta intención se ha diseñado un método que ha permitido clasificar los hemogramas en *erróneos* y en *no erróneos*, a partir de la decisión de varios especialistas de laboratorio clínico, considerándose como el sistema de referencia o “gold estándar”.

6.3.1 Descripción del sistema de referencia para la clasificación de los hemogramas en erróneos y en no erróneos

Se han seleccionado 83 hemogramas, pertenecientes a muestras procesadas en el Laboratorio Clínico de Bellvitge, del sistema informático OMEGA 3000, algunos de los cuales eran *sospechosos* de contener algún error.

Se han seleccionado 4 facultativos especialistas de laboratorio clínico, que realizan habitualmente el control de la plausibilidad de forma no estandarizada de las magnitudes hematológicas relacionadas con el hemograma y se les han entregado los 83 hemogramas para su revisión, de forma individual, de cada resultado contenido en cada uno de ellos y la posterior clasificación del hemograma en dos categorías: *erróneo* y *no erróneo*.

Para la toma de la decisión, los 4 facultativos especialistas han dispuesto, para cada uno de los hemogramas, de la siguiente información adicional:

6 MATERIAL Y MÉTODOS

- Un hemograma anterior, del mismo paciente, sin tener en cuenta el tiempo transcurrido entre ambos.
- Un hemograma correspondiente a una nueva muestra del mismo paciente, obtenida con posterioridad al hemograma a evaluar.
- Los datos demográficos correspondientes al sexo, la edad del paciente y el servicio solicitante.

Los criterios que se han utilizado para decidir la validez del hemograma han sido:

- Los valores de los resultados de las diferentes magnitudes hematológicas del hemograma a revisar.
- La concordancia de los resultados de las magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente del hemograma a revisar.
- La comparación y evaluación subjetiva de las diferencias (para cada una de las magnitudes hematológicas) entre los resultados actuales del hemograma a revisar con los resultados anteriores de la muestra anterior.
- La comparación y evaluación subjetiva de las diferencias (para cada una de las magnitudes hematológicas) entre los resultados actuales del hemograma a revisar con los resultados obtenidos en la nueva muestra.
- La comparación y evaluación subjetiva de las diferencias, para cada magnitud hematológica, entre los resultados obtenidos en la nueva muestra con los resultados de la muestra anterior.
- La comparación y evaluación subjetiva de los resultados obtenidos con los datos demográficos del paciente.

Los hemogramas se han clasificado en *erróneos* y *no erróneos* a partir de la decisión de los 4 facultativos especialistas implicados, siempre que haya existido coincidencia en la clasificación. Los hemogramas en los que no ha habido coincidencia en la clasificación se han desestimado y no han sido tenidos en consideración para el estudio posterior.

6.3.2 Evaluación del control de la plausibilidad no estandarizado

Para evaluar el control de la plausibilidad no estandarizado se han seleccionado 5 facultativos especialistas de laboratorio clínico, diferentes de los anteriores, que realizan

de forma habitual el control de la plausibilidad no estandarizado de las magnitudes hematológicas relacionadas con el hemograma.

Cada facultativo especialista ha revisado, de forma individual, los resultados de los hemogramas, cuya decisión ha sido coincidente por el sistema de referencia, y los ha clasificado en dos categorías: hemogramas *sospechosos* y hemogramas *no sospechosos*.

Para la revisión de los resultados, a los facultativos especialistas se les ha proporcionado los datos del hemograma anterior, siempre y cuando el periodo de tiempo transcurrido entre ambos hemogramas no superara los 3 días.

Para la toma de la decisión de cada uno de los hemogramas, el facultativo ha evaluado, según su propia intuición: el valor del resultado, el cambio respecto a un resultado anterior, en el caso de que lo hubiera, así como la concordancia del resultado con otras magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, para cada una de las magnitudes hematológicas y, finalmente, ha realizado una valoración conjunta de todos los resultados que forman el hemograma y lo ha clasificado en *sospechoso* o *no sospechoso*.

6.3.3 Evaluación de la estrategia de control de la plausibilidad estandarizado propuesta en esta tesis

Se han aplicado las diferentes combinaciones de límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción estimados a los resultados de los hemogramas clasificados, según el sistema de referencia descrito en el apartado 6.3.1, en *erróneos* y en *no erróneos*. Se han obtenido los hemogramas *sospechosos*, teniendo en cuenta que, en el caso de los límites de cambio solamente se han aplicado cuando existía un hemograma anterior en los 3 días previos.

6.3.4 Estudio de la validez de las diferentes estrategias de control de la plausibilidad

Para el análisis de la validez de las diferentes estrategias descritas en los apartados 6.3.2 y 6.3.3 se han calculado:

- La sensibilidad (S) y la especificidad (E) de ambas para detectar hemogramas *erróneos* y *no erróneos*. La sensibilidad evalúa la capacidad para detectar hemogramas *erróneos* y la especificidad la capacidad para detectar hemogramas

no erróneos. El cálculo de ambas se ha realizado a partir de las siguientes fórmulas:

$$S = \frac{VP}{VP + FN} \cdot 100 (\%) \qquad E = \frac{VN}{VN + FP} \cdot 100(\%)$$

Siendo:

VP = Número de verdaderos positivos, considerando como verdadero positivo aquel hemograma clasificado como *sospechoso* mediante el sistema evaluado y *erróneo* mediante el sistema de referencia.

FN = Número de falsos negativos, considerando como falso negativo aquel hemograma clasificado como *no sospechoso* mediante el sistema evaluado y *erróneo* mediante el sistema de referencia.

VN = Número de verdaderos negativos, considerando como verdadero negativo aquel hemograma clasificado como *no sospechoso* mediante el sistema evaluado y *no erróneo* mediante el sistema de referencia.

FP = Número de falsos positivos, considerando como falso positivo aquel hemograma clasificado como *sospechoso* mediante el sistema evaluado y *no erróneo* mediante el sistema de referencia.

En el caso del control de la plausibilidad estandarizado, el cálculo de la sensibilidad y especificidad se ha aplicado:

- De forma individual, para cada uno de los límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de los límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de los límites de predicción (LP1, LP2 y LP3) propuestos.
- De forma conjunta, a la combinación de los límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y límites de predicción (LP1, LP2 y LP3) propuestos.

7 RESULTADOS

7 RESULTADOS

7.1 Ajuste del tamaño muestral

Para la estimación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción se han utilizado los datos correspondientes a los resultados de los 95 495 hemogramas analizados, durante el año 2013, en el Laboratorio de Urgencias del Hospital Universitari de Bellvitge. En un 41,1 % de los hemogramas analizados se dispone de un hemograma inmediato anterior, del mismo paciente, dentro de un periodo entre análisis igual o inferior a 3 días.

Para la comprobación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción estimados en esta tesis, se han utilizado los datos correspondientes a los resultados de 75 295 hemogramas analizados, durante el año 2014, en el Laboratorio de Urgencias del Hospital Universitari de Bellvitge. De éstos, en un 41,9 % de los hemogramas analizados se dispone un hemograma inmediato anterior, del mismo paciente, dentro de un periodo entre análisis igual o inferior a 3 días.

Tanto para la estimación como para la comprobación de los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción se ha ajustado el tamaño muestral, en función del porcentaje de resultados *sospechosos* esperado, a partir de la fórmula descrita en el apartado 6.2.4 del Material y Métodos. La selección de los hemogramas se ha realizado mediante muestreo aleatorio simple.

En la Tabla 3 se detallan los resultados obtenidos del tamaño muestral necesario para realizar la estimación y la comprobación de los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción.

Tabla 3 Número de hemogramas utilizados para realizar la estimación y la comprobación de los límites de alerta (LA), de los límites de cambio (LC) y de los límites de predicción (LP) en función del porcentaje de resultados *sospechosos* esperado.

Ajuste del tamaño de la muestra según el % de resultados sospechosos esperado	Muestra utilizada
10 % de resultados sospechosos (LA1, LC1 y LP1)	$n = 384$
1% de resultados sospechosos (LA2, LC2 y LP2)	$n = 4\ 226$
0,1 % de resultados sospechosos (LA3, LC3 y LP3)	$n = 42\ 642$

n = número de hemogramas

7.2 Análisis descriptivo de los resultados de los hemogramas utilizados para la estimación de los diferentes límites

7.2.1 Límites de alerta

Las Tablas 4 - 6 muestran los estadísticos descriptivos de los datos correspondientes a las magnitudes hematológicas estudiadas, correspondientes a la muestra de hemogramas a partir de la que se ha realizado la estimación de los diferentes límites de alerta (LA1, LA2 y LA3). Asimismo, se muestra la significación estadística (P), obtenida después de aplicar la prueba estadística de *Shapiro-Wilk* para contrastar la normalidad de la distribución de los datos de cada una de las magnitudes hematológicas. Se consideran significativos los valores de $P < 0,05$. Se observa que en ninguno de los casos la muestra procede de una distribución normal.

En las Figuras 1 - 11 se representan los histogramas de la distribución de frecuencias de los resultados obtenidos de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas.

Tabla 4 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 384 datos (= hemogramas), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas a partir de los que se han estimado los límites de alerta que dan lugar a un 10% de resultados *sospechosos* (LA1).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	Coefficiente de variación cuartil (%)	<i>P</i>
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	3,8	1,2	15,8	<0,05
San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	115	34	14,8	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,346	0,106	15,1	<0,05
San—Eritrocitos; vol.entítico (fl)	92	7	3,8	<0,05
San—Plaquetas; c.núm. ($\times 10^9/L$)	211	126	29,7	<0,05
San—Leucocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	8,4	4,8	27,9	<0,05
San—Neutrófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	5,9	4,7	37,0	<0,05
San—Linfocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	1,3	1,0	38,5	<0,05
San—Monocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,54	0,41	35,0	<0,05
San—Eosinófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,11	0,10	41,7	<0,05
San—Basófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,02	0,03	60,0	<0,05

P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

Tabla 5 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 4 226 datos (= hemogramas), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas a partir de los que se han estimado los límites de alerta que dan lugar a un 1% de resultados *sospechosos* (LA2).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	Coficiente de variación cuartil (%)	<i>P</i>
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	3,9	1,1	14,3	<0,05
San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	117	36	15,5	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,355	0,104	14,9	<0,05
San—Eritrocitos; vol.entítico (fL)	92	8	4,3	<0,05
San—Plaquetas; c.núm. ($\times 10^9/L$)	214	119	27,2	<0,05
San—Leucocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	8,3	5,3	29,9	<0,05
San—Neutrófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	6,1	5,0	37,9	<0,05
San—Linfocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	1,2	1,0	38,5	<0,05
San—Monocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,54	0,39	34,5	<0,05
San—Eosinófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,12	0,11	40,7	<0,05
San—Basófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,03	0,04	66,7	<0,05

P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

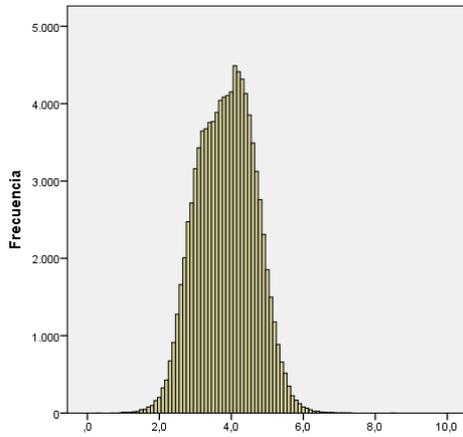
7 RESULTADOS

Tabla 6 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 42 642 datos (= hemogramas), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas a partir de los que se han estimado los límites de alerta que dan lugar a un 0,1% de resultados *sospechosos* (LA3).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	Coeficiente de variación cuartil (%)	<i>P</i>
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	3,9	1,1	14,3	<0,05
San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	117	37	15,9	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,353	0,106	15,1	<0,05
San—Eritrocitos; vol.entífico (fL)	92	8	4,3	<0,05
San—Plaquetas; c.núm. ($\times 10^9/L$)	213	120	27,6	<0,05
San—Leucocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	8,4	5,3	29,9	<0,05
San—Neutrófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	6,1	5,0	37,9	<0,05
San—Linfocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	1,2	1,0	38,5	<0,05
San—Monocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,53	0,38	33,9	<0,05
San—Eosinófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,12	0,11	40,7	<0,05
San—Basófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,03	0,04	66,7	<0,05

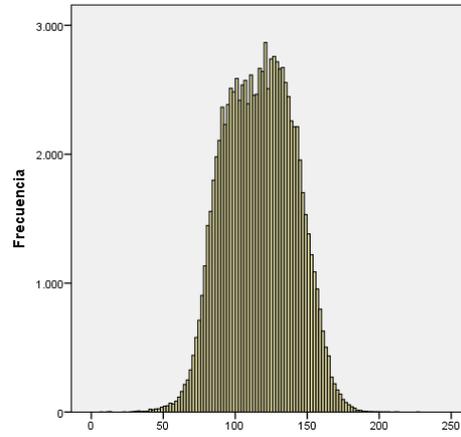
P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

Figuras 1 - 11 Histogramas de distribución de las frecuencias de los resultados de las magnitudes hematológicas estudiadas. En el eje de abscisas, el intervalo de valores de cada una de las magnitudes; en el eje de ordenadas la frecuencia absoluta.



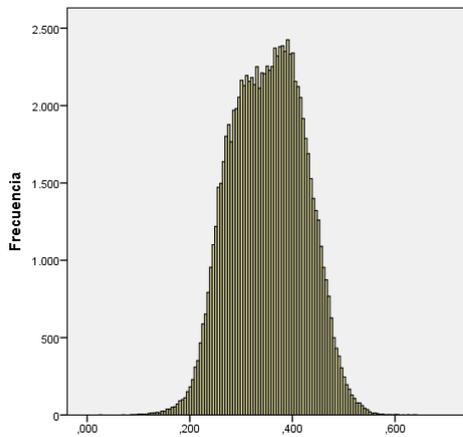
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)

Figura 1



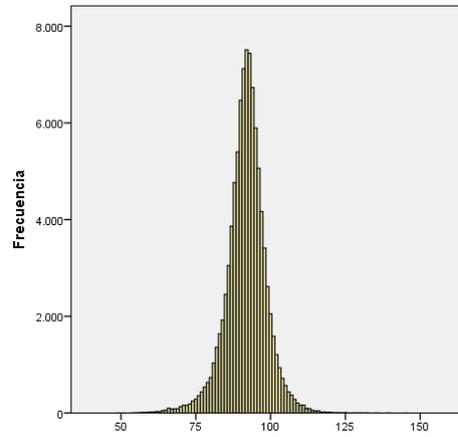
San—Hemoglobina; c.masa (g/L)

Figura 2



San—Eritrocitos; fr.vol. (1)

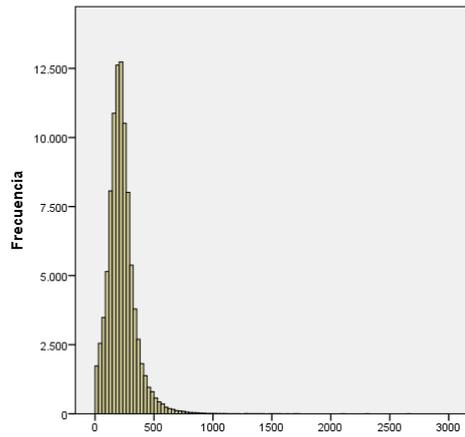
Figura 3



San—Eritrocitos; vol. entítico (fL)

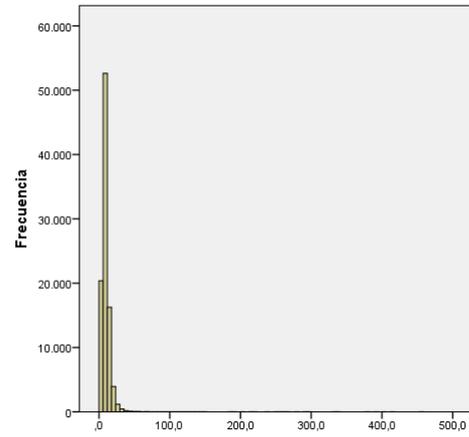
Figura 4

7 RESULTADOS



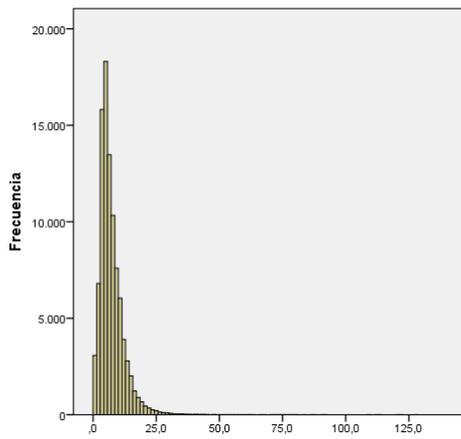
San—Plaquetas; c.núm. ($\times 10^9/L$)

Figura 5



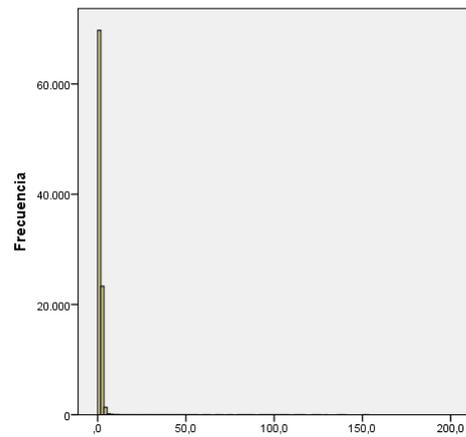
San—Leucocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)

Figura 6



San—Neutrófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)

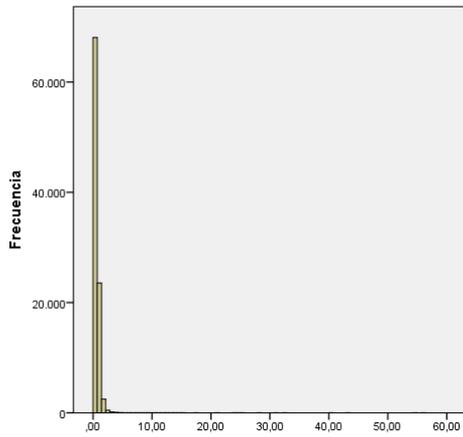
Figura 7



San—Linfocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)

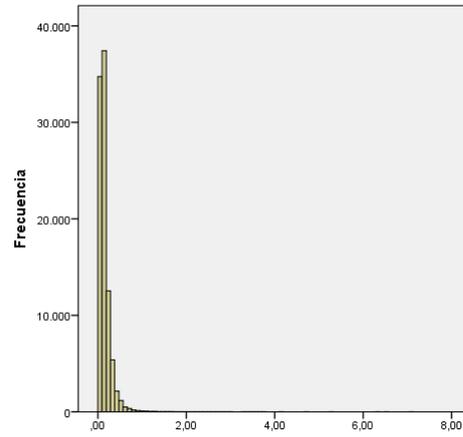
Figura 8

7 RESULTADOS



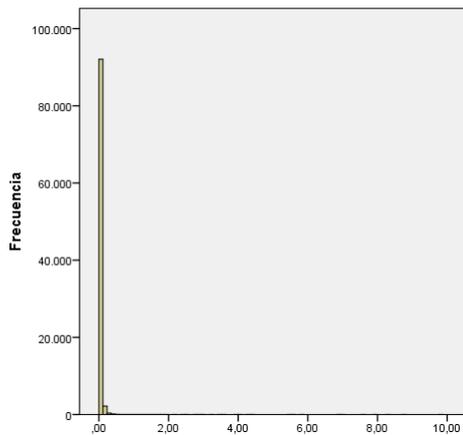
San—Monocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)

Figura 9



San—Eosinófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)

Figura 10



San—Basófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)

Figura 11

7.2.2 Límites de cambio

Las Tablas 7 - 9 muestran los estadísticos descriptivos de los datos correspondientes a las diferencias relativas entre dos resultados consecutivos obtenidos en un mismo paciente (D), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, correspondientes a la muestra de hemogramas a partir de la que se ha realizado la estimación de los diferentes límites de cambio (LC1, LC2 y LC3). Asimismo, se muestra la significación estadística (P), después de aplicar la prueba estadística de *Shapiro-Wilk* con el fin de comprobar la normalidad de la distribución de los datos de cada una de las diferencias relativas de cada una de las magnitudes hematológicas. Se consideran significativos los valores de $P < 0,05$. Se observa que en ninguno de los casos la muestra procede de una distribución normal.

En las Figuras 12 - 22 se representan los histogramas de la distribución de frecuencias de las diferencias relativas de los resultados obtenidos de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas.

Tabla 7 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 384 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, a partir de los que se han estimado los límites de cambio que dan lugar a un 10% de resultados *sospechosos* (LC1).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	<i>P</i>
<i>D</i> San—Eritrocitos; c.núm. (%)	6,5	9,8	<0,05
<i>D</i> San—Hemoglobina; c.masa (%)	6,3	9,6	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; fr.vol. (%)	6,6	9,6	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; vol.entífico (%)	1,1	2,1	<0,05
<i>D</i> San—Plaquetas; c.núm. (%)	12,6	17,3	<0,05
<i>D</i> San—Leucocitos; c.núm. (%)	21,2	31,0	<0,05
<i>D</i> San—Neutrófilos; c.núm. (%)	24,5	40,1	<0,05
<i>D</i> San—Linfocitos; c.núm. (%)	32,8	51,9	<0,05
<i>D</i> San—Monocitos; c.núm. (%)	38,6	61,6	<0,05
<i>D</i> San—Eosinófilos; c.núm. (%)	36,4	57,5	<0,05
<i>D</i> San—Basófilos; c.núm. (%)	50,0	88,8	<0,05

P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

Tabla 8 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 4 226 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, a partir de los que se han estimado los límites de cambio que dan lugar a un 1% de resultados *sospechosos* (LC2).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	<i>P</i>
<i>D</i> San—Eritrocitos; c.núm. (%)	7,0	10,5	<0,05
<i>D</i> San—Hemoglobina; c.masa (%)	6,6	10,6	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; fr.vol. (%)	7,3	10,8	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; vol.entítico (%)	1,1	2,1	<0,05
<i>D</i> San—Plaquetas; c.núm. (%)	15,8	18,1	<0,05
<i>D</i> San—Leucocitos; c.núm. (%)	19,5	31,8	<0,05
<i>D</i> San—Neutrófilos; c.núm. (%)	23,9	42,6	<0,05
<i>D</i> San—Linfocitos; c.núm. (%)	29,7	49,4	<0,05
<i>D</i> San—Monocitos; c.núm. (%)	32,8	57,6	<0,05
<i>D</i> San—Eosinófilos; c.núm. (%)	33,3	62,0	<0,05
<i>D</i> San—Basófilos; c.núm. (%)	50,0	100,0	<0,05

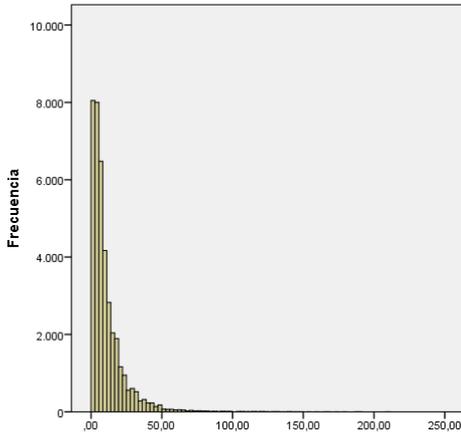
P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

Tabla 9 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 39 255 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, a partir de los que se han estimado los límites de cambio que dan lugar a un 0,1% de resultados *sospechosos* (LC3).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	<i>P</i>
<i>D</i> San—Eritrocitos; c.núm. (%)	6,9	10,8	<0,05
<i>D</i> San—Hemoglobina; c.masa (%)	6,7	10,5	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; fr.vol. (%)	7,1	10,9	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; vol.entítico (%)	1,1	2,1	<0,05
<i>D</i> San—Plaquetas; c.núm. (%)	12,0	18,6	<0,05
<i>D</i> San—Leucocitos; c.núm. (%)	19,0	31,4	<0,05
<i>D</i> San—Neutrófilos; c.núm. (%)	23,7	40,7	<0,05
<i>D</i> San—Linfocitos; c.núm. (%)	29,7	52,2	<0,05
<i>D</i> San—Monocitos; c.núm. (%)	32,5	56,7	<0,05
<i>D</i> San—Eosinófilos; c.núm. (%)	33,3	57,1	<0,05
<i>D</i> San—Basófilos; c.núm. (%)	50,0	100,0	<0,05

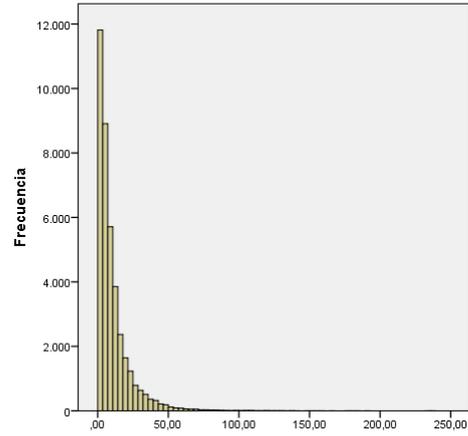
P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

Figuras 12 - 22 Histogramas correspondientes a la distribución de las frecuencias de las diferencias relativas (D) entre dos resultados consecutivos, en un mismo paciente, de las diferentes magnitudes hematológicas estudiadas. En el eje de abscisas, las diferencias relativas observadas entre resultados consecutivos en un mismo paciente; en el eje de ordenadas, la frecuencia absoluta.



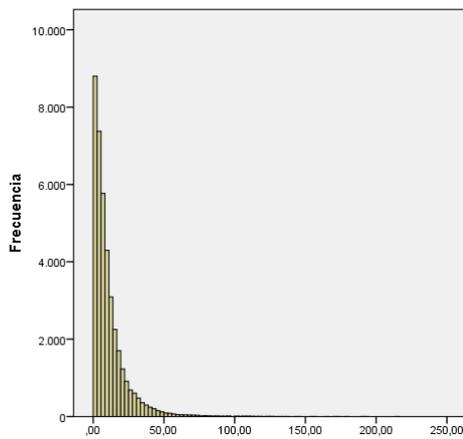
D San—Eritrocitos; c.núm. (%)

Figura 12



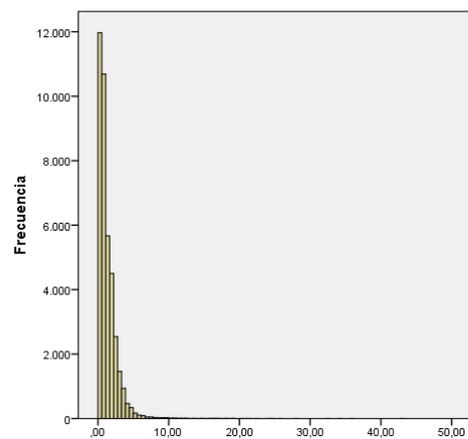
D San—Hemoglobina; c.masa (%)

Figura 13



D San—Eritrocitos; fr.vol. (%)

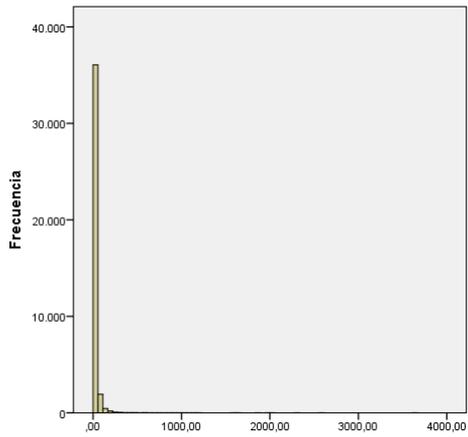
Figura 14



D San—Eritrocitos; vol. entítico (%)

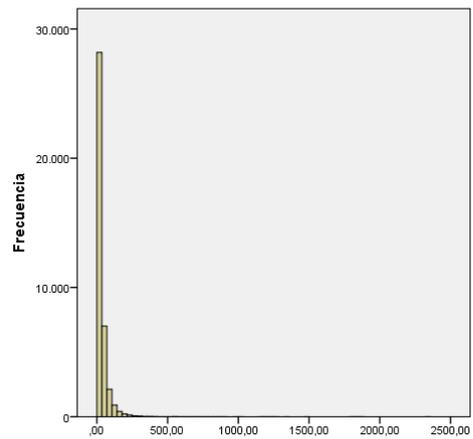
Figura 15

7 RESULTADOS



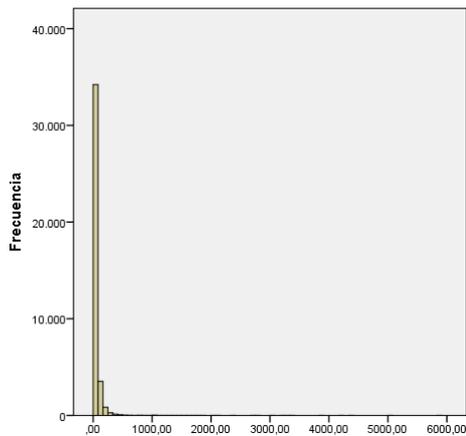
D San—Plaquetas; c.núm. (%)

Figura 16



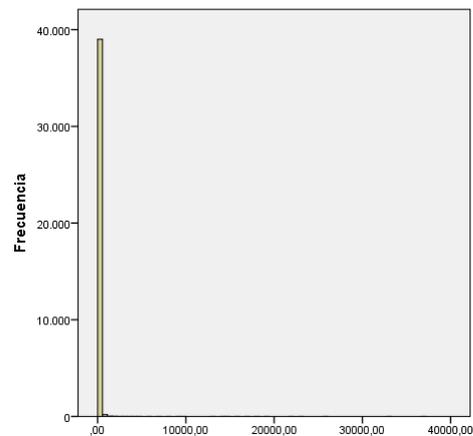
D San—Leucocitos; c.núm. (%)

Figura 17



D San—Neutrófilos; c.núm. (%)

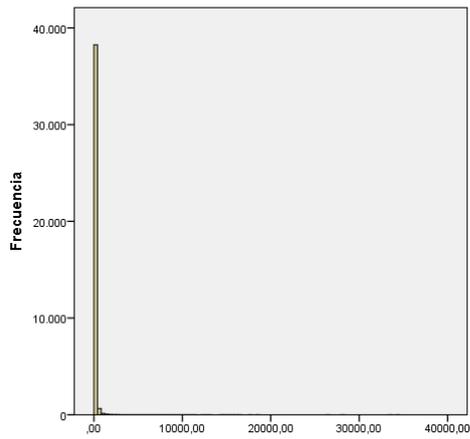
Figura 18



D San—Linfocitos; c.núm. (%)

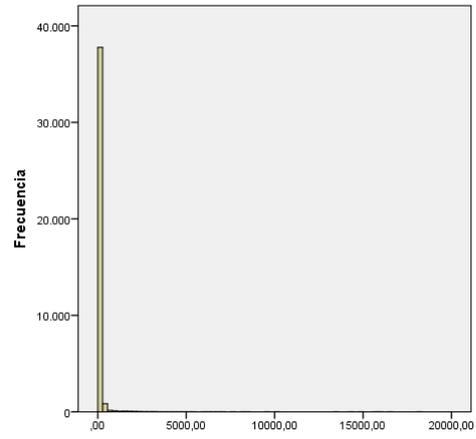
Figura 19

7 RESULTADOS



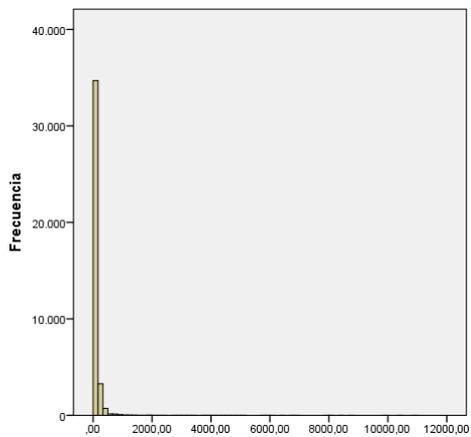
D San—Monocitos; c.núm. (%)

Figura 20



D San—Eosinófilos; c.núm. (%)

Figura 21



D San—Basófilos; c.núm. (%)

Figura 22

7.2.3 Límites de predicción

Los estadísticos descriptivos de los datos correspondientes a cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, ajustados al número de hemogramas, a partir del que se ha realizado la estimación de los diferentes límites de predicción (LP1, LP2 y LP3) se muestran en las Tablas 4 - 6 del apartado 7.2.1. Asimismo, se muestra la significación estadística P , después de aplicar la prueba estadística de *Shapiro-Wilk* con el fin de comprobar la normalidad de la distribución de los datos de cada una de las magnitudes hematológicas. Se consideran significativos los valores de $P < 0,05$. Se observa que en ninguno de los casos la muestra procede de una distribución normal.

Los histogramas de la distribución de frecuencias de los resultados obtenidos de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas se muestran en las Figuras 1-3 del apartado 7.2.1.

Las Tablas 10 - 12 muestran, para cada una de las parejas de magnitudes hematológicas estudiadas, los resultados de la correlación obtenida mediante la estimación del coeficiente de correlación de Pearson (r) y la significación estadística P . Se considera significativo un valor obtenido de $P < 0,05$. Se observa que en todos los casos la correlación es estadísticamente significativa.

En las Figuras 23 - 25 se representan las gráficas de correlación de los pares de resultados de cada una de las parejas de magnitudes hematológicas estudiadas.

Tabla 10 Coeficiente de correlación de Pearson (r) y significación estadística (P) de los 384 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, a partir de los que se han estimado los límites de predicción que dan lugar a un 10% de resultados *sospechosos* (LP1).

Variable independiente (X)	Variable dependiente (Y)	r	P
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,923	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,987	<0,05
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,943	<0,05

$P < 0,05$ (Correlación estadísticamente significativa)

Tabla 11 Coeficiente de correlación de Pearson (r) y significación estadística (P) de los 4 226 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, a partir de los que se han estimado los límites de predicción que dan lugar a un 1% de resultados *sospechosos* (LP2).

Variable independiente (X)	Variable dependiente (Y)	r	P
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,909	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,986	<0,05
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,933	<0,05

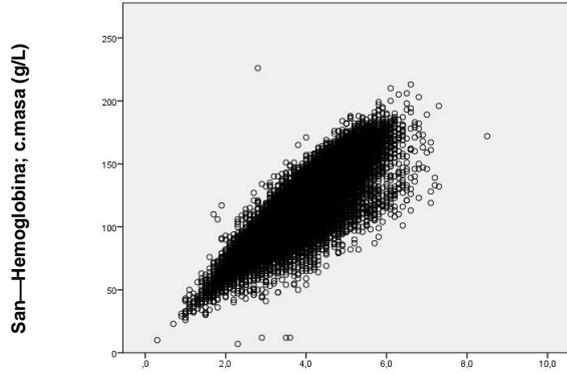
$P < 0,05$ (Correlación estadísticamente significativa)

Tabla 12 Coeficiente de correlación de Pearson (r) y significación estadística (P) de los 42 642 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, a partir de los que se han estimado los límites de predicción que dan lugar a un 0,1% de resultados *sospechosos* (LP3).

Variable Independiente (X)	Variable dependiente (Y)	r	P
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,909	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,986	<0,05
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,932	<0,05

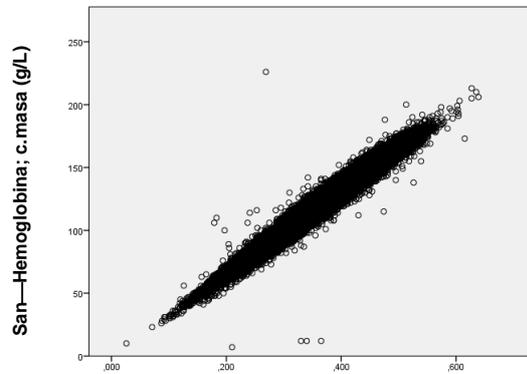
$P < 0,05$ (Correlación estadísticamente significativa)

Figuras 23 - 25 Representación gráfica de la correlación de los pares de resultados de las cada una de las parejas de magnitudes hematológicas. En el eje de abscisas, el intervalo de valores de la variable independiente (x) y en el eje de ordenadas el correspondiente a la variable dependiente (y).



San—Hemoglobina; c.masa (g/L)

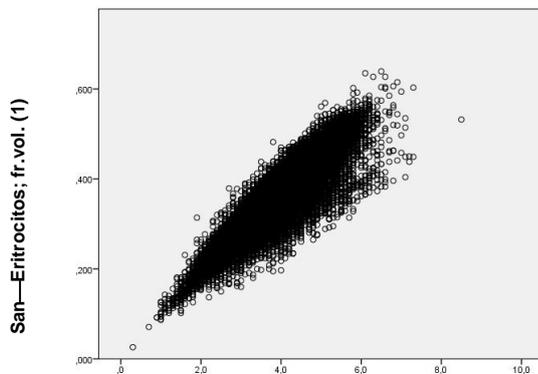
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)



San—Hemoglobina; c.masa (g/L)

San—Eritrocitos; fr.vol. (1)

Figura 24



San—Eritrocitos; fr.vol. (1)

San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)

Figura 25

7.3 Estimación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción

7.3.1 Estimación de los límites de alerta

En la Tabla 13 se muestran los límites de alerta estimados correspondientes a las magnitudes hematológicas en las que tiene interés estudiar el límite inferior de alerta y el límite superior de alerta. Los límites de alerta estimados corresponden a los percentiles: 5 y 95 (LA1), 0,5 y 99,5 (LA2) y 0,05 y 99,95 (LA3) de las distribuciones de frecuencias de los resultados de cada una de las magnitudes hematológicas y que dan lugar a un 10 %, un 1 %, y un 0,1 % de resultados *sospechosos*, respectivamente.

En la Tabla 14 se muestran los límites de alerta estimados correspondientes a las magnitudes hematológicas en las que únicamente tiene interés calcular el límite superior de alerta. Los límites de alerta estimados corresponden a los percentiles 90 (LA1), 99 (LA2) y 99,9 (LA3) de las distribuciones de frecuencias de los resultados de estas magnitudes hematológicas y que dan lugar a un 10 %, un 1 %, y un 0,1 % de resultados *sospechosos*, respectivamente.

7 RESULTADOS

Tabla 13 Límites de alerta estimados que corresponden a los percentiles 5 y 95 (LA1), 0,5 y 99,5 (LA2) y 0,05 y 99,95 (LA3) de las distribuciones de frecuencias de los resultados de las magnitudes hematológicas para las que se han fijado un límite inferior de alerta y un límite superior de alerta.

Magnitud hematológica	LA1		LA2		LA3	
	$p_{5,0}$	$p_{95,00}$	$p_{0,5}$	$p_{99,50}$	$p_{0,05}$	$p_{99,95}$
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	2,5	5,1	1,9	5,7	1,3	6,5
San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	79	156	58	171	36	183
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,238	0,469	0,181	0,513	0,120	0,554
San—Eritrocitos; vol.entítico (fL)	82	104	69	112	59	120
San—Plaquetas; c.núm. ($\times 10^9/L$)	63	416	11	719	3	1149
San—Leucocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	3,4	19,0	1,0	32,8	0,2	135,4
San—Neutrófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	1,8	15,2	0,3	27,5	0,0	59,7

Tabla 14 Límites de alerta estimados que corresponden a los percentiles 90 (LA1), 99 (LA2) y 99,9 (LA3) de las distribuciones de frecuencias de los resultados, para las magnitudes hematológicas en las que se ha definido únicamente un límite superior de alerta.

Magnitud hematológica	LA1	LA2	LA3
	p_{90}	p_{99}	$p_{99,9}$
San—Linfocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	2,5	4,4	46,2
San—Monocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	1,07	1,94	5,20
San—Eosinófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,28	0,65	1,53
San—Basófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,06	0,20	0,88

7.3.2 Estimación de los límites de cambio

En la Tabla 15 se muestran los límites de cambio de las magnitudes hematológicas estudiadas. Los límites de cambio estimados corresponden a los percentiles: 90 (LC1), 99 (LC2) y 99,9 (LC3) de las distribuciones de frecuencias de las diferencias relativas observadas entre dos resultados consecutivos, en un mismo paciente, para cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas y que dan lugar a un 10 %, un 1 %, y un 0,1 % de resultados *sospechosos*, respectivamente.

Tabla 15 Límites de cambio que corresponden a los percentiles 90 (LC1), 99 (LC2) y 99,9 (LC3) de las diferencias relativas, expresadas en %, entre dos resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), para las magnitudes hematológicas estudiadas.

Diferencias relativas de las magnitudes hematológicas	LC1	LC2	LC3
	p_{90}	p_{99}	$p_{99,9}$
<i>D</i> San—Eritrocitos; c.núm. (%)	22,6	64,4	122,8
<i>D</i> San—Hemoglobina; c.masa (%)	22,4	64,7	123,7
<i>D</i> San—Eritrocitos; fr.vol. (%)	24,0	64,1	117,3
<i>D</i> San—Eritrocitos; vol.entífico (%)	3,1	6,4	16,5
<i>D</i> San—Plaquetas; c.núm. (%)	40,2	178,3	878,8
<i>D</i> San—Leucocitos; c.núm. (%)	83,5	221,8	659,9
<i>D</i> San—Neutrófilos; c.núm. (%)	90,6	348,5	1 798,2
<i>D</i> San—Linfocitos; c.núm. (%)	119,8	479,6	3 000,0
<i>D</i> San—Monocitos; c.núm. (%)	165,8	703,5	8 945,6
<i>D</i> San—Eosinófilos; c.núm. (%)	122,6	1 200,0	4 800,0
<i>D</i> San—Basófilos; c.núm. (%)	200,0	732,0	3 900,0

7.3.3 Estimación de los límites de predicción

La Tabla 16 muestra las ecuaciones de predicción obtenidas, para cada una de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, a partir de las cuales se estiman los límites de predicción de la magnitud biológica correlacionada, obtenida en la misma muestra.

Tabla 16 Ecuaciones de predicción que dan lugar, respectivamente, a un 10 % (LP1), un 1 % (LP2) y un 0,1 % (LP3) de resultados *sospechosos* de una magnitud hematológica, estimados a partir del resultado de otra magnitud relacionada fisiopatológicamente y obtenido en la misma muestra.

Variable y	Variable x	LP1	LP2	LP3
San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	San—Eritrocitos; c. núm. ($\times 10^{12}/L$)	$y = 9,775 + (27,311 x) \pm 15,052$	$y = 9,915 + (27,607 x) \pm 25,516$	$y = 9,815 + (27,598 x) \pm 33,041$
San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	$y = -1,862 + (334,554 x) \pm 6,304$	$y = -2,233 + (336,667 x) \pm 10,157$	$y = -2,218 + (336,332 x) \pm 13,203$
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	San—Eritrocitos; c. núm. ($\times 10^{12}/L$)	$y = 0,032 + (0,083 x) \pm 0,039$	$y = 0,032 + (0,083 x) \pm 0,065$	$y = 0,032 + (0,083 x) \pm 0,083$

7.4 Análisis descriptivo de los hemogramas utilizados para la comprobación de los límites estimados

7.4.1 Resultados descriptivos de los hemogramas sobre los que se han comprobado los límites de alerta

Las Tablas 17 - 19 muestran los estadísticos descriptivos de los datos correspondientes a las magnitudes hematológicas estudiadas ajustados al número de hemogramas sobre los que se ha realizado la comprobación de los diferentes límites de alerta (LA1, LA2 y LA3). Asimismo, se muestra la significación estadística (P), obtenida después de aplicar la prueba estadística de *Shapiro-Wilk* con el fin de comprobar la normalidad de la distribución de los datos de cada una de las magnitudes hematológicas. Se consideran significativos los valores de $P < 0,05$. Se observa que en ninguno de los casos la muestra procede de una distribución normal.

7 RESULTADOS

Tabla 17 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 384 datos, de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas sobre los que se han comprobado los límites de alerta que dan lugar a un 10% de resultados sospechosos (LA1).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	Coeficiente de variación cuartil (%)	<i>P</i>
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	3,8	1,3	17,3	<0,05
San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	112	37	16,4	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,348	0,117	16,8	<0,05
San—Eritrocitos; vol.entítico (fL)	93	7	3,8	<0,05
San—Plaquetas; c.núm. ($\times 10^9/L$)	213	126	28,3	<0,05
San—Leucocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	7,9	4,9	29,0	<0,05
San—Neutrófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	5,8	4,7	36,9	<0,05
San—Linfocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	1,2	1,0	38,5	<0,05
San—Monocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,50	0,37	35,2	<0,05
San—Eosinófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,13	0,12	42,9	<0,05
San—Basófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,04	0,04	50,0	<0,05

P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

7 RESULTADOS

Tabla 18 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 4 226 datos, de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas sobre los que se han comprobado los límites de alerta que dan lugar a un 1% de resultados *sospechosos* (LA2).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	Coeficiente de variación cuartil (%)	<i>P</i>
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	3,8	1,2	15,9	<0,05
San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	114	36	15,9	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (f)	0,351	0,107	15,3	<0,05
San—Eritrocitos; vol.entítico (fL)	93	8	4,3	<0,05
San—Plaquetas; c.núm. ($\times 10^9/L$)	213	117	27,0	<0,05
San—Leucocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	8,2	5,2	29,5	<0,05
San—Neutrófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	6,0	5,1	38,9	<0,05
San—Linfocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	1,2	1,0	38,5	<0,05
San—Monocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,50	0,35	33,3	<0,05
San—Eosinófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,13	0,12	42,9	<0,05
San—Basófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,04	0,04	50,0	<0,05

P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

7 RESULTADOS

Tabla 19 Mediana, rango intercuartílico, coeficiente de variación cuartil (%) y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 42 642 datos, de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas sobre los que se han comprobado los límites de alerta que dan lugar a un 0,1% de resultados sospechosos (LA3).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	Coeficiente de variación cuartil (%)	<i>P</i>
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	3,8	1,2	15,8	<0,05
San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	115	35	15,3	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (f)	0,353	0,106	15,1	<0,05
San—Eritrocitos; vol.entítico (fL)	93	8	4,3	<0,05
San—Plaquetas; c.núm. ($\times 10^9/L$)	211	121	28,1	<0,05
San—Leucocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	8,3	5,2	29,9	<0,05
San—Neutrófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	6,0	4,9	37,4	<0,05
San—Linfocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	1,2	1,0	38,5	<0,05
San—Monocitos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,49	0,36	34,6	<0,05
San—Eosinófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,13	0,12	42,9	<0,05
San—Basófilos; c.núm. ($\times 10^9/L$)	0,04	0,04	50,0	<0,05

P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

7.4.2 Resultados descriptivos de los hemogramas utilizados sobre los que se han comprobado los límites de cambio

Las Tablas 20 - 22 muestran los estadísticos descriptivos de los datos correspondientes a las diferencias relativas entre dos resultados consecutivos en un mismo paciente (D), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, ajustados al número de hemogramas a partir del que se ha realizado la comprobación de los diferentes límites de cambio (LC1, LC2 y LC3). Asimismo, se muestra la significación estadística (P) después de aplicar la prueba estadística de *Shapiro-Wilk* con el fin de comprobar la normalidad de la distribución de los datos de cada una de las magnitudes hematológicas. Se consideran significativos los valores de $P < 0,05$. Se observa que en ninguno de los casos la muestra procede de una distribución normal.

Tabla 20 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 384 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, sobre las que se han comprobado los límites de cambio que dan lugar a un 10% de resultados *sospechosos* (LC1).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	<i>P</i>
<i>D</i> San—Eritrocitos; c.núm. (%)	6,7	9,1	<0,05
<i>D</i> San—Hemoglobina; c.masa (%)	6,9	9,5	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; fr.vol. (%)	6,6	9,3	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; vol.entítico (%)	1,1	1,2	<0,05
<i>D</i> San—Plaquetas; c.núm. (%)	10,4	17,1	<0,05
<i>D</i> San—Leucocitos; c.núm. (%)	18,1	27,0	<0,05
<i>D</i> San—Neutrófilos; c.núm. (%)	22,7	35,7	<0,05
<i>D</i> San—Linfocitos; c.núm. (%)	28,2	45,8	<0,05
<i>D</i> San—Monocitos; c.núm. (%)	28,8	52,9	<0,05
<i>D</i> San—Eosinófilos; c.núm. (%)	33,3	58,3	<0,05
<i>D</i> San—Basófilos; c.núm. (%)	50,0	87,1	<0,05

P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

Tabla 21 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 4 226 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, sobre las que se han comprobado los límites de cambio que dan lugar a un 1% de resultados *sospechosos* (LC2).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	<i>P</i>
<i>D</i> San—Eritrocitos; c.núm. (%)	6,7	9,5	<0,05
<i>D</i> San—Hemoglobina; c.masa (%)	6,8	10,7	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; fr.vol. (%)	6,6	9,5	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; vol.entítico (%)	1,1	1,2	<0,05
<i>D</i> San—Plaquetas; c.núm. (%)	11,2	16,8	<0,05
<i>D</i> San—Leucocitos; c.núm. (%)	18,8	28,7	<0,05
<i>D</i> San—Neutrófilos; c.núm. (%)	23,2	37,6	<0,05
<i>D</i> San—Linfocitos; c.núm. (%)	28,2	48,4	<0,05
<i>D</i> San—Monocitos; c.núm. (%)	32,7	55,9	<0,05
<i>D</i> San—Eosinófilos; c.núm. (%)	31,3	53,0	<0,05
<i>D</i> San—Basófilos; c.núm. (%)	37,5	65,7	<0,05

P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

Tabla 22 Mediana, rango intercuartílico y significación estadística (*P*) de la prueba *Shapiro-Wilk* de los 31 536 datos, de cada una de las diferencias relativas entre resultados consecutivos en un mismo paciente (*D*), de cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, sobre los que se han comprobado los límites de cambio que dan lugar a un 0,1% de resultados *sospechosos* (LC3).

Magnitud hematológica	Mediana	Rango intercuartílico	<i>P</i>
<i>D</i> San—Eritrocitos; c.núm. (%)	6,5	9,5	<0,05
<i>D</i> San—Hemoglobina; c.masa (%)	6,9	10,5	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; fr.vol. (%)	6,5	9,7	<0,05
<i>D</i> San—Eritrocitos; vol.entítico (%)	1,1	1,2	<0,05
<i>D</i> San—Plaquetas; c.núm. (%)	11,1	17,2	<0,05
<i>D</i> San—Leucocitos; c.núm. (%)	17,9	28,7	<0,05
<i>D</i> San—Neutrófilos; c.núm. (%)	22,2	37,4	<0,05
<i>D</i> San—Linfocitos; c.núm. (%)	28,2	47,7	<0,05
<i>D</i> San—Monocitos; c.núm. (%)	32,0	54,5	<0,05
<i>D</i> San—Eosinófilos; c.núm. (%)	31,3	54,2	<0,05
<i>D</i> San—Basófilos; c.núm. (%)	33,3	69,1	<0,05

P < 0,05 (los datos no proceden de una distribución normal)

7.4.3 Resultados descriptivos de los hemogramas utilizados sobre los que se han comprobado los límites de predicción

Los estadísticos descriptivos de los datos correspondientes a cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, ajustados al número de hemogramas, a partir del que se ha realizado la comprobación de los diferentes límites de predicción (LP1, LP2 y LP3) se muestran en las Tablas 17 - 19 del apartado 7.4.1. Asimismo, se muestra la significación estadística (P), después de aplicar la prueba estadística de *Shapiro -Wilk* con el fin de comprobar la normalidad de la distribución de los datos de cada una de las magnitudes hematológicas. Se consideran significativos los valores de $P < 0,05$. Se observa que en ninguno de los casos la muestra procede de una distribución normal.

Las Tablas 23 - 25 muestran, para cada una de las parejas de magnitudes hematológicas estudiadas, los resultados de la correlación obtenida mediante la estimación del coeficiente de correlación de Pearson (r) y el grado de significación P . Se considera significativo un valor obtenido de $P < 0,05$. Se observa que en todos los casos la correlación es estadísticamente significativa.

Tabla 23 Coeficiente de correlación de Pearson (r) y significación estadística (P) de los 384 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, sobre los que se han comprobado los límites de predicción que dan lugar a un 10% de resultados *sospechosos* (LP1).

Variable x	Variable y	r	P
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,908	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,982	<0,05
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,938	<0,05

$P < 0,05$ (correlación estadísticamente significativa)

Tabla 24 Coeficiente de correlación de Pearson (r) y significación estadística (P) de los 4 226 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, sobre los que se han comprobado los límites de predicción que dan lugar a un 1% de resultados *sospechosos* (LP2).

Variable x	Variable y	r	P
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,909	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,982	<0,05
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,936	<0,05

$P < 0,05$ (correlación estadísticamente significativa)

7 RESULTADOS

Tabla 25 Coeficiente de correlación de Pearson (r) y significación estadística (P) de los 42 642 pares de datos, de las parejas de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, sobre los que se han comprobado los límites de predicción que dan lugar a un 0,1% de resultados *sospechosos* (LP3).

Variable x	Variable y	r	P
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,903	<0,05
San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	San—Hemoglobina; c.masa (g/L)	0,981	<0,05
San—Eritrocitos; c.núm. ($\times 10^{12}/L$)	San—Eritrocitos; fr.vol. (1)	0,931	<0,05

$P < 0,05$ (correlación estadísticamente significativa)

7.5 Comprobación de los límites de alerta, límites de cambio y límites de predicción

Tal y como se describe en el apartado 6.2.5 del Material y Métodos, se ha realizado una comprobación para verificar que el modelo de cálculo de los límites de alerta, de cambio y de predicción se reproduce a lo largo del tiempo.

7.5.1 Comprobación de los límites de alerta

La Tabla 26 muestra los resultados de la comprobación de los límites de alerta (LA1, LA2 y LA3) que debería dar lugar a un 10 %, 1 % y 0,1 % de resultados *sospechosos*, respectivamente.

Tabla 26 Comprobación del % de resultados *sospechosos* que exceden los límites de alerta estimados (LA1, LA2 y LA3), para cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas.

Magnitud hematológica	LA1 (10%)	LA2 (1%)	LA3 (0,1%)
San—Eritrocitos; c.núm.	8,6 %	0,5 %	0,05 %
San—Hemoglobina; c.masa	10,4 %	0,6 %	0,07 %
San—Eritrocitos; fr.vol.	9,6 %	0,7 %	0,07 %
San—Eritrocitos; vol.entítico	8,6 %	1,0 %	0,14 %
San—Plaquetas; c.núm.	13,0 %	1,0 %	0,14 %
San—Leucocitos; c.núm.	10,4 %	1,3 %	0,10 %
San—Neutrófilos; c.núm.	8,3 %	1,2 %	0,14 %
San—Linfocitos; c.núm.	8,9 %	0,7 %	0,07 %
San—Monocitos; c.núm.	8,1 %	0,9 %	0,05 %
San—Eosinófilos; c.núm.	12,8 %	1,0 %	0,14 %
San—Basófilos; c.núm.	22,9 %	0,9 %	0,08 %

7.5.2 Comprobación de los límites de cambio

La Tabla 27 muestra los resultados de la comprobación de los límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) que deberían dar lugar a un 10 %, 1 % y 0,1 % de resultados *sospechosos*, respectivamente.

Tabla 27 Comprobación del % de resultados *sospechosos* que exceden los límites de cambio estimados (LC1, LC2 y LC3), para cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas.

Magnitud hematológica	LC1 (10%)	LC2 (1%)	LC3 (0,1%)
<i>D</i> San—Eritrocitos; c.núm.	8,1 %	0,7 %	0,09 %
<i>D</i> San—Hemoglobina; c.masa	7,8 %	0,7 %	0,10 %
<i>D</i> San—Eritrocitos; fr.vol.	5,7 %	0,6 %	0,09 %
<i>D</i> San—Eritrocitos; vol.entítico	8,1 %	0,9 %	0,10 %
<i>D</i> San—Plaquetas; c.núm.	9,1 %	0,9 %	0,04 %
<i>D</i> San—Leucocitos; c.núm.	7,8 %	0,9 %	0,09 %
<i>D</i> San—Neutrófilos; c.núm.	11,2 %	0,7 %	0,14 %
<i>D</i> San—Linfocitos; c.núm.	8,1 %	0,5 %	0,06 %
<i>D</i> San—Monocitos; c.núm.	8,6 %	1,0 %	0,16 %
<i>D</i> San—Eosinófilos; c.núm.	12,5 %	1,3 %	0,14 %
<i>D</i> San—Basófilos; c.núm.	9,1 %	1,1 %	0,17 %

7.5.3 Comprobación de los límites de predicción

La Tabla 28 muestra los resultados de la comprobación de los límites de predicción (LP1, LP2 y LP3) que deberían dar lugar a un 10 %, 1 % y 0,1 % de resultados *sospechosos*.

Tabla 28 Comprobación del % de resultados *sospechosos* que exceden los límites de predicción estimados (LP1, LP2 y LP3) para cada una de las parejas de magnitudes hematológicas estudiadas.

Variable y	Variable x	LP1 (10%)	LP2 (1%)	LP3 (0,1%)
San—Hemoglobina; c.masa	San—Eritrocitos; c. núm.	12,5 %	2,2 %	1,0 %
San—Hemoglobina; c.masa	San—Eritrocitos; fr.vol.	20,3 %	2,7 %	0,6 %
San—Eritrocitos; fr.vol.	San—Eritrocitos; c. núm.	9,9 %	2,2 %	0,9 %

De las tres parejas de magnitudes biológicas, para los cálculos posteriores, se seleccionan aquellas dos que en la comprobación dan lugar a un porcentaje de resultados *sospechosos* más cercano al teórico. Estas parejas son: San—Hemoglobina; c.masa ↔ San—Eritrocitos; c.núm. y San—Eritrocitos; fr.vol. ↔ San—Eritrocitos; c.núm.

7.6 Aplicación de las diferentes combinaciones de límites

La aplicación de las diferentes combinaciones de límites se ha realizado como se describe en el apartado 6.2.6.1 del Material y Métodos.

La aplicación conjunta de los límites de alerta, de los límites de cambio y de los límites de predicción no es posible en todos los casos, ya sea porque no siempre se dispone de un resultado previo del mismo paciente en el intervalo de tiempo especificado, o bien, no se dispone de una pareja de magnitudes relacionada fisiopatológicamente.

En esta tesis, se han podido aplicar los límites de cambio en el 41,9% de todos los hemogramas evaluados y corresponden a los hemogramas de los que se dispone de resultados previos del mismo paciente, dentro de un periodo de tiempo, entre análisis, igual o inferior a 3 días.

7.6.1 Resultados sospechosos

Los criterios de decisión para considerar un resultado *sospechoso* vienen definidos por la combinación de límites que se puedan aplicar tal y como se describe en la Tabla 2 del apartado 6.2.6.1 del Material y Métodos.

Las magnitudes hematológicas a las que se han podido aplicar simultáneamente los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción son: San—Hemoglobina; c.masa (g/L) y San—Eritrocitos; fr.vol. (1). La aplicación simultánea de los diferentes límites ha dado lugar a 27 combinaciones de límites posibles.

El resto de magnitudes hematológicas, de las que no se dispone de pareja correlacionada, la aplicación simultánea de los diferentes límites de alerta y límites de cambio ha dado lugar a 9 combinaciones de límites posibles.

La Tabla 29 muestra, para las magnitudes hematológicas especificadas, el porcentaje de resultados *sospechosos* cuando se combinan entre sí los diferentes límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), los diferentes límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y los diferentes límites de predicción (LP1, LP2 y LP3).

Las Tablas 30 - 31 muestran, para las magnitudes hematológicas especificadas, el porcentaje de resultados *sospechosos* cuando se combinan entre sí los diferentes límites de alerta (LA1, LA2 y LA3) y los límites de cambio (LC1, LC2 y LC3).

Tabla 29 Porcentaje (%) de resultados sospechosos para la concentración de masa de hemoglobina y la fracción de volumen de los eritrocitos al aplicar las diferentes combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2, LC3) y de límites de predicción (LP1, LP2 y LP3).

Combinación de límites de alerta, cambio y predicción	% de resultados sospechosos	% de resultados sospechosos
	San—Hemoglobina; c.masa	San—Eritrocitos; fr.vol.
LA1 + LC1 + LP1	15,4	14,6
LA2 + LC1 + LP1	15,4	14,6
LA3 + LC1 + LP1	15,4	14,6
LA1 + LC2 + LP1	11,7	11,4
LA2 + LC2 + LP1	11,7	11,4
LA3 + LC2 + LP1	11,7	11,4
LA1 + LC3 + LP1	11,4	11,1
LA2 + LC3 + LP1	11,4	11,1
LA3 + LC3 + LP1	11,4	11,1
LA1 + LC1 + LP2	6,6	5,8
LA2 + LC1 + LP2	6,6	5,8
LA3 + LC1 + LP2	6,6	5,8
LA1 + LC2 + LP2	2,6	2,4
LA2 + LC2 + LP2	2,6	2,4
LA3 + LC2 + LP2	2,6	2,4
LA1 + LC3 + LP2	2,3	2,2
LA2 + LC3 + LP2	2,3	2,2
LA3 + LC3 + LP2	2,3	2,2
LA1 + LC1 + LP3	5,3	4,5
LA2 + LC1 + LP3	5,3	4,5
LA3 + LC1 + LP3	5,3	4,5
LA1 + LC2 + LP3	1,3	1,2
LA2 + LC2 + LP3	1,3	1,2
LA3 + LC2 + LP3	1,3	1,2
LA1 + LC3 + LP3	1,0	0,9
LA2 + LC3 + LP3	1,0	0,9
LA3 + LC3 + LP3	1,0	0,9

Tabla 30 Porcentaje (%) de resultados *sospechosos* al aplicar las diferentes combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3), a las magnitudes hematológicas: concentración de número de eritrocitos, volumen eritrocitario, concentración de número de plaquetas y concentración de número de leucocitos.

Combinación de límites de alerta y de cambio	% de resultados sospechosos			
	San—Eritrocitos; c.núm.	San—Eritrocitos; vol.eritócico	San—Plaquetas; c.núm.	San—Leucocitos; c.núm.
LA1 + LC1	8,3	7,9	9,3	7,3
LA2 + LC1	4,6	3,2	4,8	3,4
LA3 + LC1	4,1	2,7	4,4	2,9
LA1 + LC2	4,5	5,7	5,3	4,8
LA2 + LC2	0,8	1,0	0,8	0,9
LA3 + LC2	0,3	0,5	0,4	0,4
LA1 + LC3	4,3	5,4	5,0	4,5
LA2 + LC3	0,5	0,7	0,5	0,7
LA3 + LC3	0,1	0,1	0,1	0,1

Tabla 31 Porcentaje (%) de resultados *sospechosos* al aplicar las diferentes combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3), a la concentración de número de neutrófilos, de linfocitos, de monocitos, de eosinófilos y de basófilos.

Combinación de límites de alerta y de cambio	% de resultados sospechosos				
	San—Neutrófilos; c.núm.	San—Linfocitos; c.núm.	San—Monocitos; c.núm.	San—Eosinófilos; c.núm.	San—Basófilos; c.núm.
LA1 + LC1	8,3	9,6	6,3	11,5	14,9
LA2 + LC1	4,5	4,4	3,8	5,2	2,9
LA3 + LC1	4,1	3,9	3,5	4,7	2,5
LA1 + LC2	4,6	6,0	3,2	7,5	13,0
LA2 + LC2	0,8	0,8	0,7	1,3	1,0
LA3 + LC2	0,4	0,3	0,4	0,7	0,6
LA1 + LC3	4,3	5,8	2,9	6,9	12,5
LA2 + LC3	0,5	0,6	0,4	0,7	0,5
LA3 + LC3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

7.6.2 Hemogramas sospechosos

Tal y como se describe en el apartado 6.2.6.2, se ha estimado, el porcentaje de hemogramas *sospechosos* al aplicar simultáneamente los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción al conjunto de magnitudes hematológicas que componen el hemograma. Se considera un hemograma como *sospechoso* cuando contiene, al menos, un resultado *sospechoso* de alguna de las magnitudes hematológicas que lo componen.

La aplicación simultánea, de 3 límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de 3 límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de 3 límites de predicción (LP1, LP2 y LP3), al conjunto de magnitudes hematológicas que forman el hemograma ha dado como resultado 27 combinaciones de límites posibles.

La Tabla 32 muestra el porcentaje de hemogramas *sospechosos* al aplicar simultáneamente estos límites al conjunto de magnitudes hematológicas que forman el hemograma.

Tabla 32 Porcentaje (%) de hemogramas sospechosos obtenidos al aplicar la combinación de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de límites de predicción (LP1, LP2, LP3) al conjunto de magnitudes hematológicas que forman el hemograma.

Combinación de límites de alerta, cambio y predicción	% de hemogramas sospechosos
LA1 + LC1 + LP1	52,7
LA2 + LC1 + LP1	33,5
LA3 + LC1 + LP1	31,3
LA1 + LC2 + LP1	39,1
LA2 + LC2 + LP1	19,9
LA3 + LC2 + LP1	17,7
LA1 + LC3 + LP1	37,0
LA2 + LC3 + LP1	17,8
LA3 + LC3 + LP1	15,7
LA1 + LC1 + LP2	47,2
LA2 + LC1 + LP2	23,2
LA3 + LC1 + LP2	20,7
LA1 + LC2 + LP2	32,4
LA2 + LC2 + LP2	8,4
LA3 + LC2 + LP2	5,9
LA1 + LC3 + LP2	30,1
LA2 + LC3 + LP2	6,1
LA3 + LC3 + LP2	3,6
LA1 + LC1 + LP3	46,8
LA2 + LC1 + LP3	21,9
LA3 + LC1 + LP3	19,2
LA1 + LC2 + LP3	31,8
LA2 + LC2 + LP3	6,9
LA3 + LC2 + LP3	4,2
LA1 + LC3 + LP3	29,4
LA2 + LC3 + LP3	4,5
LA3 + LC3 + LP3	1,8

7.7 Evaluación de la estrategia propuesta de control de la plausibilidad para la detección de hemogramas erróneos y no erróneos

7.7.1 Resultados de la clasificación de los hemogramas en erróneos y en no erróneos

Para evaluar la estrategia de control de la plausibilidad propuesta en esta tesis para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos* es necesario realizar una comparación de la estrategia con un sistema de referencia que clasifique de forma inequívoca los hemogramas en *erróneos* y en *no erróneos*.

En el apartado 6.3.1 del Material y Métodos se describe como se ha realizado la clasificación de los 83 hemogramas sometidos a evaluación por el sistema de referencia. De ellos, 53 (63,9 %) tenían un hemograma previo anterior, del mismo paciente, en un intervalo de tiempo entre análisis igual o inferior a 3 días.

La Tabla 33 muestra los resultados correspondientes a la revisión y clasificación de los 83 hemogramas, realizada por los 4 facultativos especialistas de referencia. Se considera sistema de referencia o resultado verdadero tal y como se describe en el apartado 6.3.1 del Material y Métodos, aquél que los 4 facultativos han coincidido en la misma clasificación. En color gris se resaltan aquellos hemogramas en los que no ha habido coincidencia de clasificación entre los 4 facultativos.

La Figura 26 muestra los porcentajes de coincidencia de clasificación de los 83 hemogramas entre 2, 3 y 4 facultativos.

Tabla 33 (I) Resultados de la clasificación de los 83 hemogramas, realizada por 4 facultativos de referencia, en hemogramas *erróneos* y *no erróneos*.

Nº de hemograma	Clasificación de los hemogramas según				
	FACULTATIVO 1	FACULTATIVO 2	FACULTATIVO 3	FACULTATIVO 4	SISTEMA DE REFERENCIA
1	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
2	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
3	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
4	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
5	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
6	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
7	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
8	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
9	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
10	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
11	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
12	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
13	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
14	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
15	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
16	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
17	No Erróneo	Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
18	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
19	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
20	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
21	No Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	-
22	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
23	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
24	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
25	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
26	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
27	Erróneo	Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
28	Erróneo	Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
29	Erróneo	Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
30	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
31	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
32	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
33	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
34	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
35	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
36	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
37	Erróneo	Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
38	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
39	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
40	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
41	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo

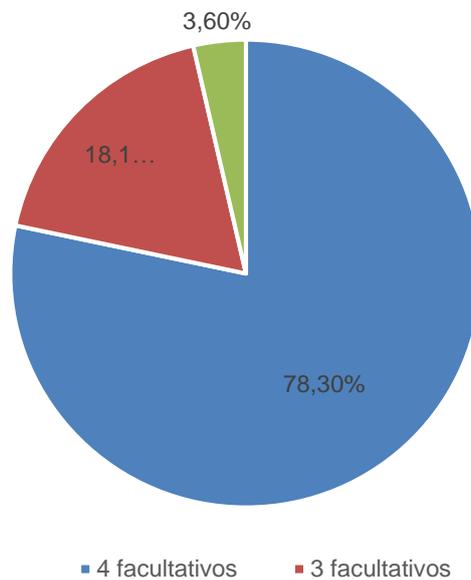
“-“ No existe coincidencia en la clasificación entre los facultativos especialistas

Tabla 33 (II) Resultados de la clasificación de los 83 hemogramas, realizada por 4 facultativos de referencia, en hemogramas *erróneos* y en *no erróneos*.

Nº de hemograma	Clasificación de los hemogramas				
	FACULTATIVO 1	FACULTATIVO 2	FACULTATIVO 3	FACULTATIVO 4	SISTEMA DE REFERENCIA
42	Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
43	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
44	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
45	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
46	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
47	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
48	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
49	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
50	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
51	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
52	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
53	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
54	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
55	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
56	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
57	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
58	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
59	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
60	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
61	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
62	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
63	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
64	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
65	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
66	No Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	-
67	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
68	No Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	-
69	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
70	Erróneo	Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
71	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
72	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
73	No Erróneo	Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
74	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
75	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
76	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
77	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
78	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	Erróneo	-
79	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
80	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo
81	No Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	-
82	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo	Erróneo
83	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo	No Erróneo

*- No existe coincidencia en la clasificación entre los facultativos especialistas

Figura 26 Porcentajes de coincidencia de clasificación de los 83 hemogramas entre 2, 3 y 4 facultativos.



Del conjunto de hemogramas evaluados se seleccionan los 65 (78,3 %), que corresponden a los hemogramas en los que los 4 facultativos de referencia han coincidido en la clasificación en *erróneos* o *no erróneos*. De éstos, 28 hemogramas (43,1 %) han sido clasificados como *erróneos* (positivos) y 37 (56,9 %) han sido clasificados como *no erróneos* (negativos).

7.7.2 Evaluación del control de la plausibilidad no estandarizado

La Tabla 34 muestra los resultados obtenidos de la clasificación realizada por los 5 facultativos especialistas de los 65 hemogramas evaluados, mediante el control de la plausibilidad no estandarizado. Los hemogramas han sido clasificados en dos categorías: hemogramas *sospechosos* y hemogramas *no sospechosos*, siguiendo el procedimiento que se describe en el apartado 6.3.2 del Material y Métodos.

La Tabla 35 muestra el número de hemogramas clasificados en: *sospechosos* y *no sospechosos*, en relación al sistema de referencia (hemograma *erróneo* o *no erróneo*).

La Tabla 36 muestra la sensibilidad y la especificidad que presenta el control de la plausibilidad no estandarizado realizado por cada uno de los 5 facultativos especialistas de laboratorio clínico para la clasificación de los hemogramas en *erróneos* y *no erróneos*.

Tabla 34 (I) Clasificación de los hemogramas, a partir del control de la plausibilidad no estandarizado realizado por los 5 facultativos especialistas, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*.

Nº hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según				
		FACULTATIVO 1	FACULTATIVO 2	FACULTATIVO 3	FACULTATIVO 4	FACULTATIVO 5
1	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
2	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
4	No Erróneo	No Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
5	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
6	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
7	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
8	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
9	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	Sospechoso
10	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
11	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
12	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
13	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
14	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
15	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
16	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
18	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
22	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
23	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
24	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
25	No Erróneo	No Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
26	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
30	No Erróneo	No Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
31	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
32	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
33	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
34	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
35	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
36	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
38	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
39	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
41	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
43	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
44	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
45	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
46	No Erróneo	No Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso

Tabla 34 (II) Clasificación de los hemogramas, a partir del control de la plausibilidad no estandarizado, realizado por 5 facultativos especialistas, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*

Nº hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según				
		FACULTATIVO 1	FACULTATIVO 2	FACULTATIVO 3	FACULTATIVO 4	FACULTATIVO 5
47	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
48	No Erróneo	No Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
49	Erróneo	No Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
50	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
51	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
52	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
53	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
54	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
55	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
56	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
57	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
58	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
59	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
60	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
62	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
63	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
64	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
65	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
67	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
69	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
71	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
72	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
74	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
75	No Erróneo	No Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
76	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
77	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
79	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
80	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
82	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
83	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso

Tabla 35 Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad no estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada uno de los 5 facultativos especialistas de laboratorio clínico.

Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según									
	FACULTATIVO 1		FACULTATIVO 2		FACULTATIVO 3		FACULTATIVO 4		FACULTATIVO 5	
	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp
Erróneos (n=28)	25	3	26	2	24	4	25	3	21	7
No erróneos (n=37)	2	35	8	29	5	32	5	32	1	36

Tabla 36 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, para cada uno de los 5 facultativos especialistas de laboratorio clínico.

	FACULTATIVO 1	FACULTATIVO 2	FACULTATIVO 3	FACULTATIVO 4	FACULTATIVO 5
Sensibilidad (%)	89,3	92,9	85,7	89,3	75,0
Especificidad (%)	94,6	78,4	89,2	86,5	97,3

7.7.3 Evaluación de la estrategia de control de la plausibilidad estandarizado propuesta

Se han aplicado las diferentes combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de límites de predicción (LP1, LP2 y LP3) estimados en esta tesis a los resultados de los 65 hemogramas seleccionados y se han clasificado en: hemogramas *sospechosos* y hemogramas *no sospechosos*.

7.7.3.1 Evaluación de los límites de alerta

La Tabla 37 muestra los resultados de la clasificación de cada uno de los 65 hemogramas cuando se aplican los límites de alerta estimados LA1, LA2 y LA3 a cada una de las magnitudes hematológicas. Los hemogramas han sido clasificados en: hemogramas *sospechosos* y hemogramas *no sospechosos*.

La Tabla 38 muestra el número de hemogramas, sometidos al control de la plausibilidad estandarizado, clasificados en 2 categorías: sospechoso y no sospechoso, en relación al sistema de referencia (hemograma *erróneo* o *no erróneo*).

La Tabla 39 muestra la sensibilidad y la especificidad que presenta cada uno de los límites de alerta estimados para la clasificación de los hemogramas en *erróneos* y *no erróneos*.

Tabla 37 (I) Clasificación de los hemogramas, al aplicar los límites de alerta LA1, LA2 y LA3, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*.

Nº de hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según		
		LA1	LA2	LA3
1	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
2	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
4	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
5	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
6	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
7	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
8	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
9	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
10	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
11	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
12	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
13	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
14	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
15	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
16	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
18	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
22	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
23	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
24	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
25	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
26	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
30	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
31	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
32	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
33	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
34	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
35	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
36	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
38	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
39	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
41	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
43	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
44	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
45	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
46	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
47	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso

Tabla 37 (II) Clasificación de los hemogramas, al aplicar los límites de alerta LA1, LA2 y LA3, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*.

Nº de hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según		
		LA1	LA2	LA3
48	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
49	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
50	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
51	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
52	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
53	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
54	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
55	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
56	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
57	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
58	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
59	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
60	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
62	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
63	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
64	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
65	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
67	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
69	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
71	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
72	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
74	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
75	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
76	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
77	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
79	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
80	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
82	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
83	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso

Tabla 38 Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad estandarizado clasificados como: sospechosos (Sosp) y no sospechosos (No Sosp) para cada uno de los límites de alerta (LA1, LA2 y LA3).

Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según					
	LA1		LA2		LA3	
	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp
<i>Erróneos (n=28)</i>	21	7	9	19	0	28
<i>No erróneos (n=37)</i>	28	9	7	30	2	35

Tabla 39 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, para cada uno de los límites de alerta (LA1, LA2 y LA3) aplicados.

	LA1	LA2	LA3
Sensibilidad (%)	75,0	32,1	0,0
Especificidad (%)	24,3	81,1	94,6

7.7.3.2 Evaluación de los límites de cambio

La Tabla 40 muestra los resultados de la clasificación de cada uno de los 39 hemogramas seleccionados (aquellos en los que existen resultados consecutivos, de un mismo paciente, en un intervalo de tiempo igual o inferior a 3 días) cuando se aplican los límites de cambio estimados LC1, LC2 y LC3, a cada una de las magnitudes hematológicas. Los hemogramas han sido clasificados en dos categorías: hemogramas *sospechosos* y hemogramas *no sospechosos*.

La Tabla 41 muestra el número de hemogramas, sometidos al control de la plausibilidad estandarizado, clasificados en 2 categorías: sospechoso y no sospechoso, en relación al sistema de referencia (hemograma *erróneo* o *no erróneo*).

La Tabla 42 muestra la sensibilidad y la especificidad que presenta cada uno de los límites de cambio estimados para la clasificación de los hemogramas en *erróneos* y *no erróneos*.

Tabla 40 Clasificación de los hemogramas, al aplicar los límites de cambio LC1, LC2 y LC3, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*.

Nº de hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según		
		LC1	LC2	LC3
1	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
5	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
6	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
7	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
9	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
11	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
15	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
16	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
18	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
25	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
26	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
30	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
31	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
32	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
33	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
34	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
35	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
36	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
39	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
43	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
45	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
48	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
49	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
51	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
55	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
56	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
57	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
58	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
62	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
64	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
65	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
69	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
71	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
72	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
74	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
75	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
76	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
79	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
82	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso

Tabla 41 Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada uno de los límites de cambio (LC1, LC2 y LC3).

Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según					
	LC1		LC2		LC3	
	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp
<i>Erróneos (n=23)</i>	23	0	21	2	8	15
<i>No erróneos (n=16)</i>	12	4	2	14	1	15

Tabla 42 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, para cada uno de los límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) aplicados.

	LC1	LC2	LC3
Sensibilidad (%)	100,0	91,3	34,8
Especificidad (%)	25,0	87,5	93,8

7.7.3.3 Evaluación de los límites de predicción

La Tabla 43 muestra los resultados de la clasificación de cada uno de los 65 hemogramas cuando se aplican los límites de predicción estimados LP1, LP2 y LP3, a cada una de las magnitudes hematológicas con pareja relacionada fisiopatológicamente. Los hemogramas han sido clasificados en dos categorías: hemogramas *sospechosos* y hemogramas *no sospechosos*.

La Tabla 44 muestra el número de hemogramas, sometidos al control de la plausibilidad estandarizado, clasificados en 2 categorías: *sospechoso* y *no sospechoso*, en relación al sistema de referencia (hemograma *erróneo* o *no erróneo*).

La Tabla 45 muestra la sensibilidad y la especificidad que presenta cada uno de los límites de predicción estimados para la clasificación de los hemogramas en *erróneos* y *no erróneos*.

Tabla 43 (I) Clasificación de los hemogramas, al aplicar los límites de predicción LP1, LP2 y LP3, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*.

Nº de hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según		
		LP1	LP2	LP3
1	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	Sospechoso
2	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
4	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
5	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
6	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
7	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
8	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
9	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
10	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
11	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
12	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
13	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
14	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
15	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
16	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
18	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
22	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
23	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
24	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
25	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
26	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
30	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
31	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
32	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
33	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
34	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
35	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
36	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
38	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
39	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
41	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
43	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
44	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
45	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
46	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
47	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso

Tabla 43 (II) Clasificación de los hemogramas, al aplicar los límites de predicción LP1, LP2 y LP3, en informes *sospechosos* y *no sospechosos*.

Nº de hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según		
		LP1	LP2	LP3
48	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
49	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
50	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
51	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
52	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
53	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
54	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
55	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
56	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
57	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
58	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
59	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
60	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
62	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
63	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
64	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
65	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
67	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
69	Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
71	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
72	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
74	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
75	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
76	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
77	No Erróneo	Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
79	Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
80	No Erróneo	No Sospechoso	No Sospechoso	No Sospechoso
82	Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso
83	No Erróneo	Sospechoso	Sospechoso	No Sospechoso

Tabla 44 Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada uno de los límites de predicción (LP1, LP2 y LP3).

Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según					
	LP1		LP2		LP3	
	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp
<i>Erróneos (n=28)</i>	5	23	2	26	1	27
<i>No erróneos (n=37)</i>	6	31	1	36	0	37

Tabla 45 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, para cada uno de los límites de predicción (LP1, LP2 y LP3) aplicados.

	LP1	LP2	LP3
Sensibilidad (%)	17,9	7,1	3,6
Especificidad (%)	83,8	97,3	100,0

7.7.3.4 Evaluación de las combinaciones de límites de alerta, cambio y predicción

La Tabla 46 muestra los resultados de la clasificación de cada uno de los hemogramas seleccionados cuando se aplican de forma conjunta las diferentes combinaciones de límites propuestas. La aplicación simultánea, al conjunto de magnitudes hematológicas que forman el hemograma, de 3 límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de 3 límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de 3 límites de predicción (LP1, LP2 y LP3), ha dado como resultado 27 combinaciones de límites. Los hemogramas han sido clasificados en dos categorías: hemogramas *sospechosos* y hemogramas *no sospechosos*.

La Tabla 47 muestra el número de hemogramas, sometidos al control de la plausibilidad estandarizado, clasificados en 2 categorías: *sospechoso* y *no sospechoso*, en relación al sistema de referencia (hemograma *erróneo* o *no erróneo*).

La Tabla 48 muestra la sensibilidad y la especificidad que presenta cada una de las combinaciones de límites propuestas para la clasificación de los hemogramas en *erróneos* y *no erróneos*.

Tabla 46 (I) Clasificación de los hemogramas, al aplicar las combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3, de límites de cambio LC1, LC2 y LC3 y de límites de predicción LP1, LP2 y LP3, en informes *sospechosos (S)* y *no sospechosos (NS)*

Nº Hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según																													
		LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3			
		LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3	LC1	LC2	LC3
		LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP2	LP3																		
1	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S		
2	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS		
4	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS																	
5	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S		
6	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS		
7	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS		
8	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS																	
9	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS		
10	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	NS		
11	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS									
12	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS																	
13	No Erróneo	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	NS		
14	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	NS		
15	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		
16	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		
18	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S		
22	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	NS		
23	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		
24	No Erróneo	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	NS		
25	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS								
26	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS		

Tabla 46 (II) Clasificación de los hemogramas, al aplicar las combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3, de límites de cambio LC1, LC2 y LC3 y de límites de predicción LP1, LP2 y LP3, en informes *sospechosos* (S) y *no sospechosos* (NS).

Nº Hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según																											
		LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	
		LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3	
		LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP2	LP3																	
30	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS
31	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
32	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
33	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
34	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
35	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
36	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS
38	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
39	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
41	Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
43	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS
44	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
45	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
46	No Erróneo	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS	NS	
47	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	
48	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
49	Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
50	Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
51	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS
52	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	
53	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	
54	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

Tabla 46 (III) Clasificación de los hemogramas, al aplicar las combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3, de límites de cambio LC1, LC2 y LC3 y de límites de predicción LP1, LP2 y LP3, en informes *sospechosos* (S) y *no sospechosos* (NS).

Nº Hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según																										
		LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3			
		LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	
		LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP1	LP2	LP3																
55	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS		
56	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S		
57	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	
58	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	
59	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		
60	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	NS		
62	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	
63	No Erróneo	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS
64	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
65	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	
67	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS												
69	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
71	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	
72	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
74	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
75	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	
76	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
77	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	NS																		
79	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	
80	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
82	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
83	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

Tabla 47 (I) Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada una de las combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de límites predicción (LP1, LP2 y LP3).

Clasificación según sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según																	
	LA1		LA2		LA3		LA1		LA2		LA3		LA1		LA2		LA3	
	LC1		LC1		LC1		LC2		LC2		LC2		LC3		LC3		LC3	
	LP1		LP1		LP1		LP1		LP1		LP1		LP1		LP1		LP1	
	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp
Erróneos (n=28)	27	1	27	1	27	1	25	3	25	3	25	3	13	15	11	17	11	17
No erróneos (n=37)	30	7	22	15	19	18	20	17	11	26	8	29	19	18	10	27	7	30

Tabla 47 (II) Número de hemogramas (*n*) *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada una de las combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de límites predicción (LP1, LP2 y LP3).

Clasificación según sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según																	
	LA1		LA2		LA3		LA1		LA2		LA3		LA1		LA2		LA3	
	LC1		LC1		LC1		LC2		LC2		LC2		LC3		LC3		LC3	
	LP2		LP2		LP2		LP2		LP2		LP2		LP2		LP2		LP2	
	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp
Erróneos (n=28)	27	1	27	1	27	1	24	4	24	4	24	4	11	17	8	20	8	20
No erróneos (n=37)	29	8	17	20	14	23	19	18	6	31	3	34	18	19	5	32	2	35

Tabla 47 (III) Número de hemogramas (*n*) clasificados como *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada una de las combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y de límites predicción (LP1, LP2 y LP3).

Clasificación según sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según																	
	LA1		LA2		LA3		LA1		LA2		LA3		LA1		LA2		LA3	
	LC1		LC1		LC1		LC2		LC2		LC2		LC3		LC3		LC3	
	LP3		LP3		LP3		LP3		LP3		LP3		LP3		LP3		LP3	
	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp
Erróneos (n=28)	27	1	27	1	27	1	24	4	24	4	24	4	11	17	8	20	8	20
No erróneos (n=37)	29	8	17	20	14	23	18	19	5	32	2	35	17	20	4	33	1	36

Tabla 48 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, de cada una de las combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3), límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) y límites de predicción (LP1, LP2 y LP3).

	LA1	LA2	LA3																								
	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3
	LP1	LP2	LP3																								
Sensibilidad (%)	96,4	96,4	96,4	89,3	89,3	89,3	46,4	39,3	39,3	96,4	96,4	96,4	85,7	85,7	85,7	39,3	28,6	28,6	96,4	96,4	96,4	85,7	85,7	85,7	39,3	28,6	28,6
Especificidad (%)	18,9	40,5	48,6	45,9	70,3	78,4	48,6	73,0	81,1	21,6	54,1	62,2	48,6	83,8	91,9	51,4	86,5	94,6	21,6	54,1	62,2	51,4	86,5	94,6	54,1	89,2	93,7

La Tabla 49 muestra los resultados de la clasificación de cada uno de los hemogramas seleccionados cuando se aplican de forma conjunta las diferentes combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3 y de límites de cambio LC1, LC2 y LC3, prescindiendo de los límites de predicción. La aplicación simultánea, al conjunto de magnitudes hematológicas que forman el hemograma, de 3 límites de alerta (LA1, LA2 y LA3) y de 3 límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) ha dado como resultado 9 combinaciones de límites. Los hemogramas han sido clasificados en *sospechosos* y hemogramas *no sospechosos*.

La Tabla 50 muestra el número de hemogramas, sometidos al control de la plausibilidad estandarizado, clasificados en 2 categorías: *sospechoso* y *no sospechoso*, en relación al sistema de referencia (hemograma *erróneo* o *no erróneo*).

La Tabla 51 muestra la sensibilidad y la especificidad que presenta cada una de las combinaciones de límites propuestas para la clasificación de los hemogramas en *erróneos* y *no erróneos*.

Tabla 49 (I) Clasificación de los hemogramas, al aplicar las combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3 y de límites de cambio LC1, LC2 y LC3 en informes sospechosos (S) y no sospechosos (NS).

Nº Hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según								
		LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3
		LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3
1	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
4	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
5	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
6	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
7	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
8	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
9	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
10	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
11	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
12	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
13	No Erróneo	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS
14	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
15	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
16	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
18	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
22	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
23	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
24	No Erróneo	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS
25	No Erróneo	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS
26	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS
30	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS
31	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
32	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS
33	No Erróneo	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS
34	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
35	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
36	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS
38	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
39	No Erróneo	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS
41	Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS
43	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS
44	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
45	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS
46	No Erróneo	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS
47	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS

Tabla 49 (II) Clasificación de los hemogramas, al aplicar las combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3 y de límites de cambio LC1, LC2 y LC3 en informes *sospechosos (S)* y *no sospechosos (NS)*.

Nº Hemograma	Clasificación según el sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según								
		LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3
		LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3
48	No Erróneo	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS
49	Erróneo	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS
50	Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
51	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	NS
52	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
53	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
54	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
55	No Erróneo	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS
56	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
57	Erróneo	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS
58	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
59	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
60	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
62	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	NS
63	No Erróneo	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS
64	No Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
65	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
67	No Erróneo	S	S	NS	S	S	NS	S	S	NS
69	Erróneo	S	S	S	S	S	NS	S	S	NS
71	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	NS
72	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
74	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
75	No Erróneo	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS
76	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
77	No Erróneo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
79	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	NS
80	No Erróneo	S	NS	NS	S	NS	NS	S	NS	NS
82	Erróneo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
83	No Erróneo	S	S	S	S	NS	NS	S	NS	NS

Tabla 50 Número de hemogramas (*n*) clasificados como *erróneos* y *no erróneos* según el sistema de referencia y número de hemogramas sometidos a control de la plausibilidad estandarizado clasificados como: *sospechosos* (Sosp) y *no sospechosos* (No Sosp) para cada una de las combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3) y de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3).

Clasificación según sistema de referencia	Clasificación de los hemogramas según																	
	LA1 LC1		LA2 LC1		LA3 LC1		LA1 LC2		LA2 LC2		LA3 LC2		LA1 LC3		LA2 LC3		LA3 LC3	
	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp	Sosp	No Sosp
	Erróneos (n=28)	27	1	27	1	27	1	26	2	25	3	24	4	22	6	13	15	8
No erróneos (n=37)	32	5	18	19	14	23	8	29	4	33	4	33	28	9	7	30	3	34

Tabla 51 Sensibilidad (%) y especificidad (%) para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, para cada una de las combinaciones de alerta (LA1, LA2 y LA3) y límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) propuestas.

	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3
	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3
Sensibilidad (%)	96,4	96,4	96,4	92,9	89,3	85,7	78,6	46,4	28,6
Especificidad (%)	13,5	51,4	62,2	21,6	89,2	89,2	24,3	81,1	91,9

7 RESULTADOS

La Tabla 52 muestra el número y el porcentaje de hemogramas clasificados como *sospechosos* cuando se aplican de forma conjunta las diferentes combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3 y de límites de cambio LC1, LC2 y LC3, a los que se les debería realizar las acciones pertinentes para poder decidir finalmente si son *erróneos* o *no erróneos*, teniendo en cuenta que en este experimento el porcentaje de hemogramas clasificados como *erróneos* es del 45 %.

Tabla 52 Número de hemogramas (*n*) clasificados como *sospechosos* y porcentaje de hemogramas a revisar (%) de las combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3 y de límites de cambio LC1, LC2 y LC3 propuestas

Hemogramas según combinaciones de límites	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3	LA1	LA2	LA3
	LC1	LC1	LC1	LC2	LC2	LC2	LC3	LC3	LC3
Sospechosos (<i>n</i>)	59	45	41	55	29	28	50	20	11
Sospechosos (%)	90,8	69,2	63,1	84,6	44,6	43,1	76,9	30,8	16,9

7 RESULTADOS

En las Figuras 27-35 se representan los gráficos de frecuencias de los hemogramas *erróneos* clasificados como *sospechosos* (verdaderos positivos), para cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, de las combinaciones de límites de alerta LA1, LA2 y LA3 y de límites de cambio LC1, LC2 y LC3.

Figuras 27 - 35 Representación gráfica de las frecuencias de los hemogramas *erróneos* clasificados como *sospechosos* (verdaderos positivos), para cada una de las magnitudes hematológicas estudiadas, de las combinaciones de límites de alerta (LA1, LA2 y LA3) y de límites de cambio (LC1, LC2 y LC3). En el eje de abscisas, las magnitudes hematológicas estudiadas; en el eje de ordenadas, la frecuencia absoluta.

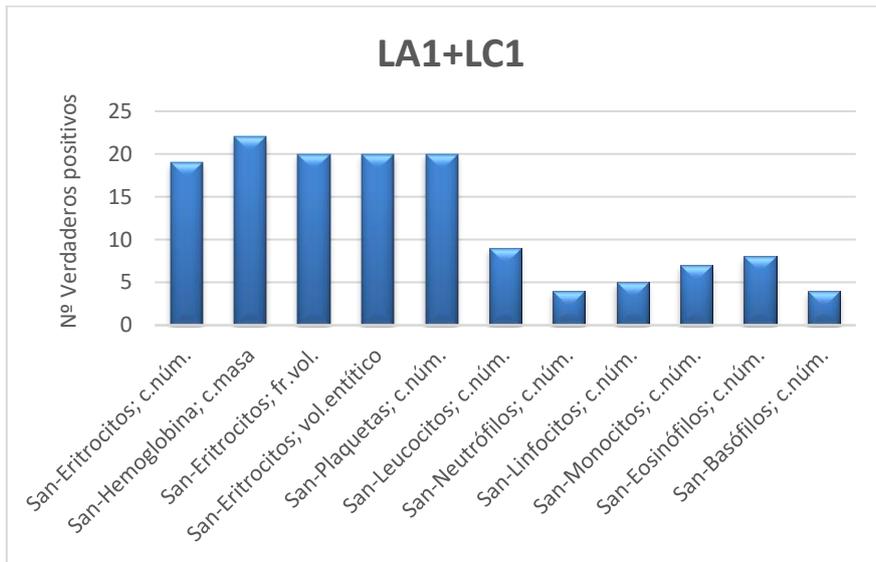


Figura 27: número de verdaderos positivos para la combinación de límites LA1 LC1

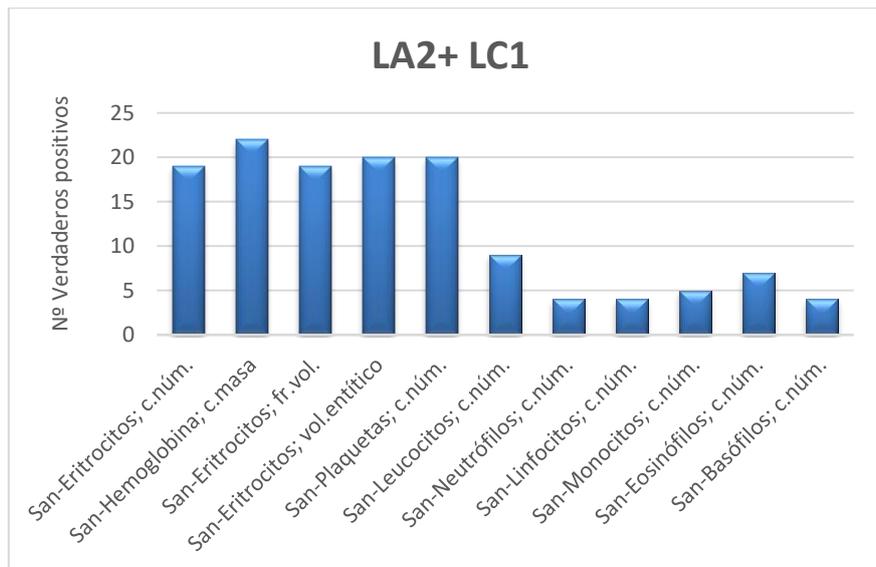


Figura 28: número de verdaderos positivos para la combinación de límites LA2 LC1

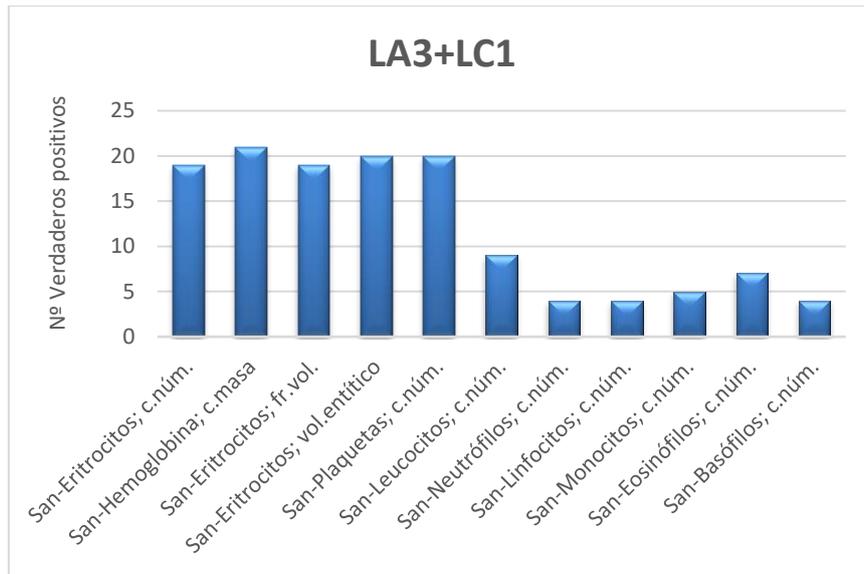


Figura 29: número de verdaderos positivos para la combinación de límites LA3 LC1

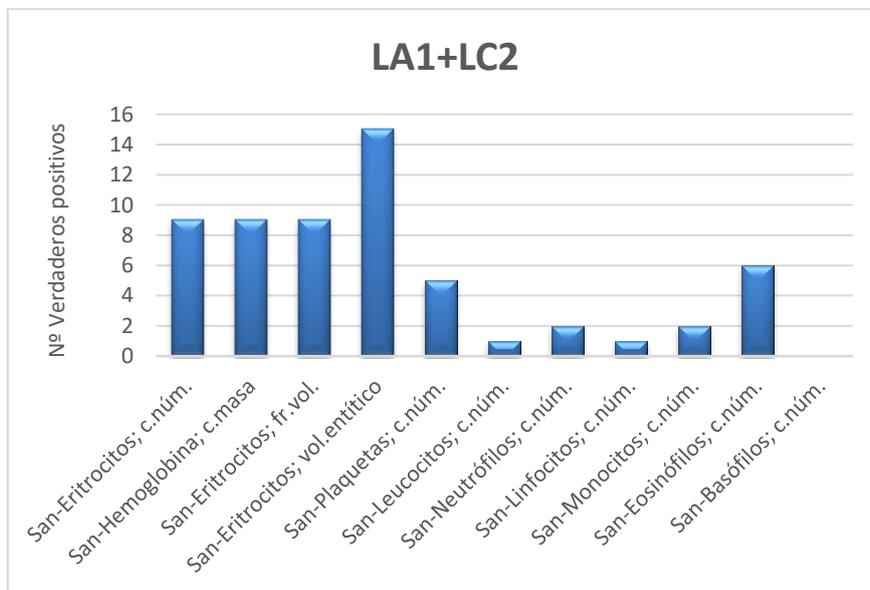


Figura 30: número de verdaderos positivos para la combinación de límites LA1 LC2

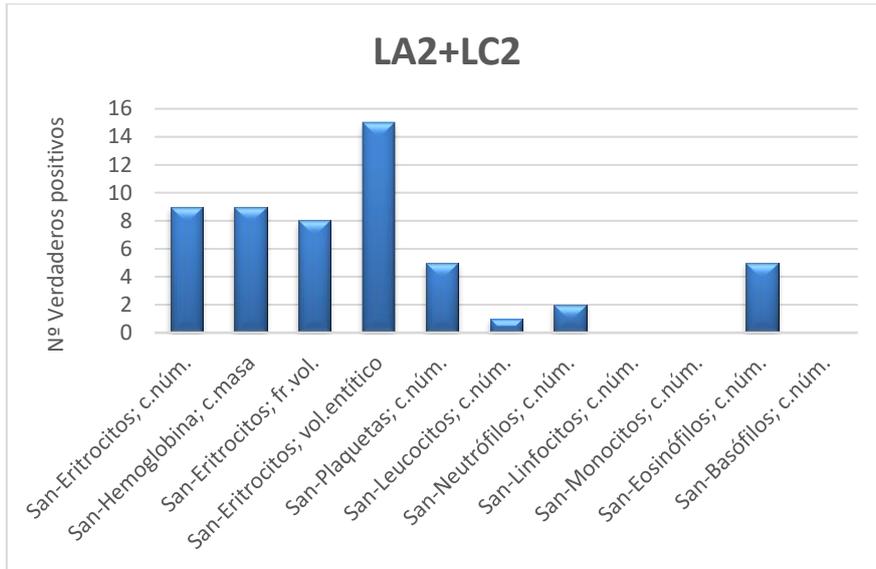


Figura 31: número de verdaderos positivos para la combinación de límites LA2 LC2

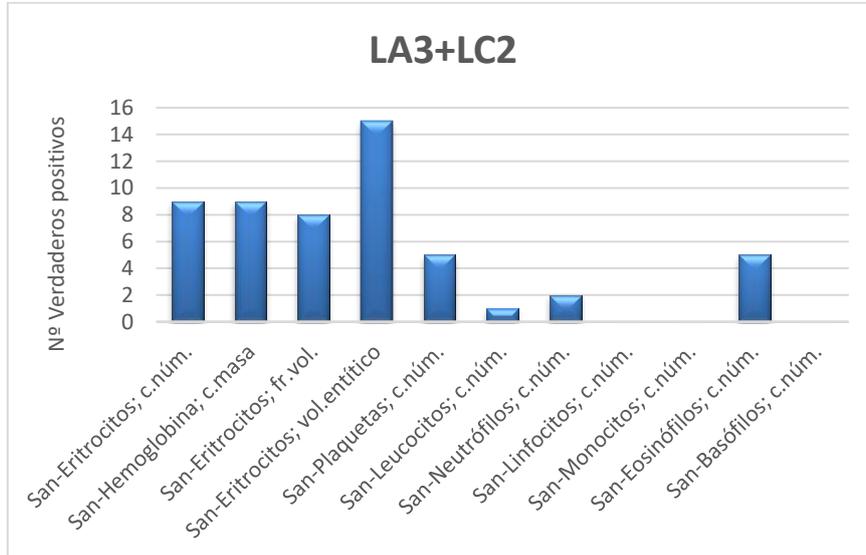


Figura 32: número de verdaderos positivos para la combinación de límites LA3 LC2

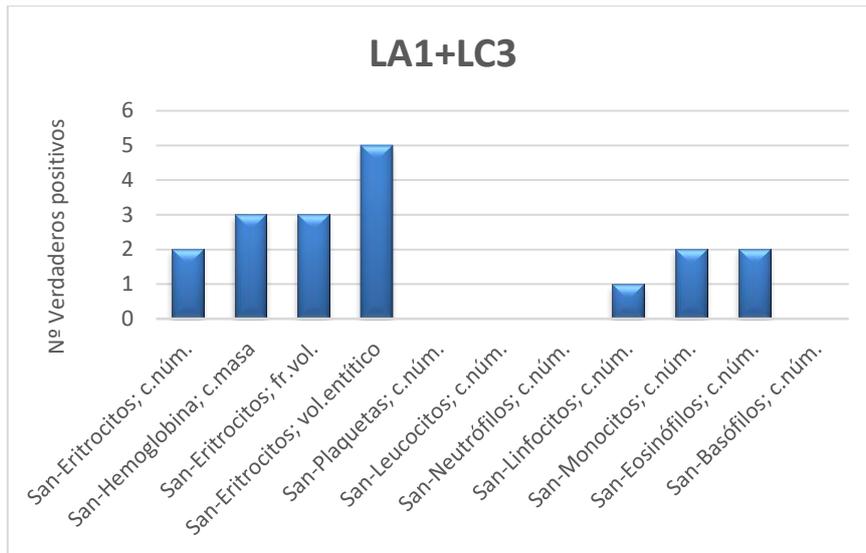


Figura 33: número de verdaderos positivos para la combinación de límites LA1 LC3

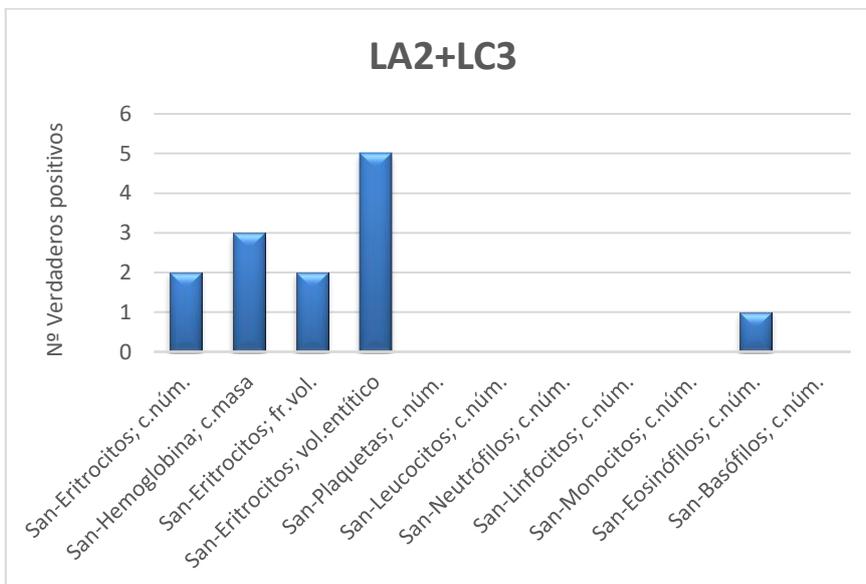


Figura 34: número de verdaderos positivos para la combinación de límites LA2 LC3

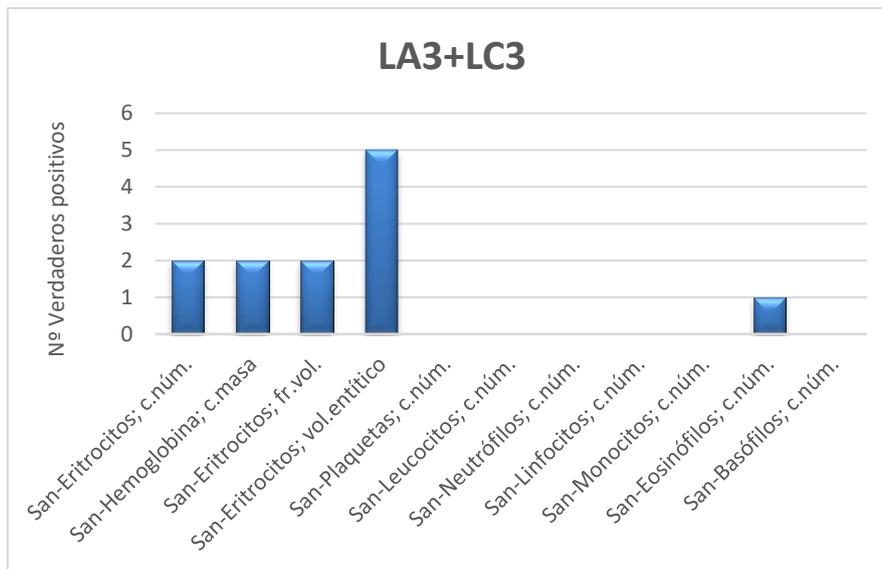


Figura 35: número de verdaderos positivos para la combinación de límites LA3 LC3

8 DISCUSIÓN

8 DISCUSIÓN

La automatización de los sistemas de medida y de los procesos preanalíticos y de la informatización son algunos de los avances tecnológicos que se han producido en los laboratorios clínicos. Estos avances han dado lugar a laboratorios clínicos que gestionan un gran número de muestras y emiten un elevado número de resultados de las magnitudes biológicas.

Los resultados de las magnitudes biológicas deben someterse a un proceso final de control de la plausibilidad, antes de ser entregados, con el objeto de detectar resultados *sospechosos*. Los resultados *sospechosos* son aquellos resultados de magnitudes biológicas potencialmente *erróneos*, que han pasado desapercibidos en las etapas previas de inspección visual de las muestras de la fase premetrológica y al control interno de la calidad de la fase metrológica y, por tanto, pueden derivar a informes de laboratorio clínico *erróneos*. Las causas que pueden dar lugar a resultados *erróneos* y que únicamente pueden detectarse mediante el proceso de control de la plausibilidad son diversas, entre las que destacan: muestra que no corresponde al paciente estudiado, contaminación de la muestra durante la obtención o por arrastre en el proceso de medición, aspiración incorrecta de la muestra durante el proceso de medición, errores en la transcripción de los resultados...

El proceso de control de la plausibilidad frecuentemente desarrollado en los laboratorios clínicos consiste en la inspección visual, realizado por los facultativos especialistas de laboratorio clínico, de todos los resultados de cada uno de los informes de laboratorio clínico. Este proceso presenta una serie de inconvenientes: es complejo, subjetivo, presenta una elevada variabilidad intraindividual e interindividual y producen un elevado consumo de tiempo y recursos.

Como alternativa, el control de la plausibilidad informatizado permite estandarizar el proceso de forma que se entregan directamente, sin intervención alguna, aquellos informes considerados aceptables de acuerdo con unas reglas o algoritmos claramente definidos y el facultativo especialista solamente revisa aquellos informes que no superan este control. De esta forma se elimina la variabilidad intra e interindividual y los facultativos especialistas ahorran tiempo y son más efectivos en la detección de informes de laboratorio clínico *erróneos*.

A pesar de que la mayoría de los sistemas informáticos del laboratorio clínico permiten informatizar parcialmente el proceso de control de la plausibilidad, sólo algunos de los laboratorios clínicos utilizan estos sistemas informáticos para el control de la plausibilidad y, a menudo únicamente lo aplican a las magnitudes bioquímicas (31). El

control de la plausibilidad aplicado a las magnitudes hematológicas suele realizarse de forma no informatizada, con la consiguiente falta de homogeneidad en los algoritmos y criterios aplicados.

A pesar de las potenciales ventajas que presenta la informatización del proceso de control de la plausibilidad, los motivos que pueden justificar el que los laboratorios clínicos no lo incorporen en su rutina de trabajo son diversos. Entre ellos destacan:

- Las limitaciones que tienen los sistemas informáticos para la configuración de algoritmos complejos.
- La escasez de referencias bibliográficas que aborden el tema del control de la plausibilidad estandarizado y que proporcionen datos que permitan configurar los diferentes algoritmos.
- La reticencia por parte de los profesionales del laboratorio clínico a creer que la detección de informes de laboratorio clínico *sospechosos* por parte de un sistema automático de control de la plausibilidad sea igual o más efectivo que la experiencia que poseen los propios profesionales.
- El recelo por parte de los profesionales de laboratorio clínico a que un sistema automático de control de la plausibilidad sustituya lo que ellos consideran una de sus funciones a la que dedican una parte importante de su tiempo.

Esta tesis constituye el primer estudio en el que se propone una estrategia para el control de la plausibilidad estandarizado de las magnitudes hematológicas relacionadas con el hemograma basado en la utilización combinada de unos límites de alerta, de cambio y de predicción, con el fin de detectar los posibles resultados *sospechosos* de ser *erróneos* y poder así realizar las acciones necesarias para asegurar su validez o por el contrario rechazar el resultado en caso de que se confirme la sospecha aplicándolo a las magnitudes hematológicas que componen el hemograma. Se evalúan, además, las diferentes estrategias propuestas, basadas en las combinaciones de límites, para la detección de hemogramas *erróneos*.

8.1 Límites de alerta

Los datos de las magnitudes hematológicas estudiadas en esta tesis, tal y como muestra la significación estadística P de la prueba estadística Shapiro-Wilk en las Tablas 4-6, no siguen una distribución normal. La distribución de los resultados presenta una asimetría positiva que se pone de manifiesto en los histogramas de distribuciones de frecuencias de las Figuras 5-11. Se observa que las frecuencias descienden más lentamente por la zona derecha del histograma que por la zona izquierda. Por este motivo se utilizan, tanto

para la descripción de los datos como para la estimación de los límites de alerta, los percentiles en lugar de otros índices como la media, la desviación estándar o el coeficiente de variación, que sólo son apropiadas cuando las distribuciones de datos son simétricas.

En las Tablas 4-6 pueden observarse los resultados de la dispersión de las diferentes magnitudes hematológicas. Se observa que, las magnitudes hematológicas que poseen una regulación homeostática más estricta [38-40] presentan unos menores coeficientes de variación cuartil. La magnitud hematológica que en esta tesis presenta el menor coeficiente de variación cuartil es el volumen entítico eritrocitario, siendo también la magnitud del hemograma con menor variabilidad biológica (43-45). Las magnitudes con una regulación homeostática menos estricta (43-45) son la concentración de número de plaquetas y la concentración de número de leucocitos y de sus diferentes subpoblaciones y sus coeficientes de variación cuartil también lo demuestran.

Teniendo en cuenta que la población de datos estudiada en esta tesis es hospitalaria, es previsible que la dispersión de los resultados obtenidos, para cada una de las magnitudes hematológicas, dependa de varios factores:

- De la variabilidad biológica, causada por las fluctuaciones de los diferentes procesos fisiológicos (43-45).
- De la variabilidad patológica, causada por las enfermedades: las hemorragias y las anemias carenciales son las enfermedades que influyen sobre la concentración de número de los eritrocitos, la fracción de volumen, el volumen entítico y la concentración de hemoglobina. Las hemorragias, las enfermedades hepáticas y hematooncológicas influyen sobre la concentración de número de plaquetas. Finalmente, las infecciones, las enfermedades inflamatorias y hematooncológicas influyen sobre la concentración de número de leucocitos y de sus subpoblaciones.
- De la variabilidad iatrogénica, causada por actos terapéuticos (ingesta de fármacos) o diagnósticos.

Es importante destacar que, en relación a los límites de alerta que detectan el 0,1% de resultados *sospechosos* (LA3), el límite inferior de alerta obtenido para la concentración de número de leucocitos, de neutrófilos y de plaquetas coincide con el valor mínimo que es capaz de medir el sistema de medida empleado en esta tesis, para estas magnitudes hematológicas.

Al realizar la comprobación de los límites de alerta se consideran aceptables aquellos límites que presentan un % de resultados *sopechosos* dentro de un intervalo de valores

definido, tal y como se detalla en el apartado 6.2.5 del Material y Métodos. Se observa en la Tabla 26 que, en los límites de alerta más extremos, el porcentaje de resultados *sospechosos* más difícilmente se reproduce; concretamente, se observa que para los límites de alerta que dan lugar a un 0,1 % de resultados *sospechosos* (LA3), 6 de las 11 magnitudes hematológicas superan el intervalo aceptable [0,07 – 0,13] %. Una posible justificación a esta falta de reproducibilidad de los límites podría ser que los límites de alerta LA3 corresponden a valores muy patológicos y se suelen observar principalmente en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas aunque también se pueden observar en enfermedades graves de otros órganos y sistemas. Probablemente, una variación de la frecuencia de pacientes con enfermedades de estas características a los que se haya asistido en los años 2013 y 2014 confiera a los resultados una mayor variabilidad y una menor reproducibilidad. Pese a ello, para la mayoría de las magnitudes hematológicas cuyos límites de alerta no han podido ser reproducidos, los porcentajes de resultados *sospechosos* obtenidos quedan muy cercanos al intervalo aceptable. Una excepción es la concentración de número de basófilos para el límite de alerta que da lugar a un 10 % de resultados *sospechosos* (LA1), en la que la comprobación da lugar a un porcentaje de resultados *sospechosos* de un 22,9 %, muy superior al intervalo aceptable [7 – 13] %. Se observa también (Tabla 6 y Tabla 17) que, para esta magnitud hematológica las medianas obtenidas entre los datos del 2013 y los del 2014, son valores muy próximos a 0, de $0,02 \times 10^9/L$ y $0,04 \times 10^9/L$, respectivamente, inferiores al valor mínimo que es capaz de medir el sistema de medida para los leucocitos ($0,1 \times 10^9/L$). La imprecisión que presentan los sistemas de medida para esta magnitud hematológica a concentraciones tan bajas podría justificar la falta de comprobación.

8.2 Límites de cambio

Los datos de las magnitudes hematológicas estudiadas en esta tesis, tal y como muestra la significación estadística P de la prueba estadística Shapiro-Wilk en las Tablas 7-9, no siguen una distribución normal. La distribución de los resultados presenta una asimetría positiva que se pone de manifiesto en los histogramas de distribuciones de frecuencias de las Figuras 12-22. Se observa que las frecuencias descienden más lentamente por la zona derecha del histograma que por la zona izquierda.

En las Tablas 7-9 se observa que las magnitudes hematológicas que poseen una regulación homeostática más estricta presentan unas diferencias relativas menores. La magnitud hematológica que presenta la menor diferencia relativa es el volumen entítico eritrocitario. Por el contrario, las magnitudes hematológicas que presentan unas

mayores diferencias relativas vuelven son la concentración de número de plaquetas y la concentración de número de leucocitos y de sus diferentes subpoblaciones.

En esta tesis se utilizan, para detectar los resultados *sospechosos*, unos límites de cambio calculados a partir de los percentiles extremos de la distribución de las diferencias relativas observadas, entre dos resultados consecutivos en un mismo individuo en lugar de los límites de cambio calculados a partir de la variabilidad biológica intraindividual (1), que son los que se emplean con mayor frecuencia en el control de la plausibilidad (estandarizado). La justificación es que, en las estrategias basadas en la variabilidad biológica, en general, interviene únicamente la variabilidad biológica fisiológica; en cambio, en los límites de cambio basados en percentiles extremos de la distribución de las diferencias relativas intervienen la variabilidad biológica fisiológica, la patológica y la iatrogénica, más adecuada con la población hospitalaria estudiada en esta tesis [9,10,13-15]. En este caso, establecer unos límites de cambio basados en la variabilidad biológica intraindividual daría lugar a unas diferencias mucho menores y darían lugar a un mayor número de resultados *sospechosos* que posteriormente, corresponderían a falsos positivos. Tal y como se observa en la Tabla 24, los límites de cambio (LC1, LC2 y LC3) obtenidos para la concentración de número de eritrocitos han sido 22,6 %, 64,4 %, 122,8 %, respectivamente, mientras que, según la fórmula basada en la variabilidad biológica, $z \cdot [2 \cdot (CV_{PM}^2 + CV_M^2 + CV_{BW}^2)]^{0,5}$ donde z es el número de desviaciones estándar según la confianza que se quiere asumir, CV_{PM} es el coeficiente de variación correspondiente a la variabilidad premetrológica, CV_M^2 es el coeficiente de variación correspondiente a la imprecisión interdiaria y CV_{BW}^2 es el coeficiente de variación de la variabilidad biológica intraindividual, para una confianza del 90%, 99% y 99,9%, respectivamente, estos límites serían del 5,3 %, 9,7 % y 12,8 %, respectivamente (45).

Es importante destacar que los valores obtenidos dependen de la fórmula empleada en el cálculo de las diferencias relativas entre resultados consecutivos, así como del intervalo de tiempo definido entre análisis consecutivos en un mismo paciente. En esta tesis el intervalo de tiempo ha sido inferior o igual a 3 días. La variación de alguno de estos dos factores podría modificar los resultados obtenidos.

Al igual que sucede con los límites de alerta y tal y como se puede observar en la Tabla 27, cuando los límites de cambio son más extremos, el porcentaje de resultados *sospechosos* más difícilmente se reproduce; concretamente, se observa que para los límites de cambio LC3 (que dan lugar a un 0,1 % de resultados *sospechosos*), 6 de las 11 magnitudes hematológicas superan el intervalo aceptable [0,07 – 0,13] %.

8.3 Límites de predicción

Los diferentes límites de predicción (LP1, LP2 y LP3), que dan lugar a un 10 %, un 1 % y un 0,1 % de resultados *sospechosos* de una magnitud hematológica a partir del resultado de otra magnitud hematológica relacionada, se han estimado a partir del número de hemogramas correspondientes a la muestra necesaria para el cálculo de cada uno de estos límites.

En las Tablas 10-12 se observa que, para aquellas magnitudes relacionadas fisiopatológicamente existe una correlación estadística lineal positiva, presentando un coeficiente de correlación de Pearson (r) superior a 0,9, en todos los casos y estadísticamente significativos ($P < 0,05$). Así pues, en el caso de las magnitudes hematológicas estudiadas, los valores de una de ellas aumentan sistemáticamente conforme aumentan los valores de su magnitud hematológica relacionada fisiopatológicamente. Esta correlación entre parejas de magnitudes hematológicas puede visualizarse en las Figuras 23 - 25.

Tal y como se observa en la Tabla 28, los límites de predicción que dan lugar al 1 % y el 0,1 % de resultados *sospechosos* (LP2 y LP3) no se reproducen para ninguna de las parejas de magnitudes hematológicas correlacionadas, cuyos intervalos de resultados *sospechosos* aceptables son, respectivamente: [0,7 - 1,3] % y [0,07 - 0,13] %. En el caso concreto de la pareja de magnitudes hematológicas formada por la concentración de masa de hemoglobina y la fracción de volumen de eritrocitos se observa que tampoco se reproducen los límites de predicción que generan el 10 % de resultados *sospechosos* (LP1), cuyo intervalo aceptable es [7 - 13] %, a pesar de que su coeficiente de correlación de Pearson es el más elevado de las 3 parejas de magnitudes hematológicas estudiadas. Una posible justificación sería que, a pesar de la elevada correlación estadística existente, la distribución de los datos, de cada una de las magnitudes hematológicas, no es gaussiana (tal y como puede observarse en las Tablas 4-6). Por este motivo, es posible que sea necesario calcular diferentes ecuaciones de predicción para diferentes intervalos de valores o bien emplear un modelo estadístico de predicción diferente.

En esta tesis se ha prescindido de los límites de predicción correspondientes a la pareja de magnitudes formada por la concentración de masa de hemoglobina y la fracción de volumen de eritrocitos, debido a que dan lugar a un número de resultados *sospechosos* muy superior al previsto.

8.4 Aplicación de las diferentes combinaciones de límites

Los criterios de decisión utilizados para considerar un resultado como *sospechoso* o *no sospechoso* se describen en la Tabla 1 del apartado 6.2.6.1 del Material y Métodos.

La aplicación conjunta de los límites de alerta, de cambio y de predicción no puede realizarse en todos los casos y para todas las magnitudes hematológicas, debido a que no siempre se dispone de un resultado consecutivo del mismo paciente, en el periodo de tiempo especificado, o bien la magnitud hematológica no presenta ninguna correlación fisiopatológica con alguna otra de las magnitudes estudiadas.

Tal y como se describe en esta tesis, el 41,9% de todos los hemogramas estudiados tienen resultados previos del mismo paciente, dentro de un periodo de tiempo, entre análisis, igual o inferior a 3 días; en estos casos se han podido aplicar los límites de cambio a cada una de las magnitudes hematológicas. En el resto de hemogramas estudiados (58,1 %) solamente se han aplicado los límites de alerta a cada una de las magnitudes hematológicas y los límites de predicción a aquellas magnitudes con pareja relacionada fisiopatológicamente.

Es importante destacar que los porcentajes de resultados *sospechosos* y los porcentajes de hemogramas *sospechosos* que se muestran en las Tablas 29-32 pueden ser distintos a los descritos en este estudio si se modifica el porcentaje de hemogramas con resultados consecutivos del mismo paciente, a los que se puede aplicar el límite de cambio.

En la Tabla 32 se observa que la aplicación de las diferentes combinaciones de límites da lugar a una gran variabilidad en los porcentajes de hemogramas *sospechosos* detectados que oscila entre el 1,8 %, cuando se aplican simultáneamente los límites de alerta, de cambio y de predicción más extremos, que dan lugar, cada uno de ellos, a un 0,1% de resultados *sospechosos* ($LA3+LC3+LP3$), y el 52,7 %, cuando se aplican simultáneamente los límites de alerta, de cambio y de predicción, que dan lugar, cada uno de ellos, a un 10 % de resultados *sospechosos* ($LA1+LC1+LP1$).

Los factores que condicionarán al laboratorio clínico a seleccionar una u otra combinación de límites propuestos en esta tesis serán:

- La frecuencia de hemogramas erróneos del laboratorio clínico: según la literatura el porcentaje de informes de laboratorio clínico que contienen errores oscila entre el 0,03 y el 2 % (5–8).
- La disponibilidad en el laboratorio clínico de resultados anteriores que permitan aplicar los límites de cambio.

- Las necesidades de los laboratorios clínicos o los recursos disponibles de personal especializado dedicado a realizar el proceso de control de la plausibilidad.
- La sensibilidad y la especificidad de cada una de las combinaciones de límites para la detección de hemogramas *erróneos*. Tal y como se observa en la Tabla 32, existen algunas combinaciones de límites que proporcionan porcentajes similares de hemogramas *sospechosos*, como por ejemplo la combinación de límites $LA1+LC3+LP2$ y $LA1+LC2+LP3$ que proporcionan un 30,1 % y un 31,8 % de hemogramas *sospechosos*, respectivamente. La sensibilidad y la especificidad de cada una de ellas para detectar hemogramas *erróneos* jugará un papel decisivo para su selección.

8.5 Evaluación de la estrategia propuesta de control de la plausibilidad para la detección de hemogramas erróneos y no erróneos

8.5.1 Clasificación de los hemogramas en erróneos y en no erróneos

Para evaluar la estrategia propuesta en esta tesis para la detección de hemogramas *erróneos* es necesario poder compararlo con un sistema de referencia. Ante la imposibilidad de conocer el resultado verdadero de una magnitud biológica, ni de objetivar las diferencias obtenidas entre resultados para establecer si un resultado de medida es *erróneo* o no lo es, se ha diseñado un método que ha permitido clasificar una serie de hemogramas en *erróneos* y en *no erróneos* a partir de la decisión coincidente de 4 facultativos especialistas de laboratorio clínico, tal y como se ha descrito en el apartado 6.3.1 del Material y Métodos.

Para ello, se han seleccionado 83 hemogramas, algunos de los cuales eran *sospechosos* de contener algún error.

Hay que destacar que el porcentaje de hemogramas de esta selección que presentaba resultados previos, del mismo paciente, dentro del periodo de tiempo entre análisis igual o inferior a 3 días (63,9 %) fue superior al porcentaje obtenido en el estudio (41,9 %).

En la Tabla 33 se observa que los 4 facultativos han coincidido en la clasificación de 65 hemogramas en *erróneos* o en *no erróneos* (78,3 %). En 18 de los hemogramas (21,7 %) no ha existido coincidencia entre los 4 facultativos especialistas, a pesar de disponer de toda la información posible para la toma de la decisión.

De los 65 hemogramas en los que los facultativos han coincidido, el 43,1% han sido clasificados como *erróneos*. Es importante destacar que en la selección de los hemogramas se han incluido un número de informes *erróneos* superior a la prevalencia

real de errores que se producen en un laboratorio de urgencias, que según describe Plebani *et al.*, representa un 0,3% del total de informes de laboratorio clínico [5,6]. A pesar de ello, la sensibilidad y la especificidad de las dos estrategias descritas (control de la plausibilidad no estandarizado y control de la plausibilidad estandarizado) no se ven afectadas por este hecho.

8.5.2 Evaluación del control de la plausibilidad no estandarizado

En la Tabla 36 se muestran los resultados de la sensibilidad y de la especificidad del control de la plausibilidad no estandarizado para la detección de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*, realizado por 5 facultativos especialistas.

Se consideran aceptables los valores obtenidos de la sensibilidad y la especificidad cuando éstos son iguales o superiores al 80 % (46).

La sensibilidad para la detección de hemogramas *erróneos*, es decir, la probabilidad de detectar correctamente como *sospechoso* un hemograma *erróneo*, en las condiciones estudiadas, oscila entre el 75,0 % y el 92,9 %, en función del facultativo que realiza la revisión. La especificidad para la detección de hemogramas *no erróneos*, es decir, la probabilidad de detectar como *no sospechoso* un hemograma *no erróneo*, oscila entre el 78,4 % y el 97,3 %.

El objetivo principal del control de la plausibilidad es detectar todos los hemogramas *erróneos* con el fin de evitar las posibles consecuencias que podría tener para un paciente entregar un hemograma con resultados *erróneos*. Por este motivo, es necesario disponer de un sistema con una elevada sensibilidad. Tal y como se muestra en la Tabla 36, la sensibilidad para detectar hemogramas *erróneos* es aceptable en 4 de los 5 facultativos especialistas que han participado en el estudio realizado sobre el control de la plausibilidad no estandarizado. La variabilidad en el % de sensibilidad que se observa, pese a disponer todos ellos de la misma información, depende directamente de la evaluación intuitiva de: el valor del resultado, del cambio del resultado respecto al resultado anterior y de la concordancia entre el resultado con otros resultados de magnitudes hematológicas relacionadas fisiopatológicamente, así como también de la experiencia profesional del especialista de laboratorio clínico.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que ninguno de los facultativos especialistas participantes ha sido capaz de detectar el 100 % de los hemogramas *erróneos*. Una posible justificación sería el hecho de no haber podido disponer, en todos los casos, de un hemograma anterior con el cual poder establecer, de forma intuitiva, unos límites de cambio. Los facultativos especialistas que participaron tuvieron a su

disposición un hemograma anterior en el 60 % de los casos, cuando el intervalo de tiempo entre análisis consecutivos del mismo paciente era igual o inferior a 3 días. Tal y como se observa en la Tabla 34, hay 4 hemogramas incorrectamente clasificados por 3 o más facultativos especialistas (hemogramas número 38, 39, 50 y 83). De éstos, 3 de ellos (75%) no disponían de hemograma anterior. Una proporción mayor de hemogramas con resultados anteriores probablemente hubiera aumentado la sensibilidad.

En la Tabla 36 se muestra también que la especificidad es aceptable en 4 de los 5 facultativos especialistas que han participado en el estudio. Los resultados obtenidos indican que 4 de los 5 facultativos especialistas clasifican un número aceptable de hemogramas como falsos positivos, es decir, hemogramas *no erróneos* clasificados como *sospechosos*.

8.5.3 Evaluación de la estrategia de control de la plausibilidad estandarizado

8.5.3.1 Evaluación de los límites de alerta

En la Tabla 39 se muestran los resultados de la sensibilidad y de la especificidad del control de la plausibilidad estandarizado para detectar hemogramas *erróneos* cuando se aplican únicamente los diferentes límites de alerta estimados en esta tesis, a cada una de las magnitudes hematológicas. La sensibilidad oscila entre el 0,0% y el 75,0 % y la especificidad entre el 24,3 % y el 94,6 %.

Teniendo en cuenta que el objetivo principal del control de la plausibilidad es detectar todos los posibles errores, se considera que ninguno de los límites de alerta estimados en esta tesis cumpliría con este objetivo, dado que ninguno de ellos presenta una sensibilidad aceptable, ni siquiera el límite de alerta propuesto (LA1) que genera el mayor porcentaje de resultados *sospechosos* (LA1). Una posible justificación podría ser el tipo de error que este límite tiene la capacidad de detectar. Los límites de alerta se definen como aquellos valores extremos de una magnitud biológica que, al ser sobreexcedidos, determinan que un resultado sea *sospechoso*. Estos límites son adecuados, sobretudo para detectar los errores producidos por las siguientes causas: contaminación de la muestra durante su obtención, contaminación de la muestra por arrastre en el proceso de medición, aspiración incorrecta de la muestra, errores en la transcripción de los resultados..., ya que en la mayoría de casos se generan resultados extremos. Sin embargo, este límite tiene una menor capacidad de detectar errores en la identificación de las muestras (muestras que pertenecen a otros pacientes). En éstas, con una elevada probabilidad, los resultados se encuentran dentro de los límites de

alerta, y su sospecha se establece, principalmente, por la discordancia con el resultado anterior (límite de cambio).

El límite de alerta que da lugar a un 0,1 % (LA3) de resultados *sospechosos*, por sí solo, no es capaz de detectar ningún hemograma *erróneo*. En este caso, los límites de alerta obtenidos son más extremos que los que presentan los hemogramas clasificados como *erróneos*.

Por el contrario, los límites que dan lugar a un 1 % (LA2) y un 0,1 % (LA3) de resultados *sospechosos*, respectivamente, presentan una especificidad adecuada, pero el principal objetivo del control de la plausibilidad es detectar el máximo número de hemogramas *erróneos* y no es el detectar correctamente los *no erróneos*. Por todo ello, los límites de alerta no deberían emplearse de forma aislada en el control de la plausibilidad estandarizado.

8.5.3.2 Evaluación de los límites de cambio

En la Tabla 42 se muestran los resultados de la sensibilidad y de la especificidad del control de la plausibilidad estandarizado para detectar hemogramas *erróneos* y *no erróneos* cuando se aplican únicamente los diferentes límites de cambio estimados en esta tesis, a las diferencias relativas entre resultados consecutivos de un mismo paciente. La sensibilidad, en las condiciones estudiadas, oscila entre el 34,8 % y el 100,0% y la especificidad entre el 25,0 % y el 93,8 %.

El resultado obtenido de la sensibilidad, tal y como se muestra en la Tabla 42, para el límite de cambio que da lugar a un 10% de resultados *sospechosos* (LC1), es del 100,0 %. Este límite por sí solo tiene la capacidad de detectar como *sospechosos* todos los hemogramas *erróneos*. Pese a ello, la especificidad que presenta, del 25,0 %, no es aceptable. Esto significa, que este límite de cambio, por sí solo, tiene una capacidad de detección de hemogramas *erróneos* idónea, pero para que esto sea posible, ha de acompañarse de un número de falsos positivos superior al aceptable, es decir de un elevado número de hemogramas *no erróneos* clasificados como *sospechosos*.

El límite de cambio que da lugar a un 1 % de resultados *sospechosos* (LC2) presenta unos valores de sensibilidad y especificidad aceptables, del 91,3 % y del 87,5 %, respectivamente. Esto significa que este límite detecta, por sí solo, un número aceptable de hemogramas *erróneos* y *no erróneos*.

La sensibilidad obtenida para el límite de cambio que da lugar a un 0,1 % de resultados *sospechosos* (LC3) no es aceptable (34,8%) aunque la especificidad sí lo es (93,8%). Debido a que el principal objetivo del control de la plausibilidad es detectar el máximo

número de hemogramas *erróneos* y no el detectar correctamente los *no erróneos*, este límite no debería emplearse de forma aislada en el control de la plausibilidad estandarizado.

Es importante destacar que la sensibilidad y la especificidad de los límites de cambio corresponden a una situación ideal en la cual estos límites se pudieran aplicar al 100 % de los hemogramas. En esta tesis, los hemogramas con resultados consecutivos del mismo paciente, dentro del periodo de tiempo entre análisis igual o inferior a 3 días, en las que es posible aplicar estos límites de cambio representa el 41,1 % del total de muestras de pacientes. Por tanto, para aquellos hemogramas en los que no es posible aplicar los límites de cambio, es necesaria la acción combinada de los límites de alerta y de los límites de predicción.

8.5.3.3 Evaluación de los límites de predicción

En la Tabla 45 se muestran los resultados de la sensibilidad y de la especificidad del control de la plausibilidad estandarizado para detectar hemogramas *erróneos* y *no erróneos* cuando se aplican únicamente los diferentes límites de predicción estimados en esta tesis, a cada una de las magnitudes hematológicas con pareja relacionada fisiopatológicamente. La sensibilidad, en las condiciones estudiadas, oscila entre el 3,6 % y el 17,9 % y la especificidad entre el 83,8 % y el 100 %.

La sensibilidad para la detección de hemogramas *erróneos*, tal y como se muestra en la Tabla 45 no es aceptable para ninguno de los límites de predicción estimados en esta tesis. El límite de predicción LP1, es el que detecta un mayor número de hemogramas *erróneos* y su sensibilidad es del 17,9 %.

Una posible justificación a la baja sensibilidad que estos límites presentan para detectar hemogramas *erróneos* podría ser el tipo de error que este límite tiene la capacidad de detectar. Según la bibliografía, la mayoría de los errores que tienen lugar en un laboratorio clínico corresponden a errores que se producen durante la fase premetroológica: errores en la identificación del paciente o contaminaciones por la vía de extracción, entre otros [5-7]. El límite de predicción permite encontrar resultados discordantes entre magnitudes biológicas relacionadas, dentro de una misma muestra, con lo que solamente detecta el error puntual relacionado con el proceso de medición, mucho menos prevalente que los otros errores. En el caso del error en la identificación del paciente como en el de la contaminación por la vía de extracción, los resultados entre parejas de magnitudes biológicas relacionadas, obtenidas en una misma muestra, son igualmente concordantes.

Otra posible explicación a la baja sensibilidad obtenida es el hecho de que los límites de predicción solamente se han aplicado a 2 magnitudes hematológicas de un total de 11. Probablemente, la existencia de más magnitudes hematológicas a las que poder aplicar los límites de predicción hubiera mejorado la sensibilidad.

Por el contrario, los tres límites predicción estudiados en esta tesis presentan una especificidad aceptable, pero el principal objetivo del control de la plausibilidad es detectar el máximo número de hemogramas *erróneos* y no es el detectar correctamente los *no erróneos*. Por todo ello, los límites de predicción no deberían emplearse de forma aislada en el control de la plausibilidad estandarizado.

8.5.3.4 Evaluación de las combinaciones de límites

En la Tabla 48 se muestran los resultados de la sensibilidad y de la especificidad del control de la plausibilidad estandarizado para detectar hemogramas *erróneos* y *no erróneos* cuando se aplican las diferentes combinaciones de límites de alerta, cambio y predicción estimados en esta tesis. La sensibilidad, en las condiciones estudiadas, oscila entre el 28,6 % y el 96,4 % y la especificidad entre el 18,9 % y el 94,6 %.

De las 27 posibles combinaciones de límites, 18 de ellas presentan una sensibilidad aceptable que oscila entre el 85,7 % y el 96,4 %.

Las 9 combinaciones de límites con mayor sensibilidad (96,4 %) tienen un límite de cambio constante; concretamente se trata del límite de cambio que da lugar a 10 % de resultados *sospechosos* (LC1). Así pues, al igual que sucede cuando los límites propuestos se aplican de forma aislada, el límite de cambio es el límite más relevante de los tres para detectar hemogramas *erróneos*. Los límites de alerta y predicción son los que principalmente influyen en la especificidad, de forma que ésta aumenta a medida que los límites de alerta y de predicción son más extremos (LA2, LA3, LP2, LP3) y que generan un menor porcentaje de resultados *sospechosos*.

De las 9 combinaciones de límites que presentan la mayor sensibilidad (96,4 %), las que presentan la especificidad más elevada (62,2 %) son: LA3+LC1+LP2 y LA3+LC1+LP3. Pese a ello, la especificidad obtenida no es aceptable. De este modo, estas combinaciones de límites detectan un elevado número de hemogramas *erróneos* aunque, por contra, se acompañan de un elevado número de falsos positivos.

De las 3 combinaciones de límites que presentan una sensibilidad del 89,3 %, la que presenta la especificidad más elevada (78,4 %) es: LA3+LC2+LP1. La especificidad obtenida tampoco es aceptable, por lo que esta combinación de límites detecta un

elevado número de hemogramas *erróneos*, aunque por contra, se acompañan de un elevado número de falsos positivos.

De las 6 combinaciones de límites que presentan una sensibilidad del 85,7 %, la que presenta la especificidad más elevada (94,6 %) es: $LA3+LC2+LP3$. De este modo, esta combinación de límites detecta un elevado número de hemogramas *erróneos* y *no erróneos* y sería la que posee la mejor combinación de sensibilidad y especificidad de todas las posibles.

Existen 9 combinaciones de límites en las que la sensibilidad no es aceptable y que oscilan entre el 28,6 % y el 46,4 %. Se observa que en todas ellas se mantiene constante el límite de cambio, concretamente el límite (LC3) que da lugar a un 0,1 % de resultados *sospechosos*. Este hecho confirma la importancia del límite de cambio para la detección de hemogramas *erróneos*. Los valores obtenidos de LC3 de las diferencias relativas entre resultados consecutivos del mismo paciente son tan extremos que no permiten detectar los hemogramas *erróneos* como *sospechosos*. Así pues, es importante destacar que las combinaciones que contienen el límite de cambio LC3, a pesar de presentar una especificidad que en algunos casos llega a ser del 93,7 %, no serían aceptables para el control de la plausibilidad estandarizado ya que carecen de la sensibilidad necesaria para detectar hemogramas *erróneos*.

En resumen, existen 2 categorías de combinaciones de límites que serían aceptables para ser incorporadas en el control de la plausibilidad estandarizado en un laboratorio clínico:

- Las combinaciones de límites en las que la sensibilidad para detectar hemogramas *erróneos* es máxima (96,4 %) pero la especificidad está por debajo del límite aceptable (62,2 %): $LA3+LC1+LP2$ y $LA3+LC1+LP3$.
- Las combinaciones de límites en las que la sensibilidad es menor, aunque aceptable (85,7%) con una especificidad igualmente aceptable (94,6 %): $LA3+LC2+LP3$.

La selección de la combinación más apropiada dependerá de las necesidades del laboratorio clínico y de sus recursos humanos disponibles. Para aquellos laboratorios clínicos que dispongan de personal para realizar las comprobaciones necesarias de los hemogramas clasificados como *sospechosos*, la combinación de límites más adecuada para incorporarla en su control de la plausibilidad estandarizado sería la que presenta la sensibilidad máxima: $LA3+LC1+LP2$ y $LA3+LC1+LP3$. Sin embargo, para los laboratorios clínicos que no dispongan de personal o su tiempo de dedicación al control de la plausibilidad sea más limitado, la combinación de límites más apropiada sería

aquella en la que la sensibilidad y la especificidad son aceptables: *LA3+LC2+LP3*. Con esta combinación se detectan un menor número de hemogramas *erróneos* (aunque aceptable) pero, por contra, también se detectan un menor número de falsos positivos.

Además, en la selección de la combinación más apropiada también va a influir la disponibilidad de resultados anteriores. Para aquellos laboratorios clínicos que no disponen de resultados anteriores a los que aplicar los límites de cambio, el peso del control de la plausibilidad ha de recaer sobre los límites de alerta y los límites de predicción, seleccionando aquellos más estrictos, que den lugar a un porcentaje de hemogramas *sospechosos* mayor. Además, en estos casos, el laboratorio clínico ha de disponer de personal para realizar las comprobaciones necesarias de los hemogramas clasificados como *sospechosos* y tener en cuenta que, a pesar de seleccionar unos límites de alerta y unos límites de predicción más estrictos, la sensibilidad para la detección de hemogramas *erróneos* va a ser menor que si pudieran aplicar los límites de cambio.

La Tabla 51 muestra los resultados de la sensibilidad y de la especificidad del control de la plausibilidad estandarizado cuando se prescinde de los límites de predicción y solamente se combinan los límites de alerta y de cambio. Con estas combinaciones la sensibilidad obtenida para la detección de hemogramas *erróneos*, en las condiciones estudiadas, oscila entre el 28,6 % y el 96,4 % y la especificidad entre el 13,5 % y el 91,9 %.

Las 3 combinaciones de límites con mayor sensibilidad (96,4 %) vuelven a tener un límite de cambio constante; concretamente se trata del límite de cambio que da lugar a un 10 % de resultados *sospechosos* (LC1).

Existen 2 combinaciones de límites en las que la sensibilidad no es aceptable (del 28,6 % y del 46,4 %). Se observa que en ambas el límite que se mantiene constante vuelve a ser el límite de cambio, concretamente el límite (LC3) que da lugar a un 0,1 % de resultados *sospechosos*.

Si se compara la sensibilidad para la detección de hemogramas *erróneos* de las combinaciones de límites cuando en ellas se incluyen o no se incluyen los límites de predicción se observa que, los valores más elevados de sensibilidad (del 96,4 % y del 89,3 %) se pueden obtener tanto si se incluyen los límites de predicción como si se prescinde de ellos. A la vista de los resultados obtenidos es posible afirmar que, en este trabajo, los límites de predicción juegan un papel que no es relevante a la hora de detectar hemogramas *erróneos* cuando se aplican en combinación con los límites de alerta y con los límites de cambio. Este hecho simplificaría de forma notable la

configuración de unos algoritmos de decisión en un sistema informático de laboratorio clínico.

En resumen, existen 2 categorías de combinaciones de límites que proporcionan resultados de sensibilidad y especificidad aceptables para ser incorporadas en el control de la plausibilidad estandarizado en un laboratorio clínico:

- Las combinaciones de límites en las que la sensibilidad para detectar hemogramas *erróneos* es máxima pero la especificidad está por debajo del límite aceptable: *LA3+LC1*.
- Las combinaciones de límites en las que la sensibilidad es menor, aunque aceptable, con una especificidad igualmente aceptable: *LA2+LC2* y *LA3+LC2*.

Como ya se ha comentado anteriormente, la selección de la combinación más apropiada dependerá de las necesidades del laboratorio clínico y de sus recursos humanos disponibles. Tal y como se muestra en la tabla 52, la combinación de límites que presenta la sensibilidad máxima (*LA3+LC1*) es la que mayor porcentaje de hemogramas *sospechosos* genera con lo que sería la más apropiada para aquellos laboratorios clínicos que dispongan de personal para realizar las comprobaciones necesarias de los hemogramas clasificados como *sospechosos*. Sin embargo, la combinación de límites: *LA2+LC2* y *LA3+LC2*, pese a tener una sensibilidad menor, generan un menor porcentaje de hemogramas *sospechosos* con lo que son más apropiadas para aquellos laboratorios clínicos que no dispongan de personal o su tiempo de dedicación al control de la plausibilidad sea más limitado.

Como ya se ha comentado, el límite más relevante para la detección de hemogramas *erróneos* es el límite de cambio. Es importante destacar que los resultados obtenidos de la sensibilidad y de la especificidad dependen directamente del porcentaje de hemogramas a los que se les puede aplicar los límites de cambio. En este estudio, de los 65 informes de hemograma, un 60 % de ellos disponían de hemogramas anteriores, del mismo paciente, en un intervalo de tiempo igual o inferior a 3 días. Esta es una situación que no es reproducible en el laboratorio donde se ha realizado el estudio, en el cual el porcentaje de hemogramas que dispone de resultados consecutivos, del mismo paciente, en el intervalo de tiempo especificado, es de un 41,9 %. Por este motivo, se ha de tener en cuenta que los resultados de la sensibilidad, tanto del control de la plausibilidad no estandarizado, como de las combinaciones de límites propuestas para el control de la plausibilidad estandarizado sí se verán afectados y serán más bajos que los obtenidos en este estudio.

Tal y como se observa en las Figuras 27-35, cuando se estudia si todas las magnitudes hematológicas están implicadas por igual en la detección de los hemogramas *erróneos*, se observa que la concentración de número de leucocitos y sus diferentes subpoblaciones (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos) detectan un número de hemogramas *erróneos* menor que el resto de magnitudes hematológicas. Una posible justificación podría ser que, dado que el límite más relevante para la detección de hemogramas *erróneos* es el límite de cambio, aquellas magnitudes hematológicas con una regulación de los procesos metabólicos menos estricta, en las que sus resultados se ven más influidos por las fluctuaciones metabólicas y otros procesos fisiológicos, patológicos y iatrogénicos, presenten menor capacidad para detectar las diferencias entre resultados consecutivos causadas por resultados *erróneos*. En este caso, el límite de cambio aplicado sobre estas magnitudes hematológicas es de menor utilidad que para aquellas magnitudes hematológicas con un control homeostático más estricto.

9 CONCLUSIONES

9 CONCLUSIONES

1. Los límites de alerta, los límites de cambio y los límites de predicción propuestos en esta tesis, estimados mediante criterios estadísticos a partir de una base de datos de Laboratorio Clínico, permiten establecer un sistema para el control de la plausibilidad de algunas magnitudes hematológicas relacionadas con el hemograma, con la finalidad de detectar hemogramas *sospechosos* de ser *erróneos*.
2. Los límites de alerta y los límites de cambio que dan lugar a un 10 % y un 1 % de resultados *sospechosos* son reproducibles, a lo largo del tiempo, para la mayoría de las magnitudes hematológicas estudiadas.
3. En esta tesis, se ha descrito un método que permite la clasificación de los hemogramas en *erróneos* y *no erróneos*, que puede utilizarse como sistema de referencia para evaluar el control de la plausibilidad.
4. La sensibilidad del control de la plausibilidad estandarizado para la detección de hemogramas *erróneos*, utilizando los límites de alerta, cambio y predicción estimados en esta tesis, es igual o superior al 80% en el 67% de las combinaciones de límites propuestas.
5. En el control de la plausibilidad estandarizado propuesto en esta tesis, el límite de cambio es el que presenta la mayor capacidad para detectar hemogramas *erróneos*.
6. En el control de la plausibilidad estandarizado propuesto en esta tesis, el límite de predicción es el que presenta la menor capacidad para detectar hemogramas *erróneos*.
7. En esta tesis, se ha demostrado que el control de la plausibilidad aplicado a las magnitudes hematológicas con un control homeostático más estricto es el que presenta una mayor capacidad de detección de hemogramas *erróneos*.
8. La selección de la combinación de límites a aplicar dependerá de la sensibilidad y especificidad que se quiera obtener y de los recursos humanos destinados, en cada laboratorio clínico, a realizar el control de la plausibilidad.
9. El control de la plausibilidad estandarizado propuesto en esta tesis elimina la variabilidad intra e interindividual y permite informatizar este proceso.

10 BIBLIOGRAFÍA

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Fuentes-Arderiu X, Basart-Arraut M, Bosch-Ferrer À, Castiñeiras-Lacambra MJ, López-Martínez R, Miró-Balagué J. Proposed guidelines for the final review of measurement results in the clinical laboratory. *Accredit Qual Assur.* 2008;13(9):537–42.
2. International Organization for Standardization. Medical laboratories - Reduction of error through management and continual improvement. ISO/TS 22367. Geneva ISO. 2008;
3. Joint Committee For Guides In Metrology. Vocabulaire international de métrologie. *VIM3 Int Vocab Metrol.* 2012;3(third):104.
4. Solé Enrech G, Fuentes Arderiu X. Estimació dels límits d'inversemblança. *Vitr Verit.* 2010;11:13–27.
5. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem.* 2010;47(Pt 2):101–10.
6. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: Types and frequencies 10 years later. *Clin Chem.* 2007;53(7):1338–42.
7. Plebani M. Errors in laboratory medicine and patient safety: The road ahead. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(6):700–7.
8. Goldschmidt HM. Postanalytical factors and their influence on analytical quality specifications. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59(7):551–4.
9. NCCLS. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline — Third Edition. Vol. 24. 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA; 2004.
10. NCCLS. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard — Fifth Edition. Vol. 23. 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA; 2003.
11. NCCLS. Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard — Fifth Edition. Vol. 23. 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA; 2003.
12. Fuentes Arderiu X, Castro Castro MJ, Sánchez Navarro L, Dot Bach D. Validació i control de la plausibilitat dels resultats. *Vitr Verit* 2013; 1431-37. 2013;31–7.

13. Dybkaer R. "Verification" versus "validation": a terminological comparison. *Accredit Qual Assur.* 2010 Dec 9;16(2):105–8.
14. Castro-Castro MJ, Dot-Bach D, Candás-Estébanez B, Cano-Corres R, Fuentes-Arderiu X. Estimation of alert and change limits and its application in the plausibility control. *Accredit Qual Assur.* 2011;16(12):643–7.
15. Lacher DA, Connelly DP. Rate and delta checks compared for selected chemistry tests. *Clin Chem.* 1988;34(10):1966–70.
16. Fraser CG. Improved monitoring of differences in serial laboratory results. *Clin Chem.* 2011;57(12):1635–7.
17. Whitehurst P, Di Silvio T V, Boyadjian G. Evaluation of discrepancies in patients' results--an aspect of computer-assisted quality control. *Clin Chem [Internet].* 1975;21(1):87–92.
18. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem.* 1983;29(1):25–30.
19. Wheeler LA, Sheiner LB. Delta Check Tables for the Technicon Analyzer. 1977;23(2):216–9.
20. Lacher DA. Relationship between delta checks for selected chemistry tests. *Clin Chem.* 1990;36(12):2134–6.
21. Rowan M, Van Assendelft OW, Preston E. Quality Assurance for basic haematology cell counts. In: *Advanced laboratory methods in haematology.* London; 2001. p. 3–17.
22. Ladenson JH. Patients as their own controls: use of the computer to identify "laboratory error." *Clin Chem.* 1975;21(11):1648–53.
23. Castro-Castro MJ, Candás-Estébanez B, Solé-Enrech G, Fuentes-Arderiu X. Use of prediction equations for reviewing measurement results in the clinical laboratory. *Accredit Qual Assur.* 2009;14(10):525–8.
24. Cava Valenciano F. Autovalidación de resultados en el laboratorio clínico. *Educ Contin en el Lab clínico.* 2010;104–34.
25. Valdiguié PM, Rogari E, Philippe H. VALAB: Expert system for validation of biochemical data. *Clin Chem.* 1992;38(1):83–7.
26. Valdiguié PM, Rogari E, Corberand JX, Boneu B. The performance of the

- knowledge-based system VALAB revisited: an evaluation after five years. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1996;34(4):371–6.
27. De Smet D, Nanos N, Martens G a, Smet L, Damiaens S, Van Moer G, et al. Automated validation of clinical laboratory test results: do we get what we expect? *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(3):379–80.
 28. Oosterhuis WP, Ulenkate HJLM, Goldschmidt HM. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. *Clin Chem*. 2000;46(11):1811–7.
 29. Rao CR. Covariance adjustment and related problems in multivariate analysis. In: Krishnaiah PE, editor. *Multivariate Analysis*. New York: Academic Press; 1966. p. 87–103.
 30. Torke N, Boral L, Nguyen T, Perri A, Chakrin A. Process Improvement and Operational Efficiency through Test Result Autoverification. *Clin Chem*. 2005 Dec;51(12):2404–6.
 31. Gómez Rioja R, Alvarez V, Ventura M, Alsina MJ, Barba N, Cortés M, et al. Current status of verification practices in clinical biochemistry in Spain. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Sep 1;51(9):1739–46.
 32. Catalunya G de. DECRET 76/1995, de 7 de març, pel qual s'estableixen el procediment específic d'autorització administrativa dels laboratoris clínics i les normes reguladores de les activitats que s'hi realitzen. 1995. p. 2555–7.
 33. International Organization for Standardization. *Medical laboratories - particular requirements for quality and competence*. ISO 15189. Geneva ISO. 2003;
 34. CLSI document AUTO10-A [ISBN 1-56238-620-4]. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA 2006. *Autoverification of clinical laboratory test results*. Clinical and Laboratory Standards Institute.
 35. IUPAC-IFCC. *Properties and units in the clinical laboratory sciences*. Syntax and semantic rules. *Pure & App/Chem*. 1995;67(8/9):1563–74.
 36. Fuentes Arderiu X, Castineiras Lacambra MJ, Ferré Masferrer M. *CÓDEX del laboratorio clínico*. Indicaciones e interpretación de los exámenes de laboratorio. Madrid: Elsevier; 2003.
 37. BARNES PW, MCFADDEN SL, MACHIN SJ, SIMSON E. *The International*

- Consensus Group for Hematology Review: Suggested Criteria for Action Following Automated CBC and WBC Differential Analysis. *Lab Hematol.* 2005;11(2):83–90.
38. Houwen B. The Differential Cell Count. *Lab Hematol.* 2001;7:89–100.
 39. Koepke JA, Van Assendelft OW, Brindza LJ, Davis BH, Fernandes BJ, Gewirtz AS, et al. Reference Leukocyte (WBC) Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methods; Approved Standard — Second Edition. 2008;27(4).
 40. Fuentes-Arderiu X, García-Panyella M, Dot-Bach D. Between-examiner reproducibility in manual differential leukocyte counting. *Accredit Qual Assur.* 2007;12(12):643–5.
 41. McGraw-hill [sitio en Internet]. Análisis de correlación y regresión. Disponible en www.mcgraw-hill.com.mx/pye01e/cap13/13_analisis_de_correlación_y_regresión.pdf.
 42. Doménech Massons JM. Estimación de parámetros: intervalos de confianza y tamaño de las muestras. In: *Fundamentos de diseño y estadística*. 10th ed. Barcelona: Signo; 2009. p. 45–59.
 43. Dot D, Miro J, Fuentes-Arderiu X. Biological variation of the leukocyte differential count quantities. *Scand J Clin Lab Invest.* 1992;52(7):607–11.
 44. Franzini C. Relevance of analytical and biological variations to quality and interpretation of results--examples of application to haematology. *Ann dell Ist Super di Sanita.* 1995;31(1):9–13.
 45. Lacher D a, Barletta J, Hughes JP. Biological variation of hematology tests based on the 1999-2002 National health and nutrition examination survey. 2012;(54).
 46. Doménech Massons JM. Teoría y cálculo de probabilidades. Pruebas diagnósticas. In: *Fundamentos de diseño y estadística*. 10th ed. Barcelona: Signo; 2009. p. 47.

11 PUBLICACIONES