



Población y Salud en Mesoamérica

Revista electrónica publicada por el
Centro Centroamericano de Población
Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica
<http://ccp.ucr.ac.cr>

Población y Salud en Mesoamérica

Revista electrónica

Volumen 5, número 1, artículo 4

**Número especial CRELES - Costa Rica: Estudio de Longevidad y Envejecimiento
Saludable**

Julio - diciembre, 2007

Publicado 1 de julio, 2007

<http://ccp.ucr.ac.cr/revista/>

Comparación de los resultados de pruebas de laboratorio seleccionadas de un estudio poblacional de adultos mayores de Costa Rica

Ericka Méndez Chacón

Luis Rosero-Bixby

Xinia Fernández Rojas

Kenia Barrantes Jiménez

Comparación de los resultados de pruebas de laboratorio seleccionadas de un estudio poblacional de adultos mayores de Costa Rica

Ericka Méndez Chacón¹, Luis Rosero-Bixby², Xinia Fernández Rojas³, Kenia Barrantes Jiménez⁴

RESUMEN

Este artículo valora las diferencias en la medición entre laboratorios de siete biomarcadores de un estudio poblacional de adultos mayores en Costa Rica, denominado CRELES. Usa los datos de ensayos replicados en varios laboratorios para la misma muestra biológica. Encuentra una alta estabilidad (medida por el coeficiente de correlación) para casi todas las pruebas, sin embargo se observan diferencias significativas en los promedios entre laboratorios, es decir existen sesgos en la medición de los biomarcadores. Los sesgos son especialmente grandes para creatinina y hemoglobina glicosilada. Las diferencias observadas entre los distintos laboratorios refuerzan el concepto de la variabilidad dependiente tanto del analito como del paciente y del método de análisis. Dadas las diferencias encontradas se definieron ecuaciones para ajustar los datos emitidos por dos laboratorios con el fin de que sean comparables con un tercer laboratorio usado como referencia. Las dicotomías en riesgo o no derivadas de los resultados de laboratorio luego del ajuste, no presentan diferencias entre laboratorios.

Palabras clave: Análisis de laboratorio, aseguramiento de la calidad, envejecimiento, colesterol, triglicéridos, creatinina, hemoglobina glicosilada, índice Kappa, correlación, análisis de regresión.

ABSTRACT

This article evaluates the between-laboratory differences in seven biomarkers of a population study of elderly Costa Ricans named CRELES. It uses data of repeated assays for the same sample in different laboratories. It finds a high stability among laboratories (as measured by the correlation coefficient) for almost all assays. There are, however, significant differences in the laboratory averages, an indication of biases in laboratory results. Biases are particularly large for serum creatinine and glycosylated hemoglobin. The differences found among labs reinforce the concept of variability dependent on the test, the individual and the analytical technique. Given the existence of differences, this article defines adjustment equations for the data from two laboratories to make them comparable to a third one used as reference. The dichotomies in risk or not derived from the results after the adjustment do not show differences between laboratories.

Keywords: Laboratory analysis, quality insurance, ageing, cholesterol, triglycerids, creatinina, glycosylated hemoglobin, Kappa's index, correlation, regression analysis

¹ MSc. Estadística. Centro Centroamericano de Población, Universidad de Costa Rica. ericka@ccp.ucr.ac.cr

² Ph.D. Planificación de la Población, Centro Centroamericano de Población, Universidad de Costa Rica. lrosero@ccp.ucr.ac.cr

³ Ph.D. Comportamiento en Salud / Ciencias de la Nutrición. Centro Centroamericano de Población, Escuela de Nutrición e Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica. xfernandez@ccp.ucr.ac.cr

⁴ MQC, Sp. Microbióloga. Centro Centroamericano de Población e Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica. kbarrate@cariari.ucr.ac.cr

1. INTRODUCCIÓN

Las pruebas de laboratorio son un instrumento valioso tanto en el diagnóstico médico de individuos como en la investigación epidemiológica de poblaciones, de esta forma no solo deben cumplir criterios de calidad analítica sino también tener relevancia clínica. Aunque permiten hacer diagnósticos de mayor validez que la simple observación clínica o el auto-reporte, no están exentas de error. Una de las fuentes de variabilidad de estas pruebas pueden ser las discrepancias entre laboratorios. A pesar de que el control de calidad y la certificación de los laboratorios contribuyen a alcanzar un mejor grado de estandarización, la calidad de los resultados es un aspecto que está sujeto a múltiples fuentes de variabilidad tanto biológica como analítica por lo que es ilusorio pretender que este aspecto está totalmente controlado, es decir, que la variabilidad es nula o que la medición de un biomarcador es totalmente independiente del laboratorio que efectuó el análisis (Mayeux 2004, Terres- Speziale, 2003).

La comparabilidad de los resultados entre laboratorios se ve afectada cuando, además de la variabilidad propia de cada individuo, se suman las diferentes metodologías analíticas: se usan reactivos diferentes, los equipos no son los mismos ni tienen el mismo mantenimiento preventivo ni los procedimientos se han estandarizado.

El aseguramiento de la calidad en un laboratorio clínico involucra tanto el control de calidad interno, el cual permite monitorear la precisión interensayo y la presencia de errores sistemáticos, como la evaluación externa de la calidad la cual va dirigida a evaluar la exactitud y veracidad de los mismos para permitir la comparabilidad entre laboratorios y métodos (Vargas 2004). En Costa Rica, el Centro Nacional de Referencia en Química Clínica, del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), evalúa desde 1999 el desempeño anual de laboratorios tanto públicos como privados que realizan este tipo de pruebas. Los datos se calculan al comparar el valor real de los sueros control contra el valor obtenido por los laboratorios participantes. Para el período 2000-2001 estos resultados mostraron un comportamiento de “excelente”, que decayó en los años siguientes, 2002-2003, lo cual pone en riesgo la competitividad de los laboratorios, y confirma la necesidad de participar en programas de calidad externa que validen los resultados emitidos (Rodríguez, 2004).

De acuerdo a la información del INCIENSA, para el período 1999-2003 el rango de la variabilidad de cada analito, expresado en coeficiente de variación en porcentaje (%CV), fue de 5,5 a 11,2 para colesterol total, 7,3 a 22,5 para triglicéridos, 7,3 a 42 para colesterol HDL y de 6,2 a 14,1 para glucosa. Los criterios del *National Cholesterol Education Program* y *American Diabetes Association*, establecen que la variación máxima recomendada es de 9% para Colesterol total, 15% para Triglicéridos, 22% para HDL-Colesterol y 5% para Glucosa (citado en Rodríguez 2004).

Este artículo valora las diferencias en la medición entre laboratorios de siete biomarcadores de un estudio poblacional de adultos mayores en Costa Rica, denominado CRELES. La valoración para biomarcadores de química clínica se efectuó inicialmente en un lote de 20 muestras de sangre / suero tomadas al azar. La selección de los siete biomarcadores a valorar estuvo determinada por el protocolo del estudio madre (Proyecto N.828-A2-825, <http://ccp.ucr.ac.cr/creles/pdf/protos.pdf>).

2. DATOS, MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos provienen del proyecto CRELES. Este es un estudio de la Universidad de Costa Rica para determinar factores de la longevidad y envejecimiento saludable en una muestra nacionalmente representativa de 3.000 adultos mayores (edades 60 años y más). Un componente importante del estudio es la medición de biomarcadores con pruebas de laboratorio en muestras de sangre obtenidas en los hogares, usualmente al día siguiente de la entrevista principal, previo consentimiento informado. Los biomarcadores a determinar en una primera etapa del estudio CRELES son en su mayoría los de la teoría de la “carga alostática” (Crimmins & Seeman 2001).

2.1 Recolección y procesamiento de muestras

2.1.1 Muestra sanguínea:

Esta se obtuvo por venipunción, dándose el día anterior la indicación a cada entrevistado de mantener un ayuno de al menos 14 horas. De cada participante se recolectaron tres tubos: uno con anticoagulante (VACUTAINER/EDTA) de 3-4 ml, que se centrifuga posteriormente para separar el plasma de las células y dos tubos sin anticoagulante con activador de coagulo (VACUTAINER SST, 5ml) para la obtención de suero.

Se separó una fracción de suero en un tubo cónico tipo Eppendorf para las pruebas de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, glucosa, y creatinina sérica y 1 ml de sangre completa en el tubo EDTA para el análisis de hemoglobina glicosilada. La fracción para análisis de hemoglobina fue enviada como muestra fresca a cada laboratorio participante en una hielera con hielo gel. Las fracciones restantes de suero y plasma se alicuotaron en crioviales tapa rosca y la fracción del suero para análisis se envió posteriormente como muestra congelada a cada laboratorio, en hielera con hielo gel.

2.1.2 Muestras de orina:

Se obtuvo una muestra de orina de 12 horas, para lo cual se suministró a cada participante las indicaciones para realizar una recolecta adecuada y un recipiente plástico de 2 litros, que se mantuvo en frío dentro de una hielera con hielo gel durante todo el período de colecta. Los recipientes con muestra fueron trasladados posteriormente de cada domicilio al laboratorio, en donde se midió el volumen y se alicuotaron 6 fracciones por muestra. Una fracción congelada se envió a cada laboratorio participante para realizar la prueba de creatinina en orina, y las restantes fracciones se almacenaron a -40C.

Para la valoración de los biomarcadores de química clínica se seleccionó al azar las muestras de sangre/suero y orina de veinte participantes del estudio CRELES, y se enviaron a los diferentes laboratorios clínicos en diferentes periodos de tiempo. Ningún laboratorio tuvo información sobre la comparación. Las pruebas seleccionadas y los métodos utilizados para las determinaciones se resumen en el Cuadro 1.

2.2 Análisis estadístico

En primer lugar se compararon promedios. Para determinar si éstos difieren significativamente, se utilizó un análisis de regresión lineal para datos pareados ya que la muestra proviene del mismo individuo; lo que a la vez permitió determinar la existencia de sesgos o diferencias sistemáticas entre laboratorios. El sesgo se estimó como la diferencia de los promedios y se calculó su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

Como indicador de la estabilidad (los resultados son estables si distintos laboratorios emiten resultados para una muestra en la misma dirección, por ejemplo, siempre un valor alto para el mismo individuo, aunque sea de diferente magnitud) de los resultados a nivel individual se tomó al coeficiente de correlación de Pearson. Un coeficiente de 1,0 indica perfecta asociación lineal entre laboratorios, aunque hay sesgo.

Para evaluar la contribución relativa de la variabilidad entre laboratorios se utilizó el enfoque de componentes de varianza. Este enfoque plantea para el caso en estudio, que la medición de un biomarcador del sujeto i realizada por alguno de los laboratorios (X_i) tiene asociado el valor del sujeto que incluye variabilidad biológica y un error de medición ϵ_i , de esta manera el valor asociado para un individuo particular se puede expresar como: $X_i = \text{valor sujeto} + \epsilon_i$ por lo que la varianza del conjunto de las observaciones X_i es la suma de las varianzas de los valores de los sujetos y ϵ_i . Lo que se busca es estimar y evaluar la contribución en términos porcentuales de cada varianza a la variabilidad total. El error de medición comprende sólo la variabilidad entre laboratorios ya que la variabilidad intra laboratorios no fue contemplada en el diseño debido a que en cada laboratorio solo realizó una medición en cada sujeto.

Considerando que los valores reportados por los laboratorios usualmente se usan para clasificaciones dicotómicas como enfermo o sano o “en riesgo o no”, también se comparó esta clasificación entre laboratorios. Podría ocurrir por ejemplo que haya diferencias importantes entre laboratorios pero si estas se concentran en valores extremos, usualmente no afectarán la clasificación de en riesgo o no. Los puntos de corte para establecer la condición “en riesgo” se indican en el cuadro 3. Estos puntos de corte se establecieron de acuerdo con la práctica médica y la literatura. Se determinaron dos indicadores de la comparación: (1) el porcentaje de observaciones concordantes (este es un indicador crudo debido a que es posible alcanzar cierto grado de concordancia por simple azar); y (2) el índice *Kappa*, que es un indicador de concordancia o estabilidad más refinado pues excluye la concordancia debida al azar (Seuc Jo y Aldama 2002). Un valor del índice *Kappa* igual a 1 indica un grado de acuerdo perfecto, un valor entre 0.6-0.80 es un acuerdo “muy bueno”.

Como producto importante de este estudio, se determinaron, cuando fue necesario, ecuaciones de ajuste para corregir y estandarizar los resultados de una prueba y laboratorio determinado. En la determinación de estas ecuaciones, en unos pocos casos, se excluyeron valores extraños (*outliers*) que ejercían una influencia desmedida en la estimación.

3. RESULTADOS

La estabilidad, medida por el coeficiente de correlación, de los valores puntuales es muy alta (mayor que 0,90) para casi todos los biomarcadores excepto creatinina sérica y hemoglobina glicosilada (Cuadro 2). Para hemoglobina glicosilada, las correlaciones del laboratorio C con los otros dos son razonablemente altas, (0,77 y 0,89) pero no tan elevadas como las restantes.

A pesar de la alta estabilidad entre laboratorios, se observan diferencias significativas en los promedios entre laboratorios, es decir existen sesgos en la medición (Cuadro 3). Por ejemplo, el laboratorio B, produce mediciones de colesterol total que en promedio son 11 puntos más bajas que el A y 26 puntos más bajas que el C. Solamente en tres comparaciones con el laboratorio B: glucosa entre A y B, triglicéridos entre A y B y creatinina sérica entre C y B no se detectaron sesgos significativos. El sesgo es especialmente grande (más del 10% del promedio) para las mediciones de creatinina urinaria y sérica, así como en el colesterol total y los triglicéridos. La diferencia entre laboratorios reviste importancia clínica solo cuando se pretende clasificar a los individuos según riesgo. De esta forma, la definición de puntos de corte determina el efecto final de las diferencias y variaciones en valores extremos carecen de importancia práctica.

Con excepción de la creatinina sérica, los valores medios del laboratorio C tienden a ser muy diferentes de los emitidos por los laboratorios A, B y D en el sentido que son promedios mucho mayores para glucosa, colesterol triglicéridos y hemoglobina glicosilada que los presentados en los otros laboratorios, del mismo modo arroja valores medios menores en el caso de HDL colesterol y creatinina urinaria.

La presencia al mismo tiempo de sesgos significativos y muy altas correlaciones, significa que el sesgo se presenta de manera sistemática, por lo que, si es del caso, pueden ajustarse los resultados de un laboratorio para eliminar el sesgo respecto al otro. A pesar de que los laboratorios cuentan con los debidos controles internos y externos se puede tomar a alguno de ellos como “patrón estándar” y suponer que los resultados de uno de los laboratorios están sujetos a errores de medición y que los del otro no. El laboratorio que se utiliza como patrón de referencia en este estudio, es el B.

En relación a la variabilidad (cuadro 3), la situación más dramática en este aspecto la presentan la creatinina sérica y la hemoglobina glicosilada. Los resultados del laboratorio A para creatinina sérica son sistemáticamente más altos que los del B y C, se estima que un 48% de la variabilidad total en las mediciones de este biomarcador se debe a las diferencias entre laboratorios, éstas son introducidas por el laboratorio A. Las diferencias que introduce el laboratorio C en el caso de hemoglobina también son considerables. Los mayores porcentajes de varianza debida a las diferencias se presentan en las comparaciones entre laboratorios B-C (43%) y C-D (24%). El colesterol (total y HDL) también presenta altos porcentajes de varianza debida las diferencias entre laboratorios.

El cuadro 4 presenta las ecuaciones de corrección utilizadas, éstas se definieron con ecuaciones de regresión estimadas con la submuestra de análisis replicados. Además se verificó en la muestra completa con alrededor de 2.500 observaciones que el ajuste alterase en forma razonable la distribución de frecuencias en cada laboratorio.

¿Son diferentes los resultados de la comparación cuando en vez de usar los resultados puntuales se utiliza la dicotomía “en riesgo” o no? El cuadro 5 compara los porcentajes en riesgo entre laboratorios y el grado de concordancia medido por el *Kappa* antes y después del ajuste de las ecuaciones. Dado que en el análisis de la muestra completa de CRELES se usarán los valores ajustados conviene centrar la atención en la segunda serie de valores.

En riesgos calculados con datos sin ajustar se observan valores bastante bajos (menores que 0.6). El HDL-colesterol, la creatinina sérica y la hemoglobina glicosilada son los biomarcadores con más bajo grado de acuerdo en este indicador de riesgo de enfermedad. Tomando en cuenta el HDL-colesterol y la hemoglobina glicosilada, el laboratorio C clasifica en riesgo de enfermedad a más del doble de los casos que clasificarían los otros laboratorios. El laboratorio A es el que marca las diferencias con respecto a la creatinina sérica.

Esto, sin embargo, se corrige con el ajuste. Todos los *Kappa* luego del ajuste son mayores que 0.6. En el caso de los triglicéridos el porcentaje clasificado como en riesgo pasa de 50 a 40 en el laboratorio ajustado (C), se muestra un incremento en el grado de concordancia entre laboratorios de 10 puntos. El HDL-colesterol mantiene los valores de concordancia pero mejora el porcentaje de riesgo mostrado en el laboratorio A, luego del ajuste se acerca a lo reportado por B y C. La mejora es especialmente notable en el caso de la hemoglobina glicosilada; los porcentajes en riesgo posteriores al ajuste disminuyen aproximadamente en un 50% y el grado de acuerdo se vuelve aceptable (0.60 o más).

4. DISCUSION

Idealmente los resultados de las pruebas de laboratorio deberían ser sólo una función del estado de salud de la persona. Sin embargo, estos resultados pueden verse afectados por distintos factores como, por ejemplo, aquellos relacionados con la técnica analítica utilizada, el procedimiento de obtención de la muestra, el momento del día en el que se realizó el estudio, la dieta del paciente, el consumo de medicamentos entre otros. (Kroll, 2005)

Es necesario destacar que las muestras incluidas en este análisis, provienen de adultos mayores de 60 años de Costa Rica, de ambos sexos, con y sin problemas de salud, lo cual significa que la variabilidad biológica es alta, y que se hace mayor cuando los adultos mayores presentan enfermedades crónicas y alto consumo de medicamentos (datos del proyecto).

Las fuentes de interferencia en el resultado del análisis de una muestra pueden ser endógenas o exógenas. Algunos interferentes endógenos importantes son la hemoglobina, la bilirrubina, los lípidos séricos y las proteínas séricas. Los fármacos constituyen interferentes exógenos junto con las sustancias ingeridas en la dieta o suministradas o absorbidas de alguna otra forma (por ejemplo, tóxicos absorbidos a través de las vías respiratorias o de la piel), y los aditivos que se pudieran agregar a las muestras biológicas. (Kroll, 2005)

A este respecto es importante recalcar la necesidad de que las distintas fracciones obtenidas de una muestra (plasma, suero y células sanguíneas) se separen en plazos que prevengan algún grado de deterioro en la calidad de la muestra (por ejemplo, la hemólisis). Adicionalmente, se reconoce la importancia de tener sueros claros. Las muestras turbias o lipémicas denotan una alta

concentración de lípidos y son comunes en pacientes con hiperlipidemias o con ayunos incompletos. La lipemia es un conocido interferente en múltiples pruebas de laboratorio. La presencia de dislipidemias en los sujetos de CRELES es conocida, y existe además la posibilidad de que el ayuno de 14 horas recomendado, no se realizó en su totalidad, lo cual pudo afectar las características finales del suero obtenido, y dependiendo de las condiciones de colecta o separación de muestras, algunas de ellas podrían haber sufrido algún grado de hemólisis, no perceptible visualmente.

Los fármacos también pueden producir alteraciones sobre dichos resultados a través de distintos mecanismos que, en una forma general, los podemos agrupar en aquellos efectos que se producen a nivel analítico (interferencias analíticas) y aquellos relacionados con el perfil de efectos farmacológicos de una determinada droga (efectos biológicos de los fármacos). Este factor reviste especial importancia cuando los individuos evaluados son adultos mayores con alto consumo de medicamentos.

El mecanismo de interferencia biológica durante la ejecución de un análisis, es quizá el mecanismo más antiguo reconocido a través del cual una sustancia puede afectar el análisis de otra. M. Jaffe en 1886 reconoció la interferencia que producía la hemoglobina en la cuantificación de la creatinina sérica. En este caso la sustancia interferente reacciona de igual modo que el analito con el reactivo utilizado en la determinación. Los cetoácidos también reaccionan con el reactivo de creatinina en forma inespecífica (Rodríguez, et al, 2001), y debe considerarse que en la muestra de adultos mayores en este estudio existen individuos diabéticos no controlados, de modo que este tipo de interferente podría tener algún efecto. Se conoce además el efecto de otros interferentes como la bilirrubina y algunos antibióticos (Allston, 1993).

Los comentarios anteriores se refieren sobretodo a algunas razones por las que existe alta variabilidad entre muestras biológicas tanto a nivel de un mismo individuo como en poblaciones. Pero también existen varias razones a nivel analítico por las que la muestra de un mismo individuo puede resultar en valores distintos si se utilizan metodologías diferentes.

Los analitos donde se observó la mayor variabilidad explicada por las diferencias entre laboratorios fueron creatinina sérica y hemoglobina glicosilada, el resto de las pruebas evaluadas presentaron diferencias entre laboratorios consideradas como aceptables. Es entonces indispensable determinar las posibles explicaciones por las cuales se observaron las diferencias entre laboratorios. Una posible explicación es el uso de equipos diferentes, aunque con técnicas similares. Otra explicación es que en uno de los laboratorios se usaron métodos manuales, en los cuales hay mayor probabilidad de error humano, particularmente con un volumen considerable de muestras (Allston, 1993), por ejemplo: volumen que vierte la micro pipeta, reutilización de puntas, temperatura de almacenamiento de reactivos, temperatura de reacción, reacciones enzimáticas durante la medición, entre otros, mientras que en otros se usaban métodos automatizados en los que el error puede provenir de los equipos o su calibración y de las concentraciones de los estándares.

Para la determinación de la creatinina, se utilizan las modificaciones de la Reacción de Jaffe. Este método ha sufrido múltiples modificaciones a fin de mejorar el método original (esto no hace la prueba libre de error), lo cual permite a los laboratorios usar una u otra metodología, destacándose así el efecto que puedan tener los errores aleatorios inherentes a los métodos

analíticos sobre los resultados finales. (Skoog, et al 1995, Cembrowski, 1997, Gonzalez y Lorente, 1994, Carey y Garber, 1990, Rodríguez, et al, 2001). Por otro lado, al ser considerada la creatinina un analito lábil, se recomienda que los laboratorios utilicen muestras frescas (Doty, 1993). En el presente estudio se enviaron muestras de suero congeladas a diferentes tiempos, de modo que esta condición podría también afectar los datos obtenidos.

En el caso de la prueba de hemoglobina glicosilada, las diferencias que se observan pueden deberse a las distintas metodologías utilizadas en los laboratorios. En este estudio cada laboratorio emplea una técnica de análisis diferente (HPLC, turbidimetría de inmunoinhibición e inhibición por aglutinación). Se destaca que los laboratorios B y C reportan los datos con base a la referencia de IFCC (Internacional Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), mientras que el laboratorio D utiliza NSGP (National Glycohemoglobin Standardization Program), (Little, R 2003 ; Hoelzel, et al, 2004).

En general se han observado valores menores de hemoglobina glicosilada cuando se reporta según los criterios de IFCC, el cual en general utiliza HPLC como método de referencia. De forma opuesta, el método inmunoturbidimétrico en general puede reportar valores mayores. La diferencia esta, en que cuando se usa HPLC se logra la identificación directa de la fracción HbA1c, mientras que en el otro método se incluyen otras hemoglobinas en la determinación. A pesar de las diferencias, ambos métodos muestran linealidad, y la correlación entre HPLC y Inmunoturbidimetría es alta ($r= 0.96$, $p=0.0001$), (Little, et al 2003, Dhatt et al, 2005). En la actualidad, el análisis de este biomarcador puede realizarse por muchas metodologías diferentes (se han descrito más de 30, a la fecha), y aunque se considera que existe una adecuada correlación entre las distintas técnicas de análisis, un mismo individuo pueden obtener resultados distintos con técnicas diferentes (Sacks et al, 2002).

En relación al uso de datos de laboratorio para clasificar sujetos a riesgo según puntos de corte particulares, es indispensable destacar que las diferencias entre un valor obtenido en un laboratorio puede diferir de otro laboratorio sin tener relevancia clínica, no obstante al aplicar el punto de corte, ese mismo sujeto puede ser clasificado en categorías de riesgo diferente, lo cual tendría uso solo en explicaciones poblacionales. Con el fin de realizar clasificaciones de riesgo mas precisas, los resultados deben evaluarse por sexo cuando sea necesario, y definir puntos de corte de la misma forma. Agrupar sujetos de ambos sexos en variables claramente influenciadas por el sexo como lo es el HDL colesterol o la creatinina serica y urinaria, debe ser utilizado solamente para propósitos de descripción general de una población, no así para hablar de presencia o ausencia de enfermedad.

5. CONCLUSIONES

Los controles que se tienen en los laboratorios deberían garantizar la comparabilidad de los resultados, independientemente del fabricante, método de análisis o equipo utilizado para poder satisfacer las necesidades de evaluación médica, sin embargo se identifican diferencias entre los valores emitidos por los laboratorios a pesar de las certificaciones y controles de calidad internos que puedan poseer. Las diferencias observadas entre los distintos laboratorios refuerzan el concepto de la variabilidad dependiente tanto del analito como del paciente y del método de análisis.

Se considera que dadas las diferencias encontradas es recomendable ajustar los valores de glucosa, HDL-colesterol, triglicéridos, creatinina sérica y hemoglobina glicosilada emitidos por los laboratorios A y C según las ecuaciones de ajuste mostradas en el cuadro 4, con esto se conseguirá valores semejantes a los que se hubieran obtenido si las muestras se hubiesen analizado en el laboratorio B, laboratorio de referencia.

Al aplicar puntos de corte para estas pruebas con el propósito de clasificar los sujetos según riesgo reviste importancia que se considere las diferencias por sexo que puedan presentarse en biomarcadores con HDL colesterol y creatinina serica y urinaria.

El control de calidad (interno y externo) y los ajustes periódicos son necesarios para verificar la calidad analítica y la relevancia clínica de los resultados.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Allston C.A. (1993). Compuestos nitrogenados no proteicos y funcionamiento renal, capítulo 19. En: Anderson-Cockraine. Química Clínica. Ed. Interamericana McGraw Hill, México D.F.
- Carey, R & Garber C. (1990). Evaluación de métodos. En: Kaplan, L & Pesce, A. Química Clínica: Teoría, Análisis y Correlación. Ed. Medica Panamericana, Buenos Aires.
- Cembrowski, G. (1997). Thoughts on quality control systems: a laboratorian's perspectiva. Clin. Chem 43(5): 886-892.
- Crimmins, E. M., & Seeman, T. (2001). Integrating iology into demographic research on health and aging (with focus on the MacArthur study of successful aging). In C. E. Finch, J. W. Vaupel & K. Kinsella (Eds.), *Cells and Surveys. Should Biological Measures be Included in Social Science Research?* Washington, DC: National Academy Press.
- Dhatt, GS, Agarwal, NW & Bishawi, B (2005). HbA1c: a comparison of NSGP with IFCC transformed values. Clin Chem Acta .358 (1-2: 81-6)
- Doty K. (1993). Automatización en el laboratorio, capítulo 7. En: Anderson-Cockraine. Química Clínica. Ed. Interamericana McGraw Hill, México D.F.
- Gonzalez, S & Lorente ,A (1994). Sistema Basico de Control de Calidad. Universidad de los Andes, Venezuela, Merida. 20 pp,
- Hoelzel, W, et al. (2004). IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in human blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan and Sweeden: A method comparison study. Clin. Chem 50: 166-174
- Kroll M H, Ellin R J. Interference with clinical laboratory analyses. Clin Chem 1994; 40, 11:1996-2005

- Little, RR (2003) Glycated hemoglobin standardization . Nacional Glycohemoglobin Standardization Program (NSGP) perspectiva. Clin Chem Lab Med 41(9): 1191-8.
- Mayeux, R. (2004). Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *Neurorx*, 1(2).
- Proyecto N.828-A2-825. Protocolo de proyecto CRELES: Costa Rica Estudio de Longevidad y Envejecimiento Saludable. <http://ccp.ucr.ac.cr/creles/descripc.htm>
- Rodríguez S. Logros del Programa de Evaluación Externa de la Calidad en la Determinación de lípidos y glucosa. Costa Rica 1999-2003. Revista Del Colegio De Microbiólogos y Químicos Clínicos De Costa Rica. 2004; 10(2).
- Rodriguez, N., Torres, D, Carvajal, M. (2001). Confiabilidad del metodo Jaffe modificado por Laboratorios Heiga para la determinación automatizada de creatinina. Revista de la Facultad de Farmacia. Vol 42: 55-62.
<http://www.saber.ula.ve/db/ssaber/Edocs/pubelectronicas/revistafarmacia/vol42/articulo42-12.pdf>
- Sacks D, Bruns D, Goldstein D, Maclaren N, McDonald J and Parrot M. (2002). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin. Chem. Vol 48: 436-472.
- Seuc Jo, A & Aldama Figueroa A. La evaluación estadística de la precisión de las mediciones en un laboratorio clínico. Revista Cubana De Angiología y Cirugía Vasculat. 2002; 3(1):45-54.
- Skoog, D , West, D & Holler,F (1995) Quimica Analitica. Ed. Mc Graw Hill, Mexico.
- Térres-Speziale, A. Importancia de la variabilidad biológica y la relevancia médica en la Norma ISO-15189. Revista Mexicana De Patología Clínica. 2003; 50(3):118-128.
- Vargas Picado, M. Papel de la evaluación externa de la calidad. Revista Del Colegio De Microbiólogos y Químicos Clínicos De Costa Rica. 2004; 10(2):3-5.

RECONOCIMIENTOS

El proyecto “Costa Rica: estudio de longevidad y envejecimiento saludable (CRELES)” es una investigación de la Universidad de Costa Rica, ejecutada por el Centro Centroamericano de Población con la colaboración del Instituto de Investigaciones en Salud y con subvención de la Fundación Wellcome Trust. Investigador Principal: Luis Rosero-Bixby. Co-investigadores: Xinia Fernández y William H. Dow. Investigadores colaboradores: Ericka Méndez, Guido Pinto, Hannia Campos, Kenia Barrantes, Floribeth Fallas, Gilbert Brenes, Fernando Morales. Personal de informática y apoyo: Daniel Antich, Aaron Ramírez, Jeisson Hidalgo, Juanita Araya y Yamileth Hernández. Personal de campo: José Solano, Julio Palma, Jenny Méndez, Maritza Aráuz, Mabelyn Gómez, Marcela Rodríguez, Geovanni Salas, Jorge Vindas y Roberto Patiño.

Cuadro 1: Metodologías analíticas utilizadas por cada laboratorio

Análisis	¹Laboratorio A	^{2,3}Laboratorio B	⁴Laboratorio C	⁵Laboratorio D
Glucosa	Enzimático	Enzimático	Enzimático	N/A
Colesterol total	Enzimático	Enzimático	Enzimático	N/A
HDL-Colesterol	Precipitación y determinación enzimática	Método directo	Método homogéneo	N/A
Triglicéridos	Enzimático	Enzimático	Enzimático	N/A
Creatinina (suero y orina)	Reacción de Jaffé	Reacción de Jaffé	Reacción de Jaffé	N/A
Hemoglobina glicosilada	N/A	Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)	Inhibición con aglutinador de látex	Turbidimetría de inmunoinhibición
Control de calidad interno	Controles diarios de dos niveles, calibración de equipo	Controles diarios de tres niveles, calibración de equipo	Controles diarios de dos niveles, calibración de equipo	Controles diarios de dos niveles, calibración de equipo
Control de calidad externo	A. Programa de Aseguramiento de la Calidad (INCIENSA) B. Programa para la Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos, CR	A. Programa NYSSTATH de Beckman B. Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Lípidos y Glucosa (INCIENSA) C. BIORAD en Inglaterra (para Hemoglobina glicosilada)	A. Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Lípidos y Glucosa (INCIENSA) B. Programa para la Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos, CR	RIQAS-Inglaterra (Randox Internacional Quality Assesment Scheme) para hemoglobina glicosilada

¹Método manual, WIENNER LAB²Método automatizado, SYNCHRON CX7³Método automatizado, BIORAD Variant II hemoglobina A1C⁴Método automatizado, ACE Alfa Wassermann⁵Método automatizado, TINA QUANT

Cuadro 2: Correlaciones entre laboratorios

Biomarcador	Correlación	Correlación	Correlación	Correlación	Correlación
	Lab. A-B	Lab. A-C	Lab. B-C	Lab. B-D	Lab. C-D
Glucosa	0.995	0.997	0.999		
Colesterol total	0.924	0.945	0.992		
Triglicéridos	0.977	0.978	0.995		
HDL colesterol	0.962	0.962	0.920		
Creatinina urinaria	0.988	0.983	0.998		
Creatinina sérica	0.923	0.931	0.938		
Hemoglobina glicosilada			0.771	0.970	0.890

Cuadro 3: Comparación de promedios de los biomarcadores

Biomarcador	Prom. A	Prom. B	Prom. C	Prom. D	Sesgo A - B	(IC al 95%)	Sesgo A - C	(IC al 95%)	Sesgo C - B	(IC al 95%)	% varianza debida al laboratorio
	Glucosa	121.8	126.9	136.2		-5.1	(-13.5 3.3)	-14.4**	(-22.8 -6.0)	9.3*	(0.9 17.7)
Colesterol total	206.7	195.5	221.9		11.2**	(5.7 16.7)	-15.2**	(-20.7 -9.7)	26.4**	(20.9 31.9)	13.96
Triglicéridos	186.2	183.2	204.7		3.0	(-6.4 12.4)	-18.5**	(-27.8 -9.1)	21.5**	(12.1 30.8)	3.81
HDL colesterol	45.5	42.6	39.2		3.0*	(0.3 5.6)	6.4**	(3.7 9.0)	-3.4*	(-6.1 -0.7)	10.30
Creatinina urinaria	81.2	70.9	66.6		10.2**	(6.1 14.4)	14.6**	(0.0 10.4)	-4.3*	(-8.4 -0.2)	3.51
Creatinina sérica	1.2	0.9	0.9		0.3**	(0.2 0.3)	0.3**	(0.2 0.3)	0.0	(-0.1 0.0)	47.73
Hemoglobina glicosilada		6.4	7.2						0.8**	(0.4 1.1)	43.0
Hemoglobina glicosilada		5.9		5.6	Sesgo D - B						12.88
Hemoglobina glicosilada			7.2	6.4	Sesgo D - C						24.1

* significativo al 5%

** significativo al 1%

N = 20

Cuadro 4. Correcciones para estandarizar resultados de laboratorios

Biomarcador	Lab. A. M. manual	Lab. C. M. Autom
Glucosa	$-20.204 + 1.2218*x$	$6.687 + 0.930*x$
Colesterol HDL	$0.926*x$	
Triglicéridos	$-2.056+x$	$0.924*x$
Creatinina urinaria ¹	$0.896*x$	$-3.126+1.112*x$
Hemoglobina glicosilada		$0.888*x$

x es el valor original reportado por el laboratorio respectivo

¹ los valores ajustados <0 se reemplazan por 0.5.

Cuadro 5: Análisis agrupado según riesgo de enfermedad

Biomarcador	Pto corte	% en riesgo antes del ajuste				Kappa	% en riesgo posterior al ajuste				Kappa
		Labs A	Lab B	Lab C	Lab D		Labs A	Lab B	Lab C	Lab D	
Glucosa	>109	25	25	35		0.8	25	25	35		0.8
Colesterol	>200	50	50	65		0.7	na	na	na		na
Triglicéridos	>=200	35	35	50		0.8	35	35	40		0.9
HDL colesterol	<35	25	30	50		0.6	35	30	50		0.6
Creatinina sérica	>1.2	50	15	10		0.3	na	na	na		na
Hemoglobina glicosilada	>=6.5		15		10	0.8		na		na	na
Hemoglobina glicosilada				65	30	0.2		40	30		0.6
Hemoglobina glicosilada			40	70		0.4			35	30	0.7

na: no ajustado