

COMPARACIÓN INTERLABORATORIOS DE PARÁMETROS CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES EN LA PROVINCIA DE CHIMBORAZO

J. Idrovo-Novillo^{1*}, I. Gavilanes-Terán¹.

Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo ¹,
EC060155-Riobamba (Chimborazo), Ecuador

*e-mail: julio.idrovo@esPOCH.edu.ec; Telephone: 03-2601331

Resumen

La diabetes es una enfermedad que afecta a la población con niveles de prevalencia en aumento, asociada principalmente a trastornos metabólicos de glucosa, triglicéridos y colesterol total. Su detección temprana a través de los análisis clínicos coadyuva a la prevención de los problemas de la salud, por lo que la confianza en sus resultados es fundamental para el diagnóstico de la enfermedad. En este trabajo, se compararon los resultados de colesterol, glucosa y triglicéridos obtenidos en 4 diferentes laboratorios de la provincia de Chimborazo mediante el método espectrofotométrico, en 61 muestras sanguíneas de jóvenes voluntarios de ambos sexos entre 19 y 22 años. Los resultados de colesterol y glucosa fueron significativamente diferentes al nivel del 5%. Las concordancias de los resultados de colesterol, glucosa y triglicéridos fueron del 85,2%, 91,8% y 86,9%, respectivamente. Las inconsistencias de los resultados pueden conducir a un diagnóstico equivocado por parte de los médicos que se apoyan en las pruebas clínicas.

Palabras clave: glucosa, laboratorio clínico, colesterol, triglicéridos, ANOVA

Abstract

Diabetes is a disease that affects the population and whose prevalence levels are rising, mainly related to metabolic disorders of glucose, triglycerides and total cholesterol. Early detection through clinical analysis contributes to the prevention of diseases, so confidence in the results is essential for the diagnosis of the disease. In this paper, the results of cholesterol, glucose and triglyceride levels, which have been obtained in 4 different laboratories in the province of Chimborazo by the spectrophotometric method in blood samples from 61 young volunteers of both sexes between 19 and 22 years, were compared. The results of cholesterol and glucose were significantly different at the 5% level. The concordance of results of cholesterol, glucose and triglycerides were 85.2%, 91.8% and 86.9%, respectively. Finally, the inconsistencies in results can lead to wrong analysis by physicians who rely on clinical diagnostic tests.

Key words: glucose, clinical laboratory, cholesterol; triglycerides, ANOVA

Introducción

En Ecuador, la diabetes es una enfermedad endócrino metabólica que afecta a la población con tasas cada vez más elevadas. Según la encuesta ENSANUT-ECU (1), la prevalencia de diabetes en la población de 10 a 59 años es de 1.7%. Entre los principales factores de riesgo se encuentra el sobrepeso y la obesidad, observándose en los últimos 20 años un aumento de la prevalencia de obesidad entre niños y adolescentes (2). El sobrepeso y obesidad en la población adolescente entre 12 a 19 años es del 26,0% y entre los 20 > 60 años de 62,8% (3). La diabetes se halla asociada a trastornos metabólicos vinculados al metabolismo de la glucosa, de los triglicéridos (TAG), y colesterol total, entre otros parámetros, por lo que su detección temprana a través del análisis clínico de los principales metabolitos involucrados, es importante como medida de prevención en salud.

Por lo tanto, la fiabilidad de las pruebas biológicas en nuestro país, es un tema importante para el cuidado del paciente en términos de salud pública y que implica altos riesgos económicos. En consecuencia, las mediciones clínicas deben ser fiables y comparables para garantizar una gestión eficaz del paciente (4). Entre el 60% a 70% de las decisiones médicas se basan en los resultados de las pruebas de diagnóstico *in vitro* (5), y los resultados dependen en su mayor parte del tipo de método utilizado para el análisis y muchas veces pueden no ser comparables entre los laboratorios clínicos.

Los datos no fiables desde el punto de vista económico, conducen a la repetición innecesaria de ensayos que generan gastos de salud pública evitables (6). Cuando son utilizadas correctamente, las pruebas de laboratorio ofrecen críticamente información

importante que permite a los profesionales en salud, diagnosticar y controlar a los pacientes, pero cuando se utilizan inadecuadamente en cualquier etapa del proceso de pruebas (análisis previo, durante el análisis o post análisis), las pruebas de laboratorio pueden producir resultados erróneos que ponen en peligro la salud y seguridad del paciente (7).

Se han realizado varios estudios a nivel internacional con la finalidad de comparar los resultados clínicos entre diferentes laboratorios. Se ha comparado la precisión diagnóstica de pruebas sanguíneas incluida la medición de los niveles de colesterol total para la evaluación de la fibrosis hepática, frente a la biopsia hepática, en pacientes no tratados con hepatitis crónica tipo C (8). Se ha estudiado la concordancia que deben tener los resultados entre laboratorios clínicos para la toma de decisiones analizando entre varios parámetros clínicos, el colesterol total y los niveles de TAG, obteniéndose una concordancia entre el 85 al 89% de los resultados (9).

Se han realizado estudios sobre la supervisión de concentraciones sanguíneas de iones metálicos en casos de pacientes con implantes de metal en la cadera, donde se ha evaluado la reproducibilidad de los valores de los niveles de iones metálicos en diferentes laboratorios, y los resultados han sido concluyentes al indicar que existen diferencias significativas entre laboratorios, debido a las diferentes tecnologías utilizadas para sus mediciones (10). Ha sido estudiada la reproducibilidad de los resultados en la medición de glucosa sanguínea para la detección de la diabetes y su relevancia fisiopatológica en individuos sanos y diabéticos (11).

Se han estudiado los errores comunes encontrados durante el proceso de análisis de pruebas de laboratorio y se han examinado varias prácticas establecidas que ayudan a maximizar los beneficios de los resultados de las pruebas de laboratorio clínico (7). Sin embargo, no existe suficiente evidencia científica en el país, que indique que los resultados obtenidos en los diferentes laboratorios clínicos son iguales o que por lo menos guardan concordancia entre sí a pesar de que han sido realizados con la misma técnica de análisis. Por lo que el objetivo de este trabajo, fue realizar un estudio comparativo entre los resultados obtenidos de los principales marcadores de la diabetes: glucosa, TAG y colesterol total en diferentes laboratorios de la provincia.

La calidad de una medida depende tanto de su validez

como de su fiabilidad, que indica hasta qué punto se obtienen los mismos valores medidos en más de una ocasión, bajo condiciones similares (12). La concordancia entre variables es muy importante en la práctica clínica y es afectada tanto por la variabilidad de los observadores como por la variabilidad del instrumento de medida o por el propio proceso a medir (12). La sustitución de una antigua técnica de medida requiere que la nueva técnica concuerde suficientemente (13, 14). A menudo se analiza utilizando coeficientes de correlación, pero puede ser engañoso (14), debido a que el concepto de correlación lineal no es igual al de concordancia (15). Altman and Bland (13) proponen un gráfico sencillo para evaluar la concordancia entre dos métodos de medida, en el cual se representa la diferencia entre cada pareja de valores frente a su media (13-15). Para cuantificar la fiabilidad de las mediciones de variables cuantitativas continuas, se usa el coeficiente de correlación intraclase que estima el promedio de las correlaciones entre todos los pares de observaciones (12, 16)

Procedimiento experimental

A 61 voluntarios en ayunas (46 mujeres y 15 hombres) con edades comprendidas entre 19 y 22 años, se les extrajo una muestra de sangre que fue inmediatamente dividida en cuatro tubos, llevándose de inmediato cada uno de ellos a los diferentes laboratorios seleccionados para el análisis de colesterol, glucosa y triglicéridos.

Materiales y Métodos

En las muestras sanguíneas se realizaron los análisis de colesterol, glucosa y triglicéridos mediante el método espectrofotométrico en cuatro diferentes laboratorios clínicos. Se realiza un análisis descriptivo para hombres y mujeres. Las medias se compararon utilizando ANOVA de un factor (LABORATORIO) previa verificación de los supuestos de homocedasticidad y de normalidad. La determinación de los subconjuntos homogéneos se realizó a través de la mínima diferencia significativa (DMS). Con los valores de los parámetros clínicos se realizó la correlación lineal, se adaptó el análisis de Bland-Altman para comparación interlaboratorios y se determinó el coeficiente de correlación intraclase. Para determinar la concordancia se calcularon las frecuencias y porcentajes de los resultados clínicos dentro y fuera del rango referencial (9). Las coincidencias son las situaciones en las cuales todos los cuatro laboratorios obtuvieron los resultados dentro o fuera del rango normal.

Todos los análisis y gráficos estadísticos se llevaron a cabo utilizando IBM® SPSS® Statistics 22.

Resultados y Discusión

Los triglicéridos presentan mayor variabilidad con valores de desviación estándar relativa (d.e.r.) entre 0,387 y 0,777; mientras que la menor variabilidad se observa en los valores de glucosa $0,055 \leq \text{d.e.r.} \leq 0,089$. En general, el laboratorio 1 muestra los resultados más homogéneos y el laboratorio 3 los menos homogéneos. De igual forma, los resultados de glucosa (0,090) y triglicéridos (0,0718) son más variables en hombres, en tanto que los resultados de colesterol (0,196) son más variables en mujeres (Tabla 1).

La Tabla 2 muestra que los laboratorios 1 y 4 obtuvieron valores similares de colesterol pero significativamente diferentes de los resultados de los laboratorios 2 y 4. Los valores de glucosa son similares para los laboratorios 1 y 3 y 2, 3 pero muy diferentes de los valores encontrados en el laboratorio 4. Los valores medios de triglicéridos son similares para todos los laboratorios.

El análisis de correlación lineal muestra que, para cada parámetro clínico estudiado, todos los pares de laboratorios están significativamente correlacionados con $p < 0,01$ (Tabla 3), lo cual se puede apreciar en la Figura 1.

En la tabla 4 se pueden observar los límites de concordancia obtenidos por el método de Bland-Altman. Los resultados de glucosa son los que presentan límites de concordancia más bajos, pero en general los intervalos son muy amplios, denotando falta de concordancia de las medidas interlaboratorios.

La tabla 5 muestra los valores del coeficiente de correlación intraclase. De

Género	Laboratorio	Colesterol		Glucosa		Triglicéridos	
		[mg dL ⁻¹]	d.e.r.	[mg dL ⁻¹]	d.e.r.	[mg dL ⁻¹]	d.e.r.
Masculino	1	175 ± 26	0,147	91,2 ± 7,3	0,080	123 ± 86	0,697
	2	149 ± 22	0,148	91,5 ± 7,5	0,082	127 ± 85	0,670
	3	189 ± 25	0,134	91,1 ± 8,0	0,088	140 ± 109	0,777
	4	176 ± 23	0,132	98,6 ± 8,8	0,089	138 ± 106	0,767
	Total	172 ± 28	0,161	93,1 ± 8,4	0,090	132 ± 95	0,718
Femenino	1	168 ± 26	0,154	83,4 ± 4,6	0,055	95 ± 39	0,413
	2	140 ± 24	0,171	87,2 ± 5,6	0,064	88 ± 34	0,387
	3	189 ± 31	0,166	85,2 ± 7,1	0,083	101 ± 50	0,498
	4	173 ± 29	0,167	92,0 ± 5,5	0,060	96 ± 40	0,413
	Total	168 ± 33	0,196	86,9 ± 6,6	0,075	95 ± 41	0,433
TOTAL	1	170 ± 26	0,152	85,3 ± 6,3	0,074	102 ± 55	0,538
	2	142 ± 24	0,166	88,2 ± 6,3	0,072	98 ± 53	0,544
	3	189 ± 30	0,158	86,6 ± 7,7	0,089	111 ± 70	0,635
	4	174 ± 27	0,158	93,7 ± 7,0	0,075	107 ± 64	0,602
	Total	169 ± 32	0,187	88,5 ± 7,5	0,085	104 ± 61	0,584

d.e.r.: desviación estándar relativa

Tabla 1. Valores de colesterol, glucosa y triglicéridos.

acuerdo con la tabla de valoración de la concordancia según los valores del Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI) (12), se considera que existe muy buena concordancia en los triglicéridos ($CCI > 0,90$), y buena concordancia en colesterol y glucosa ($0,71 < CCI < 0,90$).

Laboratorio	Colesterol	Glucosa	Triglicéridos
	[mg dL ⁻¹]	[mg dL ⁻¹]	[mg dL ⁻¹]
1	170 <i>b</i>	85,3 <i>a</i>	102 <i>a</i>
2	142 <i>a</i>	88,2 <i>b</i>	98 <i>a</i>
3	189 <i>c</i>	86,6 <i>ab</i>	111 <i>a</i>
4	174 <i>b</i>	93,7 <i>c</i>	107 <i>a</i>
F	***	***	NS

Tabla 2. Comparación por laboratorio. ^a

^a Los valores seguidos por la misma letra no presentan diferencia significativa.

***: diferencia significativa a $P < 0,001$; *: diferencia significativa a $P < 0,05$; NS: no significativa.

En la tabla 6 se observa el número de laboratorios que presentan valores fuera del rango normal para un mismo individuo. Los resultados coincidentes conducen al mismo diagnóstico, mientras que los no coincidentes pueden llevar a diagnósticos equivocados. Las coincidencias de los resultados de colesterol, glucosa y triglicéridos son del 85,2%, 91,8% y 86,9%, respectivamente. Valores similares fueron obtenidos por (9) que reportaron concordancias entre 85 y 89% para colesterol y triglicéridos.

LABORATORIO	COLESTEROL			GLUCOSA			TRIGLICÉRIDOS		
	L2	L3	L4	L2	L3	L4	L2	L3	L4
L1	0,772**	0,896**	0,850**	0,734**	0,740**	0,871**	0,932**	0,901**	0,903**
L2		0,829**	0,787**		0,719**	0,785**		0,928**	0,921**
L3			0,921**			0,798**			0,893**

Tabla 3. Correlaciones entre laboratorios.

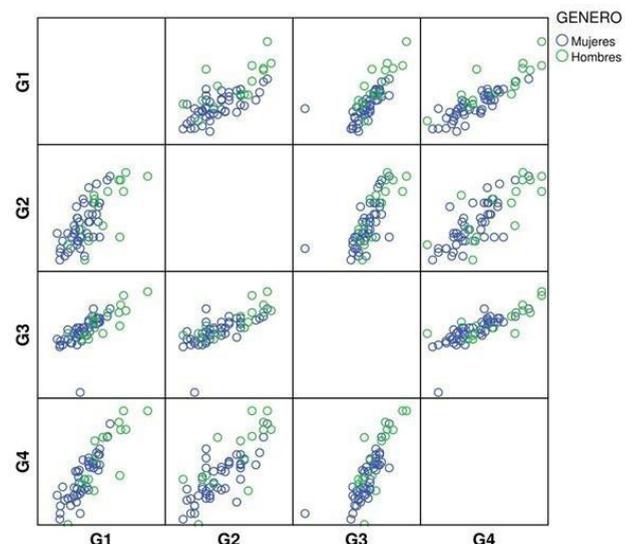


Figura 1. Matriz de correlación de laboratorios para glucosa

	Media	Desv. Est.	Confianza		Concordancia	
			LI	LS	LI	LS
C1-C2	28,02	16,81	23,71	32,32	-5,61	61,64
C1-C3	-19,16	13,29	-22,57	-15,76	-45,75	7,42
C1-C4	-3,93	14,68	-7,69	-0,17	-33,29	25,43
C2-C3	-47,18	16,73	-51,47	-42,89	-80,65	-13,71
C2-C4	-31,95	17,08	-36,33	-27,58	-66,12	2,22
C3-C4	15,23	11,60	12,26	18,20	-7,97	38,43
G1-G2	-2,94	4,61	-4,12	-1,76	-12,17	6,29
G1-G3	-1,32	5,20	-2,65	0,01	-11,71	9,08
G1-G4	-8,36	3,46	-9,24	-7,47	-15,27	-1,44
G2-G3	1,62	5,39	0,24	3,00	-9,17	12,41
G2-G4	-5,42	4,42	-6,55	-4,28	-14,26	3,43
G3-G4	-7,04	4,71	-8,25	-5,83	-16,46	2,38
T1-T2	4,33	19,98	-0,79	9,45	-35,64	44,29
T1-T3	-8,79	31,77	-16,92	-0,65	-72,33	54,76
T1-T4	-4,48	27,73	-11,58	2,63	-59,93	50,98
T2-T3	-13,11	28,88	-20,51	-5,72	-70,87	44,64
T2-T4	-8,80	25,70	-15,39	-2,22	-60,21	42,60
T3-T4	4,31	31,69	-3,80	12,43	-59,06	67,68

Tabla 4. Límites de confianza y de concordancia. LI: límite inferior, LS: límite superior

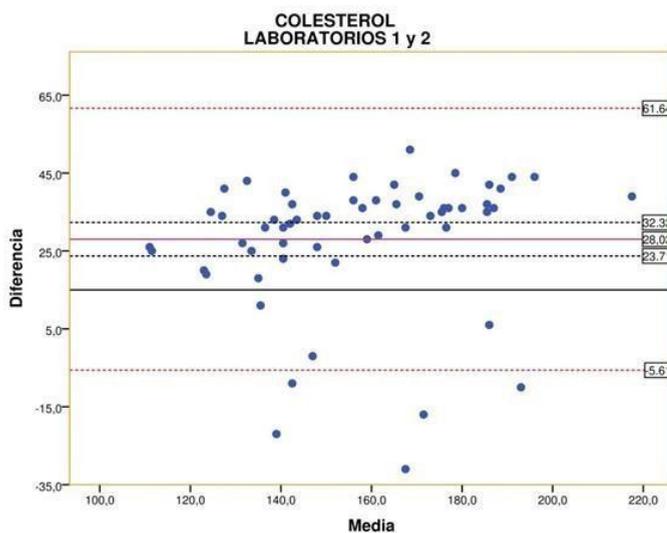


Figura 2. Gráfico de Bland-Altman.

	Correlación ^a	F
Colesterol	0,840	21,946***
Glucosa	0,768	14,216***
Triclicéridos	0,972	35,321***

Tabla 5. Coeficiente de correlación intraclase. a. El estimador es el mismo, esté presente o no el efecto de interacción.

Género	N	Colesterol ^a		Glucosa ^b		Triglicéridos ^c	
		0	1	0	1	0	1
Masculino	0	13	86,7%	11	73,3%	11	73,3%
	1	2	13,3%	3	20,0%	0	0,0%
	2	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	3	0	0,0%	1	6,7%	0	0,0%
	4	0	0,0%	0	0,0%	4	26,7%
Femenino	0	39	84,8%	45	97,8%	35	76,1%
	1	4	8,7%	1	2,2%	4	8,7%
	2	3	6,5%	0	0,0%	2	4,3%
	3	0	0,0%	0	0,0%	2	4,3%
	4	0	0,0%	0	0,0%	3	6,5%
Total	0	52	85,2%	56	91,8%	46	75,4%
	1	6	9,8%	4	6,6%	4	6,6%
	2	3	4,9%	0	0,0%	2	3,3%
	3	0	0,0%	1	1,6%	2	3,3%
	4	0	0,0%	0	0,0%	7	11,5%

Tabla 6. Laboratorios con resultados anómalos coincidentes.

N: Número de laboratorios con resultados anómalos para un mismo paciente.

^a Valor referencial hasta 120 mg dL⁻¹.

^b Valor referencial hasta 105 mg dL⁻¹.

^c Valor referencial hasta 160 mg dL⁻¹ para hombres y hasta 135 mg dL⁻¹ para mujeres.

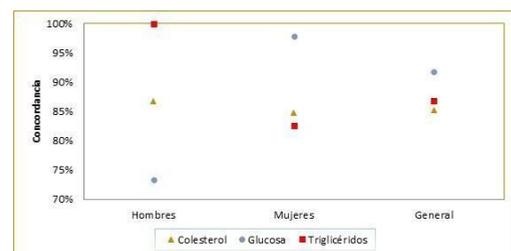


Figura 3. Concordancias de resultados de los análisis clínicos

Conclusiones

Todos los pares de laboratorio están correlacionados linealmente, pero esto no significa que exista concordancia. El 14,8% de los resultados respecto a colesterol (13,3% en hombres y 15,2% en mujeres), 8,2% respecto a glucosa (26,7% en hombres y 2,2% en mujeres), y 13,1% respecto a triglicéridos (0,0% en hombres y 17,4% en mujeres) podrían conducir a un diagnóstico médico equivocado debido a la falta de coincidencia entre los resultados de los diferentes laboratorios en los cuales se realizan los análisis clínicos.

Para mejorar la concordancia de los resultados de diferentes laboratorios sería necesario tener procesos de acreditación de laboratorios.

En el futuro se podrían ampliar los estudios comparativos a otros parámetros clínicos, considerando laboratorios a nivel nacional y en diferentes grupos etario.

Agradecimientos

Un sincero agradecimiento a los estudiantes de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH que contribuyeron voluntariamente para la recolección de las muestras. Al laboratorio clínico de la ESPOCH donde se tomaron y dividieron las muestras.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición: ENSANUT 2011-2013. 2012.
2. Souki-Rincón A, Cano-Ponce C, García-Camacho D, Mengual E, González C, Torres D, et al. Variaciones por Edad y Sexo en el HOMAIR, en los niveles de Insulina y Glucosa séricas en niños y adolescentes de Maracaibo-Estado Zulia. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2007;26:135-141.
3. Freire W.B. RM, Belmont P., Mendieta MJ., Silva MK., Romero N., Sáenz K., Piñeiros P., Gómez LF., Monge R. RESUMEN EJECUTIVO. TOMO I. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Ecuador. ENSANUT-ECU 2011-2013. Quito: Ministerio de Salud Pública/Instituto Nacional de Estadística y Censos. 2013; p. 23-27.
4. Delatour V, Lalere B, Saint-Albin K, Peignaux M, Hattchouel J-M, Dumont G, et al. Continuous improvement of medical test reliability using reference methods and matrix-corrected target values in proficiency testing schemes: Application to glucose assay. Clinica Chimica Acta. 2012;413(23-24):1872-1880.
5. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? Clinical Chemistry. 1996;42(5):813-819.
6. Institute of Medicine. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2000.
7. Nerenz RD, Pittman ME, Scott MG. Impact of Errors and Variability on Clinical Laboratory Test Interpretation. In: Mitchell LMMN, editor. Pathobiology of Human Disease. San Diego: Academic Press; 2014. p. 3222-3258.
8. Zarski J-P, Sturm N, Guehot J, Paris A, Zafrani E-S, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. Journal of Hepatology. 2012;56(1):55-62.
9. Gialamas A, Laurence CO, Yelland LN, Tideman P, Worley P, Shephard MD, et al. Assessing agreement between point of care and laboratory results for lipid testing from a clinical perspective. Clinical Biochemistry. 2010;43(4-5):515-523.
10. Rahmé M, Lavigne M, Barry J, Cirtiu CM, Bélanger P, Vendittoli P-A. Whole blood metal ion measurement reproducibility between different laboratories. The Journal of Arthroplasty. 2014;29(11):2214-2222.

11. Kramer CK, Vuksan V, Choi H, Zinman B, Retnakaran R. Emerging parameters of the insulin and glucose response on the oral glucose tolerance test: Reproducibility and implications for glucose homeostasis in individuals with and without diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;105(1):88-95.
12. Pita Fernández S, Pértega Díaz S, Rodríguez Maseda E. La fiabilidad de las mediciones clínicas: el análisis de concordancia para variables numéricas. *Cad Aten Primaria*. 2003;10(4):290-296.
13. Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *The statistician*.1983; 32: 307-317.
14. Bland JM, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The lancet*. 1986;327(8476):307-317.
15. Molinero L. Errores de medida en variables numéricas: Correlación y Concordancia. SEH: Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión. 2001.
16. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Medicina Clínica*. 1998;110(4):142-147.