



Fundación  
**J. L. Castaño**

Para el desarrollo del Laboratorio clínico

## ESTADÍSTICA BÁSICA APLICADA AL LABORATORIO CLÍNICO

Ed Cont Lab Clín; 30: 71 - 76

# SEQC<sup>ML</sup>

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

## 2016-2017

## COMPARACIÓN DE MÉTODOS.

### ***Inmaculada Pérez de Algaba Fuentes***

*UGC Intercentros de Laboratorio. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.*

### ***Boris Battikhi Vilar***

*UGC Intercentros de Laboratorio. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.*

Abordamos en este último tema el estudio de la comparación de métodos. Es una práctica muy habitual en el laboratorio clínico tener que llevar a cabo una comparación de métodos, especialmente cuando estamos ante un cambio de metodología.

Se nos puede plantear comparar dos métodos diferentes para una misma magnitud en instrumentos iguales o diferentes, o bien, comparar dos métodos iguales para una misma magnitud en instrumentos diferentes.

Para explicar este tema, nos vamos a basar en el protocolo del CLSI EP09-A2, *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples*.

Para el estudio, vamos a usar el paquete mcr, que ya vimos cuando estudiamos la regresión lineal. Este paquete ha sido diseñado específicamente para el estudio de comparación de métodos, de acuerdo con el protocolo que vamos a seguir nosotros.

### **1.- Muestra**

Para llevar a cabo este tipo de estudio, vamos a emplear muestras de pacientes, que van a ser procesadas por dos métodos diferentes o, también, en dos instrumentos diferentes.

Es muy importante hacer una selección adecuada de la muestra. Normalmente, deben recogerse en el rango de concentraciones de las decisiones clínicas, extendiéndose hacia el límite inferior y superior del rango de ensayo, para que nos encontremos ante una muestra representativa de dicho rango.

La muestra debe distribuirse a lo largo de la recta de regresión con el fin de que no haya valores influyentes o aberrantes. El protocolo del CLSI tiene una tabla de algunas magnitudes describiendo en qué rango hay que obtener la muestra (Tabla 1) y describe otra tabla genérica para diseñar la toma de muestra (Tabla 2).

---

Test	Group A		Group B		Group C		Group D		Group E	
	Range	%	Range	%	Range	%	Range	%	Range	%
Glucose (mg/dL)	<50	10	51-110	40	111-150	30	151-250	10	251-SL	10
BUN (mg/dL)	<15	10	15-25	40	26-50	20	51-100	20	100-SL	10
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	120-130	20			131-140	40	141-150	30	151-160	10
K <sup>+</sup> (mmol/L)	<3.0	20	3-4.5	35	4.5-6.0	35	>6	10		
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	80-95	30	95-105	40	105- >120	30				
CO <sub>2</sub> (mmol/L)	<15	10	15-20	30	20-30	40	30-40	10	>40-SL	10
Uric acid (mg/dL)	<3.0	20	3-5	20	5-8	20	8-10	20	>10-SL	20
Calcium (mg/dL)	<8.0	10	8-9	20	9-11	40	11-13	20	>13-SL	10
Inorganic phosphates (mg/dL)	<2.5	10	2.5-4.5	60	4.5-6.5	20	>6.5	10		
Alkaline phosphatase (U/dL)	<NL/2	30	NL- 2NL	20	NL- 2NL	20	2NL- 4NL	20	4NL-SL	10
Total protein (g/dL)	<5	10	5-7	40	7-9	40	>9	10		
Albumin (g/L)	<3	10	3-4	40	4-5	40	>5	10		
Total bilirubin (mg/dL)	0-1.0	30	1-2	30	2-5	20	5-10	10	10-SL	10
Cholesterol (mg/dL)	120-180	20	181-220	30	221-260	30	261-400	20		
Triglycerides (mg/dL)	<75	10	75-125	30	125-200	30	200-300	20	300-SL	10
AST/SGOT (U/L)	NL/2	20	NL/2- NL	30	NL/2- NL	30	2NL- 4NL	10	4NL-SL	10

**Tabla 1:** Distribución de datos sugeridos para comparación de métodos. Protocolo CLSI AP-A2.

GGT (U/L)			0-NL	40	NL/2- NL	40	2NL- 4NL	10	4NL-SL	10
ALT/SGPT (U/L)	NL/2	20	NL/2- NL	20	NL/2- NL	40	2NL- 4NL	10	4NL-SL	10
LD (U/L)	NL/2	15	NL/2- NL	25	NL/2- NL	30	2NL- 5NL	20	5NL-SL	10
CK (U/L)	NL/2	15	NL/2- NL	25	NL/2- NL	30	2NL- 5NL	20	5NL-SL	10

**Tabla 2:** Esquema de distribución de valores para el estudio de comparación, NL límite superior del rango de normalidad del laboratorio. Protocolo CLSI AP-A2.

Como podéis observar en la Tabla 2, para una magnitud que no esté recogida en la Tabla 1, se puede seguir un procedimiento genérico. En el caso de la Alanina amino transferasa, el rango de muestras a seleccionar sería el siguiente: por debajo de la mitad de límite superior de referencia NL/2, 20 muestras, entre NL/2 y NL, 60 muestras, entre 2 NL y 4 NL, 10 muestras, y entre 4 NL y el límite superior de rango de ensayo 10 muestras. Con esta distribución logramos que la muestra esté bien distribuida a lo largo de la curva de regresión.

Las muestras pueden procesarse inmediatamente o conservarse para más adelante. En este último caso, hay que tener en cuenta la estabilidad del mensurando que se va a analizar y conservarlas en aquellas condiciones que aseguren la estabilidad de la magnitud durante el tiempo que dure el estudio. El CLSI recomienda que, si es posible, se evite guardar las muestras. Si se excluye alguna muestra hay que anotar la causa de la exclusión.

En la comparación de métodos, cuando los fabricantes realicen la comparación entre su método comercial y un método de referencia, la diferencia entre los valores de una medida y el valor de referencia, sería el sesgo, mientras que, si comparamos dos procedimientos comerciales, no podemos hablar de sesgo sino que habría que hablar de diferencias.

Como ya hemos dicho anteriormente, el rango de la muestra debe abarcar el rango de en-

sayo del procedimiento y, ya en este rango, el sesgo puede ser estudiado.

Se deben seleccionar, al menos, 40 muestras. Si se emplean más muestras, se mejoran los intervalos de confianza, lo que nos va a permitir estudiar efectos inesperados de sustancias interferentes.

Durante el procedimiento de estudio, hay que tener en cuenta los errores analíticos, los errores humanos, así como estudiar cualquier otra causa que genere errores discrepantes. Se debe seguir el protocolo habitual de control de calidad del laboratorio.

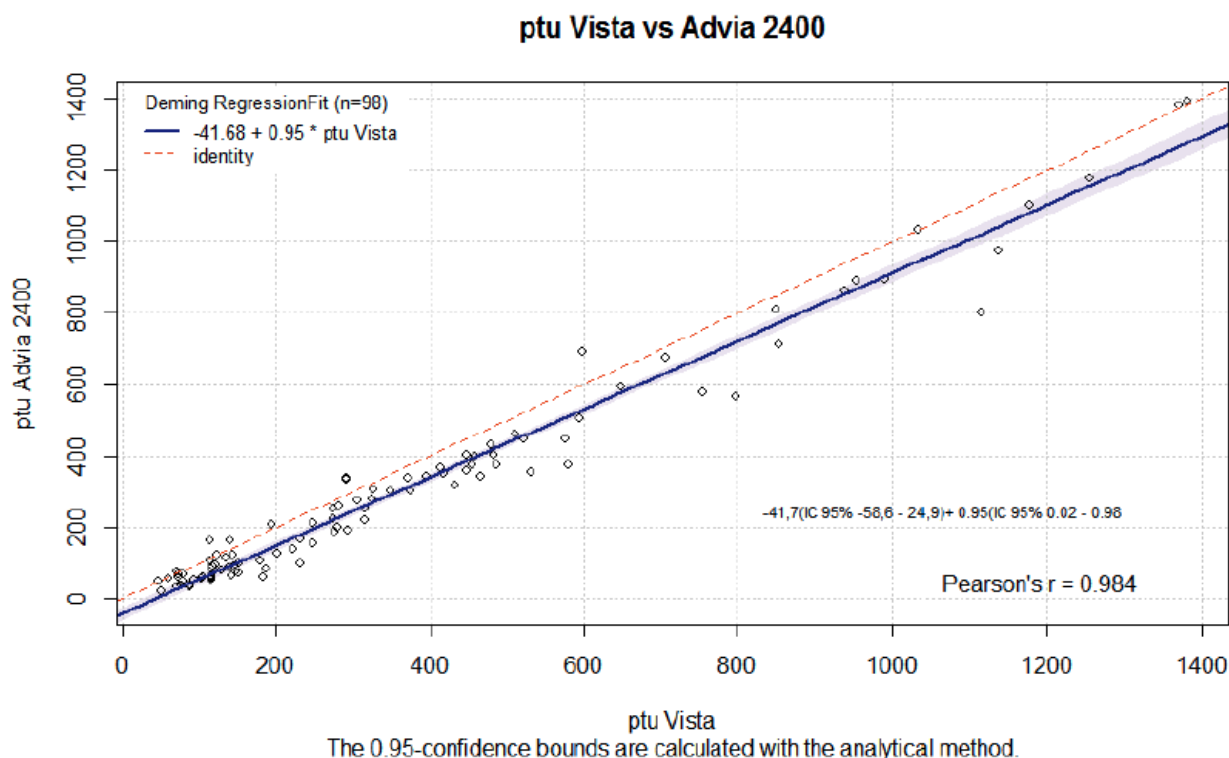
Podemos comenzar el estudio haciendo un estudio descriptivo de las dos poblaciones en estudio, así como una comparación de medias mediante la t de Student y un gráfico de cajas que nos ayudará a hacernos una idea de cómo se comportan las poblaciones.

### 3. Estudio de regresión

Ya dijimos en el estudio de regresión lineal que los tres modelos, mínimos cuadrados, Deming y Passing Bablock, eran similares. Sin embargo el CLSI sólo habla de estos dos últimos.

En el Gráfico 1, podéis ver el modelo de Deming en el estudio de comparación de dos métodos de determinación de albúmina. La línea roja discontinua representa la igualdad. Observad como, a valores bajos, el Advia 2400 sobreestima los valores y, a valores altos, sucede lo contrario.

Los datos de la regresión son los siguientes:



**Gráfico 1:** Modelo de regresión de Deming.

	EST	SE	LCI	UCI
Intercept	-41.6795989	8.55848292	-58.6680533	-24.6911446
Slope	0.9537906	0.01737088	0.9193097	0.9882716

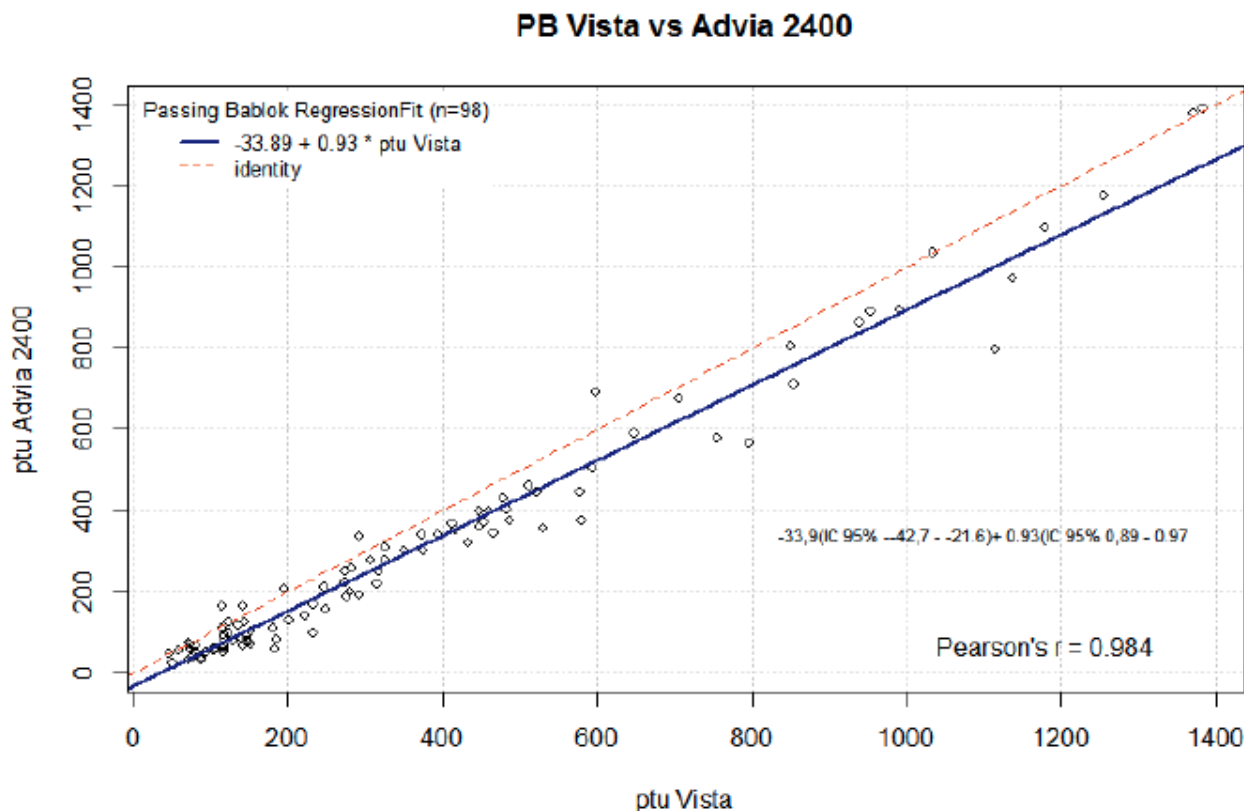
$$y = -41,7 + 0,95 x$$

El coeficiente de correlación es 0,984, bastante próximo a 1, por lo que los resultados podrían transformarse sin problema con la ecuación que hemos descrito. La ordenada en el origen sería de -41.68, con un intervalo de confianza de -58.67 a -24.69 y la pendiente de 0.95, con un intervalo de confianza de 0.92 a 0.99.

En el caso del modelo de Passing Bablock la recta sería:

$$y = -33,89 + 0,93$$

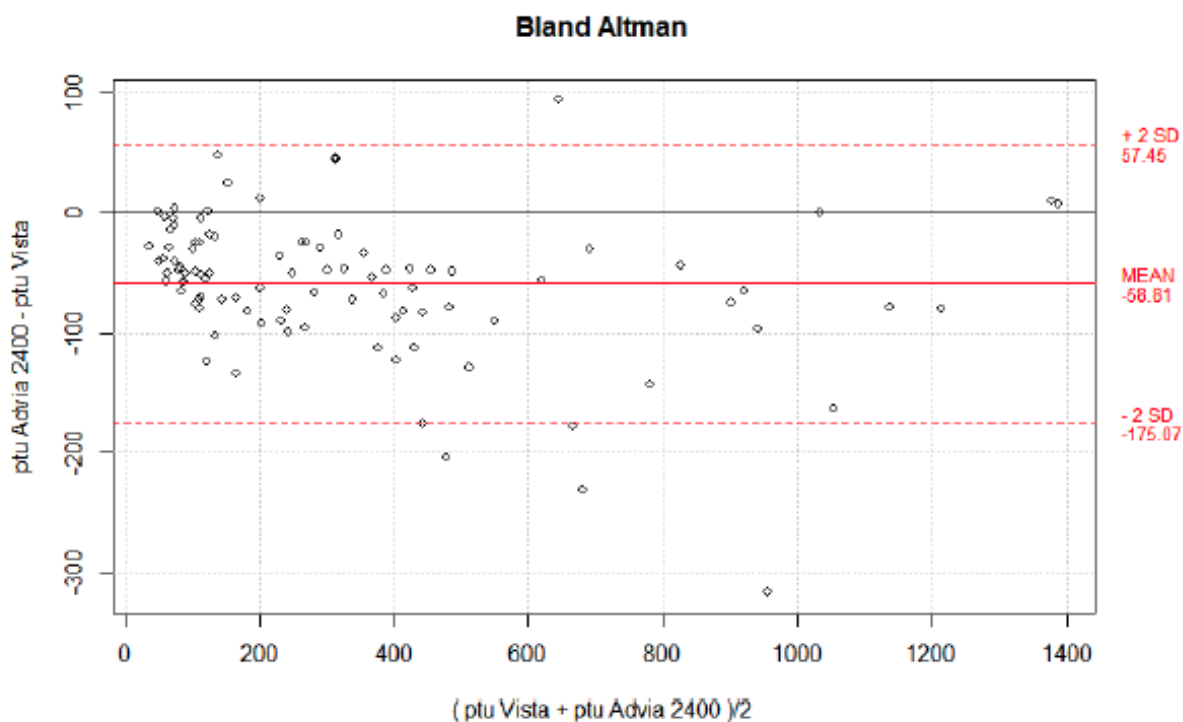
Y la representación la podemos ver en el gráfico 2. El coeficiente de correlación es el mismo que en el caso del modelo de Deming, por lo que lo ya comentado es válido para este modelo.



**Gráfico 2:** Modelo de Passing Bablock.

## 4.- Gráficos de Bland Altman

Este tipo de gráficos se construyen representando en el eje de abscisas el valor medio de las parejas de puntos de las dos poblaciones, y, en el eje de ordenadas, la diferencia entre el método de referencia, o método habitual de laboratorio, menos el método en estudio (Gráfico 3).



**Gráfico 3:** Gráfica de Bland Altman.

Si los métodos fuesen exactamente iguales, la diferencia entre ellos sería cero y la media sería el valor de cada dato, en este caso, en la gráfica veríamos como todos los puntos se distribuyen en una línea de valor cero. A medida que la diferencia se hace mayor, el punto se alejaría de este valor cero.

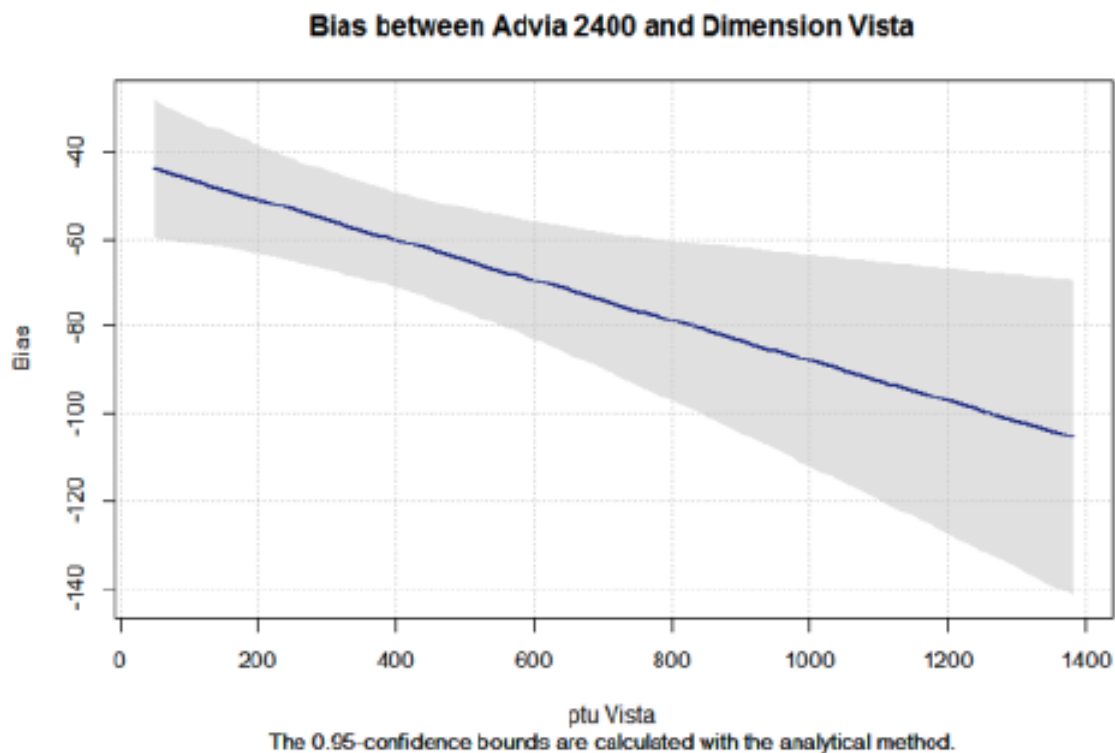
En la gráfica podéis ver una línea horizontal continua con valor cero, lo ideal ya hemos dicho, que los puntos se distribuyeran en esta línea. Hay, además, una línea roja continua, que coincide con la diferencia media calculada con la t de Student para datos apareados, y dos líneas rojas discontinuas, que representan esta media más menos dos desviaciones estándar.

Podemos observar cómo se distribuyen los puntos en la gráfica. A medida que aumenta la concentración, la diferencia se hace mayor en sentido negativo, lo que indica que el valor del método en estudio se hace mayor.

En resumen, esta gráfica nos da una idea del comportamiento de los métodos a distintas concentraciones.

Por último, el CLSI nos dice que hagamos un estudio de sesgos (Gráfico 4), que lo llama así cuando se compara un método con el método de referencia. Por tanto, podríamos decir que

el valor verdadero es el método de referencia y, por tanto, estudiaríamos el sesgo entre el método de referencia y nuestro método de estudio.



**Gráfico 4:** Gráfica de sesgos.

Cuando comparamos dos métodos comerciales no podemos hablar de sesgo, sino de diferencias. Esta gráfica nos muestra la diferencia entre los métodos en función de la concentración, así como el intervalo de confianza de esta diferencia.

Si los dos métodos fueran iguales obtendríamos una línea horizontal en el punto cero del eje de abscisas.

En la gráfica observamos cómo, a medida que aumenta la concentración, la diferencia aumenta, y la gráfica es descendente por que las diferencias entre el método habitual y método en estudio son negativas, es decir, este último método da valores más altos a medida que aumenta la concentración.

---

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Junio 2017 (recibido para publicación Mayo 2017).