

Uso del coeficiente de correlación intraclase para evaluar dos métodos de medición de glicemia

María Jesús Vial C ⁽¹⁾, Ana María Tong S ⁽²⁾, Jorge Aldunate O ⁽¹⁾.

Resumen

La fiabilidad de los resultados utilizando diferentes instrumentos de medición es un problema que comúnmente se presenta en el Laboratorio Clínico. Generalmente, se utiliza el Coeficiente de correlación de Pearson (r^2), el cual refleja la intensidad de la asociación lineal entre 2 variables, pero ignora la diferencia sistemática ocurrida. Para evaluar la concordancia entre dos diferentes sistemas de medidas lo más adecuado es utilizar el Coeficiente de Correlación Intraclass. El objetivo de este trabajo es comparar los valores de glicemia obtenidos con dos tipos diferentes de cintas reactivas de glucosa con la técnica de rutina utilizada en la Unidad de Bioquímica del Servicio Laboratorio Central, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Se analizaron 91 muestras de pacientes, las cuales directamente se aplicaron a las cintas SureStep® y SureStep Pro® y en forma paralela se midió glicemia en el suero de las mismas muestras, en el equipo de Modular P. En el análisis estadístico se usó los promedios, desviación estándar (DS), coeficiente de correlación intraclass (CCI) y se utilizaron gráficos de Bland y Altman. Encontramos que (I) el Coeficiente de Correlación Intraclass es una herramienta que permite evaluar dos sistemas de mediciones diferentes en el Laboratorio Clínico, siendo su uso más correcto que el análisis de correlación de Pearson, (II) las cintas SureStep y SureStep Pro dan valores de glicemia mayores a la técnica de química clínica tradicional del laboratorio, siendo mayores las diferencias en las concentraciones altas de glucosa sanguínea, (III) al comparar ambas cintas reactivas respecto a la técnica tradicional se obtienen valores de CCI que significan una buena fiabilidad, lo mismo ocurre al comparar entre ambas cintas reactivas, y (IV) a pesar de las diferencias que se obtienen al comparar los valores de glicemia informados por los dos tipos de cintas reactivas respecto

⁽¹⁾ Médicos,

⁽²⁾ Químico

Farmacéutico, Servicio Laboratorio Central, HCUCCh.

de la química tradicional, existe una relación directa entre el incremento de valores de glicemia y la diferencia entre las metodologías.

Summary

[Evaluation of two methods for glycemia determination using Intraclass Coefficient of Correlation]. The reliability of the results using different measurement instruments is a common problem in the Clinical Laboratory. Generally speaking, the Pearson Coefficient (r^2) which is used for the previous purpose, reflects the intensity of the lineal association among 2 variables, but ignores the systematic difference. To evaluate the agreement among two different measurement systems it is more adequate to employ the Intraclass Coefficient of Correlation (CCI). The objective of this paper is to compare the results obtained in the Central Laboratory of the Clinical Hospital Universidad de Chile (glycemia levels) through two test strips. 91 samples were analyzed, and directly applied to the SureStep® and SureStep Pro® test strips. At the same time, glycemia levels in the serum were measured from the same samples, in Modular P. In the statistical analysis the parameters used were: average, standard deviation (DS), Intraclass coefficient of correlation (CCI) and Bland and Altman graphics.

We found that (I) Intraclass Coefficient of Correlation is a tool that makes the evaluation of two different measurement systems in the Clinical Laboratory possible, (II) SureStep and SureStep Pro test strips give glycemia values greater than the routine technique, being even greater the differences in the high concentrations of blood glucose, (III) to compare two test strips used with the traditional technique, CCI values obtained showed a good reliability, the same conclusion is obtained when a comparison between two test strips is made.

Introducción

Es muy frecuente en el Laboratorio Clínico tener que evaluar la fiabilidad de dos técnicas diferentes o los resultados entregados por equipamiento distinto, siendo en general difícil el poder conocer hasta qué punto la comparación que se está realizando tiene significación estadística.

En general, muchos investigadores utilizan el coeficiente de correlación de Pearson (r^2) para dimensionar la validez estadística de los resultados obtenidos, pero tal metodología no es correcta, ya que la r de Pearson únicamente

mide la intensidad de la asociación lineal entre dos variables ⁽¹⁾.

El Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI) es la aproximación estadística más adecuada para comparar dos series de medición utilizando métodos o equipamiento distintos, ya que permite evaluar observaciones midiendo la concordancia entre ellas. El CCI se basa en un modelo de análisis de la variancia (ANOVA) con medidas repetidas, la cual considera la variedad total sumatoria de: 1. La variabilidad debida a las diferencias entre los pacientes, 2. La variabilidad debida a las diferencias entre los instrumentos de medición (técnicas o equipos diferentes), y 3. La variabilidad aleatoria, producto del error inherente a toda medición ⁽²⁾.

Hoy en día, se ha masificado el uso de medidores portátiles de glicemia, ya que se utilizan en hospitales, clínicas, en la consulta de los médicos y muy especialmente, por los pacientes diabéticos, en su hogares o en sus trabajos.

El autocontrol de glicemia por los mismos pacientes diabéticos es realizado en los Estados Unidos a lo menos una vez al día por el 40% de los pacientes diabéticos tipo I y por un 26% de los diabéticos tipo II ⁽³⁾. La Asociación de Diabetes de los Estados Unidos postula que debe utilizarse el autocontrol de la glicemia por los pacientes en alguna de las siguientes situaciones: lograr y mantener niveles normales de glicemia, prevenir y detectar hipoglicemias, evitar hiperglicemias severas, ajustes debido a cambios en el estilo de vida, y determinar la necesidad de inicio de terapia con insulina en pacientes con diabetes gestacional ⁽⁴⁾.

La medición de glucosa que hacen los medidores portátiles, la realizan en sangre total, a pesar de lo cual, muchos de ellos están programados para informar los valores de glucosa plasmática. Su limitación para ser usados en el

diagnóstico de diabetes es lo impreciso de sus resultados, lo cual puede producir falsos diagnósticos de diabetes en individuos sanos, como también en pacientes diabéticos pueden no ser detectados cuando se utilizan estos medidores como screening en la población.

Todos los años se están incorporando nuevos monitores como también nuevas cintas reactivas para el autocontrol de los diabéticos; en los últimos tiempos, los monitores han reducido su tamaño y su volumen, aumentando su autonomía, junto con la facilidad de conectarse a sistemas de manejo de datos, permitiendo así tener un adecuado registro de las variaciones de glicemia en cada paciente ⁽⁵⁾.

En nuestro país está disponible una amplia oferta de medidores y cintas reactivas para satisfacer estas necesidades. El problema práctico es cuán fiables son los resultados obtenidos con los medidores portátiles y cómo se relacionan con los valores de glicemia obtenidos en el laboratorio clínico. Lo anterior tiene particular importancia cuando la operación de los medidores portátiles depende mucho de la educación que cada usuario tenga acerca de la máquina que está utilizando.

En el presente trabajo se evaluó la fiabilidad de los resultados de glicemia obtenidos utilizando el medidor portátil One Touch SureStep®, con dos tipos de cintas reactivas, SureStep® y SureStep Pro® y los informados por un equipo de química clínica tradicional, como es el Hitachi Modular.

Material Y Métodos

Se realizó un estudio comparativo de 91 muestras de sangre obtenidas de pacientes ambulatorios. Las muestras de sangre se recolectaron en un tubo sin aditivo y otro con EDTA; luego se procedió a la determinación de glucosa utilizando el método tradicional del laboratorio que determina glucosa en suero, (Hitachi Mo-

dular, Roche Diagnostics), versus un monitor de autocontrol, One Touch SureStep de Lifescan Inc. (Johnson & Johnson), que utiliza dos diferentes cintas reactivas: SureStep y SureStep Pro que utilizan sangre entera. El tiempo transcurrido entre ambas mediciones no superó los 30 minutos. Ambos analizadores fueron calibrados y verificados con sus respectivos controles antes de realizar cualquier determinación.

Los autores del presente trabajo no tienen otra relación con las empresas propietarias de las marcas registradas mencionadas que el utilizar sus reactivos.

Tecnología SureStep:

Utiliza fotometría de reflectancia, en la cual se cuantifica la intensidad del color del producto generado por dos reacciones enzimáticas acopladas:

La glucosa de la muestra es oxidada por medio de la glucosa oxidasa (GO) en presencia de oxígeno atmosférico formando β-D-glucosinolactona y peróxido de hidrógeno. El H₂O₂ es metabolizado por la peroxidasa de rábano (HRP), en presencia de un aceptor de oxígeno, 3-metil-2-benzotiazolinona hidrazona (MBTH), el cual al oxidarse cambia de color, apareciendo coloración azul. La intensidad del color azul es proporcional a la glucosa presente en la muestra. Así, el diodo emisor de luz emite una longitud de onda específica sobre la tira reactiva y un detector captura la luz reflejada, la cual luego se convierte en una señal eléctrica y ésta se transforma en la concentración de glucosa correspondiente. El sistema está calibrado para proporcionar los valores de glicemia del plasma.

Tecnología Modular

Utiliza el método de la hexoquinasa, enzima que fosforila la glucosa a glucosa-6-fosfato, en presencia de ATP. Esta reacción está acoplada a otra catalizada por la glucosa-6-fosfato-

deshidrogenasa, la cual oxida la glucosa-6-fosfato a gluconato-6-fosfato y reduce NADP⁺ a NADPH. El aumento de NADPH es directamente proporcional a la concentración de glucosa presente, y se mide espectro fotométricamente a 340 nm.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se utilizaron los promedios, desviaciones estándar (DS), coeficientes de correlación (r^2) y Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI).

El CCI se define como la proporción de la variabilidad total que es debida a la variabilidad de las técnicas. Valores por debajo de 0,4 indican baja fiabilidad, entre 0,4 y 0,75 una fiabilidad regular-buena, y por encima de 0,75 una fiabilidad excelente

Resultados

La Figura N°1 muestra los valores de glicemia obtenidos, al procesar 91 muestras de pacientes utilizando la técnica de rutina en el Laboratorio Central del HCUCh, así como los valores de glicemia obtenidos al medir las muestras utilizando dos tipos distintos de cintas reactivas para glucosa, SureStep y SureStep Pro, medidas en el aparato One Touch SureStep.

Se puede observar que en todas las mediciones realizadas los valores obtenidos utilizando la técnica tradicional son menores a los informados por el medidor de cintas reactivas, destacando el hecho que a mayor concentración de glucosa sanguínea detectada, mayor es la diferencia entre ambos tipos de técnicas.

En la Figura N°2 a y b, se muestra los gráficos de correlación entre los valores de glicemia obtenidos con el equipo Hitachi Modular, técnica tradicional del laboratorio, y los obtenidos con las cintas SureStep (Panel a) y SureStep Pro (Panel b). Ahí se puede observar que utilizando

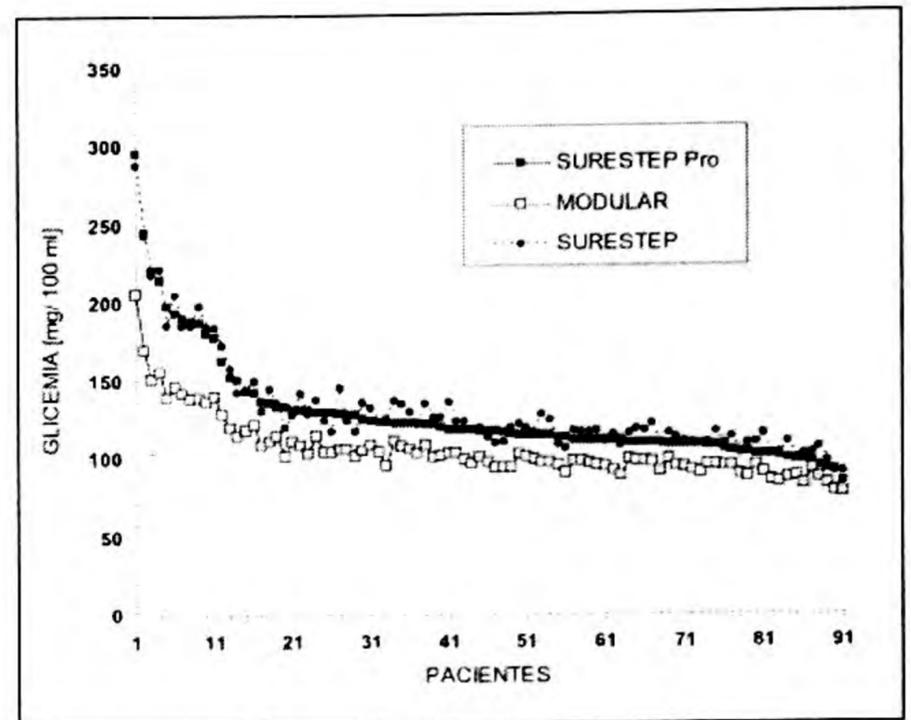


Figura 1: Valores de glicemia en individuos sanos utilizando dos tipos de cintas reactivas SureStep y SureStep Pro y técnica tradicional (Hitachi Modular).

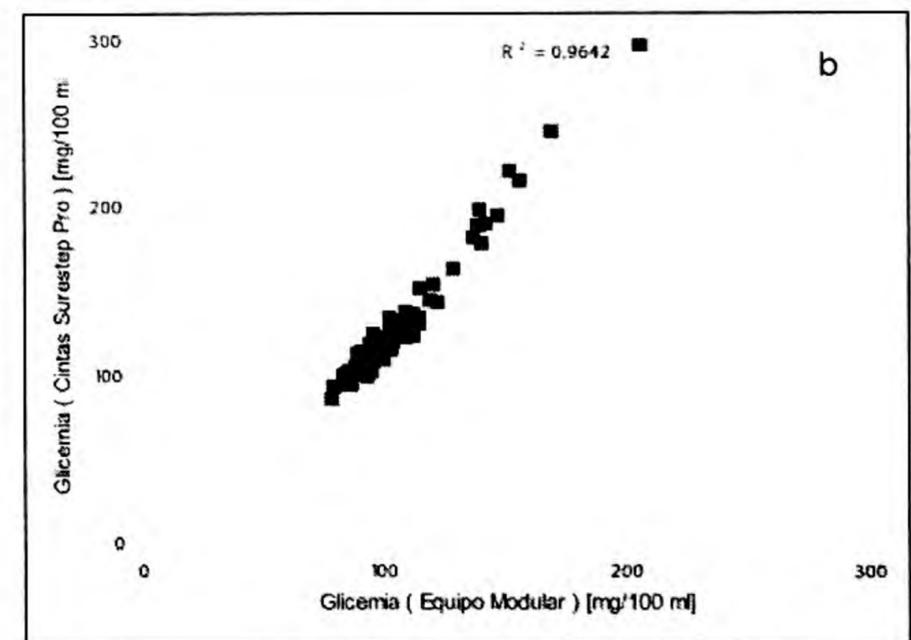
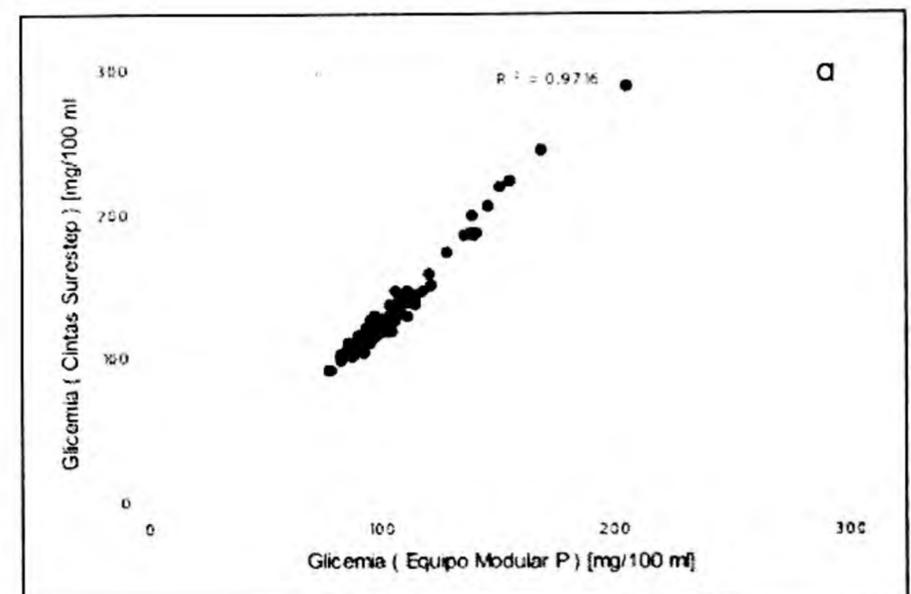


Figura 2: Gráfico de correlación de valores de glicemia en individuos sanos utilizando dos tipos de cintas reactivas Lifescan (SureStep [a] y SureStep Pro [b]) y tecnología Hitachi Modular.

el análisis de Pearson se obtienen valores de correlación (r) de 0,9716 y de 0,9642, para cada uno de los tipos de cintas, respectivamente.

En las Figuras N°3 y N°4, se analizan los resultados de glicemia obtenidos utilizando la técnica de rutina y las cintas reactivas, graficados según Bland-Altman⁽⁶⁾, estudiando los promedios de los valores obtenidos con dos técnicas distintas y las diferencias entre ambas determinaciones. Al relacionar las cintas SureStep (Figura N°3) y SureStep Pro (Figura N°4) con los valores de glicemia obtenidos con el equipo Hitachi-Modular, se observa la misma tendencia de incremento de diferencias al aumentar los valores de glicemia, pudiéndose observar que tal relación sigue una correlación lineal con valores de r^2 , de 0,9051 para las cintas SureStep y de 0,8943 para las cintas SureStep Pro.

En la Figura N° 5, se analizan los valores de glicemia obtenidos con ambos tipos de cintas reactivas utilizando la misma metodología. En este caso, no existe una tendencia definida entre los promedios de las determinaciones y sus diferencias. Esto significa que lo distinto entre la

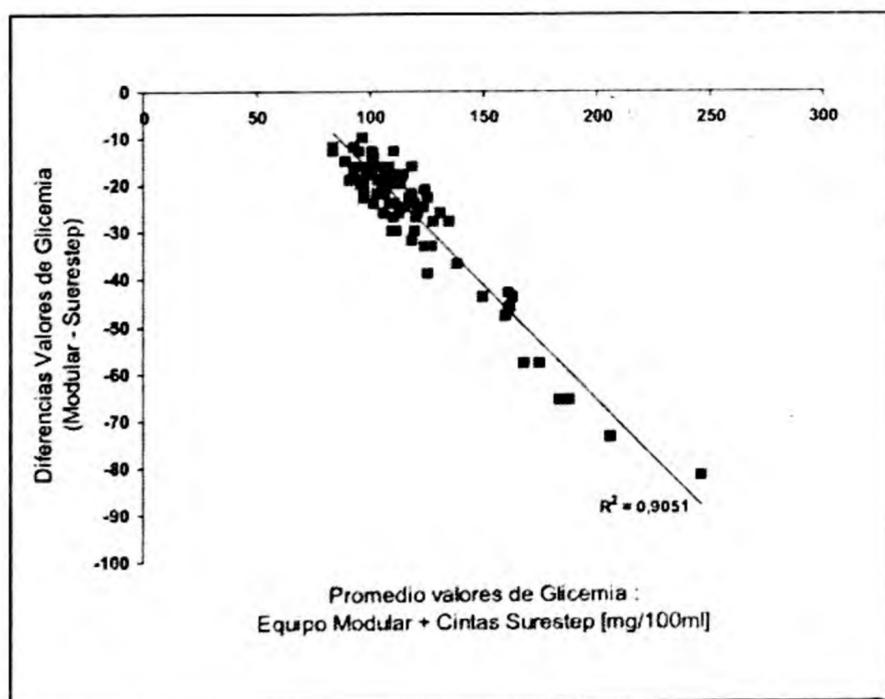


Figura 3: Gráfico de Bland-Altman de los valores de glicemia en individuos sanos utilizando cintas reactivas SureStep y en equipo Hitachi Modular.

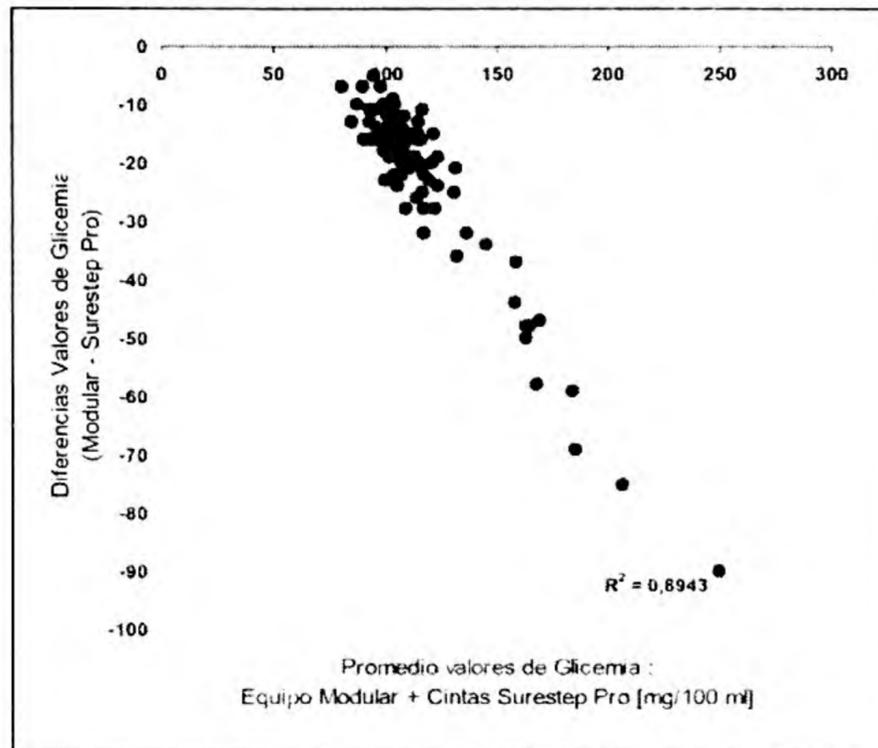


Figura 4: Gráfico de Bland-Altman de los valores de glicemia en individuos sanos utilizando cintas reactivas SureStep Pro y en equipo Hitachi Modular.

medición utilizando una u otra cinta, depende del error inherente a cualquier proceso de medida, a diferencia de la sistematización que existe al analizar cada una de las cintas reactivas respecto de la técnica tradicional.

La Tabla N°1 muestra los promedios de valores de glicemia utilizando química tradicional o los dos tipos de cintas reactivas analizadas, junto con los valores de Coeficiente de Correlación Intraclase para cada tipo de análisis. El análisis de los promedios ratifica que los valores alcan-

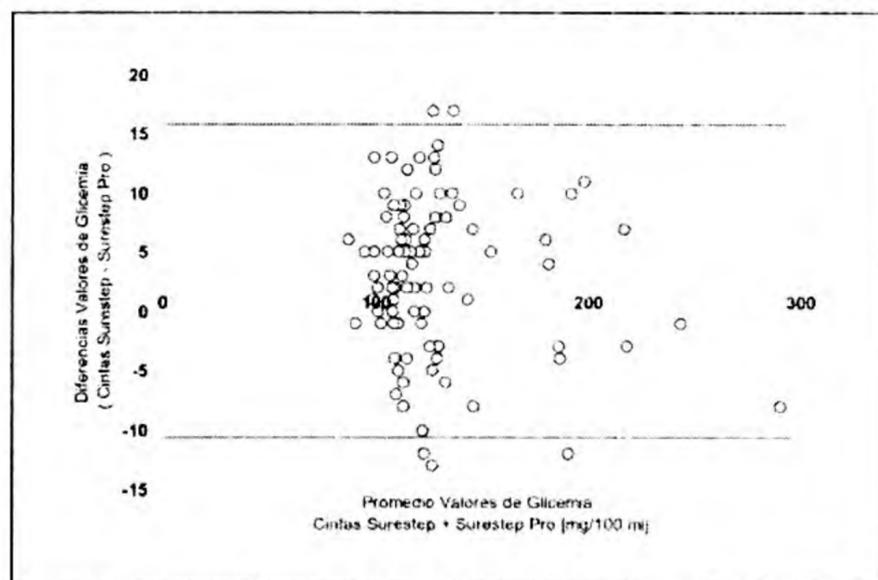


Figura 5: Gráfico de Bland-Altman de los valores de glicemia en individuos sanos utilizando cintas reactivas SureStep y SureStep Pro.

Tabla 1

Promedios, Desviaciones estándar y Coeficientes de Correlación Intraclase de valores de glicemia en Individuos sanos utilizando dos tipos de cintas reactivas, SureStep y SureStep Pro y tecnología Hitachi Modular.

SureStep	Modular	CCI
137,3 ± 51,0	110,4 ± 38,2	0,781
SureStep Pro	Modular	CCI
133,7 ± 55,5	110,4 ± 38,2	0,798
SureStep	SureStep Pro	CCI
137,3 ± 51,0	133,7 ± 55,5	0,977

zados en el Hitachi-Modular son menores que para cada una de las cintas reactivas analizadas. Por otra parte, los CCI al analizar las cintas SureStep y SureStep Pro, respecto del equipo Modular son de 0,781 y 0,798 respectivamente, lo cual muestra una buena fiabilidad entre las determinaciones.

Los valores de CCI entre ambas cintas son de 0,977 lo cual evidencia una excelente fiabilidad entre una y otra cinta reactiva.

Discusión

El uso de monitores portátiles de glucosa para la determinación sistemática de glicemia capilar en pacientes diabéticos es de la mayor utilidad, pues permite conocer las oscilaciones de los niveles de glucosa sanguínea y adecuar el tratamiento según estos cambios y por ende lograr un mejor manejo clínico de la Diabetes. Esta situación adquiere particular importancia en los pacientes que requieren de insulina para mantener la glicemia dentro de los rangos normales, ya que pueden evidenciar cuadros de hipoglicemia o hiperglicemia que explican las eventuales complicaciones de esta patología.

Por ser el mismo paciente, o su grupo familiar, quién realiza la determinación, es fundamental una adecuada educación en cómo operar el monitor, y además debe existir una supervisión de su manejo, en especial, en los primeros tiempos de su utilización.

Analíticamente, el problema general de estos monitores es que presentan un alto grado de inexactitud y variabilidad de resultados^(7,8). Por ello, se descarta su uso para diagnosticar un cuadro diabético, el cual solamente puede realizarse cuando las técnicas de un laboratorio clínico reconocido entreguen valores de hiperglicemia de ayuno, o un test de tolerancia a la glucosa francamente alterado⁽⁹⁾.

En el caso de diabéticos hospitalizados, la determinación de glucosa capilar es un elemento fundamental para su seguimiento. El reemplazo de la punción venosa por una determinación capilar mejora el confort del paciente, pero requiere de un manual de procedimientos conocido por todos los usuarios, un personal entrenado, la aplicación de un programa de control de calidad y un programa de mantenimiento funcional, y quizás lo más importante, un esquema de control de glicemia personalizado para cada paciente según sus necesidades clínicas.

En la literatura existen muy pocos trabajos que relacionen valores de glicemia obtenidos por medidores portátiles, respecto de los valores obtenidos en un Laboratorio Central, que es el método de referencia para la glicemia. Por ello, nos interesó evaluar las cintas reactivas actualmente en uso en el HCUCh, respecto de los valores informados por el laboratorio.

Pudimos concluir que: (I) el Coeficiente de Correlación Intraclase es una herramienta que permite evaluar dos sistemas de mediciones diferentes en el Laboratorio Clínico, siendo su uso más correcto que el análisis de correlación

de Pearson que muchos autores utilizan con este fin; (II) las cintas SureStep y SureStep Pro dan valores de glicemia mayores a la técnica de química clínica tradicional del laboratorio, siendo mayores las diferencias en las concentraciones altas de glucosa sanguínea; (III) al comparar ambas cintas reactivas respecto de la técnica tradicional se obtienen valores de CCI que significan una buena fiabilidad, lo mismo ocurre al comparar entre ambas cintas reactivas; y (IV) a pesar de las diferencias que se obtienen al comparar los valores de glicemia informados por los dos tipos de cintas reactivas respecto de la química tradicional, existe una relación directa entre el incremento de valores de glicemia y la diferencia entre las métodos, lo cual evidencia que a partir de los resultados informados por la cintas se puede proyectar los niveles de glicemia que informaría la química tradicional.

Lo anterior no ocurre con otros monitores portátiles, ya que las diferencias que se obtienen son aleatorias, y por ende los resultados informados por esas cintas, no dan base para orientar sobre la conducta de la glicemia determinada por química sanguínea ^(7,8).

Referencias

1. Hollis S. Analysis of method comparison studies. *Ann Clin Biochem* 1996; 33: 1-4.
2. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: El Coeficiente de Correlación Intraclase. *Med Clin (Barcelona)* 1998; 110: 142-5
3. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrot M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436-72.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: S33-S50.
5. American Diabetes Association. Resource Guide 2003. Blood glucose and data-management systems. *Diabetes Forecast* 2003; 56: 45-57.
6. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.
7. Ibarz M, Arce MA, Mayoral I, Iglesias M, Bergua M. Estudios de diversos aparatos de medición de glucemia capilar. *Endocrinol Nutr* 1999; 46: 150-6.
8. Gómez L, Férula de Torres LA, Jiménez D, Marín FE, Villalba P. Validez de cuatro glucómetros portátiles para su uso en atención primaria. *Medicina de Familia (Andalucía)* 2001; 2: 132-8.
9. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: S21-S24.