

ORIGINAL

Evaluación multicéntrica del nuevo sistema analítico BioSystems BA 400® y comparación de procedimientos de medida



F. Javier Gella Tomás^{a,*}, Immaculada Comas Reixach^b, Dolors Dot Bach^c, Bernardino González De La Presa^d, Jaume Mont Borrell^a, Blai Morales Romero^d, Dolors Pelegrí Santos^b, Javier Sánchez Álvarez^c y Sergi Tortosa Morist^a

^a BioSystems, S.A., Barcelona

^b Servei de Bioquímica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

^c Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona

^d Unidad Operativa Core, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

Recibido el 10 de mayo de 2013; aceptado el 14 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 23 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Evaluación
instrumentos;
Comparación
procedimientos de
medida;
Estudio de
imprecisión;
Estudio de veracidad;
BioSystems BA 400®

Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue evaluar, mediante un estudio multicéntrico, la imprecisión y la veracidad de un elevado número de procedimientos de medida en el nuevo sistema analítico BioSystems BA 400®.

Material y método: El estudio de la imprecisión se llevó a cabo siguiendo recomendaciones establecidas y utilizando sueros control con 2 concentraciones distintas. El estudio de la veracidad se ha realizado mediante la comparación de los procedimientos de medida del nuevo sistema con los utilizados habitualmente en los centros evaluadores.

Resultados: Los resultados obtenidos para la imprecisión interdiaria con el nuevo analizador han sido en general excelentes en relación a los errores máximos permitidos. Se han encontrado algunas diferencias no despreciables y estadísticamente significativas entre los distintos procedimientos de medida, que son debidas a diferencias en el mensurando en algunos casos (transaminasas, inmunoanálisis) y a diferencias en los calibradores en otros.

Conclusiones: La evaluación ha demostrado las excelentes prestaciones de precisión y veracidad del sistema. El nuevo analizador proporciona resultados en muestras de pacientes que son equivalentes a los obtenidos con otros analizadores (Olympus AU5400 y AU2700, Roche Cobas C711 y Siemens ADVIA 2400, 1800 y BNII).

© 2013 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgella@biosystems.es (F.J. Gella Tomás).

KEYWORDS

Instrument evaluation;
Comparison of measurement procedures;
Imprecision study;
Trueness study;
BioSystems BA 400®

Multicentre evaluation of the new analytical system BioSystems BA 400® and comparison of measurement procedures

Abstract

Background: The purpose of the study was a multicentre evaluation of the imprecision and of the trueness of a wide variety of measurement procedures with the new analytical system BioSystems BA 400®.

Methods: The imprecision study was performed following established recommendations and using control sera with two different concentrations. The trueness was studied by means of a comparison of the measurement procedures of the new analyser with those of routine use in the evaluating centres.

Results: The results obtained for the between-day imprecision with the new analyser have been in general excellent in relation to the maximum allowed errors. Several differences that are not worthless and that are statistically significant have been found between the measurement procedures. The differences are due to measurand differences in some cases (transaminases, immunoanalysis), and to the calibration in other.

Conclusion: The evaluation study has demonstrated the excellent performance of the system regarding precision and trueness. The results obtained for patient samples with the new analyzer are equivalent to those obtained with other analyzers (Olympus AU5400 y AU2700, Roche Cobas C711 y Siemens ADVIA 2400, 1800 y BNII).

© 2013 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años, se ha observado en los laboratorios clínicos un incremento en el uso generalizado de sistemas analíticos, con un aumento paralelo en su capacidad analítica y una mayor diversidad de pruebas. Otra característica destacada es la integración de diferentes principios y métodos de medida en un mismo sistema analítico, favoreciendo la concentración de una gran cantidad de pruebas en unos pocos sistemas de trabajo¹.

El BA 400® es un sistema automatizado para el análisis de magnitudes en muestras biológicas que utiliza los principios de medida de la espectrometría de absorción molecular, la turbidimetría y la potenciometría. El analizador emplea un avanzado sistema óptico basado en una batería de LEDs monocromáticos como fuente de luz. El BA 400® ha sido diseñado, desarrollado y fabricado por BioSystems, S. A. (Barcelona, España).

El sistema BA 400® comprende también un amplio panel de reactivos dedicados y se complementa con materiales de control y materiales de calibración, estos últimos con una adecuada descripción de la trazabilidad metrológica de los valores asignados.

El objetivo de este trabajo fué evaluar, mediante un estudio multicéntrico, la imprecisión y la veracidad de diversos procedimientos de medida del sistema BA 400®. Para estudiar la veracidad, se compararon los resultados obtenidos en el BA 400® con los obtenidos en otros sistemas de medida.

Material y métodos

Laboratorios participantes

En esta evaluación multicéntrica han participado los laboratorios clínicos de los hospitales Vall d'Hebron, Universitari de Bellvitge y Clínic de Barcelona.

En cada uno de los centros se instaló el analizador BA 400®, y, tras realizar una breve formación sobre su uso y sobre la funcionalidad básica del programa de usuario, se llevó a cabo un periodo de familiarización de 2-4 días realizando calibraciones y mediciones de los distintos materiales de control así como de muestras de pacientes (sueros y orinas).

Para el estudio de la veracidad se usaron como procedimientos de referencia los implantados de rutina en los laboratorios participantes en el estudio y que se detallan a continuación:

Centro A. Hospital Universitari Vall d'Hebron: Olympus AU5400 (muestras de suero) y AU2700 (muestras de orina), y Siemens BNII (sólo para C3 y C4).

Centro B: Hospital Universitari de Bellvitge: Roche Cobas C711 y Siemens BNII (C3, C4, IgA, IgG, IgM).

Centro C: Hospital Clínic de Barcelona: Siemens ADVIA 2400 (muestras de suero), Siemens ADVIA 1800 (muestras de orina) y Siemens BNII (IgA, IgG y IgM).

En el estudio de imprecisión, además de los anteriores, también participó el laboratorio de validaciones del diseño de Biosystems.

Procedimiento analítico

BioSystems BA 400®: Diariamente se inició el proceso con la calibración del módulo ISE y a continuación se procesaron las calibraciones de los procedimientos espectrométricos, siguiendo las instrucciones del fabricante del analizador. Para validar las series de medida, cada día se analizaron los diversos materiales de control y se verificó que los resultados estuvieran dentro de los intervalos de control establecidos. Los resultados de los controles se utilizaron en el estudio de la imprecisión interdiaria. Los calibradores y controles se reconstituyeron cada día (centro A) o bien se reconstituyeron, alícuotaron y congelaron, para luego ir utilizando las alícuotas necesarias diariamente (centros B y C). Todos los reactivos se mantuvieron en el rotor refrigerado del

Tabla 1 Analitos estudiados

Analito	Muestra	Principio	Método	EMP (%)
Alanina aminotransferasa (ALT)	suero	E	IFCC sin fosfato piridoxal	20
Albumina	suero	E	Verde bromocresol	13
Albumina	orina	T	Micropartículas látex	
α -Amilasa	suero	E	IFCC	33
Aspartato aminotransferasa (AST)	suero	E	IFCC sin fosfato piridoxal	19
Bilirrubina directa	suero	E	Sulfanílico-nitrito	
Bilirrubina total	suero	E	Sulfanílico-nitrito	23
Calcio	suero	E	Arsenazo	10
Cloruro	suero	P	Electrodo selectivo	8
Colesterol HDL	suero	E	Directo	34
Colesterol	suero	E	Colesterol oxidasa	10
Complemento C3 (C3)	suero	T	Directo	
Complemento C4 (C4)	suero	T	Directo	
Creatina cinasa (CK)	suero	E	IFCC	20
Creatinina	suero	E	Picrato alcalino	28
Ferritina	suero	T	Micropartículas látex	22
Fosfatasa alcalina (FAL)	suero	E	IFCC	28
Fosfato	suero	E	Fosfomolibdato	15
Glucosa	suero	E	Glucosa oxidasa	10
γ -Glutamyl transferasa (γ -GT)	suero	E	IFCC	22
Hierro	suero	E	Ferrocina	22
Inmunoglobulina A (IgA)	suero	T	Directo	24
Inmunoglobulina G (IgG)	suero	T	Directo	20
Inmunoglobulina M (IgM)	suero	T	Directo	23
Lactato deshidrogenasa (LD)	suero	E	Sustrato piruvato	25
Lactato deshidrogenasa (LD)	suero	E	IFCC	25
Lipasa	suero	E	Color	
Magnesio	suero	E	Azul xilidilo	
Potasio, ion	suero	P	Electrodo selectivo	7
Proteína	suero	E	Biuret	10
Proteína	orina	E	Rojo pirogalol	
Proteína C-reactiva (PCR)	suero	T	Micropartículas látex	
Proteína C-reactiva hs (PCRhs)	suero	T	Micropartículas látex	
Sodio, ion	suero	P	Electrodo selectivo	5
Transferrina	suero	T	Directo	
Triglicéridos	suero	E	Enzimático	15
Urato	suero	E	Uricasa-peroxidasa	14
Urato	orina	E	Uricasa-peroxidasa	
Urea	suero	E	Ureasa-glutamato deshidrog.	16
Urea	orina	E	Ureasa-glutamato deshidrog.	

E: espectrometría; EMP: error máximo permitido; P: potenciometría; T: turbidimetría.

analizador y se fueron reponiendo según se agotaban. A continuación se programó y midió una lista de de trabajo de muestras de pacientes cuyos analitos habían sido previamente medidos en el sistema de referencia del laboratorio. Los resultados del BA 400® se transfirieron a una base de datos conjuntamente con los del sistema de referencia para realizar una comparación de los procedimientos de medida.

Analizadores de referencia: Se iniciaron, calibraron y controlaron siguiendo los procedimientos diarios habituales de cada laboratorio participante en el estudio.

Analitos y métodos

En la [tabla 1](#) se detallan los analitos y los tipos de muestra estudiados. Los procedimientos de medida evaluados y los de referencia están basados en los principios y en los

métodos de medida que se muestran en la misma tabla. La única excepción es el caso de la ALT y AST ya que los laboratorios A y C utilizaron el procedimiento con fosfato de piridoxal.

Estudio de la imprecisión

El estudio de la imprecisión se llevó a cabo siguiendo la recomendación de la SEQC², utilizando sueros control con 2 concentraciones distintas (Biochemistry Control Serum, BioSystems, S.A.). La imprecisión intraserial (CV_{intra}) fue estudiada únicamente en el laboratorio de BioSystems. La imprecisión interdiaria (CV_{inter}) fue estudiada en los 3 laboratorios participantes y en el de BioSystems, en todos los casos realizando una calibración nueva cada día de cada procedimiento de medida.

El error de medida máximo permitido que se ha considerado en este trabajo se indica en la [tabla 1](#) y se corresponde con las especificaciones mínimas de la calidad analítica establecidas por consenso^{3,4} entre la Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM), la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), tal como ha recomendado la Comisión de Metrología de la SEQC⁵.

El nivel sigma se estableció dividiendo el error de medida máximo permitido (EMP) por el CV_{inter} , tal como recomienda la Comisión de Metrología de la SEQC⁶.

Comparación de procedimientos de medida

La comparación se realizó siguiendo las recomendaciones establecidas por la SEQC⁷.

Las muestras de pacientes fueron obtenidas el mismo día de su análisis o el día anterior y conservadas refrigeradas a 4-8 °C. Se rechazaron las muestras hemolizadas, ictericas (excepto en la medición de bilirrubina) y lipémicas (excepto en las mediciones de colesterol, colesterol de HDL y triglicéridos). Las muestras se seleccionaron de forma que los valores de concentración de cada uno de los analitos abarcaran un amplio intervalo de medida (véase [tablas 3-5](#)). Se analizaron un mínimo de 40 muestras por analito.

En cada muestra se midió el analito de interés utilizando el BA 400® y el analizador de referencia. Los resultados fueron analizados mediante regresión lineal y análisis de las diferencias (Bland-Altman). Los valores aberrantes identificados mediante las reglas propuestas por Martínez et al.⁷, se eliminaron de los cálculos. En todos los casos, el número de aberrantes eliminados fué inferior al 4% de los resultados obtenidos.

Para la regresión lineal se representaron los valores de y (BA400) frente a los correspondientes valores de x (procedimiento de referencia) y se realizó una inspección visual para identificar una posible relación no lineal entre ambos procedimientos de medida a lo largo de todo el intervalo de medida evaluado^{7,8}. Seguidamente, se obtuvieron los valores de la pendiente (*b*) y la ordenada en el origen (*a*) para las parejas de resultados, así como sus respectivos intervalos de confianza del 95%. También se calculó el coeficiente de correlación (*r*).

Para el análisis de las diferencias entre los pares de datos (Bland-Altman) se representaron en gráficas las diferencias (absolutas o relativas) frente al promedio de ambos valores⁹⁻¹¹. Seguidamente, se calculó la media de las diferencias (absolutas o relativas) y su intervalo de confianza del 95%.

Los cálculos y el análisis estadístico se realizaron utilizando el programa Excel ® de Microsoft.

Resultados y discusión

Imprecisión

Los resultados de la imprecisión intraserial e interdiaria se resumen en la [tabla 2](#). La columna de valores

medios indica las concentraciones medias de los dos sueros control empleados. El CV_{intra} indica la imprecisión intraserial obtenida para los dos sueros control. El CV_{inter} muestra el intervalo de valores de imprecisión interserial obtenido en los 4 centros participantes en el estudio y con los 2 materiales de control. El nivel sigma se ha calculado para el CV_{inter} menor y para el CV_{inter} mayor obtenido.

En base a los niveles sigma calculados, puede considerarse que la imprecisión interdiaria del instrumento es excelente (nivel sigma superior a 6,0) para la mayor parte de los procedimientos de medida estudiados. La imprecisión de los procedimientos de medida turbidimétricos fue algo superior a la obtenida para los espectrométricos. Los procedimientos potenciométricos fueron los que presentaron mejor precisión ($CV_{inter} \leq 1,0\%$). Los peores resultados (niveles sigma entre 3,5 y 4,0) se obtuvieron para materiales con concentraciones bajas de bilirrubina directa, calcio y triglicéridos.

Comparación de procedimientos de medida

Las [tablas 3-5](#) muestran los resultados obtenidos en el estudio de veracidad realizado en cada centro evaluador. Para cada analito se indica el intervalo de valores de las muestras analizadas, el valor e intervalo de confianza del 95% de la ordenada en el origen (*a*) y de la pendiente (*b*), el valor del coeficiente de correlación (*r*) y los valores e intervalos de confianza del 95% de la media de las diferencias expresada en valor absoluto y en valor relativo (%). Las [figuras 1-3](#) son algunos ejemplos ilustrativos de las correspondientes gráficas.

Cuando el valor de *r* es inferior a 0,975 es indicativo de que el intervalo de valores estudiados no es adecuado o de que existen importantes diferencias de especificidad analítica entre los procedimientos de medida comparados^{7,8}. En estos casos, no se han tenido en cuenta los resultados de la regresión lineal.

Los resultados de un análisis de regresión son válidos sólo si ciertos supuestos acerca de los datos son ciertos. Uno de ellos es que los valores de la variable *x* carezcan de error. En el laboratorio clínico esto no se cumple ya que cada medida tiene un error intrínseco. Sin embargo, si el intervalo de los datos es lo suficientemente amplio, el efecto de este error en las estimaciones de la regresión se puede considerar insignificante⁷.

Por otra parte, se han descrito métodos que son más robustos que la regresión lineal simple, como los de Deming o el de Passing-Bablok^{7,8,12}. No obstante, cuando se comparan procedimientos de medida en el laboratorio clínico, los valores obtenidos para la ordenada en el origen y la pendiente son generalmente muy similares con los distintos métodos de regresión. De hecho, es más importante una distribución adecuada de los valores en el intervalo de mediciones que el modelo estadístico empleado^{7,12}.

Las diferencias encontradas, pueden considerarse no despreciables y estadísticamente significativas cuando se cumplen las siguientes condiciones:

- Se han podido realizar los dos tipos de análisis (regresión y diferencias) y ambos coinciden en la identificación de diferencias significativas.

Tabla 2 Imprecisión y nivel sigma (σ) del BA 400®

Analito	Unidad	Valores medios	CV _{intra} (%)	CV _{inter} (%)	Nivel σ
Albumina (suero)	g/L	26	1,8	[1,2-2,8]	10,8-4,6
		50	1,5		
ALT	U/L	36	3,0	[1,6-3,5]	12,5-5,7
		204	0,9		
α -Amilasa	U/L	102	1,3	[1,3-1,9]	25,4-17,4
		203	1,1		
AST	U/L	45	3,0	[1,4-3,8]	13,6-5,0
		186	1,2		
Bilirrubina directa	mg/dL	1,2	2,6	[1,9-5,8]	12,1-4,0
		1,5	1,6		
Bilirrubina total	mg/dL	2,5	1,7	[1,9-3,4]	12,1-6,8
		6,6	1,1		
Calcio	mg/dL	8,5	1,9	[1,9-2,8]	5,3-3,6
		12,3	1,5		
CK	U/L	200	1,2	[1,8-4,2]	11,1-4,8
		550	1,1		
Cloruros	mmol/L	82	0,2	[0,3-0,7]	26,7-11,4
		126	0,1		
Colesterol	mg/dL	150	1,1	[0,7-2,0]	14,3-5,0
		240	0,9		
Colesterol HDL	mg/dL	59	1,8	[1,5-2,9]	22,7-11,7
		70	1,7		
FAL	U/L	200	2,0	[2,0-2,6]	14,0-10,8
		415	1,3		
Ferritina	μ g/L	41	4,6	[3,3-4,8]	8,5-5,8
		101	2,8		
Fosfato	mg/dL	3,8	3,1	[0,9-3,2]	16,7-4,7
		9,0	1,5		
Glucosa	mg/dL	92	1,1	[0,8-1,6]	12,5-6,3
		261	0,9		
γ -GT	U/L	38	1,5	[1,1-3,8]	20,0-5,8
		242	0,7		
Hierro	μ g/dL	106	2,1	[0,9-2,5]	24,4-8,8
		224	1,3		
IgA	mg/dL	132	1,7	[1,6-3,8]	15,0-6,3
		394	1,4		
IgG	mg/dL	639	1,7	[1,6-4,4]	12,5-4,5
		1765	1,3		
IgM	mg/dL	67	1,6	[1,5-4,7]	15,3-4,9
		183	1,4		
LD (piruvato)	U/L	376	2,0	[2,0-2,6]	12,5-9,6
		781	1,9		
LD (IFCC)	U/L	170	2,6	[1,4-3,7]	17,9-6,8
		373	2,2		
Potasio, ion	mmol/L	4,1	0,2	[0,3-1,0]	23,3-7,0
		7,0	0,1		
Proteína (suero)	g/L	50	1,2	[0,8-1,5]	12,5-6,7
		80	0,7		
Sodio, ion	mmol/L	113	0,2	[0,4-0,8]	12,5-6,3
		163	0,1		
Triglicéridos	mg/dL	136	1,7	[2,3-4,3]	6,5-3,5
		212	1,2		
Urato (suero)	mg/dL	5,9	2,0	[1,0-2,8]	14,0-5,0
		10	1,3		
Urea (suero)	mg/dL	39	2,6	[0,8-3,2]	20,0-5,0

Tabla 3 Comparación de procedimientos de medida, Centro A: Olympus AU5400 y AU2700 (orinas) y Siemens BNII (sólo C3 y C4)

Analito	Unidad	Interv. valores muestras	n	a (IC 95%)	b (IC 95%)	r	Dif abs	Dif rel (%)
Albúmina (suero)	g/L	11-52	95	-0,9 (-2,3/0,5)	1,036 (0,991-1,079)	0,979	-1,7 (-2,0/-1,3)	0,2 (-1,0/1,4)
Albúmina (orina)	mg/L	3,5-105	109	0,4 (-0,7/1,5)	1,004 (0,972-1,038)	0,990	-0,9 (-1,8/0)	5,2 (0,6/13)
ALT	U/L	4-216	159	-0,3 (-0,7/0,1)	0,939 (0,933-0,945)*	0,999	tendencia	-6,8 (-8,1/-5,5)*
AST	U/L	8-328	159	-1,7 (-2,5/-0,9)	0,971 (0,961-0,981)*	0,998	-3,2 (-3,9/-2,6)	-7,6 (-9,0/-6,2)*
Bilirubina total	mg/dL	0,16-20	90	0,12 (0,07/0,17)*	0,995 (0,985-1,006)	0,999	0,11 (0,07/0,16)*	tendencia
Calcio	mg/dL	6-11	144	r < 0,975	r < 0,975	0,922	0,40 (0,33/0,47)	4,2 (3,5/5,0)*
Colesterol HDL	mg/dL	22-116	86	0,07 (-1,7/1,9)	1,056 (1,023-1,090)	0,991	tendencia	5,5 (4,3/6,8)
Colesterol	mg/dL	70-315	108	3,1 (-1,4/7,6)	0,988 (0,965-1,011)	0,993	0,8 (-0,2/1,9)	0,5 (-0,04/1,0)
CK	U/L	22-256	52	0,7 (-0,8/2,3)	1,002 (0,986-1,018)	0,999	0,9 (0,2/1,6)	0,9 (-0,03/1,9)
Cloruro	mmol/L	97-112	132	r < 0,975	r < 0,975	0,971	0,3 (0,2/0,5)	0,3 (0,1/0,5)
C3	mg/dL	52-174	80	r < 0,975	r < 0,975	0,962	tendencia	-6,0 (-7,4/-4,6)*
C4	mg/dL	8-40	79	r < 0,975	r < 0,975	0,972	0,3 (-0,2/0,7)	2,7 (0,7/4,8)
Creatinina	mg/dL	0,2-4,7	163	0,06 (0,04/0,07)	0,973 (0,963-0,983)	0,998	0,02 (0,01/0,03)	3,7 (2,6/4,9)
Ferritina	μg/L	8-505	87	0,2 (-2,5/3,0)	1,074 (1,057-1,091)*	0,998	tendencia	7,4 (5,6/9,2)*
Fosfato	mg/dL	1,6-7,3	108	0,01 (-0,2/0,2)	0,986 (0,938-1,034)	0,973	-0,04 (-0,1/0,01)	-1,1 (-2,4/0,2)
γ-GT	U/L	11-985	111	0,03 (-2,3/2,3)	0,944 (0,935-0,953)	0,999	tendencia	-3,3 (-4,7/-2,0)
Glucosa	mg/dL	43-448	142	-2,4 (-3,6/-1,3)	1,005 (0,998-1,012)	0,999	-1,7 (-2,3/-1,2)	-1,5 (-1,9/-1,2)
Hierro	μg/dL	11-188	93	-0,2 (-3,2/2,9)	1,027 (0,997-1,058)	0,991	0,4 (-1,6/2,1)	1,6 (-1,4/4,6)
IgA	mg/dL	28-455	121	no lineal	no lineal	0,994	tendencia	tendencia
IgG	mg/dL	250-2490	122	-1,1 (-33/31)	1,076 (1,046-1,105)*	0,990	tendencia	7,1 (6,0/8,3)*
IgM	mg/dL	10-258	119	7,0 (3,3-10,6)	0,888 (0,851-0,925)	0,980	-2,8 (-4,8/-0,8)	-0,1 (-2,9/2,7)
LD (piruvato)	U/L	217-967	81	8,5 (-3,2/20,1)	0,974 (0,950-0,998)	0,995	-3,0 (-7,8/1,8)	-0,4 (-1,4/0,6)
PCR	mg/L	2-135	96	-1,4 (-2,9/0,2)	0,994 (0,972-1,016)	0,998	-1,7 (-2,6/-0,8)	-5,5 (-7,7/-3,2)
Potasio, ion	mmol/L	3,4-5,3	74	-0,1 (-0,2/0,0)	1,021 (0,995-1,047)	0,996	-0,03 (-0,04/-0,02)	-0,8 (-1,0/-0,5)
Proteína (suero)	g/L	33-88	117	-0,03 (-1,6/1,6)	0,932 (0,906-0,958)*	0,989	tendencia	-7,2 (-7,7/-6,6)*
Proteína (orina)	mg/L	54-1893	119	-19 (-28/-10)*	1,007 (0,989-1,025)	0,996	-17 (-24/-9)*	-15 (-19/-11)
Sodio, ion	mmol/L	126-163	155	r < 0,975	r < 0,975	0,931	5,5 (5,2-5,7)	-0,7 (-1,0/-0,5)
Transferrina	mg/dL	65-388	117	no lineal	no lineal	0,987	tendencia	tendencia
Triglicéridos	mg/dL	37-412	104	-7,9 (-13/-2,4)	1,030 (0,998-1,062)	0,990	-3,2 (-5,7/-0,7)	-3,8 (-5,5/-2,1)
Urea (suero)	mg/dL	14-270	152	0,6 (-0,2/1,5)	0,979 (0,968-0,991)	0,998	-0,6 (-1,2/-0,1)	-0,9 (-1,9/0,2)
Urea (orina)	mg/dL	160-3400	76	21 (-10/53)	0,938 (0,915/0,961)	0,996	tendencia	-3,9 (-6,0/-1,8)
Urato (suero)	mg/dL	0,7-15,3	78	0,0 (-0,1/0,1)	1,008 (0,989-1,028)	0,997	0,0 (-0,01/0,09)	1,1 (-0,6/2,8)
Urato (orina)	mg/dL	5-121	61	-1,0 (-2,0/0,0)	0,985 (0,959-1,010)	0,996	-1,5 (-2,1/-0,9)	-8 (-12/-4)

* Diferencia no despreciable y estadísticamente significativa.

Tabla 4 Comparación de procedimientos de medida, Centro B: Roche Cobas C711 y Siemens BNII (C3, C4, IgG, IgA, IgM)

Analito	Unidad	Interv valores muestras	n	a (IC 95%)	b (IC 95%)	r	Dif abs	Dif rel (%)
Albúmina (suero)	g/L	12-45	373	-1,3 (-1,8/-0,8)0,952 (0,934-0,970)*		0,984	tendencia	-10 (-10,5/-9,5)*
Albúmina (orina)	mg/L	4,4-80,6	75	-1,0 (-3,4/1,4)0,976 (0,901-1,050)		0,976	-3,1 (-4,7/-1,5)	-15 (-22/-8)
ALT	U/L	5-550	335	0,9 (0,6/1,2)0,994 (0,991-0,997)		1,000	0,6 (0,3/0,8)	3,0 (2,2/3,8)
AST	U/L	7-433	211	1,0 (0,4-1,6)1,002 (0,996-1,008)		0,999	1,2 (0,7/1,6)	2,8 (1,9/3,7)
Bilirrubina total	mg/dL	0,1-21	299	0,21 (0,17/0,24)1,036 (1,025-1,047)		0,996	0,26 (0,23/0,29)*	tendencia
C3	mg/dL	41-155	68	r < 0,975	r < 0,975	0,972	tendencia	11,2 (9,7/12,6)*
C4	mg/dL	5-46	74	3,8 (2,7/4,9)1,156 (1,103-1,209)*		0,983	tendencia	tendencia
Calcio	mg/dL	6,3-10,3	169	r < 0,975	r < 0,975	0,948	0,04 (0,0/0,1)	0,45 (-0,1/0,96)
Colesterol HDL	mg/dL	26-110	76	0,5 (-1,8/2,8)0,971 (0,931-1,011)		0,987	-1,1 (-1,8/-0,3)	-2,0 (-3,3/-0,6)
Colesterol	mg/dL	52-309	134	0,7 (-1,1/2,5)1,011 (1,001-1,021)		0,999	2,6 (2,1/3,2)	1,5 (1,2/1,9)
Cloruro	mmol/L	88-123	180	1,7 (-0,3/3,7)0,956 (0,938-0,975)		0,992	0,1 (0,0/0,2)	-1,5 (-0,6/0,0)
Creatinina	mg/dL	0,5-7,7	355	-0,01 (-0,02/0,0)1,004 (0,999-1,009)		0,999	-0,01 (-0,2/0,0)	-0,2 (-1,1/0,8)
FAL (IFCC)	U/L	36-612	288	-3,4 (-4,8/-1,9)0,994 (0,985-1,003)		0,997	-4,1 (-5,0/-3,3)	-4,1 (-4,9/-4,3)
Ferritina	µg/L	8-480	75	-0,3 (-12/11)1,015 (0,961-1,069)		0,980	2,3 (-4,5/9,2)	-2,6 (-6,6/1,5)
Fosfato	mg/dL	0,9-8,8	221	-0,1 (-0,2/0,0)0,982 (0,957-1,007)		0,984	-0,2 (-0,2/-0,1)	-5,2 (-6,1/-4,3)
γ-GT	U/L	10-909	296	-11,0 (-12,8/-9,2)1,022 (1,012-1,032)		0,999	tendencia	0,9 (0,3-1,5)
Glucosa	mg/dL	57-408	360	-1,4 (-2,3/-0,6)1,022 (1,016-1,028)		0,999	1,7 (1,4/2,0)	1,0 (0,8/1,26)
Hierro	µg/dL	15-268	89	-2,0 (-3,2/-0,6)0,970 (0,955-0,985)		0,998	2,6 (1,4/3,8)	-6,5 (-8,5/-4,4)
IgA	mg/dL	100-534	48	5,8 (-5,4/17)1,011 (0,968-1,054)		0,992	8,6 (5,1/12,1)	3,4 (1,9/4,9)
IgG	mg/dL	107-2550	60	-55 (-94/-16)1,010 (0,974-1,047)		0,992	-45 (-58/-31)	-5,4 (-7,3/-3,6)
IgM	mg/dL	33-169	40	1,0 (-4,3/6,3)0,993 (0,942-1,045)		0,991	0,4 (-1,6/2,4)	0,9 (-1,5/3,3)
Magnesio	mg/dL	1,3-4,5	138	r < 0,975	r < 0,975	0,903	0,1 (0,0/0,1)	-1,4 (-3,1/0,3)
Potasio, ion	mmol/L	2,4-6,8	371	-0,02 (-0,05/0,01)0,991 (0,984-0,997)		0,998	-0,06 (-0,06/-0,05)	-1,4 (-1,6/-1,3)
Proteína (suero)	g/L	28-89	134	-2,2 (-3,1/-1,2)0,996 (0,981-1,012)		0,996	-2,3 (-2,6/-2,2)	tendencia
Proteína (orina)	mg/L	50-2600	76	14 (-11/39)1,014 (0,974-1,055)		0,988	20 (1/38)	4,4 (-4/13)
Sodio, ion	mmol/L	122-160	363	r < 0,975	r < 0,975	0,972	0,6 (0,5/0,7)	-0,5 (-0,6/-0,4)
Transferrina	mg/dL	58-459	102	7,5 (2,7/12,3)0,911 (0,891-0,931)*		0,995	tendencia	-5,3 (-6,1/-4,5)*
Triglicéridos	mg/dL	27-360	139	-6,2 (-10/-1,6)1,133 (1,108-1,158)*		0,993	tendencia	7,7 (6,4/9,0)*
Urea (suero)	mg/dL	8-223	331	-0,7 (-1,2/-0,3)1,089 (1,083-1,096)*		0,999	tendencia	6,6 (6,1/7,2)*
Urea (orina)	mg/dL	52-2040	70	54 (15/94)1,069 (1,026-1,111)*		0,988	tendencia	14 (11/17)*
Urato (suero)	mg/dL	1,3-11,4	102	-0,1 (-0,2/0,1)1,037 (1,012-1,062)		0,994	0,13 (0,06/0,19)	2,2 (1,1/3,3)

* Diferencia no despreciable y estadísticamente significativa.

Tabla 5 Comparación de procedimientos de medida, Centro C: Siemens ADVIA 2400, 1800 (orinas) y Siemens BNII (Ig A, G y M)

Analito	Unidad	Interv. valores muestras	n	a (IC 95%)	b (IC 95%)	r	Dif abs	Dif rel (%)
Albúmina (suero)	g/L	22-47	94	-1,1 (-2,7/0,6)	1,011 (0,962-1,060)	0,977	-2,7 (-3,0/-2,4)	-2,0 (-3,0/-1,0)
Albúmina (orina)	mg/L	1-103	81	0,2 (-0,9/1,3)	0,954 (0,915-0,992)	0,989	-0,4 (-1,5/0,5)	-3,1 (-6,5/0,2)
ALT	U/L	6-282	127	0,3 (-0,2/0,9)	0,917 (0,910-0,924)*	0,999	tendencia	-7,6 (-9,3/-6,0)*
AST	U/L	9-239	135	0,6 (-0,2/1,4)	0,932 (0,919-0,945)*	0,997	tendencia	-5,2 (-6,7/-3,8)*
Bilirrubina total	mg/dL	0,2-12,3	102	0,16 (0,12/0,20)*	1,000 (0,985-1,015)	0,997	0,16 (0,13/0,19)*	tendencia
Calcio	mg/dL	5,7-11,2	99	r < 0,975	r < 0,975	0,917	0,2 (0,1/0,4)	2,4 (1,2/3,6)*
Colesterol HDL	mg/dL	25-77	79	2,5 (-0,6/5,7)	1,250 (1,185-1,315)*	0,976	tendencia	26 (25/28)*
Colesterol	mg/dL	72-307	183	0,9 (-2,2/4,0)	1,057 (1,042-1,073)*	0,995	tendencia	5,9 (5,5/6,3)*
CK	U/L	15-903	75	-1,3 (-3,2/0,6)	0,983 (0,972-0,994)	0,999	-3,2 (-4,7/-1,7)	-4,7 (-6,6/-2,8)
Cloruros	mmol/L	90-121	78	r < 0,975	r < 0,975	0,942	-0,5 (-1,0/0,1)	-0,5 (-0,9/0,0)
C3	mg/dL	30-194	86	1,5 (-2,5/5,6)	0,884 (0,850-0,919)*	0,987	tendencia	-11 (-12/-10)*
C4	mg/dL	8-55	78	r < 0,975	r < 0,975	0,947	tendencia	-9,0 (-11/-5,1)*
Creatinina	mg/dL	0,3-4,8	153	-0,13 (-0,14/-0,11)	1,150 (1,135-1,165)	0,997	0,03 (0,01/0,04)	0,4 (-1,0/1,9)
Fosfato	mg/dL	2,0-8,4	71	0,07 (-0,02/0,16)	0,979 (0,957-1,001)	0,996	-0,01 (-0,04/0,02)	-0,2 (-1,0/0,5)
γ-GT	U/L	7-632	99	2,9 (2,3-3,5)	0,988 (0,983-0,993)	1,000	1,9 (1,4/2,5)	tendencia
Glucosa	mg/dL	64-463	166	-1,3 (-2,5/-0,2)	0,994 (0,986-1,003)	0,999	-2,0 (-2,6/-1,5)	-1,7 (-2,1/-1,4)
Hierro	μg/dL	17-286	79	1,8 (0,7/2,8)	0,988 (0,979-0,997)	0,999	0,1 (-1,0/1,3)	1,5 (0,8/2,0)
IgA	mg/dL	31-525	75	no lineal	no lineal	0,991	no lineal	no lineal
IgG	mg/dL	280-3260	93	-16 (-50/18)	0,991 (0,963-1,020)	0,992	-26 (-40/-12)	-2,6 (-3,8/-1,5)
IgM	mg/dL	22-250	92	no lineal	no lineal	0,989	no lineal	no lineal
LD (piruvato)	U/L	232-1188	72	4 (-8/16)	0,981 (0,956-1,006)	0,995	-4,6 (-8,8/-0,5)	-0,8 (-1,6/0,0)
Magnesio	mg/dL	1,5-2,7	77	r < 0,975	r < 0,975	0,897	0,03 (0,01-0,06)	1,7 (0,4/2,9)
PCR	mg/L	1,5-150	105	no lineal	no lineal	0,989	tendencia	tendencia
PCRhs	mg/L	0,3-12,5	40	-0,03 (-0,15/0,09)	1,025 (0,994-1,056)	0,996	0,04 (-0,04/0,13)	2,9 (-0,9/6,8)
Potasio, ion	mmol/L	2,8-5,6	188	-0,08 (-0,20/0,04)	0,994 (0,967-1,021)	0,984	-0,10 (-0,12/-0,09)	-2,5 (-2,8/-2,2)
Proteína (suero)	g/L	37-90	109	3,6 (1,6/5,6)	0,891 (0,862-0,919)*	0,987	tendencia	-5,7 (-6,3/-5,1)*
Proteína (orina)	mg/L	18-1122	71	-3,7 (-7,7/0,2)	0,723 (0,705-0,741)*	0,995	tendencia	-36 (-41/-32)*
Sodio, ion	mmol/L	113-155	191	r < 0,975	r < 0,975	0,919	-0,8 (-1,0/-0,5)	-1,8 (-1,9/-1,5)*
Triglicéridos	mg/dL	27-525	182	-5,1 (-8,8/-1,4)	1,183 (1,159-1,207)*	0,992	tendencia	12 (11/13)*
Urea (suero)	mg/dL	15-180	99	-1,1 (-1,7/-0,6)	0,999 (0,989-1,008)	0,999	-1,2 (-1,5/-0,9)	-3,2 (-4,1/-2,3)
Urea (orina)	mg/dL	265-3480	65	-36 (-95/22)	1,037 (0,989-1,085)	0,985	4 (-22/30)	-0,9 (-3,5/1,6)
Urato (suero)	mg/dL	1,0-13,7	71	-0,05 (-0,21/0,10)	1,003 (0,979-1,027)	0,995	-0,04 (-0,10/0,03)	-0,6 (-2,2/1,0)

* Diferencia no despreciable y estadísticamente significativa.

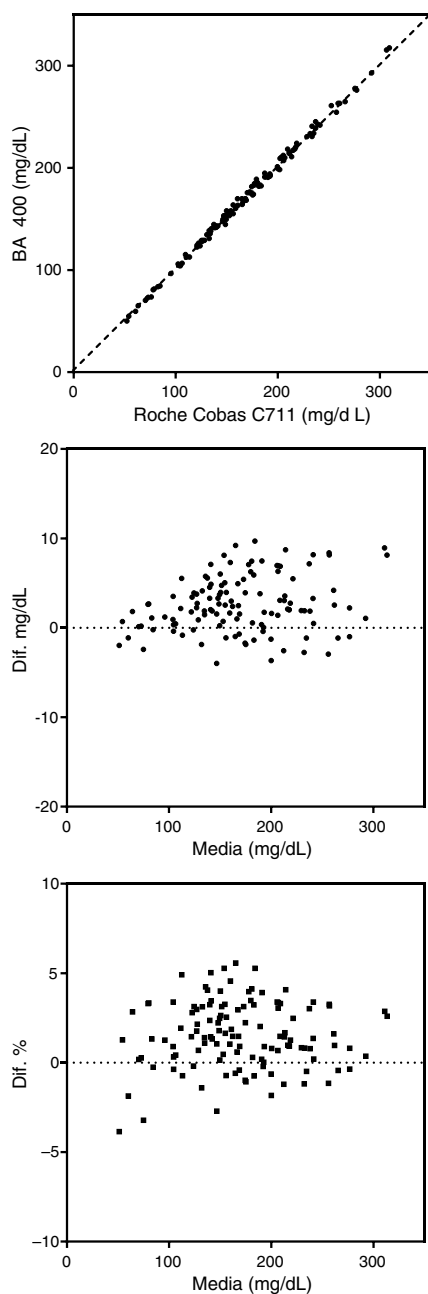


Figura 1 Comparación de procedimientos de medida (colesterol). Se comparan los resultados obtenidos en los sistemas Cobas C711 y BA400. La gráfica superior muestra la regresión lineal, la intermedia las diferencias absolutas y la inferior las diferencias relativas.

- b) La diferencia es de tipo proporcional y superior a 1/5 del error máximo permitido⁷.
- c) La diferencia es de tipo constante y no es despreciable en comparación con el intervalo de valores medidos en las muestras estudiadas.

La [figura 1](#) muestra un ejemplo de comparación en el que no se encontraron diferencias significativas de ningún tipo.

Cuando existe una diferencia de tipo proporcional entre los procedimientos de medida comparados, la representación gráfica de las diferencias absolutas muestra una

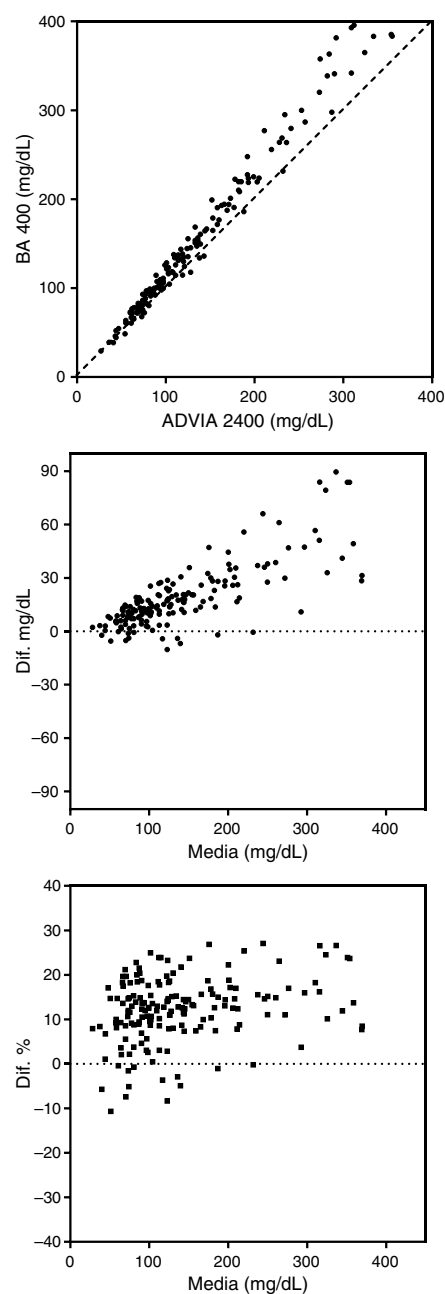


Figura 2 Comparación de procedimientos de medida (triglicéridos). Se comparan los resultados obtenidos en los sistemas ADVIA 2400 y BA400. La gráfica superior muestra la regresión lineal, la intermedia las diferencias absolutas y la inferior las diferencias relativas.

tendencia (creciente o decreciente). En estos casos, la media de diferencias absolutas no tiene significación alguna. La [figura 2](#) muestra un ejemplo de esta situación.

La [figura 3](#) es un ejemplo de insuficiente linealidad en la recta de regresión. Esto puede ser debido a una deficiente linealidad en el procedimiento de medida evaluado, a diferencias en el proceso de calibración o a diferencias en la especificidad analítica de los procedimientos comparados. En estos casos las dos gráficas de las diferencias (absolutas y relativas) muestran tendencias.

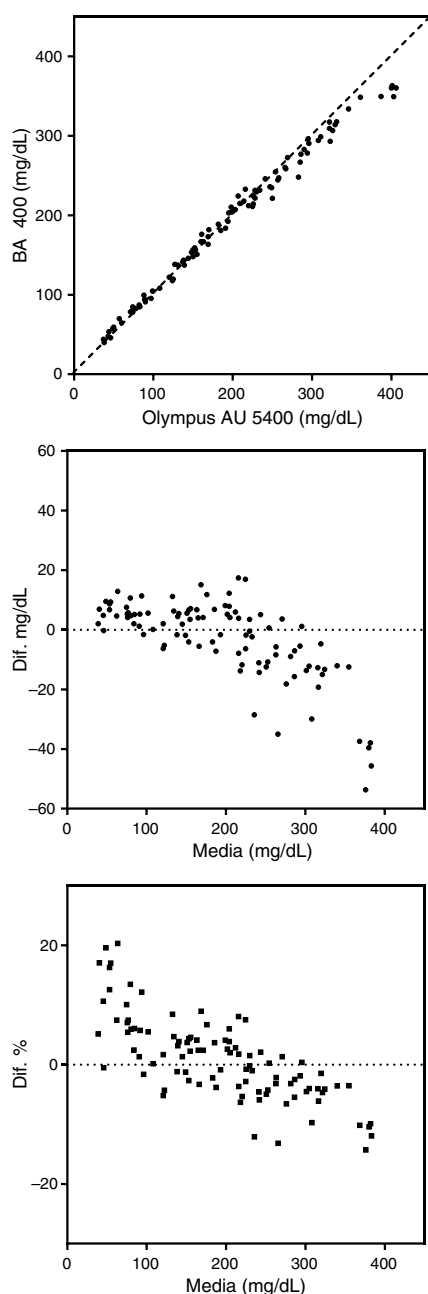


Figura 3 Comparación de procedimientos de medida (inmunoglobulina A). Se comparan los resultados obtenidos en los sistemas AU5400 y BA400. La gráfica superior muestra la regresión lineal, la intermedia las diferencias absolutas y la inferior las diferencias relativas.

Las diferencias significativas de tipo constante entre procedimientos de medida son de difícil interpretación. Pueden ser ocasionadas por un efecto de la matriz de la muestra sobre uno de los procedimientos comparados o por diferencias de la especificidad analítica de los procedimientos⁷.

Las diferencias significativas de tipo proporcional son generalmente ocasionadas por diferencias en la calibración. Las diferencias de tamaño moderado pueden ser debidas a defectos en el proceso de calibración o a la incertidumbre de los valores asignados a los calibradores. Un caso particular

es el de las transaminasas (ALT y AST) en donde las diferencias encontradas se deben a la utilización o no de fosfato de piridoxal en el reactivo. Los procedimientos de medida con fosfato de piridoxal proporcionan valores algo más elevados.

Aunque en algunos procedimientos de medida del sistema BA 400® se han encontrado diferencias significativas con uno de los procedimientos de medida de referencia, estas diferencias no se confirmaron en las comparaciones con los otros dos sistemas de referencia. Este es el caso, por ejemplo, de albúmina (suero) y ferritina en el centro A, y de colesterol, colesterol HDL y proteína (orina) en el centro C.

Conclusiones

La evaluación del sistema Biosystems BA 400® realizada en varios centros ha demostrado las excelentes prestaciones de precisión y veracidad del sistema. El nuevo analizador, que incorpora una batería de LEDs monocromáticos como fuente de luz, proporciona resultados en muestras de pacientes que son equivalentes a los obtenidos con analizadores que tienen una lámpara halógena tradicional (Olympus AU5400 y AU2700, Roche Cobas C711 y Siemens ADVIA 2400, 1800 y BNII).

Conflicto de intereses

F. Javier Gella Tomás es Director del Área de Reactivos de Biosystems, S.A.

Bibliografía

1. Martínez M, Prieto B, Torres J. Actualización en la selección y evaluación de sistemas analíticos. Barcelona: Comité de Publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2012.
2. Canalias Reverter F. Recomendaciones para el estudio de la precisión de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico. *Quim Clin*. 2003;22:63-5.
3. Buño Soto A, Calafell Clar R, Moranco Zaragoza J, Ramón Bauzá F, Ricós Aguilá C, Salas García A. Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica. *Rev Lab Clin*. 2008;1: 35-9.
4. Calafell Clar R, Gutierrez Bassini G, Jou Turallas JM, Moranco Zaragoza J, Ramón Bauzá F, Ricós Aguilá C, et al. Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica para magnitudes hematológicas y de bioquímica especial. *Rev Lab Clin*. 2010;3:87-93.
5. Gella FJ, Alonso N, Boned B, Canalias F, Izquierdo S, López R, Serrat N. Especificaciones para la exactitud de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico. Documentos de la SEQC Dic. 2011:12-5.
6. Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalias Reverter F, Izquierdo Alvarez S, López Martínez R, Serrat Orús N. Capacidad de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico: nivel sigma. Recomendación (2012) Documentos de la SEQC Dic. 2012:34-7.
7. Martínez E, Gella FJ, Alonso N, Boned B, Canalias F, Izquierdo S, Serrat N. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Documentos de la SEQC Abr. 2011:7-13.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved

- Guideline-Second Edition. Document EP9-A2. CLSI, Pennsylvania; 2002.
9. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assesing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-10.
 10. Hollis S. Analysis of method comparison studies. *Journal IFCC*. 1997;9:8-12.
 11. Pollock MA, Jefferson SG, Kane JW, Lomax K, MacKinnon G, Winnard CB. Method comparison - a different approach. *Ann Clin Biochem*. 1992;29:556-60.
 12. Stockl D, Dewitte K, Thienpont LM. Validity of linear regression in method comparison studies: is it limited by the statistical model or the quality of the analytical input data? *Clin Chem*. 1998;44:22340-6.