

## **INTERPRETANDO LOS RESULTADOS DEL LABORATORIO: VALOR DE REFERENCIA DE CAMBIO Y DELTA CHECK**

**Dras. Gabriela D'Isa<sup>1</sup>, Marta Rubinstein<sup>2</sup>**

### **RESUMEN**

Los resultados de los test de laboratorio se utilizan para el seguimiento del estado de salud de las personas a corto, medio o largo plazo. Pero todas las magnitudes biológicas medidas en el laboratorio clínico tienen una variación inherente: la variabilidad biológica del analito considerado y el error aleatorio del método utilizado en el laboratorio para medirlo. En ese contexto: ¿cómo interpretamos dos resultados consecutivos de un mismo paciente? Estos cambios en resultados sucesivos se conocen como Valor de referencia de cambio. Este valor de referencia de cambio estaría indicando cuanto debería modificarse un analito para poder ser interpretado como un cambio en el estado del paciente. Puede ser incorporado a los sistemas informáticos de laboratorio como una función llamada Delta check. El Delta Check es una herramienta más en la búsqueda de la calidad. Es de gran utilidad para el médico pues le alerta sobre un posible cambio en el estado del paciente y también para el bioquímico ya que le permite validar los resultados con mayor eficiencia (seguridad y rapidez).

**Palabras clave:** Resultados de laboratorio, variaciones, valor de referencia.

Medicina Infantil 2012; XIX: 8 - 13

### **ABSTRACT**

*The results of laboratory tests are used for the short-, medium, and long-term follow-up of the health status of persons. However, all biological magnitudes measured at the clinical laboratory have an inherent variation: the biological variability of the analyte considered and the random error of the measurement method at the laboratory. In this context, the question is how to interpret two serial laboratory results of a patient. These changes in consecutive results are known as reference change value. The reference change value indicates how much an analyte should change to identify a significant change in the state of the patient. Laboratory computer systems can use Delta check to incorporate this value. Delta Check is another tool for quality control. It is extremely useful as it may alert the physician to a possible change in the state of the patient and it allows the biochemist to validate results with greater efficiency (safety and speed).*

**Key words:** results, variations, reference value.

Medicina Infantil 2012; XIX: 8 - 13

<sup>1</sup>Bioquímica Consultor. Responsable Química Clínica. Laboratorio Central. <sup>2</sup>Bioquímica Jefe de Clínica. Laboratorio Central. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.  
Recibido: 02/12/11 — Aceptado: 08/02/12  
Correspondencia: Gabriela D'Isa. gdisa@garrahan.gov.ar

### **INTRODUCCION**

Los resultados de los test de laboratorio se utilizan para el seguimiento del estado de salud de las personas a corto, medio o largo plazo<sup>1</sup>. Pero... ¿sabemos que todas las magnitudes biológicas me-

didadas en el laboratorio clínico tiene una variación inherente?

En ese contexto: ¿cómo interpretamos dos resultados consecutivos de un mismo paciente?

Estos cambios en resultados sucesivos se conocen como Valor de referencia de cambio (VRC). Un cambio en el resultado de dos mediciones sucesivas del mismo analito es un número que no siempre indica un cambio en el estado del paciente. El valor de referencia de cambio (VCR) estaría indicando cuanto debería modificarse un analito para poder ser interpretado como un cambio en el estado del paciente. El VCR resulta de un cálculo en el que intervienen la variabilidad biológica (VB) del analito considerado y el error aleatorio del método utilizado en el laboratorio<sup>2,3</sup>.

Cuando no existen datos de VB de un analito se puede utilizar la incertidumbre combinada (Uc) del test para establecer este número.

El VRC puede ser incorporado a los sistemas informáticos de laboratorio, en nuestro caso SIG (sistema informático Garrahan) como una función llamada Delta check, que mediante una alarma de color o de sonido permite visualizar en forma rápida si un nuevo valor representa un cambio significativo respecto al valor informado previamente. Es decir, si la diferencia en dos resultados sucesivos de un mismo paciente, supera al Delta Check o VCR.

## OBJETIVOS

Los objetivos planteados por nuestro laboratorio fueron:

- 1) Verificar que los coeficiente de variación porcentual (CV%) analíticos fueran menores que los CV% de Variabilidad Biológica. (Requerimiento de Calidad)<sup>4,5</sup>.
- 2) Calcular los VRC para los analitos de Química Clínica a partir de los datos de Variabilidad Biológica, de los CV% analíticos de los métodos utilizados y de las incertidumbres combinadas calculadas cuando no se dispusiera de datos de VB.
- 3) Incorporar el VRC al SIG como una función del sistema "Delta check" como un alerta de color que permitiera visualizar si un nuevo valor representa un cambio significativo respecto al valor informado previamente.

## ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

### Variabilidad Biológica (VB)

Muchas sustancias de interés en el laboratorio pueden variar durante la vida de un individuo, a causa, simplemente, de los factores biológicos naturales ligados al crecimiento. Estas variaciones se pueden producir en momentos críticos del ciclo vital, como en los períodos neonatales, infancia, pubertad, menopausia o vejez. Además, algunos

constituyentes tienen ritmos o ciclos biológicos predecibles, como ciertas hormonas que pueden tener ciclos diarios, mensuales o estacionales.

Sin embargo, la mayoría de los constituyentes no tienen ritmos cíclicos que sean de importancia clínica. De hecho, la variación que pueden experimentar se observa fácilmente en la práctica diaria.

Si pudiéramos experimentar y sacar varias muestras de un mismo paciente en un período corto de tiempo (días o semanas) y analizarlas todas manteniendo las mismas condiciones de preparación previa al análisis en todos los casos (condición pre-analítica), se observará que existe una distribución de valores para un mismo analito. Esta distribución de valores tendrá un valor más probable que será el valor promedio de todas las determinaciones.

Existen analitos que tienen menor o mayor variación ya que no existe un único valor para todos.

Se entiende por Variación Biológica o Variabilidad Biológica a las variaciones en las determinaciones cuantitativas en torno a un punto homeostático en sujetos sanos.

Hay variaciones en un individuo (variación biológica intra individual) y entre individuos (variación biológica inter individual o general)<sup>6</sup>.

Existen tablas de Variación Biológica para cientos de analitos que se van actualizando periódicamente y que pueden ser consultadas en sitios de internet ([www.westgard.com](http://www.westgard.com); [www.seqc.es](http://www.seqc.es)). (Para mayor información Ver Anexo I)

### Coefficiente de variación analítica (CV%)

Es la variación analítica (precisión analítica) del laboratorio.

Toda técnica o método empleado en el laboratorio para medición tiene alguna fuente de error. Aunque no se pueden eliminar totalmente, pueden ser minimizadas mediante buenas prácticas del laboratorio y una correcta elección de la metodología. El CV% se obtiene del Control de Calidad Interno que realiza el laboratorio diariamente y se calcula a partir de los valores repetidos diariamente de una muestra de control. Estos valores siguen una distribución gaussiana normal fluctuando alrededor de una media y con un desvío estándar.

### Valor de referencia de cambio (VRC)

Es el valor que se debe superar para decir que hubo un cambio significativo o altamente significativo entre dos resultados consecutivos de un mismo paciente.

### Delta check

Es una función de los sistemas informáticos que por un lado permite identificar cambios en la

condición del paciente o en el estado de la enfermedad.

Chequea el porcentaje de aumento o disminución entre dos valores sucesivos para analitos que se miden cuantitativamente o un cambio cualitativo (positivo o negativo) para las técnicas cualitativas.

Fue descrito por primera vez en 1974 por Nosanchuk y Gottmann. Ladenson fue el primero en utilizar esta función en computadoras.

## MATERIALES Y METODOS

Este trabajo se realizó en el laboratorio de Química Clínica del hospital de Pediatría Juan P. Garrahan para los siguientes analitos:

En sangre: albúmina, amilasa, colesterol, triglicéridos (TG), proteínas totales (PT), Bilirrubina directa (BD), bilirrubina total (BT), HDL colesterol (HDL-col), LDL colesterol (LDL-col), ácido úrico, urea, creatinina, creatinofosfoquinasa (CPK), fosfatasa alcalina (FAL), gamaglutamiltranspeptidasa III (GGT), glucosa, lipasa, lactato deshidrogenada (LDH), lactato, fósforo, glutamato-oxalacetato transaminasa (TGO), Glutamato-piruvato transaminasa (TGP), Calcio (Ca), Magnesio (Mg), Sodio (Na), Potasio (K), y Cloro (CL).

En orina: albúmina urinaria (MAU), Calcio (Ca), Magnesio (Mg), Sodio (Na), Potasio (K), y Cloro (CL), Proteínas urinarias, ácido úrico, urea, glucosa, amilasa, creatinina, fósforo.

Previamente, el laboratorio había realizado las verificaciones de los métodos analíticos según establece la norma ISO 15189:2005 (límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, veracidad y precisión intra ensayo e inter ensayo) y había definido sus metas analíticas en base a las verificaciones llevadas a cabo y a las especificaciones de desempeño<sup>8,9,10</sup>.

### Materiales

- 1) Autoanalizadores de química clínica Cobas C-501.
- 2) Controles comerciales rango normal y patológico Precinorm, Precipart, Precinorm L y Precipart HDL marca Roche.
- 3) Controles Biorad para orina Nivel 1 y Nivel 2.
- 4) Reactivos: kits comerciales para el dosaje de los analitos marca Roche.
- 5) Tablas de Variabilidad Biológica.
- 6) Planillas Excel.

### Métodos

1. Se calculó la imprecisión (CV%) para el método a partir de los datos de controles de calidad internos utilizados en el área para los dos niveles de control, normal y patológico. En el caso que los CV% para ambos niveles fuera diferente nos situamos en la "peor condición" y utilizamos el CV% más alto aunque algunos autores sugie-

ren promediar los CV% de los dos niveles de control o utilizar el que corresponde al nivel de decisión médica.

2. Considerando que se ha minimizado la variación pre analítica de las muestras mediante las buenas prácticas de laboratorio y se han respetado los procedimientos operativos y estandarizados se puede asumir que la variación total para cada resultado de laboratorio (muestra procesada una sola vez) es la suma de la variación analítica (CVA%) y la variabilidad biológica (CVI%) según la siguiente fórmula (11):

$$CVT\% = \sqrt{(CVA\%^2 + CVI\%^2)}$$

Esta variación sigue una distribución gaussiana con lo cual:

- El valor medido en una muestra de paciente se encuentra dentro del valor  $\pm 1CV\%$  con un 68.3% de probabilidad.
- El valor medido en una muestra de paciente se encuentra dentro del valor  $\pm 2CV\%$  con un 95.5% de probabilidad.
- El valor medido en una muestra de paciente se encuentra dentro del valor  $\pm 3CV\%$  con un 99.7% de probabilidad.

Entonces, para que los resultados seriados sean significativamente diferentes, la diferencia numérica entre dos resultados sucesivos debe ser mayor a la variación combinada de los dos resultados (VRC). El valor de referencia de cambio que se debería superar está dado por la siguiente fórmula:

$$VRC = \sqrt{2} \times z \times \sqrt{(CVA\%^2 + CVI\%^2)}$$

Donde:

**VRC** = referencia de cambio

Utilizamos el 2 porque tenemos dos muestras.

**CVA%** = Coeficiente de Variación analítico. Se obtiene a partir de los datos del control de calidad interno que procesa el laboratorio diariamente

**CVI%** = Coeficiente de variación Intra Individuo (variación biológica) Estos CVI% se obtiene de las tablas de Variabilidad Biológica

**Z** = es un estadístico:

Para considerar un cambio significativo con 95% de confianza ( $p < 0.05$ ) se debe utilizar como valor z el valor de 1.96 ( $z = 1.96$ ).

Para considerar un cambio significativo con 99% de confianza ( $p < 0.01$ ) se debe utilizar como valor z el valor de 2.56 ( $z = 2.58$ ).

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes Tablas 1 y 2.

## DISCUSION

Como puede observarse en las Tablas 1 y 2,

**TABLA 1: COEFICIENTES DE VARIACION ANALITICOS Y BIOLÓGICOS PARA ANALITOS EN SANGRE Y VALOR DE REFERENCIA DE CAMBIO PARA CADA UNO DE ELLOS. SE UTILIZA Z = 1,96 PARA TODOS LOS ANALITOS EXCEPTO GLUCOSA (Z=2,58).**

Analito/Suero	CVA%	CVI%	VRC%
Albumina	2,19	3,1	10,5
FAL	2,30	6,4	18,8
GPT/ALAT	1,72	24,3	67,5
Amilasa	1,96	11,7	32,9
GOT/ASAT	2,13	11,9	33,5
BD	1,20	36,8	13*
BT	2,95	25,6	13*
Colesterol	1,55	6,0	17,2
CK	1,73	22,8	63,3
Creatinina	2,82	4,3	14,2
GGT	1,96	13,8	38,6
Glucosa	1,35	5,7	16,2**
LDH	1,42	8,6	24,1
Lipasa	2,58	23,1	64,4
Fosfato	2,14	8,5	24,3
Proteínas Totales	1,40	2,7	8,4
Triglicéridos	1,33	20,9	58,0
Urea	1,88	12,3	34,5
Acido Úrico	1,73	8,6	24,3
Lactato	1,59	27,2	75,5
HDL-col	2,22	7,1	20,6
LDL-col	2,79	8,3	24,3
Calcio	2,33	1,9	8,3
Magnesio	1,36	3,6	10,7
Sodio/NA	0,94	0,7	3,2
Potasio/K	1,30	4,8	13,8
Cloro/CL	1,21	1,2	4,7

\* Incertidumbre combinada por 3; \*\* z = 2,58 para glucosa.  
 Todos los valores están expresados en porcentaje (%).

**TABLA 2: TABLA DE COEFICIENTES DE VARIACIÓN ANALÍTICO Y BIOLÓGICOS PARA ANALITOS EN ORINA Y VALOR DE REFERENCIA DE CAMBIO PARA CADA UNO DE ELLOS.**

Analitos /Orina	CVA%	CVI%	VCR
Amilasa	2,36	94	260,4
Creatinina	2,18	11	30,5
Fósforo	1,62	18	49,9
Glucosa	2,37	5,7	15,8
Urea	2,99	17,4	48,2
Acido Úrico	2,30	18,5	51,2
Albúmina (MAU)	3,42	36	99,7
Na / Sodio	0,89	24	66,5
K / Potasio	2,14	24,4	67,6
Cl / Cloro	0,61	1,2	3,3
Calcio	3,21	26,2	72,6
Magnesio	2,94	38,3	106,1
Proteínas	2,67	35,5	98,3

todos los CV% analíticos son menores a los CV% de VB lo que habla de buenos métodos para medir los test en cuestión.

Muchas veces, un paciente puede presentar valores dentro del rango de referencia, pero a lo largo

del tiempo se observa un cambio (disminución o aumento). Parte de este cambio estará relacionado con la parte analítica, y la otra con el cambio en el mismo individuo. No solamente es de esperar que un paciente presente valores dentro del rango de referencia, sino también que los mismos se mantengan en el tiempo. En condiciones estables debería ser así. Cambios mayores al VCR% indican que existe una alta probabilidad de que el cambio sea significativo y que pueda existir una condición clínica diferente. Aún cuando los valores estén dentro del rango normal, si la metodología analítica es la misma, cambios que superen al VCR% podrían deberse a un cambio en el estado clínico del paciente. Un ejemplo de esto es el aumento progresivo de los valores de creatinina aún cuando caigan dentro del rango de referencia.

Cada vez más en la literatura médica científica aparecen artículos donde se introduce el término de variabilidad biológica para un numeroso grupo de determinaciones de laboratorio. Este concepto ayuda a entender y reconocer los cambios que ocurren en resultados de laboratorio en un sujeto a lo largo del tiempo sin que existan modificaciones patológicas y, en consecuencia, poder decidir qué cambios son significativos.

Las fuentes de variación de los resultados en sujetos estables pueden estar afectadas por:

- Variación pre-analítica, incluyendo cambios en las condiciones del paciente para la toma de muestra (condición pre-analítica atribuida al paciente) y también propias del Laboratorio.
- Variación analítica (CVA%).
- Variación biológica (CVI%).

### ¿Cómo saber si el cambio en un resultado es estadísticamente significativo?

Se establece la diferencia porcentual entre 2 valores sucesivos y se compara con el VCR%:

Si es mayor aparece un alerta amarilla en el SIG. Se muestra un ejemplo en la Tabla 3.

### CONCLUSION

El Delta Check indica la probabilidad estadística de que un cambio sea significativo con diferentes niveles de probabilidad. No debe asumirse que si un cambio en resultados no es estadísticamente significativo no resulte ser clínicamente importante, pero ayuda en el momento de la toma de decisión. Por otro lado un cambio entre resultados puede ser estadísticamente significativo pero no merecer ninguna acción clínica.

El Delta check es una herramienta más en la búsqueda de la calidad. Su incorporación al SIG es de gran utilidad tanto para el médico pues le alerta sobre un posible cambio en el paciente como para el bioquímico ya que le permite validar los resultados con mayor eficiencia (seguridad y rapidez).

**TABLA 3: CAMBIOS SIGNIFICATIVOS.**

Analito	Delta check o VCR%	1° valor	2° valor	% cambio	Alarma Delta Check
Albúmina	10.5%	4 g/dl	3.4 g/dl	15	Si. Resaltada en amarillo
Albúmina	10.5%	4 g/dl	3.5 g/dl	12.5	No
GOT	33.5%	40UI/l	50 UI/l	25	No
GOT	33.5%	40 UI/l	57 UI/l	42.5	Si. Resaltada en amarillo
BT	13%	10 mg/dl	11 mg/dl	10	No
BT	13%	10 mg/dl	11.5 mg/dl	15	Si. Resaltada en amarillo

Como beneficio adicional, asegura la trazabilidad de la muestra.

### REFERENCIAS

1. World Health Organization. Care of the umbilical cord: a review of the evidence. World Health Organization WHO/RHT/MSM/98.4 1998.
2. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1994; 272 (17): 1367-1371.
3. Mullany LC, Darmstadt GL, Khatri SK, et al. Topical applications of chlorhexidine to the umbilical cord for prevention of omphalitis and neonatal mortality in southern Nepal: a community-based, cluster-randomized trial. Lancet. 2006; 367: 910-918.
4. Zupan J, Garner P: Topical umbilical cord care at birth (Cochrane Review); in The Cochrane Library, Issue 4, 2002.
5. Dore S, Buchan D, Coulas S, Hamber L, Stewart M, Cowan D, et al. Alcohol versus natural drying for newborn cord care. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 1998; 27 (6):621-7.
6. Pezzati M, Biagioli EC, Martelli E, Gambi B, Biagotti R, Rubaltelli FF. Umbilical cord care: the effect of eight different cord care regimens on cord separation time and other outcomes. Biol Neonate. 2002; 81 (1): 38-44.
7. Janssen PA, Selwood BL, Dobson SR, Peacock D, Thiessen PN. To dye or not to dye: a randomized clinical trial of a triple dye/ alcohol regime versus dry cord care. Pediatrics. 2003; 111 (1): 15-20.
8. Kapellen T, Gebauer C, Brosteanu, Labitzke B, Vogtmann C, Kiess W. Higher Rate of Cord-Related Adverse Events in Neonates with Dry Umbilical Cord Care Compared to Chlorhexidine Powder. Neonatology. 2009; 96: 13-18.

### ANEXO I: VARIABILIDAD BIOLÓGICA

La Variabilidad Biológica es la fluctuación fisiológica de los analitos alrededor de su punto homeostático.

Los resultados obtenidos en determinaciones de muestras de pacientes varían a lo largo del tiempo. Tiene dos componentes: una intraindividual y otro interindividual.

Si se obtienen muestras del mismo individuo para un analito los resultados varían. A esta variación se la llama variación biológica intra-individual  $C_{vw}$ .

Si se realiza el mismo test a varios individuos, la media de los resultados de cada uno no es exactamente la misma ya que los puntos homeostáticos de cada persona son diferentes. Esta diferencia entre individuos se llama variación biológica interindividual  $CV_g$ .

La variación biológica intraindividual y la interindividual son los dos componentes de la variabilidad biológica, y forman parte de los factores de variación que afectan los resultados en el laboratorio de análisis clínico.

Factores que interviene en la Variabilidad Biológica:

- Fisiológicos
- Morfológicos
- Dietéticos
- Ambientales
- Interferencias medicamentosas

Factores Fisiológicos:

- Período neonatal
- Niñez
- Pubertad
- Menopausia
- Vejez

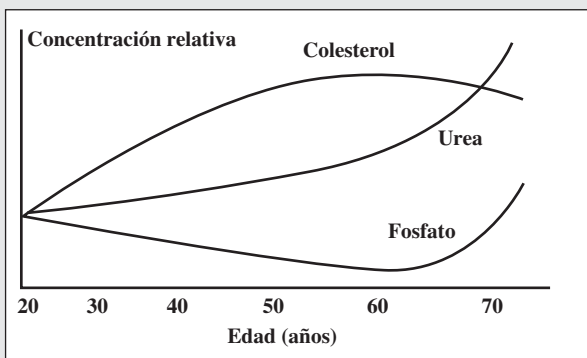
Adicionalmente algunos analitos tienen ritmos biológicos predecibles o ciclos diarios, mensuales o estacionales.

El conocimiento de estos ciclos es de vital importancia para el cuidado del paciente, y para llegar a un diagnóstico certero ante la presencia de determinada patología o enfermedad.

Otros analitos no presentan ritmos biológicos, y la fluctuación puede ser atribuida a un evento al azar.

Ejemplos:

- 1) Cambios observados en la concentración relativa de algunos analitos a lo largo de la vida de un individuo. Figura 1.

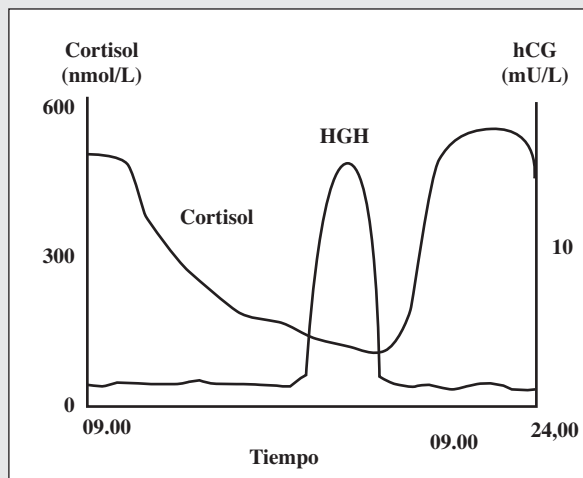


**Figura 1:** Concentración relativa de colesterol, urea y fosfato en función de la edad.

- 2) Cambios debido a ritmos circadianos. Figura 2.

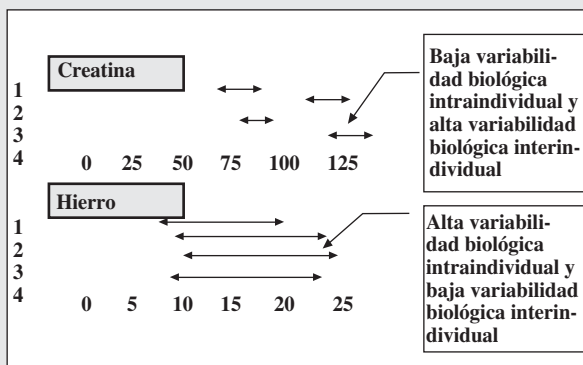
En la Figura 2 se representan las concentraciones de cortisol y hCG en función del tiempo (en horas).

La utilidad de considerar la variabilidad biológica para poder identificar cambios o presencia de patología varía de acuerdo con cada analito.



**Figura 2:** Variación de la concentración de hormonas a lo largo del día.

Hay analitos con variabilidad biológica intraindividual alta e interindividual baja (ej.: hierro), y otros con variabilidad biológica intraindividual baja e interindividual alta (ej.: creatinina). (Figura 3)



**Figura 3:** Variabilidad biológica intra e interindividual para Creatinina y Hierro.

En la Figura 3 se representa, para los pacientes 1, 2, 3 y 4 (en el eje vertical) las medias y rangos absolutos para hierro y creatinina (sobre el eje horizontal.)

La aplicación del intervalo de referencia para definir diagnóstico es útil en aquellos analitos que tienen una baja variabilidad biológica interindividual; para los que presentan una alta variabilidad biológica interindividual, el intervalo de referencia para la existencia de cambios en una serie de resultados no implica necesariamente la presencia de error o de una determinada patología.

El conocimiento de los ciclos biológicos, la variación biológica inherente y las distintas fuentes de error ayudan a interpretar los posibles cambios y a decidir la toma de una conducta terapéutica.

Existe una base de datos que se ha obtenido de artículos publicados, libros y tesis doctorales cedidas por los autores. La información que contiene cubre 300 analitos.