

**Jornada de comité de epidemiología de la SAD (8/8/2020)**  
**Coordinadora Dra. Valeria Hirschler**

**ERRORES ESTADÍSTICOS COMUNES EN PUBLICACIONES MÉDICAS**

Dra. Claudia P. Molinari  
Facultad de Farmacia y Bioquímica-UBA

En este trabajo se exponen algunos de los errores metodológicos más comúnmente observados en trabajos de investigación médicos, incluso en algunos que fueron publicados. Se incluyen aquellos errores que pueden ser generadores de sesgo en los resultados o bien de conclusiones inválidas. Los mismos pueden encontrarse en las distintas etapas de la investigación: en el diseño muestral, al momento del relevamiento de datos, en las técnicas estadísticas seleccionadas, como también en la conclusión obtenida.

Errores en la etapa del diseño generan lo que se llama *sesgo de selección*, ya que generan diferencias relevantes en la variable en estudio entre los pacientes elegidos y los no elegidos.

Errores en el relevamiento de los datos genera un *sesgo en la información*, lo cual puede afectar a la exactitud de las estimaciones. Estos errores pueden estar generados por la metodología de observación y/o por los instrumentos.

El sesgo en la selección genera que los resultados no sean válidos para proyectar a la población en estudio. El sesgo en la información puede llevar a concluir erróneamente sobre la significación de efectos o diferencias entre grupos.

Un error en la selección de la técnica estadística se produce al seleccionar estadísticos de resumen inadecuados para el tipo de variable, confundir los tipos de estudio (observacionales, experimentales, longitudinales, transversales), o ignorar los supuestos necesarios para la validez de la técnica aplicada.

Si bien no es posible eliminar completamente los sesgos, es necesario diseñar la investigación en todas sus etapas de manera de disminuirlos lo máximo posible.

**Hemoglobina A1C aspectos analíticos y su relación con la clínica:**

Dr Gustavo Maccallini. Director Científico Laboratorio Hidalgo.

La Hemoglobina (Hb) A1C es la principal herramienta diagnóstica para evaluar el control glucémico con un valor predictivo elevado para las complicaciones asociadas a la diabetes (DCCT y UKPDS). Es además una medida indirecta y retrospectiva de las concentraciones de las glucemias promedio. Como toda prueba de laboratorio puede presentar limitaciones y estas deben ser reconocidas.

Desde el punto de vista bioquímico se pretende que el resultado de la muestra sea el verdadero. Sin embargo, hay limitaciones pre-analíticas y analíticas que hacen que el resultado pueda ser diferente al verdadero. Dentro de las variables pre-analíticas se encuentran: la toma de la muestra, la preparación del paciente, los materiales que se emplean, etc. Dentro de las variables analíticas hay dos componentes básicos: 1-La imprecisión analítica que nos da el grado de variabilidad que tiene una medición respecto al valor más probable 2- el sesgo o bias que nos dice si el valor está corrido respecto del valor verdadero. Ambos componentes dan lugar a lo que se denomina el error total de la medición. Controlando estas variables de la medición, minimizándolos, podemos

determinar cuando un cambio en el valor de los resultados de laboratorio se debe a un cambio en el paciente o a un error en la medición.

La veracidad es el grado de concordancia entre el valor medio obtenido de una serie de resultados y el valor verdadero o aceptado como referencia. El sesgo se estima como la diferencia entre el valor promedio de los resultados y el valor verdadero. El sesgo es el error sistemático total y está inversamente relacionado con la veracidad de los resultados.

Estos son errores exógenos que no están relacionados al paciente sino al proceso de medición. Hay distintas causas de sesgo. Ejemplo de estos son la calibración del instrumento, la reconstitución de los calibradores, las variaciones de lote a lote de los reactivos y sus calibradores. En el laboratorio hay formas de minimizar estos sesgos utilizando procedimientos de control de calidad estricta (internos y externos).

Para cada test hay que determinar el grado de tolerancia de un error. Hay diferentes jerarquías que impactan en los resultados. Por ejemplo en la HbA1C una diferencia de 5% se considera como un máximo de error en un laboratorio. En el DCCT se realizó un único método de medición de HbA1C. Por lo tanto, luego se desarrolló un programa para asegurar la estandarización de los métodos de HbA1C según parámetros del DCCT, con el fin de minimizar los sesgos. El Programa de Estandarización de la medición de HbA1c más importante es el de Estados Unidos y se conoce por sus siglas NGSP.

La estandarización tiene tres componentes 1- el trabajo de la institución con la industria diagnóstica que le provee los materiales con valores asignados que aseguran la trazabilidad a ese patrón 2- sistema de certificación para laboratorios que desean demostrar su desempeño 3- proveer muestras con valores asignados a diferentes laboratorios de análisis clínicos en el programa de evaluación externa de la calidad (Colegio Americano de Patólogos). Es una forma del programa para asegurar que los resultados entre los diferentes métodos disponibles sean reproducibles, minimizando los sesgos.

Existen diferentes formas de medir la HbA1C. Los métodos son los siguientes: 1- métodos químicos (enzimáticos o inmunológicos) y 2- los más tradicionales o de separación (HPLC, electroforesis capilar o cromatografía de afinidad). Hay que trabajar con cada uno de estos métodos para poder obtener resultados similares.

Hay criterios de certificación (NGSP) que tienen los diferentes fabricantes. Se certifican enviando 40 muestras para ser evaluadas y certificadas por un año. En el caso del nivel 1 de certificación, el error permitido al analizar 40 muestras no debería ser superior al 5% y se debería monitorear la certificación cada 3 meses, a través del análisis de 10 muestras. A través de la evaluación de los resultados de los laboratorios que participan en el programa de evaluación externa del Colegio Americano de Patólogos, se ha visto que a lo largo de los últimos años disminuyeron los coeficientes de variación en los laboratorios participantes principalmente en los Estados Unidos. Además, se desarrollaron métodos de referencia para asegurar que en el tiempo los resultados tengan su trazabilidad (IFCC).

Una forma de evaluar el desempeño de un laboratorio para un determinado análisis, es a través del sistema métrico Sigma, cuya fórmula es la siguiente:  $(\text{error total} - \text{Bias}) / \text{imprecisión}$ . El valor sigma relaciona el error total, el sesgo y la imprecisión. Cuanto más alto es el valor sigma, mejor es el desempeño analítico del método. Para la HbA1c el valor sigma debería ser de 2. El mejor desempeño se alcanza cuando el laboratorio tiene la menor imprecisión y el menor sesgo. Los laboratorios, aun aquellos certificados, deberían tener programa de control de calidad interno para llevar la imprecisión a niveles aceptables a través del tiempo.

Además de todo lo expresado, hay factores propios de los individuos que limitan la utilidad de la HbA1C: 1- variantes genéticas de la Hb, 2- Hb fetal elevada, 3- pérdidas aguda de sangre, 4- anemia hemolítica y por deficiencia de hierro, 5- transfusión sanguínea frecuente, 6- uso de drogas que estimulen la eritropoyesis, 7- enfermedad renal 8- embarazo segundo o tercer trimestre, etc.

A través de los años se observó una mejora en los resultados de la medición de Hb A1c gracias a los programas de estandarización y a los métodos de referencia. Esto permitió disminuir las diferencias entre los métodos. El desafío actual es que todos los laboratorios de análisis clínicos alcancen niveles aceptables de calidad para obtener resultados aceptables para los pacientes con diabetes.

Preguntas de los participantes:

¿Son confiables los laboratorios o los métodos en la Argentina?

En la Argentina se utilizan los mismos métodos que en los Estados Unidos (HPLC, método enzimático). Sin embargo, lo más importante es cómo maneja ese método los laboratorios, o si el método está certificado por el fabricante. Uno debería preguntar al laboratorio ¿Cómo controla en el tiempo la medición el laboratorio? ¿Tiene controles internos y externos? Uds. ¿qué error toman? Lo ideal sería trabajar con errores menores de 5% para HbA1c

¿Hay alguna institución que realice el control de calidad externa en los laboratorios de la Argentina?

Si, hay dos: -Fundación bioquímica argentina -PROGBA

¿Tienen los hospitales públicos control de calidad externa?

Los hospitales de CABA utilizan control de calidad externa de PROGBA.

¿Cómo podemos ver si un laboratorio está certificado con normas de calidad?

Preguntando al laboratorio si cumple con las normas de control de calidad (Por ejemplo ISO 9000). Eso significa que tiene control de calidad interna y externa.