

# Sistema cobas b 101: Evaluación del rendimiento

## *Informe sobre la evaluación multicéntrica del nuevo sistema cobas b 101 para la determinación de la HbA1c y el perfil lipídico*

### Introducción

El nuevo sistema **cobas b 101** es un equipo de diagnóstico inmediato para la determinación de la HbA1c y el perfil lipídico (colesterol total [CT], triglicéridos [TG], lipoproteínas de alta densidad [HDL], y valores calculados de lipoproteínas de baja densidad [LDL], colesterol no HDL y cociente CT/HDL). El objetivo principal de esta evaluación fue confirmar el rendimiento analítico del sistema utilizado por profesionales sanitarios en el lugar de atención.

### Descripción del método

La evaluación se llevó a cabo en dos laboratorios clínicos con certificado ISO: uno en Barcelona (España) y el otro en Zúrich (Suiza). La evaluación de la HbA1c se realizó de marzo a agosto del 2012 y la del perfil lipídico de junio a diciembre del 2012. Se utilizaron el disco de HbA1c y el disco de lípidos en el sistema **cobas b 101** para evaluar la reproducibilidad entre lotes, la precisión de acuerdo con el documento EP5-A2 del CLSI y la comparación de métodos. Como sistema de referencia para la comparación de métodos se utilizó **cobas c 501**, un módulo de la serie de analizadores **cobas® 6000**. Las determinaciones fueron llevadas a cabo por profesionales sanitarios en el sistema **cobas b 101** y por auxiliares de laboratorio en el módulo **cobas c 501**. **Muestra:** las determinaciones se realizaron con distintas muestras de sangre: para la HbA1c se utilizó sangre capilar, sangre venosa con EDTA y sangre con heparina de litio; para el perfil lipídico se utilizó sangre capilar, sangre venosa con EDTA y plasma con EDTA. Las muestras se recogieron de manera prospectiva, y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en el estudio. En total, se reclutó a 135 pacientes (71 hombres y 64 mujeres) cuyo intervalo de valores de HbA1c fue del 4,1% al 13,6%. También se reclutó a 160 pacientes (84 hombres y 76 mujeres) cuyos intervalos de valores de perfil lipídico fueron:

1,9-12,63 mmol/l para CT; 0,52-6,7 mmol/l para TG y 0,47-2,44 mmol/l para HDL. **Valoración cuantitativa.** Todos los datos se analizaron con el software WinCAEv. El análisis estadístico de la reproducibilidad entre lotes y de los datos de la comparación de métodos se realizó mediante el análisis de regresión de Passing-Bablok. La precisión se valoró mediante el cálculo de la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) entre determinaciones. **Valoración cualitativa.** También se evaluaron cualitativamente la practicabilidad y la usabilidad en cada centro.

### Conclusiones principales

Todas las determinaciones evaluadas con los discos de HbA1c y de lípidos en el sistema **cobas b 101** cumplieron los criterios de aceptación predefinidos de reproducibilidad entre lotes, precisión y comparación de métodos respecto al sistema de referencia (véase "Resultados de la evaluación" más adelante). Los criterios de aceptación de la HbA1c se definieron conforme a las directrices del Programa nacional de estandarización de la hemoglobina glicosilada (NGSP) existente antes de septiembre del 2012, que es cuando se llevó a cabo la evaluación. Se establecieron criterios de aceptación adicionales conforme a las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y del Programa nacional de educación sobre el colesterol (NCEP).

En todos los centros se confirmaron la usabilidad y la practicabilidad del sistema **cobas b 101**, y el sistema se consideró adecuado para su uso en el lugar de atención.



Life needs answers

## Resultados de la evaluación

### cobas b 101 y disco de HbA1c:

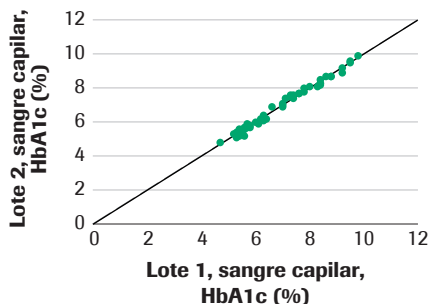
#### Reproducibilidad entre lotes

Se siguieron las directrices desarrolladas internamente por Roche para definir los criterios de aceptación de la reproducibilidad entre lotes. Para el intervalo de concentración del 4% al 9% de HbA1c, se consideró aceptable un intervalo de confianza (IC) del 95% máximo del 0,5% de HbA1c.

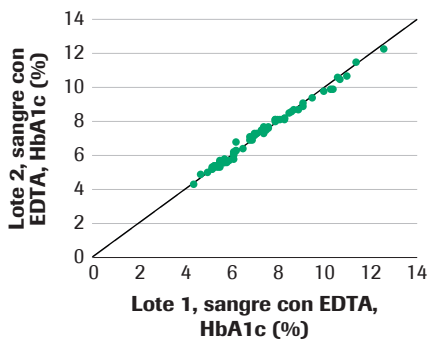
Tipo de muestra	n	Desviación media	IC 95% inferior (%)	IC 95% superior (%)	Criterio de aceptación (%)
Sangre capilar	60	0,01	-0,27	0,30	0,50
Sangre con EDTA	70	0,00	-0,36	0,36	0,50
Sangre con heparina de litio	41	-0,02	-0,30	0,26	0,50

Tabla 1: Comparación entre lotes del disco de HbA1c. Las determinaciones se realizaron en el sistema cobas b 101 en el centro de Barcelona. Para el análisis de todos los tipos de muestra, los resultados obtenidos con el lote 1 se utilizaron como valores de referencia y los resultados del lote 2 como valores de comparación.

(a)  $y = 1,0x + 0,0$ ;  $r = 0,9944$ ;  $n = 60$



(b)  $y = 1,0x + 0,0$ ;  $r = 0,9956$ ;  $n = 70$



(c)  $y = 1,0x + 0,0$ ;  $r = 0,9946$ ;  $n = 41$

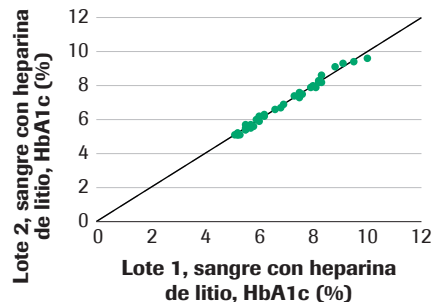


Figura 1 a, b, c: Análisis de regresión lineal de la comparación entre lotes del disco de HbA1c. Se realizó el análisis de regresión de Passing-Bablok para la comparación de los lotes 1 y 2 con cada tipo de muestra: sangre capilar (a), sangre con EDTA (b) y sangre con heparina de litio (c).

Todas las determinaciones entre lotes cumplen los criterios especificados de IC 95% del 0,5% para el intervalo de concentración del 4% al 9% de HbA1c. Por este motivo, los dos lotes pueden considerarse equivalentes. En los resultados de precisión y comparación de métodos que se incluyen a continuación solo se muestran los datos de uno de los lotes.

## Precisión

La precisión intermedia y la repetibilidad del sistema **cobas b 101** se evaluaron de acuerdo con el documento EP5-A2 del CLSI utilizando cuatro mezclas de muestras de paciente (A, B, C y D) con cuatro concentraciones de HbA1c: por debajo del nivel de decisión médica (5%), en el nivel de decisión médica (6,5%), por encima del nivel de decisión médica (8%) y significativamente por encima del nivel de decisión médica (12%). Asimismo, para evaluar la precisión se utilizaron los controles del sistema **cobas b 101** que cubren dos intervalos de concentración. El control de nivel 1 contiene el intervalo de concentración del 4,3% al 6,5% de HbA1c y el control de nivel 2 contiene el intervalo de concentración del 7,4% al 11,2% de HbA1c. Los criterios de aceptación se especificaron de acuerdo con las directrices del CLSI para dos intervalos de valores de HbA1c: para HbA1c  $\leq$  5,5%, debía utilizarse la DE de la precisión, considerándose aceptable una DE  $\leq$  0,22%; para HbA1c  $>$  5,5%, debía utilizarse el CV de la precisión, considerándose aceptable un CV  $\leq$  4%.

Muestra	HbA1c media (%)	DE de la precisión intermedia*	CV de la precisión intermedia* (%)	DE de la repetibilidad*	CV de la repetibilidad* (%)
Muestra A	5,2	0,141	-	0,120	-
Muestra B	6,2	-	2,4	-	2,0
Muestra C	8,1	-	2,4	-	1,5
Muestra D	13,0	-	1,4	-	1,1
Control de nivel 1	5,6	-	1,9	-	1,7
Control de nivel 2	9,9	-	2,0	-	1,3

\* según los criterios de aceptación de las directrices del CLSI, se muestran la DE o el CV.

Tabla 2: Precisión del disco de HbA1c. Las determinaciones se realizaron en el sistema **cobas b 101** durante 21 días en el centro de Barcelona utilizando sangre con EDTA. Se efectuaron un total de 84 determinaciones.

En la Tabla 2 se demuestra que las determinaciones de precisión de todas las muestras de control se encuentran dentro de los intervalos de DE y CV definidos en los criterios de aceptación.

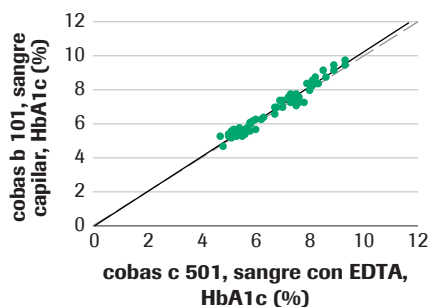
## Comparación de métodos

El rendimiento del sistema **cobas b 101** para la detección de HbA1c se comparó con el módulo **cobas c 501**, que utiliza el reactivo Tinaquant HbA1c Gen. 3, para la determinación de HbA1c. A modo de control, antes y después de la comparación de métodos se efectuó la determinación de un conjunto de referencia de ocho estándares de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC). El análisis estadístico de los resultados de correlación se llevó a cabo de acuerdo con las directrices del NGSP mediante el cálculo de la desviación media y de los intervalos de DE  $\pm$  2 (IC 95%). Los criterios de aceptación basados en estas directrices especifican un IC 95% inferior al 0,75% para HbA1c en el intervalo de concentración del 4% al 10% de HbA1c. Asimismo, se realizó el análisis de regresión lineal de Passing-Bablok para obtener los valores de pendiente, intersección y r de Pearson para cada tipo de muestra (Tabla 3, Figura 2a, b, c).

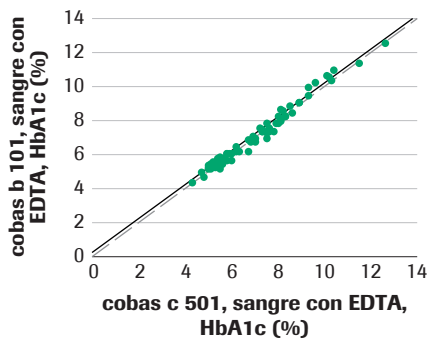
Tipo de muestra en cobas b 101	n	Desviación media	Mín. (%)	Máx. (%)	IC 95% inferior	IC 95% superior	Criterio de aceptación	Pendiente	Intersección	r de Pearson
Sangre capilar	60	0,18	4,7	9,3	-0,34	0,70	0,75	1,03	-0,08	0,9818
Sangre con EDTA	70	0,12	4,3	12,6	-0,26	0,50	0,75	1,00	0,10	0,9900
Sangre con heparina de litio	40	0,09	4,7	9,3	-0,35	0,52	0,75	1,00	0,10	0,9867

Tabla 3: Comparación de métodos con el disco de HbA1c. Las determinaciones realizadas en el sistema **cobas b 101** utilizando el disco de HbA1c se compararon con las realizadas en el módulo **cobas c 501** (sistema de referencia) en el centro de Barcelona. En todas las determinaciones realizadas en **cobas c 501**, el tipo de muestra utilizada fue sangre con EDTA.

(a) — Identidad ( $x = y$ ); — Regresión;  
 $y = 1,034x - 0,081$ ;  $r = 0,9818$ ;  $n = 60$



(b) — Identidad ( $x = y$ ); — Regresión;  
 $y = 1,0x + 0,1$ ;  $r = 0,9900$ ;  $n = 70$



(c) — Identidad ( $x = y$ ); — Regresión;  
 $y = 1,0x + 0,1$ ;  $r = 0,9867$ ;  $n = 40$

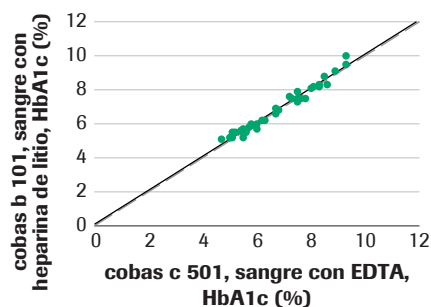


Figura 2 a, b, c: Análisis de regresión lineal de la comparación de métodos con el disco de HbA1c. Se realizó el análisis de regresión de Passing-Bablok para comparar el sistema cobas b 101 con el módulo cobas c 501 (sistema de referencia) con cada tipo de muestra: sangre capilar (a), sangre con EDTA (b) y sangre con heparina de litio (c). En el módulo cobas c 501 solo se utilizó sangre con EDTA en todas las comparaciones.

Los criterios de aceptación basados en las directrices del NGSP previas a septiembre del 2012 especifican un IC 95% inferior al 0,75% para HbA1c en el intervalo de concentración del 4% al 10% de HbA1c. En la Tabla 3 y la Figura 2a, b y c se demuestra que los valores de IC 95% de la comparación de métodos entre el sistema **cobas b 101** y el módulo **cobas c 501** (sistema de referencia) cumplen estos criterios.

### cobas b 101 y disco de lípidos:

#### Reproducibilidad entre lotes

Se realizó una comparación entre dos lotes de discos (lote 1 y lote 2) para los tres parámetros lipídicos: colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y HDL colesterol (HDL). Las muestras utilizadas para la comparación fueron sangre capilar, sangre con EDTA y plasma con EDTA. Para cada parámetro, el sesgo medio aceptable se definió de acuerdo con las directrices desarrolladas internamente por Roche, que son:  $CT \leq 3\%$ ;  $TG \leq 5\%$ ;  $HDL \leq 5\%$ . También se calculó el sesgo en dos valores de decisión médicamente relevantes, a los que se hace referencia en la Tabla 4 como "Sesgo 1" y "Sesgo 2", para cada parámetro (CT: 5,18 mmol/l y 6,19 mmol/l; TG: 1,7 mmol/l y 2,25 mmol/l; HDL: 1,04 mmol/l y 1,55 mmol/l).

Tipo de muestra	Prueba	n	Mín. (mmol/l)	Máx. (mmol/l)	Pen-diente	Intersec-ción	r de Pearson	Sesgo medio (%)	Sesgo 1 (%)	Sesgo 2 (%)	CV (%)
Sangre capilar	CT	87	2,38	8,02	1,01	0,00	0,9970	0,61	0,7	0,7	1,57
	TG	69	0,61	5,58	1,01	0,01	0,9984	1,07	1,1	0,9	3,17
	HDL	81	0,46	2,38	1,05	-0,05	0,9952	1,24	0,5	1,9	2,78
Sangre con EDTA	CT	85	2,38	7,61	1,02	-0,06	0,9970	0,53	0,9	1,1	1,57
	TG	84	0,61	5,43	1,00	0,01	0,9995	0,60	0,6	0,4	3,17
	HDL	79	0,47	2,44	1,07	-0,07	0,9958	1,39	0,6	2,8	2,78
Plasma con EDTA	CT	93	1,92	10,81	1,01	-0,05	0,9988	-0,10	-0,1	0,1	1,67
	TG	91	0,54	5,77	1,00	0,00	0,9996	0,20	0,0	0,0	1,19
	HDL	82	0,47	2,39	1,06	-0,06	0,9973	0,90	0,6	2,5	2,57

Tabla 4: Comparación entre lotes del disco de lípidos. Las determinaciones se realizaron en el sistema cobas b 101 en el centro de Zúrich. Para el análisis de todos los tipos de muestra, los resultados obtenidos con el lote 1 se utilizaron como valores de referencia y los resultados del lote 2 como valores de comparación. Se proporcionan los resultados del análisis de regresión de Passing-Bablok (pendiente, intersección, r de Pearson).

(a) — Identidad ( $x = y$ ); — Regresión;  
 $y = 1,007x + 0,001$ ;  $r = 0,9970$ ;  $n = 87$

(b) — Identidad ( $x = y$ ); — Regresión;  
 $y = 1,005x + 0,012$ ;  $r = 0,9984$ ;  $n = 69$

(c) — Identidad ( $x = y$ ); — Regresión;  
 $y = 1,048x - 0,045$ ;  $r = 0,9952$ ;  $n = 81$

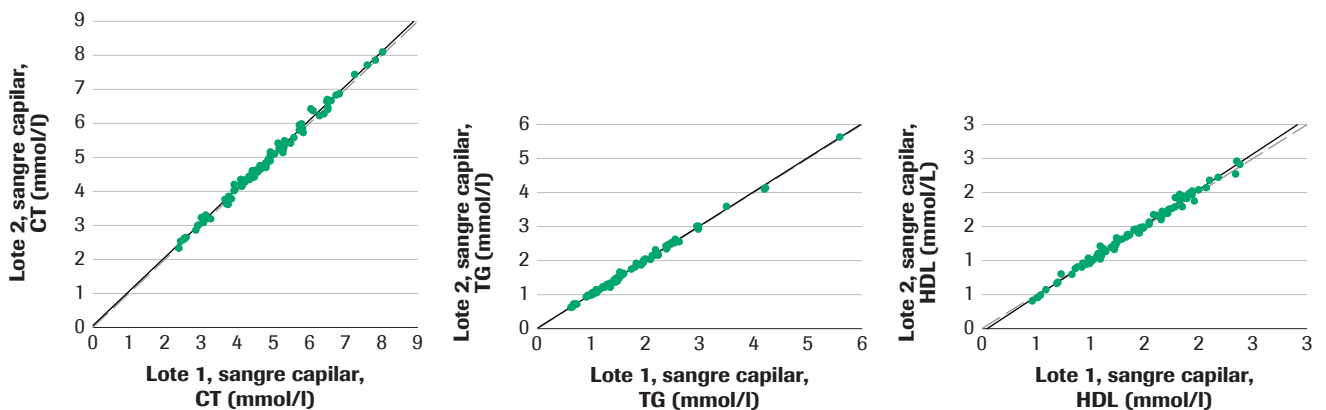


Figura 3 a, b, c: Análisis de regresión lineal de la comparación entre lotes del disco de lípidos. Se realizó el análisis de regresión de Passing-Bablok para comparar los lotes 1 y 2 con sangre capilar para cada parámetro lipídico: CT (a), TG (b) y HDL (c).

En la Figura 3 a, b y c, solo se muestran los gráficos de regresión de las muestras de sangre capilar. Consulte la Tabla 4 para conocer los resultados obtenidos con sangre con EDTA y plasma con EDTA (gráficos disponibles previa solicitud). Todos los sesgos medios de las determinaciones entre lotes se encuentran dentro de los criterios especificados para cada parámetro:  $CT \leq 3\%$ ;  $TG \leq 5\%$ ;  $HDL \leq 5\%$ . Por este motivo, los dos lotes pueden considerarse equivalentes. En los resultados de precisión y comparación de métodos que se muestran a continuación solo están incluidos los datos de uno de los lotes.

## Precisión

Se evaluaron la precisión intermedia y la repetibilidad del sistema **cobas b** 101 de acuerdo con el documento EP5-A2 del CLSI utilizando dos muestras de control para cubrir ambos intervalos, uno con concentración normal y otro patológica, para los tres parámetros lipídicos. Los criterios de aceptación se especificaron de acuerdo con las directrices del CLSI para dos intervalos de valores de cada parámetro. Para el CT con una concentración  $\leq 3,1$  mmol/l, los criterios son una DE  $\leq 0,093$  mmol/l; con una concentración  $> 3,1$  mmol/l, los criterios son un CV  $\leq 3\%$ . Para los TG con una concentración  $\leq 1,37$  mmol/l, los criterios son una DE  $\leq 0,069$  mmol/l; con una concentración  $> 1,37$  mmol/l, los criterios son un CV  $\leq 5\%$ . Para HDL con una concentración  $\leq 1,09$  mmol/l, los criterios son una DE  $\leq 0,044$  mmol/l; con una concentración  $> 1,09$  mmol/l, los criterios son un CV  $\leq 4\%$ .

Muestra	Prueba	Mín. (mmol/l)	Máx. (mmol/l)	Media (mmol/l)	DE de la precisión intermedia*	CV de la precisión intermedia* (CV)	DE de la repetibilidad*	CV de la repetibilidad* (%)
Control de nivel 1	CT	3,59	3,96	3,82	-	1,6	-	1,4
	TG	1,07	1,15	1,11	0,014	-	0,014	-
	HDL	0,99	1,16	1,08	0,035	-	0,034	-
Control de nivel 2	CT	6,69	7,23	7,03	-	1,8	-	1,8
	TG	4,40	4,57	4,49	-	0,8	-	0,7
	HDL	1,64	1,87	1,77	-	2,5	-	2,2

\* según los criterios de aceptación de las directrices del CLSI, se muestran la DE o el CV.

Tabla 5: Precisión del disco de lípidos. Las determinaciones se realizaron en el sistema **cobas b** 101 durante 21 días en el centro de Zúrich utilizando muestras de control de referencia con dos intervalos de concentración. Se efectuaron un total de 84 determinaciones. Todas las unidades se expresan en mmol/l, a menos que se indique lo contrario.

En la Tabla 5 se demuestra que las determinaciones de precisión intermedia y repetibilidad de ambas muestras de control se encuentran dentro de los intervalos de DE y CV definidos, por lo que cumplen los criterios de aceptación.

## Comparación de métodos

El rendimiento del sistema **cobas b** 101 para la obtención del perfil lipídico se comparó con el módulo **cobas c** 501 para la determinación de CT, TG y HDL. A modo de control, antes y después de la comparación de métodos se efectuaron determinaciones con los estándares del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) (dos niveles de concentración diferentes para CT y TG, no se dispuso de material para HDL). En la comparación de métodos se utilizaron muestras de paciente tanto prospectivas como residuales. Los criterios de aceptación se definieron de acuerdo con las directrices del NCEP y de CDC (Cholesterol Disease Control) y se resumen en la Tabla 6. El análisis estadístico de los resultados de correlación se llevó a cabo de acuerdo con las directrices del NCEP mediante el cálculo de la desviación media de todas las determinaciones, el sesgo en dos valores de decisión médicamente relevantes (CT: 5,18 mmol/l y 6,19 mmol/l; TG: 1,7 mmol/l y 2,25 mmol/l; HDL: 1,04 mmol/l y 1,55 mmol/l) y el error total (ET). Para el cálculo del ET se utilizó la siguiente fórmula:  $ET (\%) = \text{sesgo medio} (\%) + 1,96 \times CV (\%)$ . Asimismo, se realizó el análisis de regresión de Passing-Bablok para obtener los valores de pendiente, intersección y r de Pearson para cada tipo de muestra (Tabla 7, Figura 4 a, b, c).

Parámetro/Prueba	Sesgo medio	Sesgo 1	Sesgo 2	ET
CT	≤ 3%	≤ 3%	≤ 3%	< 8,9%
TG	≤ 5%	≤ 5%	≤ 5%	< 15%
HDL	≤ 5%	≤ 5%	≤ 5%	< 13%

Tabla 6: Resumen de los criterios de aceptación para la comparación de métodos del disco de lípidos.

Tipo de muestra en cobas b 101	Prueba	n	Mín. (mmol/l)	Máx. (mmol/l)	Pen-diente	Intersec-ción	r de Pearson	Sesgo medio (%)	Sesgo 1 (%)	Sesgo 2 (%)	CV (%)	ET
Sangre capilar	CT	68	2,88	7,72	1,03	-0,18	0,9906	-0,54	-0,5	0,1	1,66	2,71
	TG	61	0,53	4,57	1,01	0,02	0,9909	3,88	2,5	2,2	1,39	6,60
	HDL	67	0,78	2,70	0,93	0,12	0,9748	2,06	4,4	0,7	2,30	6,57
Sangre con EDTA	CT	69	2,88	7,72	1,00	-0,10	0,9930	-1,94	-1,9	-1,6	1,55	1,10
	TG	67	0,52	4,57	1,00	0,00	0,9937	0,13	0,0	0,0	1,38	2,83
	HDL	68	0,78	2,42	0,92	0,10	0,9806	-0,15	1,6	-1,5	2,08	3,93
Plasma con EDTA	CT	100	1,90	12,63	1,00	-0,11	0,9942	-2,53	-2,1	-1,8	1,65	0,70
	TG	89	0,52	6,77	0,99	0,01	0,9939	-0,17	-0,6	-0,7	1,28	2,34
	HDL	85	0,49	2,42	0,98	0,01	0,9817	-0,50	-0,4	-0,8	2,17	3,75

Tabla 7: Comparación de métodos con el disco de lípidos. Las determinaciones realizadas en el sistema cobas b 101 utilizando el disco de lípidos se compararon con las realizadas en el módulo cobas c 501 (sistema de referencia) en el centro de Barcelona. En todas las determinaciones realizadas en el módulo cobas c 501, el tipo de muestra utilizada fue plasma con heparina de litio.

(a) — Identidad ( $x = y$ ); — Regresión;  
 $y = 1,029x - 0,175$ ;  $r = 0,9906$ ;  $n = 68$

(b) — Identidad ( $x = y$ ); — Regresión;  
 $y = 1,014x + 0,018$ ;  $r = 0,9909$ ;  $n = 61$

(c) — Identidad ( $x = y$ ); — Regresión;  
 $y = 0,933x + 0,115$ ;  $r = 0,9748$ ;  $n = 67$

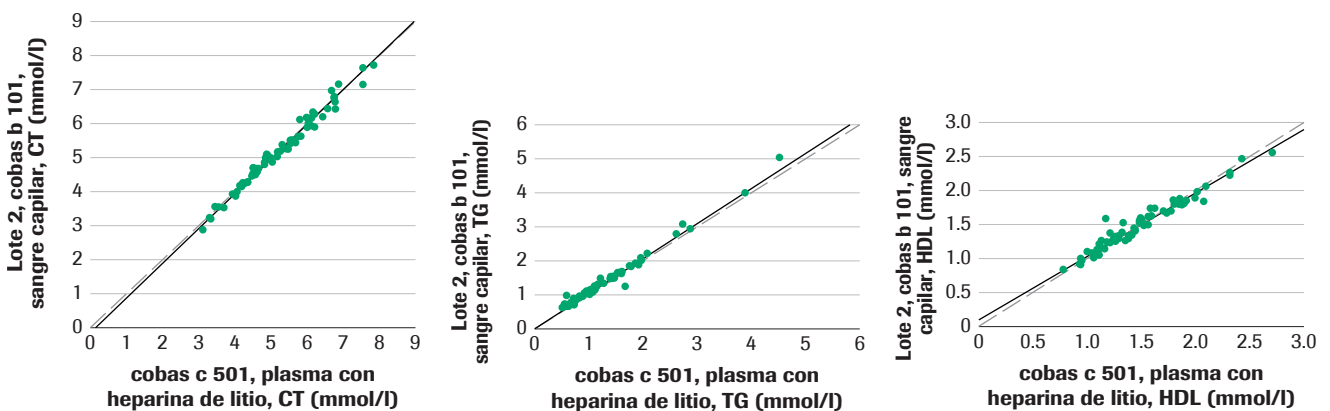


Figura 4 a, b, c: Análisis de regresión lineal de la comparación de métodos con el disco de lípidos. Se realizó el análisis de regresión de Passing-Bablok para comparar el sistema cobas b 101 con el módulo cobas c 501 (sistema de referencia) con sangre capilar para los tres parámetros lipídicos: CT (a), TG (b) y HDL (c). En el módulo cobas c 501 se utilizó plasma con heparina de litio en todas las comparaciones.

En la Tabla 7 se demuestra que el sesgo medio de la comparación de métodos, el sesgo en los dos valores de decisión médicamente relevantes y el error total cumplen los criterios de aceptación definidos de acuerdo con las directrices del NCEP y de CDC según se especifica en la Tabla 6.

COBAS, COBAS B, COBAS C y LIFE NEEDS ANSWERS  
son marcas comerciales de Roche.

©2013 Roche

Roche Diagnostics, S.L.  
Avda. de la Generalitat, 171-173  
08174 Sant Cugat del Vallès  
[www.cobas.com](http://www.cobas.com)