

Escuela de Medicina de La Habana. La Habana.

EL PROBLEMA DE LA COMPARACION DE METODOS. EL CASO DE LOS ERRORES PROPORCIONALES E IGUALES

Sergio Santana Porbén¹.

RESUMEN

El desempeño de la regresión ordinaria de mínimos cuadrados, la regresión de Passing-Bablok, y la regresión de Deming con el valor del coeficiente λ ajustado a la unidad, o estimado de las varianzas intrarreplicados; como posibles soluciones del problema de comparación de métodos, se evaluó mediante técnicas de simulación estadístico-matemática para el caso de los errores analíticos proporcionales pero iguales. La regresión de mínimos cuadrados devolvió estimados sesgados de la pendiente de la recta de comparación de métodos, junto con un elevado factor de rechazos de la hipótesis $H_0 : \beta = 1$. Es probable que la regresión de Deming sea sensible a la dependencia de la imprecisión analítica respecto del nivel de concentración del analito. El uso de la regresión de Passing-Bablok debería promoverse más como una solución aceptable (aunque no adecuada) del problema de la comparación de métodos mediante su inclusión en los paquetes disponibles de gestión estadística. *Santana Porbén S. El problema de la comparación de métodos. El caso de los errores proporcionales e iguales. RCAN Rev Cubana 2013;23(1):179-192. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: Comparación de métodos / Regresión de mínimos cuadrados / Regresión de Deming / Regresión de Passing-Bablok / Simulación matemática.

¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica clínica. Profesor Asistente. Máster en Nutrición en Salud Pública.

INTRODUCCIÓN

En artículos anteriores se expusieron sendas soluciones del problema de comparación de métodos cuando los errores analíticos, aunque constantes, eran similares y diferentes.¹⁻² En los escenarios descritos, el error incurrido en la determinación de un analito especificado (expresado como unidades de desviación estándar) era constante en todo el rango analítico de trabajo del método empleado en la determinación, como se aprecia en la Figura 1 de este trabajo. En tales circunstancias, el método propuesto por Deming, con el coeficiente λ de ponderamiento de la función de mínimos cuadráticos construido a partir de la imprecisión de una sustancia con concentraciones en el centro del rango analítico de trabajo, después de ensayo por los 2 métodos analíticos en comparación, fue la solución más favorable.¹⁻²

La constancia del error analítico es una característica de los métodos analíticos cuyos rangos analíticos cubren, a lo sumo, una década de concentraciones del analito en cuestión, esto es, cuando el cociente *Límite Superior:Límite Inferior* ≤ 10 .³ Este no sería el caso de los analitos con concentraciones anticipadas pueden cubrir varias décadas, como las hormonas, los antígenos, los anticuerpos, y los receptores, entre otros. En ensayos como éstos, la relación *Imprecisión analítica vs. Concentración del analito* deja de ser constante para hacerse proporcional: a medida que se incrementa la concentración del analito, así aumenta la imprecisión analítica.⁴ Es de notar que cuando la imprecisión analítica se corrige para la concentración del analito, se observa constancia del error analítico para una amplia región del rango analítico.⁵ La Figura 2 ejemplifica lo anteriormente dicho.

Tales características del error analítico pudieran afectar el rendimiento de la solución escogida del problema de comparación de métodos, y mientras mayor sea la dependencia del error analítico de la concentración del analito, así será el sesgo que se introduzca en los estimados de los parámetros de la recta de comparación de métodos. En consecuencia, se condujo este trabajo para evaluar, mediante técnicas de simulación numérica, el desempeño de varias soluciones propuestas del problema de la comparación de métodos para un primer escenario en el que los errores analíticos sean proporcionales, pero iguales. En un trabajo acompañante se expondrá el desempeño de estas soluciones cuando los errores analíticos son proporcionales y diferentes [Santana Porbén S. El problema de la comparación de métodos. El caso de los errores analíticos proporcionales y diferentes. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2013. Remitido para publicación].

Figura 1. Comportamiento de la imprecisión analítica respecto de la concentración del analito. Se presenta el caso de un ensayo analítico en el cual la imprecisión incurrida en la determinación del analito (y expresada como unidades de desviación estándar) se mantiene constante ($s = 1.0$ unidades) en todo el rango analítico de trabajo del método empleado en la determinación. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.

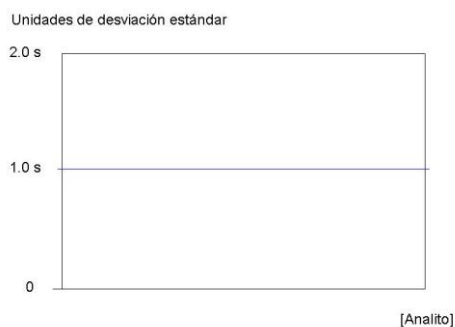
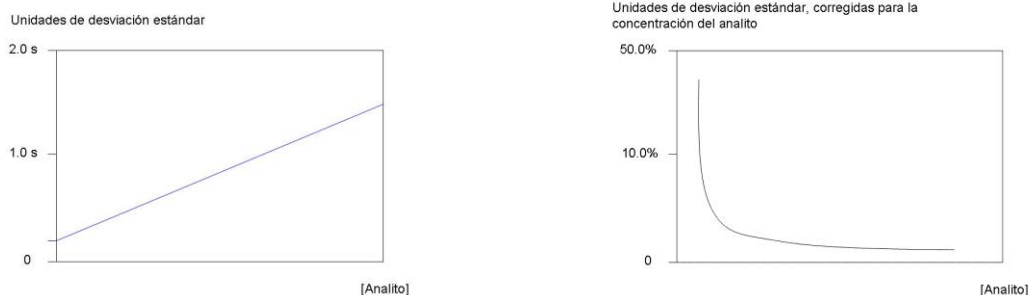


Figura 2. Comportamiento de la imprecisión analítica respecto de la concentración del analito. En este caso, la imprecisión analítica crece proporcionalmente a medida que se incrementa la concentración del analito. *Izquierda*: Dependencia de la imprecisión analítica, expresada como unidades de desviación estándar, respecto de la concentración del analito. *Derecha*: Constancia del error analítico a lo largo del rango analítico de trabajo, cuando las unidades de desviación estándar de la imprecisión analítica se corrigen para la concentración del analito. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



MATERIAL Y MÉTODO

El coeficiente de variación es una medida de la imprecisión del método analítico que expresa qué parte (expresada en porcentaje) representa la desviación estándar del promedio de los valores obtenidos de una concentración especificada del analito. La constancia del coeficiente de variación implica que a medida que se incrementa la concentración del analito, la desviación estándar de los valores estimados de la concentración del mismo aumenta concomitantemente.

Fijado un valor del coeficiente de variación, se obtiene la desviación estándar para la concentración correspondiente del analito. Así, se tiene que:

$$s = CV * \mu * 0.01 \quad (1)$$

En la expresión anterior, s : valor esperado de la desviación estándar para el valor μ especificado de concentración del

analito, para un valor constante y conocido del coeficiente de variación CV.

Diseño del algoritmo de simulación estadístico-matemática.

El desempeño del procedimiento estadístico particular, esto es, la capacidad para satisfacer las especificaciones apuntadas anteriormente, se evaluó mediante un algoritmo de simulación estadístico-matemática redactado en VisualBasic® para EXCEL® de OFFICE® (Microsoft, Redmont, Virginia, Estados Unidos). Con este algoritmo se generaron N ($N = 30, 50, 100$) parejas (\bar{X}, \bar{Y}) , donde \bar{X}, \bar{Y} : media de los duplicados de los números generados (seudo)aleatoriamente bajo el modelo experimental $Y = X$. Las características del algoritmo han sido descritas previamente.¹⁻²

El algoritmo fue modificado convenientemente para acomodar los nuevos requisitos del diseño experimental. Brevemente: Se genera un número x_1 que se distribuye uniformemente en el rango de

posibles valores; Se obtiene un número y_1 bajo el modelo experimental escogido; El número x_1 se deforma por adición de un componente de error aleatorio que se distribuye normalmente. El tamaño de este componente aleatorio está determinado por la desviación estándar del método analítico que "supuestamente" genera los valores de x ; El número y_1 se deforma por adición de un componente de error aleatorio que se distribuye normalmente. El tamaño de este componente aleatorio está determinado por la desviación estándar del método analítico que "supuestamente" genera los valores de y ; Se genera x_2 : el duplicado de x_1 , por adición de la distancia permisible para el duplicado (como se muestra en las ecuaciones 2-3):

$$\text{Distancia} = \text{Desviación estándar (método A)} * \sqrt{2} \quad (2)$$

$$X_2 = x_1 + \text{Distancia} \quad (3)$$

Por su parte, el número x_2 se deforma por adición de un componente de error aleatorio que se distribuye normalmente. El tamaño de este componente aleatorio está determinado por la desviación estándar del método analítico que "supuestamente" genera los valores de x . Se genera entonces y_2 : el duplicado de y_1 , por adición de la distancia permisible para el duplicado (Ecuaciones 4-5):

$$\text{Distancia} = \text{Desviación estándar (método B)} * \sqrt{2} \quad (4)$$

$$y_2 = y_1 + \text{Distancia} \quad (5)$$

El número y_2 se deforma por adición de un componente de error aleatorio que se distribuye normalmente. El tamaño de este componente aleatorio está determinado por la desviación estándar del método analítico

que "supuestamente" genera los valores de la variable y .

El tamaño del componente del error aleatorio incluido en la determinación de los valores x , y se estima de la expresión colocada en (1).

El número \bar{X} se obtuvo como la media de x_1 , x_2 (Ecuación 6):

$$\bar{X} = 0.5 * (x_1 + x_2) \quad (6)$$

Mientras, el número \bar{Y} se obtuvo como la media de y_1 , y_2 (Ecuación 7):

$$\bar{Y} = 0.5 * (y_1 + y_2) \quad (7)$$

El desempeño del procedimiento estadístico considerado como solución del problema de comparación de métodos se evaluó en 4 escenarios analíticos, según el rango de valores posibles de los analitos ensayados en la práctica analítica:

Rango	Caso analítico	Li - Ls (Ls/Li)
Estrecho: 1.0 - 1.5	Sodio	125 - 145 (1.16)
Intermedio: 1.6 - 9.9	Albúmina	17.0 - 55.0 (3.23)
Extendido: ≥ 10.0	Glucosa	1.5 - 25 (10.0)
Extendido ≥ 10.0	Estradiol	10 - 1,300 (130.0)

En el caso de la Albúmina, se trató de que el 25% de los valores se encontrara en la mitad inferior del rango, mientras que en el caso de la Glucosa, el 75% de los valores se encontraba en la mitad inferior del rango.

En cualquiera de los 4 casos analíticos se asumió que el coeficiente de variación analítico fuera constante en el rango de posibles valores, e igual para los métodos en comparación:

Caso analítico	Tamaño del coeficiente de variación
Sodio	2.0
Albúmina	7.5
Glucosa	5.0
Estradiol	10.0

Los procedimientos analíticos evaluados como soluciones del problema de la comparación de métodos fueron los siguientes: Regresión de Mínimos Cuadrados Ordinarios (P1); Regresión de Passing-Bablok (P2); Regresión de Deming (P3), con el coeficiente λ estimado a partir de las varianzas de los i -replicados ($i = 1..N$, con $N = 30, 50, 100$), tal y como se muestra en las ecuaciones (8-10); y la Regresión de Deming (P4), con el coeficiente $\lambda = 1$, en virtud de la igualdad anticipada de las varianzas analíticas en el rango estudiado de concentraciones del analito.

No se evaluó el rendimiento de la Regresión de Deming con el coeficiente λ estimado a partir de las varianzas de las series correspondientes, según las ecuaciones (11-12), debido a la dependencia de la varianza analítica respecto de la concentración del analito.

$$\sigma_{x_i}^2 = 0.5 * (x_{1i} - x_{2i})^2 \tag{8}$$

$$\sigma_{y_i}^2 = 0.5 * (y_{1i} - y_{2i})^2 \tag{9}$$

$$\lambda = \frac{\sum_i \sigma_{y_i}^2}{\sum_i \sigma_{x_i}^2} \tag{10}$$

$$\sigma_{\bar{X}}^2 = \frac{\sum_i \bar{X}^2 - \left(\sum_i \bar{X}\right)^2}{N} \tag{11}$$

\bar{X} : Media del i -ésimo duplicado de números (seudo)aleatorios generados con el método A.

$$\sigma_{\bar{Y}}^2 = \frac{\sum_i \bar{Y}^2 - \left(\sum_i \bar{Y}\right)^2}{N} \tag{12}$$

\bar{Y} : Media del i -ésimo duplicado de números (seudo)aleatorios generados con el método B.

$$\lambda = \frac{\sigma_{\bar{Y}}^2}{\sigma_{\bar{X}}^2} \tag{13}$$

En el caso de que $\lambda < 1$, entonces $\lambda = 1/\lambda$.

El algoritmo se repitió 500 veces. Al final de cada iteración del algoritmo se estimaron la pendiente y el intercepto de las correspondientes rectas de comparación de métodos, tal y como se ha descrito previamente.¹⁻² También se estimó el error de estimación de la pendiente obtenida mediante los procedimientos P1, P3, y P4. En el caso del proceder P1, el error de estimación de la pendiente se obtuvo analíticamente, tal y como se ha descrito previamente.¹⁻² En el caso de la regresión Deming (P3, P4), el error de estimación de la pendiente se obtuvo mediante técnicas no paramétricas.¹⁻²

Indicadores del desempeño del procedimiento estadístico.

Al final de cada ensayo de simulación se calcularon los siguientes indicadores del desempeño del procedimiento considerado como solución del problema de comparación de métodos:

1) *Promedio de las pendientes simuladas:*

$$\bar{b} = \frac{1}{W} \sum_i b_i$$

Donde $W = 500$.

Si el proceder devuelve estimados insesgados de la pendiente, entonces \bar{b} no debe ser estadísticamente diferente de la unidad, bajo la hipótesis nula $H_0: \beta = 1$.

2) *Raíz del error cuadrado medio del promedio de las pendientes:*

$$\text{RECM} = \sqrt{\frac{\sum_i (b_i - \bar{b})^2}{W - 1}}$$

La raíz del error cuadrado medio del promedio de las pendientes equivale a la desviación estándar de la distribución de las w -ésimas pendientes ($W = 1..500$) obtenidas al final de cada ensayo de simulación.

3) *Error estándar real de la pendiente:*

$$\text{ES}(\beta) = \sqrt{\frac{\sum_i (b_i - 1)^2}{W - 1}}$$

El error estándar real de la pendiente fija la dispersión de la distribución de las w -ésimas pendientes, si se asume que $\bar{b} = 1$. Si el proceder en cuestión devuelve estimados insesgados de la pendiente, entonces RCEM y $\text{ES}(\beta)$ deben coincidir.

4) *Razón de rechazos f para la hipótesis nula $H_0: \beta = 1$:*

$$f = \frac{\text{rechazos observados}}{\text{rechazos esperados}}$$

$$f = \frac{\text{rechazos observados}}{W * \alpha}$$

$$f = \frac{\text{rechazos observados}}{25}$$

Si el proceder devuelve estimados insesgados de la pendiente, entonces la razón $f = 1$.

La décima de los resultados obtenidos al final del ensayo de simulación se realizó mediante las técnicas estadísticas pertinentes.⁶ Se fijó un valor crítico del error permisible del 5% en la realización de las pruebas de hipótesis.⁶

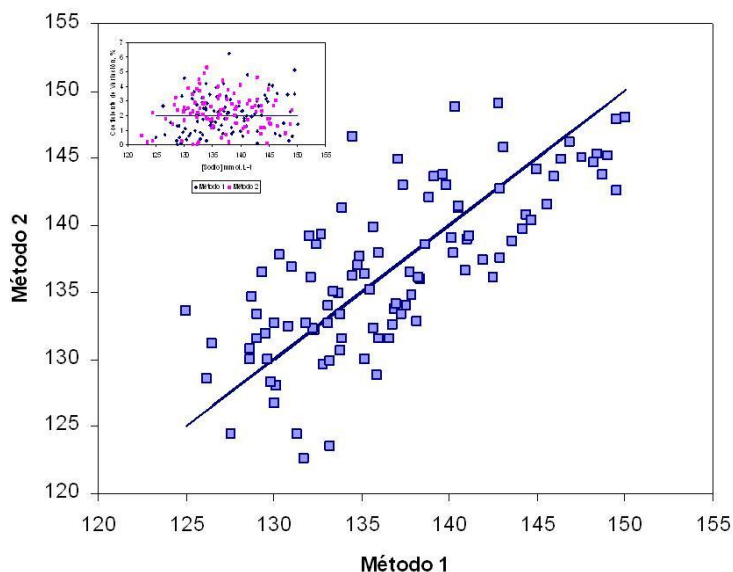
El desempeño del procedimiento estadístico se calificó según los criterios siguientes:

Calificación	Estimado insesgado de la pendiente	Razón de rechazos $f \leq 1$
Adecuado	Sí	Sí
Inadecuado	No	No
Dudoso	Sí	No
Dudoso	No	Sí

RESULTADOS

Las Figuras 3-6 muestran los diagramas de dispersión de los datos obtenidos para cada uno de los 4 casos clínicos en una iteración del ensayo de simulación, junto con los correspondientes gráficos del Coeficiente-de-variación vs. Concentración-del-Analito. En cada caso se pudo satisfacer la constancia del coeficiente de variación del método analítico en el rango de valores simulados de la concentración del analito, y la inclusión del valor-diana del error del método analítico dentro del intervalo de confianza al 95% de la recta Coeficiente-de-variación vs. Concentración-del-Analito. En el caso del procedimiento P3 se comprobó, adicionalmente, que el valor del coeficiente λ de Deming no fue diferente de la unidad (test "t" de Student; $p > 0.05$; datos no mostrados).

Figura 3. Caso del Sodio. Se muestra el diagrama de dispersión Y vs. Y para los métodos analíticos en comparación, junto con la recta de comparación de métodos $Y = X$, asumiendo $\alpha = 0$; $\beta = 1$. *Inserto:* Representación Error-analítico vs. Concentración-del-analito. El error analítico se expresó en unidades del coeficiente de variación. La línea sólida representa la recta $Y = 2.0$, asumiendo $\beta = 0$. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.



La Tabla 1 muestra los estimados de las pendientes obtenidas con cada uno de los procedimientos (P1 – P4) evaluados a la conclusión del algoritmo de simulación, para cada uno de los analitos especificados. El uso del procedimiento P1, independientemente del analito y el número de observaciones, resultó en estimados sesgados de la pendiente, siempre inferiores a la unidad. Los procedimientos P3 – P4 devolvieron también estimados sesgados de la pendiente, pero solo en el caso de Sodio, y cuando el número de observaciones fue menor de 100. Para los otros 3 analitos, los estimados de la pendiente de la recta de comparación no fueron diferentes de la unidad.

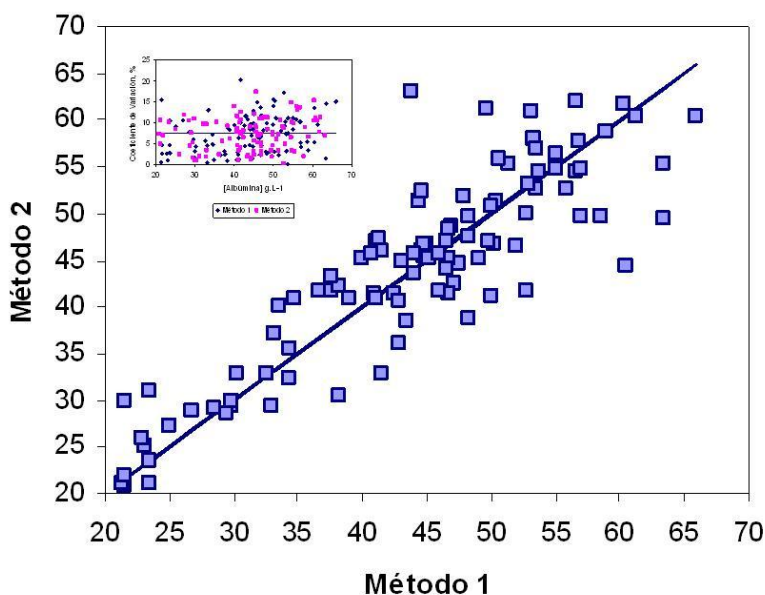
Se destaca el comportamiento del procedimiento P2, que siempre devolvió estimados insesgados de la pendiente, no

importante el analito y el número de observaciones.

La Tabla 2 se muestran los indicadores del error de estimación de la pendiente devueltos por los procedimientos evaluados. El procedimiento P1 se destacó por la inclusión de un error sistemático en el indicador $ES(\beta)$, hallazgo que fue evidente para los casos del Sodio y la Albúmina. Sin embargo, este error sistemático fue mínimo para los casos de la Glucosa y el Estradiol.

Los procedimientos restantes P2 – P4 se destacaron por la constancia del error de estimación de la pendiente de la recta de comparación de métodos.

Figura 4. Caso de la Albúmina. Se muestra el diagrama de dispersión Y vs. Y para los métodos analíticos en comparación, junto con la recta de comparación de métodos $Y = X$, asumiendo $\alpha = 0$; $\beta = 1$. *Inserto*: Representación Error-analítico vs. Concentración-del-analito. El error analítico se expresó en unidades del coeficiente de variación. La línea sólida representa la recta $Y = 7.5$, asumiendo $\beta = 0$. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.



Fue llamativo que el error de estimación de la pendiente disminuyera con un número cada vez mayor de observaciones, y a medida que se ensanchaba el rango analítico de trabajo. Los valores más bajos del error de estimación de la pendiente se obtuvieron en el caso del Estradiol para 100 observaciones.

La Tabla 3 muestra los valores del factor f de rechazos obtenidos con cada uno de los procedimientos (P1 – P4) evaluados en este ensayo. De forma similar a lo descrito previamente, el procedimiento P1 se destacó por una elevada frecuencia de rechazos de la hipótesis nula $H_0 : \beta = 1$, bajo el presupuesto $X = Y$.

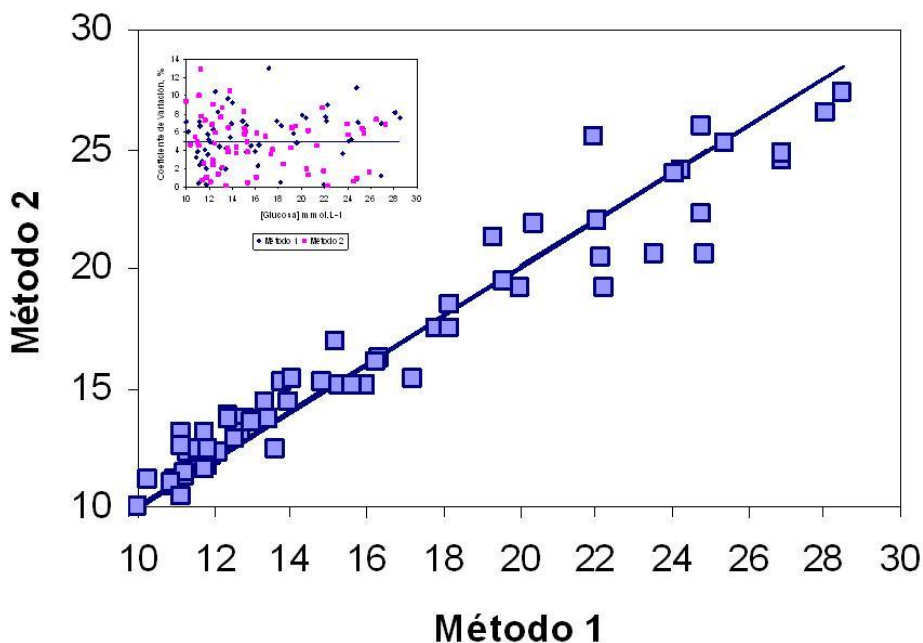
Los restantes procedimientos (P2 – P4) mostraron un comportamiento mixto, y en algunas ocasiones, no relacionadas ni con el

número de observaciones o el ancho del rango analítico de trabajo, el factor f de rechazos fue igual (o inferior) a 1.

Finalmente, la Tabla 4 presenta la calificación del desempeño del procedimiento considerado en este ensayo como solución del problema de comparación de métodos. Integrando los resultados descritos previamente, el procedimiento P1 fue “Inadecuado” en todas las instancias examinadas, no importa el analito ni el número de observaciones.

Sin embargo, no se pudo observar un mejor desempeño de los restantes procedimientos. En el mejor de los casos, el desempeño observado fue cuando más “Dudoso”: o el estimado de la pendiente estaba significativamente sesgado, o el factor f de rechazos fue > 1 .

Figura 5. Caso de la Glucosa. Se muestra el diagrama de dispersión Y vs. Y para los métodos analíticos en comparación, junto con la recta de comparación de métodos $Y = X$, asumiendo $\alpha = 0$; $\beta = 1$. *Inserto:* Representación Error-analítico vs. Concentración-del-analito. El error analítico se expresó en unidades del coeficiente de variación. La línea sólida representa la recta $Y = 5.0$, asumiendo $\beta = 0$. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.



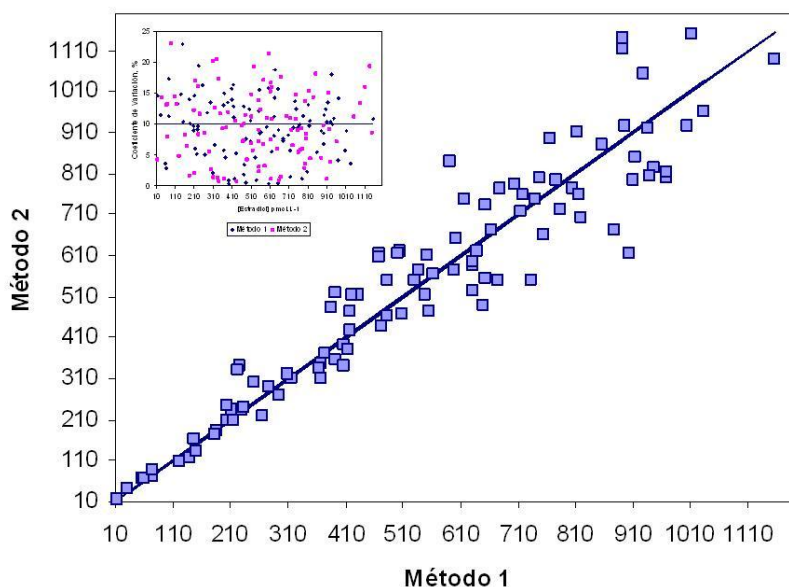
DISCUSIÓN

Este trabajo (junto con otro acompañante con el que se cierra toda una tetralogía dedicada al examen del problema de la comparación de métodos) complementa los resultados observados cuando los errores de estimación del analito son constantes a lo largo del rango analítico de trabajo.¹⁻² Los errores analíticos proporcionales son propios de ensayos que cubren varias décadas (léase órdenes de magnitud) de concentración del analito, como serían los casos de hormonas, receptores, ligandos, y anticuerpos, entre otros. Si bien esta circunstancia no se reconoce, solo cabe esperar que la dependencia del error analítico respecto del

nivel de concentración del analito pueda influir en los estimados de los parámetros de la recta de comparación de métodos, obligando de esta manera a la adopción de estrategias convenientes de ponderamiento.

De forma similar a lo anotado en trabajos anteriores del autor, la regresión de mínimos cuadráticos no constituye una solución efectiva del problema de la comparación de métodos, sea porque devuelve estimados sesgados de la pendiente de la recta de comparación de métodos (debido a la inclusión de un error sistemático en el valor estimado de este parámetro), sea por la elevada fracción de rechazos de la $H_0 : \beta = 1$ cuando ésta resulta ser cierta.

Figura 6. Caso del Estradiol. Se muestra el diagrama de dispersión Y vs. Y para los métodos analíticos en comparación, junto con la recta de comparación de métodos $Y = X$, asumiendo $\alpha = 0$; $\beta = 1$. *Inserto:* Representación Error-analítico vs. Concentración-del-analito. El error analítico se expresó en unidades del coeficiente de variación. La línea sólida representa la recta $Y = 10.0$, asumiendo $\beta = 0$. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.



Sin embargo, los restantes procedimientos no se destacaron por un mejor desempeño, aún cuando los estimados obtenidos de la pendiente exhibieron un menor sesgo.

Está lejos del alcance de este ensayo explicar las causas del pobre desempeño de los procedimientos empleados como posibles soluciones del problema de comparación de métodos. La regresión de mínimos cuadráticos exige crucialmente que los valores de la concentración del analito devueltos por el método de referencia estén prácticamente libres de error, y que la fuente de error analítico sea solo atribuible al comportamiento del método a evaluar (que ocupará la posición de la variable Y);⁷ postulados éstos que no suelen asegurarse en la práctica analítica cotidiana.

El desempeño correcto de la regresión de Deming se basa en que, si bien los métodos en comparación están sujetos a error, la relación entre ellos puede describirse mediante un coeficiente λ que se emplea entonces como factor de ponderamiento dentro de la maquinaria de cálculo matemático.⁸⁻⁹ Por otro lado, es probable que la dependencia del error analítico respecto de la concentración del analito sobrepase el efecto de ponderamiento que pueda introducir el coeficiente λ de Deming, y en consecuencia, afecte el desempeño de la misma como solución adecuada del problema de la comparación de métodos.

Tabla 1. Estimados de las pendientes de los procedimientos P1 – P4 validados en el presente estudio. Se presenta el promedio de las $W = 500$ pendientes obtenidas en cada iteración del ensayo de simulación. Para más detalles, consulte la Sección “Material y Método” de este trabajo.

Proceder	Tamaño Muestral	Analito			
		Sodio	Albúmina	Glucosa	Estradiol
P1	30	0.8087 *	0.8887 *	0.854 *	0.9568 *
	50	0.8054 *	0.8905 *	0.9869 *	0.9501 *
	100	0.8045 *	0.8891 *	0.9862 *	0.9520 *
P2	30	1.0077	1.0033	0.9988	1.0039
	50	1.0037	1.0035	0.9990	0.9970
	100	1.0061	0.9987	1.0004	0.9991
P3	30	0.9844 *	0.9927	0.9973	0.9981
	50	0.9841 *	0.9964	0.9989	0.9968
	100	0.9937	0.9960	0.9995	0.9994
P4	30	0.9832 *	0.9927	0.9978	0.9983
	50	0.9859 *	0.9965	0.9987	0.9969
	100	0.9934	0.9957	0.9997	0.9995

* Significativamente diferente de 1 ($p < 0.05$)

La regresión de Passing-Bablok ha sido propuesta como una solución no paramétrica del problema de comparación de métodos,¹⁰ y por lo tanto, ajena a las interioridades antes señaladas. De hecho, la regresión de Passing-Bablok devolvió estimados de la pendiente iguales a la unidad en las instancias examinadas, en correspondencia con las expectativas del investigador. Asimismo, el escrutinio de los factores de rechazos de la regresión de Passing-Bablok también sirvió para comprobar que, en una proporción significativa de casos, el factor f fue ≤ 1.0 , o solo escasamente mayor que el punto de corte considerado. Por todo ello, el uso de esta solución debería promoverse más.

No existe, hasta el momento en que se escribe este ensayo, una solución del problema de la comparación de métodos que sea universalmente satisfactoria. La regresión de mínimos cuadrados sigue siendo la primera opción de solución, debido a la inclusión de la misma en todos los paquetes de gestión estadística disponibles, a pesar de las falencias observadas en este estudio. Tampoco puede pasarse por alto

que, en los casos considerados en éste y el trabajo acompañante, el conocimiento del comportamiento de la dependencia del error analítico respecto del nivel de concentración del analito pasa forzosamente por la obtención de duplicados de cada concentración ensayada por ambos métodos, en todo el rango analítico, y ello puede estar vedado a los laboratoristas debido a restricciones económicas y de tiempo.

CONCLUSIONES

En el presente estado de las cosas, ninguna de las soluciones propuestas del problema de comparación de métodos cuando el error analítico es dependiente del nivel de concentración del analito se destacó por un rendimiento adecuado. La regresión de mínimos cuadrados sigue siendo la opción de preferencia, a pesar del sesgo que introduce en el estimado de la pendiente de la recta de comparación de métodos. Es probable que la regresión de Deming sea sensible a la dependencia que pueda existir entre el error analítico y el nivel de concentración del analito. El uso de la

regresión de Passing-Bablok debe promoverse más como una solución aceptable (que no adecuada) del problema de la comparación de métodos mediante su inclusión en los paquetes corrientes de análisis estadístico.

El trabajo presente no consideró el error que pudiera incurrirse en la estimación del intercepto α de la recta de comparación de métodos. El analista otorga mayor importancia al valor obtenido de la

Tabla 2. Errores de estimación de las pendientes de los procedimientos (P1 – P4) validados en el presente estudio. Se presenta el promedio de las $W = 500$ iteraciones del ensayo de simulación. Promedio: Promedio de los valores de los errores de estimación de las pendientes obtenidas en cada iteración. RECM: Desviación estándar de la distribución de las pendientes obtenidas al final del ensayo. ES(β): Error estándar real de la distribución de las pendientes. Para más detalles: Consulte la Sección “Material y Método” de este trabajo.

Analito	Indicador	P1			P2			P3			P4		
		30	50	100	30	50	100	30	50	100	30	50	100
Sodio	Promedio	0.1121	0.0856	0.0605				0.1425	0.1069	0.0754	0.1421	0.1069	0.0754
	RECM	0.1069	0.0796	0.0609	0.1369	0.0982	0.0710	0.1422	0.1079	0.0784	0.1389	0.1057	0.0785
	ES(β)	0.2191	0.2102	0.2047	0.1371	0.0982	0.0712	0.1399	0.1090	0.0786	0.1431	0.1067	0.0788
Albúmina	Promedio	0.0857	0.0659	0.0456				0.0754	0.0561	0.0378	0.0754	0.0561	0.0378
	RECM	0.0830	0.0594	0.0393	0.0999	0.0718	0.0461	0.0728	0.0556	0.0357	0.0734	0.0560	0.0359
	ES(β)	0.1388	0.1245	0.1177	0.0999	0.0718	0.0461	0.0738	0.0557	0.0359	0.0731	0.0561	0.0360
Glucosa	Promedio	0.0296	0.0229	0.0164				0.0278	0.0209	0.0146	0.0278	0.0209	0.0146
	RECM	0.0405	0.0301	0.0220	0.0345	0.0257	0.0187	0.0276	0.0211	0.0146	0.0269	0.0207	0.0145
	ES(β)	0.0431	0.0328	0.0260	0.0346	0.0257	0.0187	0.0277	0.0212	0.0146	0.0270	0.0208	0.0146
Estradiol	Promedio	0.0567	0.0431	0.0307				0.0404	0.0286	0.0190	0.0404	0.0287	0.0190
	RECM	0.0630	0.0461	0.0352	0.0563	0.0428	0.0311	0.0367	0.0273	0.0189	0.0354	0.0270	0.0188
	ES(β)	0.0763	0.0679	0.0594	0.0564	0.0429	0.0311	0.0368	0.0275	0.0189	0.0354	0.0273	0.0189

Limitaciones del estudio

Es poco probable que los errores analíticos en casos como la determinación de Sodio o Albúmina (incluso la Glucosa) se comporten como en las simulaciones hechas en este trabajo. En casos de rangos analíticos estrechos, lo usual es que los errores analíticos sean constantes en todo el rango. Sin embargo, la consideración introducida en el diseño experimental respecto de la amplitud del rango analítico del método empleado en la determinación del analito-caso sirvió para ajustar el efecto de rangos analíticos de amplitud cada vez mayor sobre el comportamiento del error analítico, y por extensión, del algoritmo propuesto como solución del problema de la comparación de métodos. En definitiva, la amplitud del rango analítico del método de determinación no influyó en el rendimiento del algoritmo especificado.

pendiente. En próximos trabajos debería explorarse el desempeño de la solución propuesta del problema de la comparación de métodos cuando se consideran de forma concurrente los estimados insesgados de tanto α como β .

SUMMARY

The performance of the ordinary least-squares regression, the Passing-Bablok regression, and the Deming regression with the λ coefficient adjusted to the unity, or estimated from the within-replicates variances, as solutions of the methods comparison problem, was assessed by means of statistical-mathematical simulation techniques for the case of proportional but equal analytical errors. Ordinary least-squares regression returned biased estimates of the slope of the methods comparison straight line, along with an elevated rejection factor of the null hypothesis $H_0 : \beta = 1$. It is likely Deming regression to be sensitive to the dependence of analytical imprecision regarding the level of concentration of the analyte. Use of Passing-Bablok regression should be promoted as an

acceptable solution (although not an adequate one) of the methods comparison problem through its inclusion into the available statistical management packages. Santana Porbén S. The problem of methods comparison. Proportional and equal errors. RCAN Rev Cubana 2013;23(1):179-192. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Methods comparison / Ordinary least-squares regression / Deming regression / Passing-Bablok regression / Statistical simulation.

Tabla 3. Factor de rechazos. Se presenta la frecuencia de rechazos de la hipótesis nula $H_0 : \beta = 1$ observada con cada uno de los procedimientos, expresada como un cociente respecto de la frecuencia nominal de rechazos, para un coeficiente de confianza estadística del 5%. Para más detalles: Consulte la Sección “Material y Método” de este artículo.

Proceder	Tamaño Muestral	Analito			
		Sodio	Albúmina	Glucosa	Estradiol
P1	30	7.76	4.64	3.68	2.92
	50	11.92	7.56	3.68	4.52
	100	17.68	13.52	5.00	7.20
P2	30	0.60	1.08	1.36	0.84
	50	0.64	0.88	1.12	1.08
	100	1.04	0.76	1.52	1.36
P3	30	1.28	1.24	1.36	1.04
	50	1.04	1.20	1.24	1.00
	100	1.56	0.76	0.96	0.92
P4	30	1.20	1.20	1.12	0.88
	50	0.88	1.24	1.20	1.16
	100	1.40	0.84	1.04	0.92

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Delgado Ramos A, Ramos Salazar R, Martínez Canalejo H, Santana Porbén S. Procederes de regresión lineal como soluciones al problema de la comparación de métodos. I. Errores analíticos constantes e iguales. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20:191-67. Reimpreso de: Contacto Químico [Michoacán] 2007;2(6):21-3.
- Ramos Salazar R, Delgado Ramos A, Martínez Canalejo H, Santana Porbén S. Procederes de regresión lineal como soluciones al problema de la comparación de métodos. II. Errores analíticos constantes pero diferentes. Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20:338-50. Reimpreso de: Rev Mex Patol Clín 2001;48:223-32.
- Currie LA, Filliben JJ, Devoe JR. Statistical and mathematical methods in analytical chemistry. Anal Chem 1972;44:497-512.
- García Campaña AM, Bosque Sendra JM, Rodríguez LC, López EA. A framework for in-house accuracy validation of analytical procedures. Biomed Chromatogr 2000;14:27-9.
- Vogt FG, Kord AS. Development of quality-by-design analytical methods. J Pharm Sci 2011;100:797-812.
- Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.

7. Draper NR, Smith H. Applied regression analysis. John Wiley & Sons. New York: 1966. pp 44-103.
8. Deming WE. Statistical adjustment of data. John Wiley & Sons. New York: 1943. pp 184.
9. MacTaggart DL, Farwell SO. Analytical use of linear regression. Part I: Statistical errors in both variables. J AOAC International 1992;75:608-14.
10. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry. Part I. J Clin Chem Clin Biochem 1983;21:709-20.

Tabla 4. Utilidad del proceder. La utilidad del proceder se estableció en virtud del sesgo incurrido en la estimación de la pendiente de la recta de comparación de métodos y la frecuencia de rechazos de la hipótesis nula $H_0 : \beta = 1$. Para más detalles: Consulte la Sección "Material y Método" de este artículo.

Proceder	Tamaño muestral	Analito			
		Sodio	Albúmina	Glucosa	Estradiol
P1	30	Inadecuado	Inadecuado	Inadecuado	Inadecuado
	50	Inadecuado	Inadecuado	Inadecuado	Inadecuado
	100	Inadecuado	Inadecuado	Inadecuado	Inadecuado
P2	30	Adecuado	Dudoso	Dudoso	Adecuado
	50	Adecuado	Adecuado	Dudoso	Dudoso
	100	Dudoso	Adecuado	Dudoso	Dudoso
P3	30	Inadecuado	Dudoso	Dudoso	Dudoso
	50	Inadecuado	Dudoso	Dudoso	Adecuado
	100	Dudoso	Adecuado	Adecuado	Adecuado
P4	30	Inadecuado	Inadecuado	Inadecuado	Adecuado
	50	Dudoso	Inadecuado	Dudoso	Inadecuado
	100	Inadecuado	Adecuado	Dudoso	Adecuado