

Escuela de Medicina de La Habana. La Habana.

EL PROBLEMA DE LA COMPARACION DE METODOS. EL CASO DE LOS ERRORES PROPORCIONALES PERO DIFERENTES

Sergio Santana Porbén¹.

RESUMEN

Este trabajo culmina una tetralogía destinada a exponer el rendimiento de varios procedimientos históricos que han sido considerados históricamente como soluciones del problema de la comparación de métodos. Mediante técnicas de simulación estadístico-matemática se evaluó la inexactitud incurrida en la estimación de la pendiente de la recta de comparación, el factor de rechazos de la hipótesis nula $H_0 : \beta = 1$ (cuando ésta es cierta), y la utilidad del proceder al emplear indistintamente la regresión ordinaria de mínimos cuadrados, la regresión de Passing-Bablok y la regresión de Deming con el coeficiente λ calculado de la varianza de los i -ésimos replicados; cuando los errores analíticos fueran proporcionales y diferentes entre sí. Se asumió que la dependencia de la imprecisión analítica respecto de la concentración del analito fuera monótona creciente. Ninguno de los procedimientos fue superior al otro en cuanto a la influencia del error analítico sobre los estimados de la pendiente de la recta de comparación, el factor de rechazos de la hipótesis nula $H_0 : \beta = 1$, y la utilidad del proceder. Se justifica la búsqueda y desarrollo de soluciones personalizadas del problema de comparación de métodos que incorporen la forma de los correspondientes perfiles de imprecisión dentro de la maquinaria estadística de cálculos. *Santana Porbén S. El problema de la comparación de métodos. El caso de los errores proporcionales pero diferentes. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2013;23(2):350-361. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

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

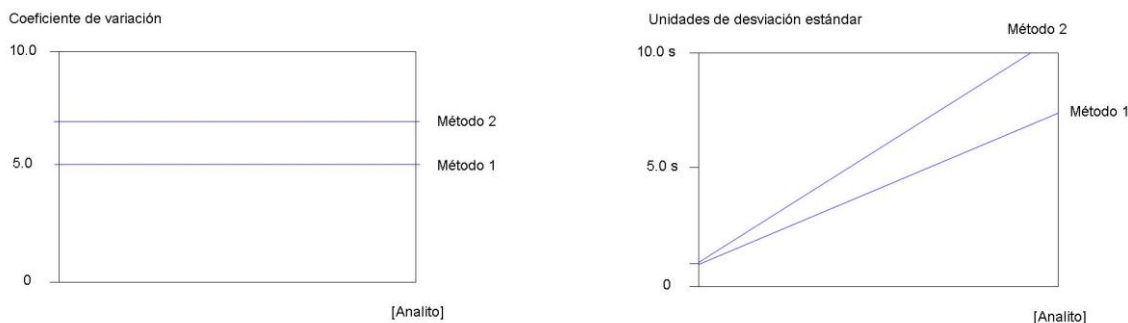
¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica clínica. Profesor Asistente. Máster en Nutrición en Salud Pública.

INTRODUCCIÓN

La calidad de las soluciones del problema de la comparación de métodos ha sido examinada por el autor en una serie de artículos recientes.¹⁻³ Mediante simulaciones estadísticas se ha demostrado que la regresión de mínimos cuadráticos, que es la solución inmediata del problema expuesto, devuelve estimados sesgados de la pendiente β de la recta de comparación de métodos. Sin embargo, otras soluciones estadísticas no se han destacado por una calidad superior.

proporcionales pero diferentes. Si la imprecisión analítica de un método se describe mediante el coeficiente de variación, entonces se puede tener la situación descrita en el panel izquierdo de la Figura 1: métodos con errores analíticos proporcionales y diferentes se distinguirían por el comportamiento paralelo de las rectas propias de los perfiles de imprecisión analítica. Pero si la imprecisión analítica se expone ahora como unidades de desviación estándar, entonces será evidente, no sólo que la imprecisión analítica es proporcional al nivel de concentración del analito, sino que,

Figura 1. Dependencia de la imprecisión analítica respecto de la concentración del analito. *Izquierda:* Cuando la imprecisión analítica se expresa como un porcentaje de la concentración del analito, se obtienen perfiles de imprecisión paralelos entre sí para valores diferentes de la imprecisión. *Derecha:* Si la imprecisión analítica se expresa como unidades de desviación estándar, se comprueba la dependencia de la imprecisión respecto de la concentración del analito. En el caso simulado, mientras mayor sea la concentración del analito, mayor será la imprecisión incurrida en la estimación del correspondiente valor.



Los parámetros de la recta de comparación de métodos comportan información sobre la exactitud inter-método, y en consecuencia, permiten estimar cuán probable es sustituir un método por el otro sin que ocurra merma de la calidad informacional.⁴⁻⁵

El presente artículo completa el examen del problema de la comparación de métodos al presentar el caso de los errores

además, ambos perfiles de imprecisión difieren entre sí por la proporcionalidad de esa relación.

Esta es una situación más común de lo admitido en la práctica de la comparación de métodos, y hasta el momento en que se redacta este ensayo, no ha sido tratada exhaustivamente. Es por ello que, y en vista de todo lo anterior, se ha conducido este trabajo para explorar el desempeño de las

distintas soluciones del problema de la comparación de métodos cuando los errores analíticos son proporcionales y diferentes.

MATERIAL Y MÉTODO

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 *in extenso* previamente.¹⁻³

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 1-2):

$$\text{Distancia} = \text{Desviación estándar (método A)} * \sqrt{2} \quad (1)$$

$$X_2 = x_1 + \text{Distancia} \quad (2)$$

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 3-4):

$$\text{Distancia} = \text{Desviación estándar (método B)} * \sqrt{2} \quad (3)$$

$$y_2 = y_1 + \text{Distancia} \quad (4)$$

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 (5):

$$s = CV * \mu * 0.01 \quad (5)$$

La cantidad CV representa el error analítico del método en cuestión expresado mediante el coeficiente de variación, como se muestra en (6):

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} * 100 \quad (6)$$

El número \bar{X} se obtuvo como la media de x_1, x_2 (Ecuación 7):

$$\bar{X} = 0.5 * (x_1 + x_2) \tag{7}$$

Mientras, el número \bar{Y} se obtuvo como la media de y_1, y_2 (Ecuación 8):

$$\bar{Y} = 0.5 * (y_1 + y_2) \tag{8}$$

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, pero diferente para los métodos en comparación:

Caso analítico	Tamaño del coeficiente de variación	
	Método 1	Método 2
Sodio	2.0	5.0
Albúmina	7.5	15.0
Glucosa	5.0	10.0
Estradiol	10.0	20.0

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); y la 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 (9-12).

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

$$\sigma_{yi}^2 = 0.5 * (y_{1i} - y_{2i})^2 \tag{10}$$

$$\lambda = \frac{\sum_i \sigma_{yi}^2}{\sum_i \sigma_{xi}^2} \tag{11}$$

$$\lambda = \frac{\sigma_y^2}{\sigma_x^2} \tag{12}$$

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

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 la ecuación (13), debido a la dependencia de la varianza analítica respecto de la concentración del analito.

$$\sigma_x^2 = \frac{\sum_i \bar{X}^2 - \left(\sum_i \bar{X}\right)^2}{N} \tag{13}$$

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

Tampoco se evaluó el rendimiento de la Regresión de Deming cuando el coeficiente λ se "fija" en un valor especificado, como muestra la ecuación (14), debido a las mismas razones expuestas anteriormente.

$$\sigma_{\bar{Y}}^2 = \frac{\sum_i \bar{Y}^2 - \left(\sum_i \bar{Y}\right)^2}{N} \quad (14)$$

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

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.¹⁻³ También se estimó el error de estimación de la pendiente obtenida mediante los procedimientos P1 y P3. En el caso del proceder P1, el error de estimación de la pendiente se obtuvo analíticamente, tal y como se ha descrito previamente.¹⁻³ En el caso de la regresión Deming (P3), el error de estimación de la pendiente se obtuvo mediante técnicas no paramétricas.¹⁻³

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, a saber:

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

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

Donde $W = 500$.

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

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

(3) *Error estándar real de la pendiente*: 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 $ES(\beta)$ deben coincidir.

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

(4) *Razón de rechazos f para la hipótesis nula $H_0: \beta = 1$* : Si el proceder devuelve estimados insesgados de la pendiente, entonces la razón $f = 1$. La razón f se estimó mediante las fórmulas que se relacionan a continuación:

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

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

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

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 insegado de la pendiente	Razón de rechazos $f \leq 1$
Adecuado	Sí	Sí
Inadecuado	No	No
Dudoso	Sí	No
Dudoso	No	Sí

RESULTADOS

Las Figuras 2 – 5 muestran los diagramas de dispersión de los datos obtenidos para cada uno de los 4 casos clínicos tratados en una iteración del ensayo de simulación. Se ofrecen, además, los perfiles de imprecisión que presentan el comportamiento absoluto (como unidades de desviación estándar) y relativo (como coeficiente de variación) de la imprecisión analítica.

imprecisión analítica, y la forma de la dependencia respecto de la concentración del analito.

La Tabla 1 muestra los estimados de las pendientes de las rectas de comparación de métodos obtenidos mediante los procedimientos P1 – P3. Se comprobó que los procedimientos devolvieron estimados siempre sesgados de la pendiente de la recta de comparación.

La Tabla 2 muestra los errores incurridos en la estimación de las pendientes de los procedimientos (P1 – P3) validados en el presente estudio. El proceder P2 se destacó por la inclusión de un error sistemático en el indicador $ES(\beta)$, sin importar el número de iteraciones, ni la amplitud del rango de concentraciones del analito. Por su parte, los procedimientos P1 – P3 se destacaron por la constancia del error de estimación de la pendiente de la recta de comparación de métodos. Adicionalmente, con estos procedimientos se observó que un aumento en el número de observaciones, y un mayor rango analítico, se traducían en errores de

Tabla 1. Estimados de las pendientes de los procedimientos P1 – P3 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.

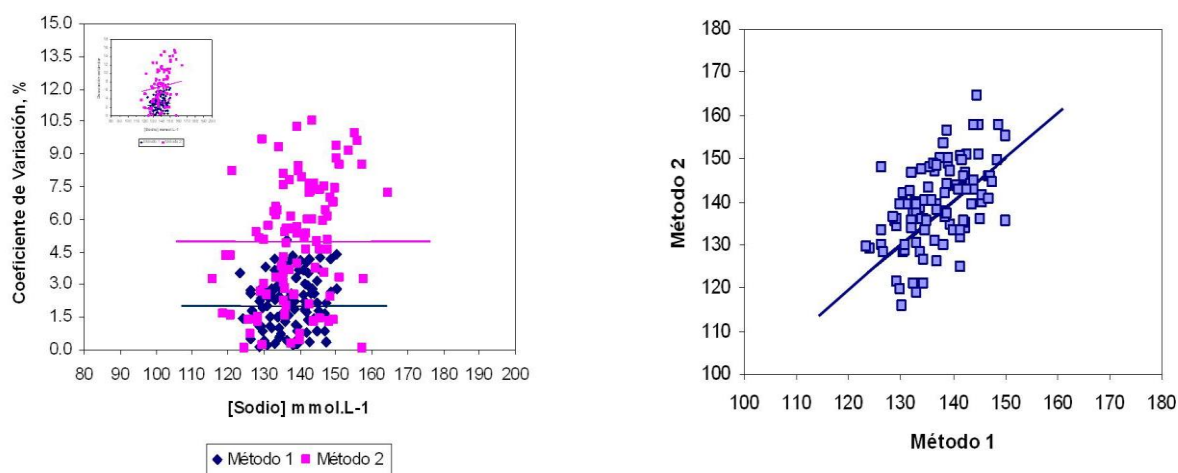
Proceder	Tamaño Muestral	Analito			
		Sodio	Albúmina	Glucosa	Estradiol
P1	30	0.815 *	0.943 *	1.020 *	1.021 *
	50	0.819 *	0.937 *	1.020 *	1.024 *
	100	0.819 *	0.931 *	1.021 *	1.012 *
P2	30	1.598 *	1.255 *	1.051 *	1.120 *
	50	1.577 *	1.246 *	1.048 *	1.127 *
	100	1.577 *	1.235 *	1.050 *	1.116 *
P3	30	1.045 *	1.040 *	1.026 *	1.032 *
	50	1.032 *	1.033 *	1.023 *	1.028 *
	100	1.032 *	1.036 *	1.025 *	1.026 *

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

En cada caso se pudieron satisfacer las especificaciones del diseño experimental en cuanto a los valores pre-establecidos de la

estimación cada vez más pequeños de la pendiente de la recta de comparación.

Figura 2. Caso del Sodio. *Izquierda*: Perfil de imprecisión Error-analítico vs. Concentración-del-Analito. El error analítico se expresó en unidades del coeficiente de variación o de desviación estándar (inserto). Las líneas sólidas representan los objetivos de imprecisión especificados según el diseño de la simulación. *Derecha*: Diagrama de dispersión Y vs. Y para los métodos analíticos en comparación, junto con la recta de comparación de métodos $Y = X$, asumiendo $\alpha = 0$; $\beta = 1$. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.



La Tabla 3 muestra los valores del factor f de rechazos obtenidos con cada uno de los procedimientos (P1 – P3) evaluados en este ensayo. No se pudo comprobar que los procedimientos evaluados satisficieran las especificaciones del diseño experimental. En cualquier caso (y salvo ocasiones por demás anecdóticas), los procedimientos se destacaron por una elevada frecuencia de rechazos de la hipótesis nula $H_0 : \beta = 1$, bajo el presupuesto $X = Y$, sin que el número de observaciones o la amplitud del rango analítico influyera en ello. De hecho, un mayor número de observaciones se asoció con un mayor factor de rechazos.

Finalmente, la Tabla 4 expone la utilidad del proceder considerado como solución del problema de comparación de métodos. El proceder P1 fue claramente “Inadecuado” en todas las situaciones simuladas. Por el contrario, los restantes procedimientos P2 y P3 exhibieron un comportamiento mixto.

DISCUSIÓN

Con el caso presentado en este trabajo se cierra una tetralogía dedicada a examinar el rendimiento de varios procedimientos estadísticos que han sido considerados históricamente como soluciones del problema de la comparación de métodos.

El caso presentado sería la situación más extrema que un analista pudiera enfrentar: aquella en la que los errores analíticos de los métodos en comparación no solo son diferentes, sino además, dependientes del nivel de concentración del analito. Tales circunstancias constituyen desviaciones importantes de las especificaciones establecidas para la aplicación de una u otra solución estadística.

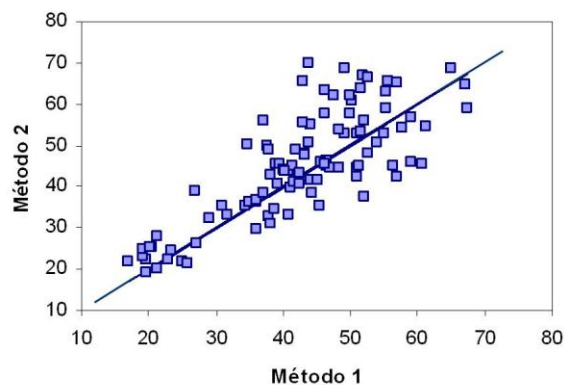
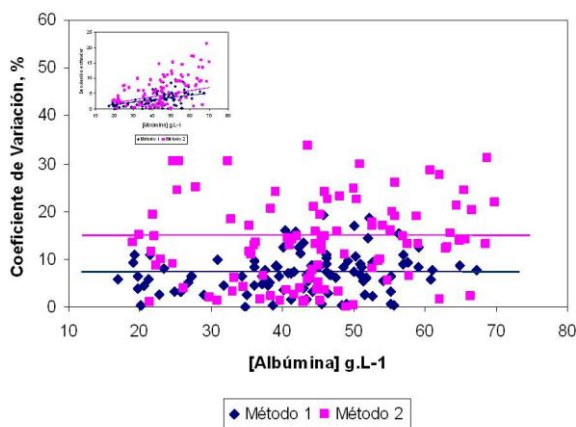
La aplicación de los mínimos cuadráticos demanda que el error analítico afecte solo el método a comparar, y que este error sea constante en todo el rango de concentraciones del analito, algo que no se

puede asegurar en este tipo de problemas. En lo que respecta a la regresión de Deming, se acepta que el error analítico afecte a los métodos en comparación, siempre y cuando el cociente λ (que representa la razón entre los correspondientes errores analíticos) permanezca constante dentro del rango analítico, lo que no puede garantizarse cuando los errores sean proporcionales y diferentes. No debe extrañar entonces el pobre rendimiento de estos procedimientos en las situaciones simuladas en este trabajo.

Lo anteriormente dicho justifica entonces la búsqueda y desarrollo de soluciones personalizadas del problema de comparación de métodos que incorporen la forma de los correspondientes perfiles de imprecisión dentro de la maquinaria estadística de cálculos.

Se ha propuesto una solución pragmática al problema de la comparación de métodos cuando existen errores en ambos métodos, sin importar la naturaleza de los mismos. Los autores de la misma proponen la

Figura 3. Caso de la Albúmina. *Izquierda*: Perfil de imprecisión Error-analítico vs. Concentración-del-Analito. El error analítico se expresó en unidades del coeficiente de variación o de desviación estándar (inserto). Las líneas sólidas representan los objetivos de imprecisión especificados según el diseño de la simulación. *Derecha*: Diagrama de dispersión Y vs. Y para los métodos analíticos en comparación, junto con la recta de comparación de métodos $Y = X$, asumiendo $\alpha = 0$; $\beta = 1$. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.



La regresión de Passing y Bablok podría ser una solución universal del problema de comparación de métodos, por cuanto no tiene en cuenta la naturaleza del error analítico propio del método para la estimación de los parámetros de la recta de comparación. Pero lo cierto es que de alguna manera los estimados de la pendiente son sensibles a la forma del perfil de imprecisión del método.

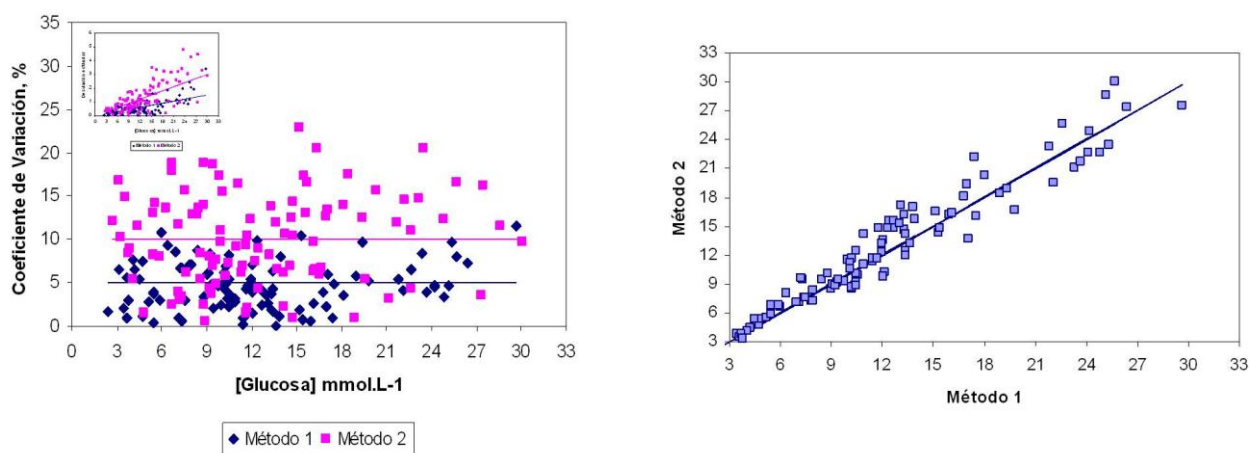
inclusión de ponderamientos en las correspondientes sumas de cuadrados para atenuar el efecto de errores analíticos cada vez mayores.

Para el cálculo de los ponderamientos se requeriría el ensayo duplicado de las cantidades, lo que ciertamente encarecería el ensayo de comparación de métodos. Pero una solución factible podría ser la derivación de una función matemática que vincule el error analítico con el nivel de concentración

del analito a partir de ensayos anteriores, y entonces derivar los ponderamientos como los respectivos recíprocos de los valores devueltos por la función en cuestión para cada valor especificado de la cantidad del analito. En próximos trabajos se podría evaluar el desempeño de este proceder en situaciones como las simuladas en esta tetralogía que culmina con este trabajo.

búsqueda y desarrollo de soluciones personalizadas del problema de comparación de métodos que incorporen la forma de los correspondientes perfiles de imprecisión dentro de la maquinaria estadística de cálculos.

Figura 4. Caso de la Glucosa. *Izquierda:* Perfil de imprecisión Error-analítico vs. Concentración-del-Analito. El error analítico se expresó en unidades del coeficiente de variación o de desviación estándar (inserto). Las líneas sólidas representan los objetivos de imprecisión especificados según el diseño de la simulación. *Derecha:* Diagrama de dispersión Y vs. Y para los métodos analíticos en comparación, junto con la recta de comparación de métodos $Y = X$, asumiendo $\alpha = 0$; $\beta = 1$. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.



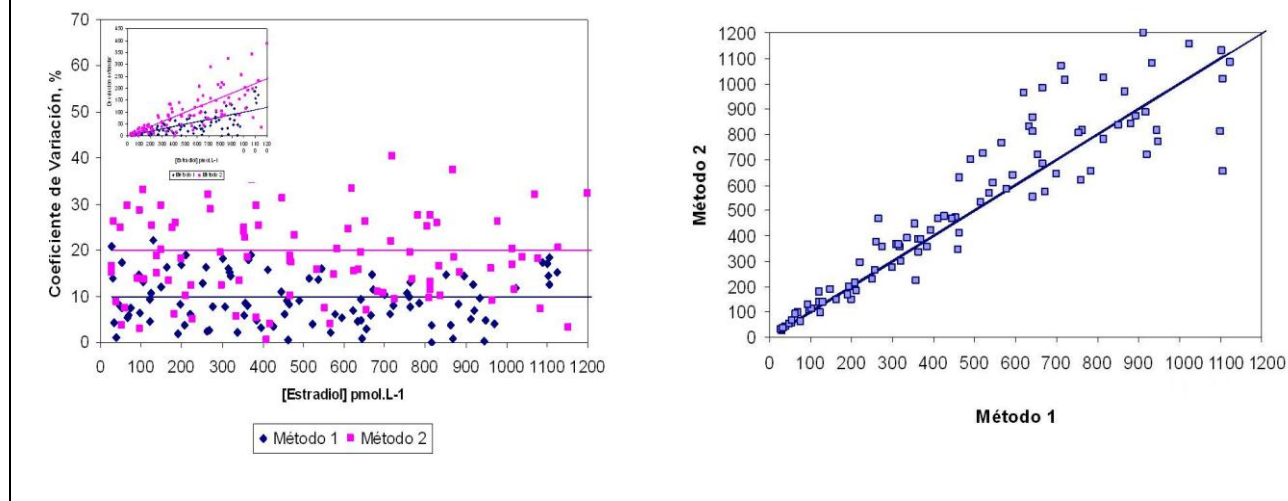
CONCLUSIONES

Se ha expuesto el rendimiento de varios procederes considerados históricamente como soluciones del problema de la comparación de métodos cuando se tiene el caso de errores analíticos proporcionales y diferentes. Ninguno de los procederes fue superior al otro en cuanto a la influencia del error analítico sobre los estimados de la pendiente de la recta de comparación, el factor de rechazos de la hipótesis nula $H_0 : \beta = 1$ (cuando ésta resulta ser cierta), y la utilidad del proceder. Se justifica así la

SUMMARY

This work ends a tetralogy destined to present the performance of several procedures that have been historically considered as solutions of methods comparison problem. By means of statistical-mathematical simulation techniques the inaccuracy incurred in the estimation of the slope of the comparison straight line, the rejection factor of the null hypothesis $H_0 : \beta = 1$ (when it holds true), and the usefulness of the procedure when using indistinctively the ordinary least-square regression, the Passing-Bablok regression and the Deming regression with the λ coefficient calculated from the

Figura 5. Caso del Estradiol. *Izquierda*: Perfil de imprecisión Error-analítico vs. Concentración-del-Analito. El error analítico se expresó en unidades del coeficiente de variación o de desviación estándar (inserto). Las líneas sólidas representan los objetivos de imprecisión especificados según el diseño de la simulación. *Derecha*: Diagrama de dispersión Y vs. Y para los métodos analíticos en comparación, junto con la recta de comparación de métodos $Y = X$, asumiendo $\alpha = 0$; $\beta = 1$. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.



variance of the i -th replicate, when analytical errors were proportional and different between them, were assessed. It was assumed that the dependency of the analytical imprecision regarding the analyte concentration was monotonically increasing. None of the procedures was better than the other regarding the influence of analytical error upon estimates of the slope of the comparison straight line, the rejection factor of the null hypothesis $H_0: \beta = 1$, and the usefulness of the procedure. It is justified the search and development of personalized solutions of the methods comparison problem that incorporate the shape of the corresponding imprecision profiles within the statistical calculation machinery. **Santana Porbén S. The problem of methods comparison. The case of proportional and different errors. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2013;23(2):350-361. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Subject headings: Methods comparison / Least-squares regression / Deming regression / Passing-Bablok regression / Mathematical simulation.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;20:359-67. Reimpreso de: Contacto Químico [Michoacán] 2007;2(6):21-3.
2. 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. *Íbidem* 2010;20:338-50. Reimpreso de: Rev Mex Patol Clín 2001;48:223-32.
3. Santana Porbén S. El problema de la comparación de métodos. El caso de los errores proporcionales e iguales. *Íbidem* 2013;23:179-192.

Tabla 2. Errores de estimación de las pendientes de los procederes (P1 – P3) 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		
		30	50	100	30	50	100	30	50	100
Sodio	Promedio	0.2250	0.1713	0.1713				0.3188	0.2218	0.2218
	RECM	0.2289	0.1617	0.1617	0.3453	0.2313	0.2313	0.3277	0.2207	0.2207
	ES(β)	0.2941	0.2426	0.2426	0.6912	0.6215	0.6215	0.3308	0.2231	0.2231
Albúmina	Promedio	0.1435	0.1104	0.0772				0.1276	0.0929	0.0640
	RECM	0.1258	0.0967	0.0690	0.1690	0.1267	0.0860	0.1209	0.0888	0.0603
	ES(β)	0.1380	0.1150	0.0971	0.3067	0.2769	0.2505	0.1274	0.0948	0.0703
Glucosa	Promedio	0.0483	0.0377	0.0268				0.0450	0.0346	0.0238
	RECM	0.0656	0.0518	0.0360	0.0572	0.0443	0.0302	0.0470	0.0343	0.0238
	ES(β)	0.0689	0.0559	0.0421	0.0768	0.0659	0.0586	0.0540	0.0451	0.0351
Estradiol	Promedio	0.0946	0.0738	0.0514				0.0676	0.04898	0.0319
	RECM	0.1059	0.0863	0.0596	0.1025	0.0809	0.0550	0.0615	0.04458	0.0308
	ES(β)	0.1081	0.0896	0.0610	0.1579	0.1507	0.1285	0.0696	0.05293	0.0406

- Draper NR, Smith H. Applied regression analysis. John Wiley & Sons. New York: 1966. pp 44-103.
- Currie LA, Filliben JJ, Devoe JR. Statistical and mathematical methods in analytical chemistry. Anal Chem 1972;44:497-512.
- Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
- MacTaggart DL, Farwell SO. Analytical use of linear regression. Part I: Statistical errors in both variables. J AOAC International 1992;75:608-14.

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	2.64	0.92	3.20	1.84
	50	3.40	1.16	3.84	2.04
	100	3.40	1.48	4.08	1.84
P2	30	10.84	6.28	3.52	4.68
	50	16.12	10.28	4.96	7.64
	100	16.12	16.40	8.80	12.64
P3	30	0.84	0.96	2.28	1.24
	50	0.72	1.12	2.24	1.36
	100	0.72	1.56	3.88	2.52

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	Inadecuado	Dudoso	Dudoso	Inadecuado
	50	Inadecuado	Inadecuado	Dudoso	Dudoso
	100	Dudoso	Inadecuado	Dudoso	Dudoso
P3	30	Inadecuado	Dudoso	Dudoso	Dudoso
	50	Inadecuado	Dudoso	Dudoso	Inadecuado
	100	Dudoso	Inadecuado	Inadecuado	Inadecuado