RCAN

Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20(2):338-350

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

PROCEDERES DE REGRESIÓN LINEAL COMO SOLUCIONES AL PROBLEMA DE LA COMPARACIÓN DE MÉTODOS. II. ERRORES ANALÍTICOS CONSTANTES PERO DIFERENTES

Ramón Ramos Salazar[1¶], *Ariel Delgado Ramos*[1¶], *Humberto Martínez Canalejo*[2¶], *Sergio Santana Porbén*[3§].

RESUMEN

En este trabajo se discute el desempeño de 4 soluciones del problema de comparación de métodos: Regresión de Mínimos Cuadrados Ordinarios (P1), Regresión de Passing-Bablok (P2), Regresión de Deming con coeficiente λ estimado a partir de las varianzas intrarreplicados (P3) y Regresión de Deming con coeficiente λ estimado a partir de las varianzas de las series (P4), cuando los errores analíticos correspondientes pueden asumirse constantes en el rango de concentraciones de interés, pero diferentes. Se evaluó también el desempeño de la Regresión de Deming con valores prefijados del coeficiente λ: 2.25 (caso del Sodio), 4 (caso de la Albúmina), y 2.25 (caso de la Glucosa). Las soluciones P1 y P2 devolvieron estimados sesgados de la pendiente y resultaron en una elevada tasa de rechazos de la hipótesis nula $H_o : \beta = 1$. En el caso de la solución P1, el error de estimación de la pendiente estaba inflado por un componente sistemático. No se pudo explicar el pobre desempeño de la Regresión de Passing-Bablok, aunque se sospecha que este proceder sea sensible a diferencias entre los errores analíticos de los métodos en comparación. La implementación de la solución P4 con el coeficiente λ construido a partir de las varianzas de las series tampoco fue una solución satisfactoria del problema de comparación de métodos. Las restantes implementaciones de la Regresión de Deming (valores prefijados del coeficiente λ, y coeficiente λ construido a partir de las varianzas intrarreplicados, respectivamente) devolvieron estimados insesgados de la pendiente de la recta de comparación de métodos, pero a costa de una elevada tasa de rechazos de la hipótesis nula $H_o : \beta = 1$. Cuando los errores analíticos de los métodos en comparación son diferentes entre sí, la Regresión de Deming con un coeficiente λ construido correctamente es la única solución posible al problema de la comparación de métodos. ***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. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20(2):338-50. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Descriptores DeCS*: Comparación de métodos / Simulación de métodos / VisualBasic / Mínimos cuadráticos / Passing-Bablok / Deming*.

[1] Médico, Especialista de Primer Grado en Bioestadística. [2] Licenciado en Matemática. [3] Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. [¶] Facultad de Salud, Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, La Habana, Cuba. [§] Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

Reimpreso de: Rev Mex Patol Clin 2001;48:223-32.

Sergio Santana Porbén. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro 701 e/t Marqués González y Belascoaín. Centro Habana. La Habana 10300. Cuba.
Correo electrónico: ssergito@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El problema de la comparación de métodos analíticos continúa atrayendo el interés de analistas, estadísticos y matemáticos por igual.[1] En un trabajo anterior se presentó el rendimiento de 4 procederes estadístico-matemáticos propuestos históricamente como soluciones de este problema,[2] cuando los errores analíticos de los métodos en comparación podían asumirse como constantes e iguales en el rango de concentraciones de interés. En este artículo se presenta el rendimiento de estos 4 procederes cuando los errores analíticos de los métodos en comparación se asumen como constantes pero diferentes en el rango de concentraciones de interés.

MATERIAL Y MÉTODO

El modelo teórico, los escenarios analíticos simulados, el algoritmo de simulación estadístico-matemático y las especificaciones de calidad del estudio se expusieron en un trabajo acompañante.[2] Mediante el algoritmo descrito se generaron series de 30, 50 y 100 parejas de valores.

Se construyeron 3 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	2.5 – 25.0 (10.0)

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 3 casos analíticos se asumió que la desviación estándar analítica era constante en el rango de posibles valores, pero diferente para los métodos en comparación:

Caso analítico	Tamaño de la desviación estándar	
	Método 1	Método 2
Sodio	1.355	2.033
Albúmina	1.275	2.55
Glucosa	0.7	1.05

Se utilizaron los procedimientos analíticos 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), según se muestra en las ecuaciones (1-3); Regresión de Deming (P4), con el coeficiente λ estimado a partir de las varianzas de las series correspondientes, según las ecuaciones (4-6); y Regresión de Deming (P5), con el coeficiente λ calculado a partir de las varianzas de las desviaciones estándar analíticas de los métodos en comparación: Sodio: λ = 2.25; Albúmina: λ = 4.0; y Glucosa: 2.25; respectivamente.

$$\sigma^2_{xi} = 0.5 * (x_{1i} - x_{2i})^2 \qquad (1)$$

$$\sigma^2_{yi} = 0.5 * (y_{1i} - y_{2i})^2 \qquad (2)$$

$$\lambda = \frac{\sum_i \sigma^2_{yi}}{\sum_i \sigma^2_{xi}} \qquad (3)$$

$$\sigma_X^2 = \sum_i \bar{X}^2 - \left(\sum_i \bar{X}\right)^2 \Big/ N \qquad (4)$$

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

$$\sigma_Y^2 = \sum_i \bar{Y}^2 - \left(\sum_i \bar{Y}\right)^2 \Big/ N \qquad (5)$$

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

$$\lambda = \frac{\sigma_y^2}{\sigma_x^2} \qquad (6)$$

Si el caso fuera que $\lambda < 1$, entonces $\lambda = 1/\lambda$.

El algoritmo se repitió 500 veces.[2] 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;[2] junto con el error de estimación de la pendiente (válido sólo para los procederes P1, P3, P4 y P5). En el caso del proceder P1, el error de estimación de la pendiente se obtuvo analíticamente, tal y como se ha descrito previamente.[3] En el caso de la regresión Deming (P3, P4, P5), el error de estimación de la pendiente se obtuvo mediante técnicas no paramétricas.[4]

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:

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

con 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 $H_o: \beta = 1$.

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

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

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:

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

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 ES(β) deben coincidir.

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

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

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

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

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

La dócima de los resultados obtenidos al final del ensayo de simulación se realizó mediante las técnicas estadísticas pertinentes.[3] Se fijó un valor crítico del error permisible del 5% en la realización de las pruebas de hipótesis. 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
	No	Sí

RESULTADOS

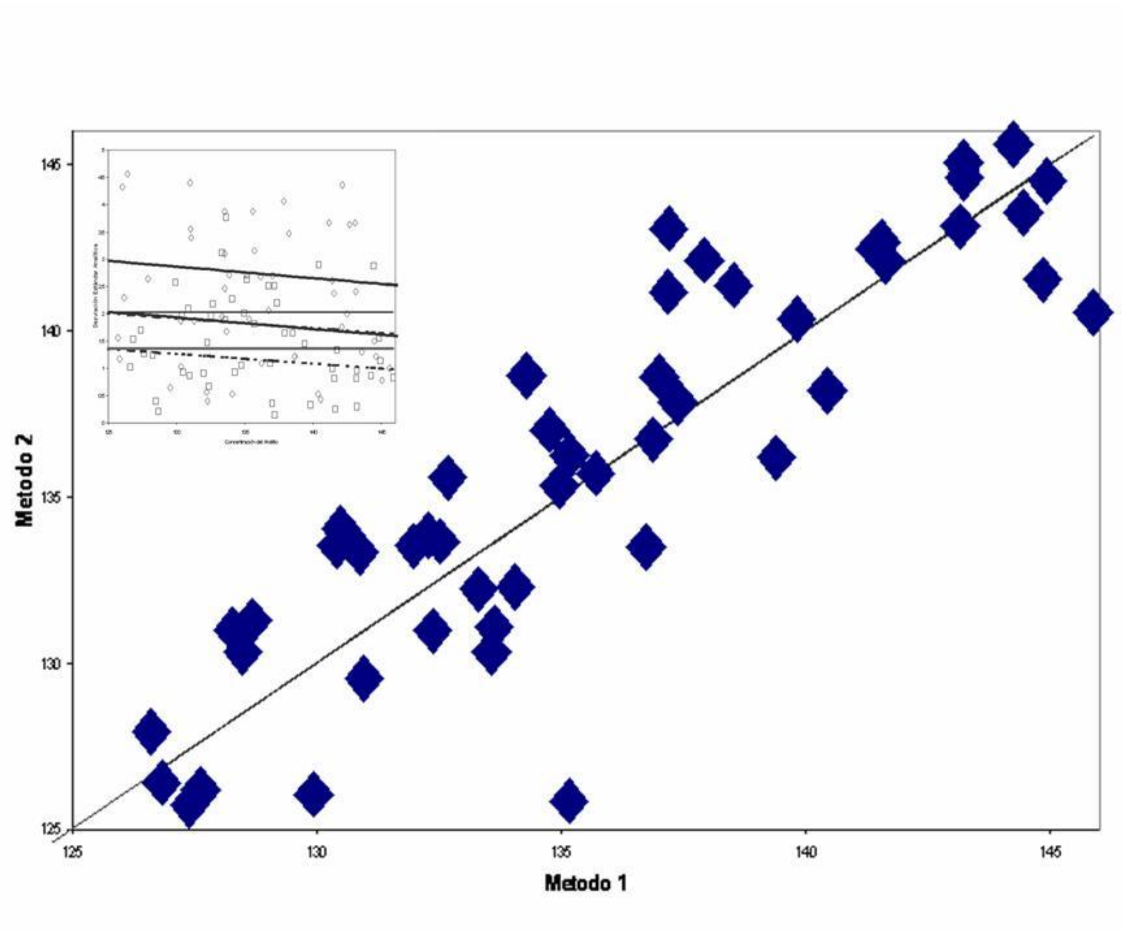
En las Figuras 1-3 se presentan los diagramas de dispersión de los datos obtenidos para cada caso clínico en una iteración del ensayo de simulación, junto con los correspondientes gráficos del Error-en-la-Respuesta vs. Concentración-del-Analito. En cada caso se pudo satisfacer la constancia del error 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 Error-en-la-Respuesta vs. Concentración-del-Analito. Como parte del Control Interno de la Calidad del estudio, se verificó el estimado del coeficiente λ empleado en el cálculo de los P3 y P4. En el caso de P3, el estimado no difirió significativamente del valor-diana ($p > 0.05$). Por el contrario, el coeficiente λ estimado mediante P4 fue siempre igual a la unidad, y por lo tanto, significativamente diferente del valor-diana ($p < 0.05$).

En la Tabla 1 se muestra el promedio de los estimados de las pendientes obtenidas con cada uno de los procederes (P1 -P5) después de cada iteración del algoritmo de simulación. Es de notar que los procederes P1 y P2 devolvieron siempre estimados sesgados de la pendiente, en el caso del proceder P1 inferiores a la unidad, mientras que en el caso del proceder P2, mayores que 1. Asimismo, el proceder P4 también devolvió estimados sesgados de la pendiente de la recta de comparación, generalmente mayores que 1. Los procederes P3 y P5 devolvieron estimados insesgados de la pendiente, y fallaron solamente 3 y 1 veces, respectivamente, en reportar el resultado esperado.

En la Tabla 2 se muestran los valores de los errores de estimación de la pendiente devueltos por los procederes P1, P3, P4 y P5. Al igual que se observó en un trabajo anterior (2), los valores del RECM obtenidos con el proceder P1 fueron siempre superiores en 1.5 - 2.0 veces que los del error estándar real de la pendiente. Estas diferencias se atenuaron cuando se amplió el rango de concentraciones del analito, y se aumentó el número de observaciones. Estos resultados también se observaron en el caso de los procederes P2 y P4.

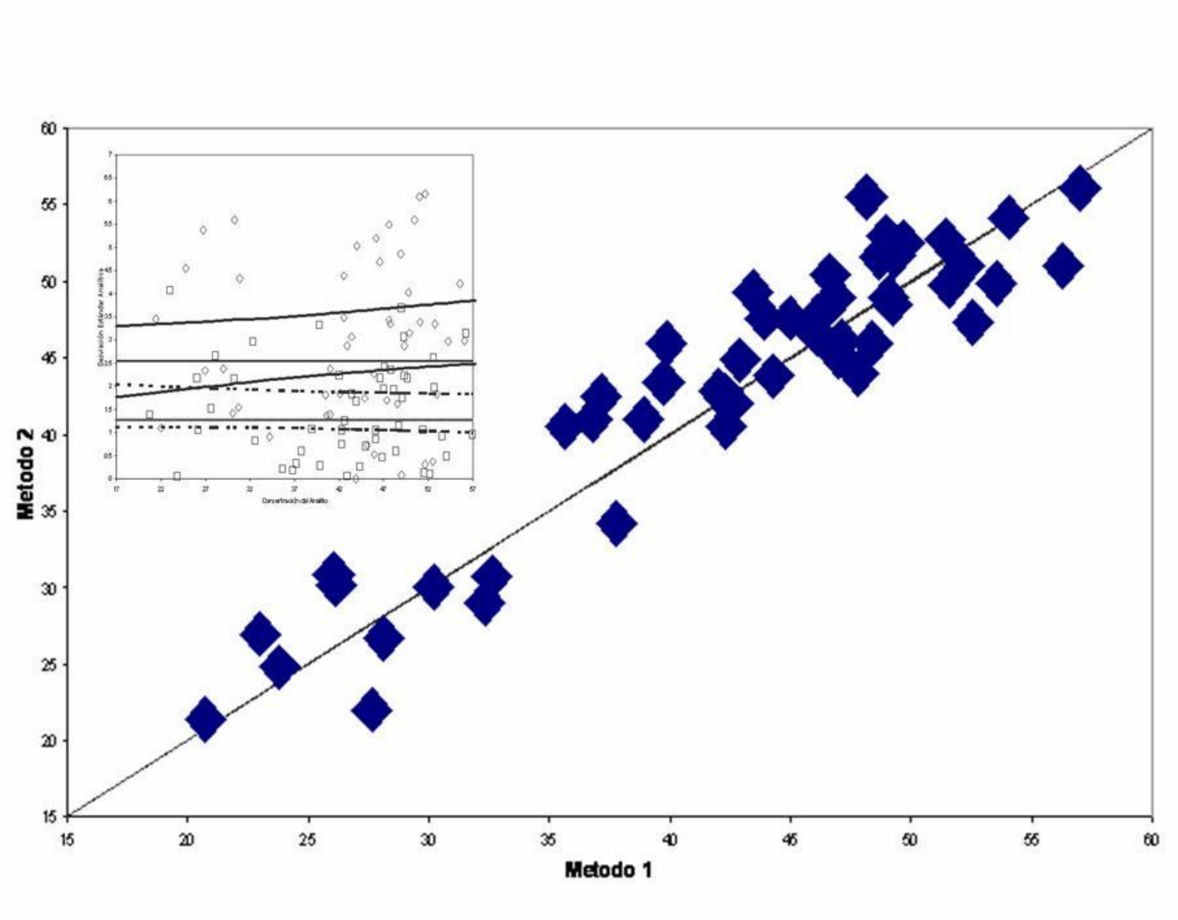
En la Tabla 3 se muestran los valores del factor f de rechazos obtenidos con cada uno de los procederes (P1 - P5). Es de notar que todos los procederes se caracterizaron por una elevada frecuencia de rechazos de la hipótesis nula $H_o : \beta = 1$, bajo el presupuesto $X = Y$: f fue igual (o inferior) a 1 sólo en una ocasión con los procederes P1 - P2, en dos con el proceder P4, en 3 con el proceder P3, y en 5 con el proceder P5.

Figura 1. Caso del Sodio: Resultados obtenidos en una iteración del ensayo de simulación. Línea continua (——): Línea de identidad Y = X. Recuadro. Error-en-la-Respuesta vs. Concentración-del-Analito. Línea continua inferior: Y = 1.355 (Valor-diana para el método 1). Línea discontinua (-------): Intervalo de confianza al 99% propio de la recta de regresión Error-en-la-Respuesta vs. Concentración del analito para el método 1 (□). Línea continua superior: Y = 2.033 (Valor-diana para el método 2). Línea continua (——): Intervalo de confianza al 99% propio de la recta de regresión Error-en-la-Respuesta vs. Concentración del analito para el método 2 (◊).



Finalmente, en la Tabla 4 se presenta la utilidad de cada proceder validado en este estudio, de acuerdo a los resultados de los ensayos de simulación estadístico-matemático. Los procederes P1, P2 y P4 fueron calificados como Inadecuados en casi todos los casos, por devolver estimados sesgados de la pendiente, junto con un factor de rechazos intolerablemente alto. Por su parte, el proceder P3 tuvo un comportamiento Dudoso en 5 de las 9 oportunidades. Sin embargo, el proceder P5 se destacó por un comportamiento Adecuado en 5 de las 9 oportunidades.

Figura 2. Caso de la Albúmina: Resultados obtenidos en una iteración del ensayo de simulación. Línea continua (——): Línea de identidad Y = X. Recuadro. Error-en-la-Respuesta vs. Concentración-del-Analito. Línea continua inferior: Y = 1.275 (Valor-diana para el método 1). Línea discontinua (-------): Intervalo de confianza al 99% propio de la recta de regresión Error-en-la-Respuesta vs. Concentración del analito para el método 1 (□). Línea continua superior: Y = 2.550 (Valor-diana para el método 2). Línea continua (——): Intervalo de confianza al 99% propio de la recta de regresión Error-en-la-Respuesta vs. Concentración del analito para el método 2 (◊).

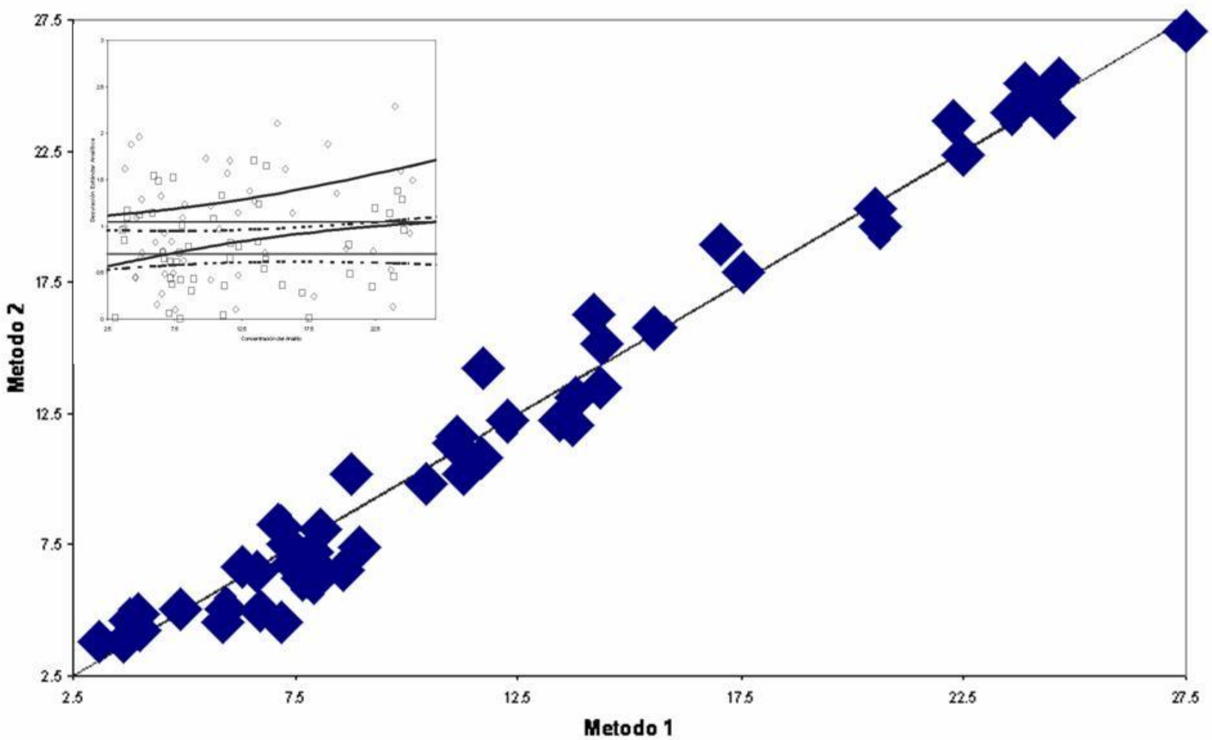


DISCUSIÓN

Este trabajo se une a otros en demostrar que la Regresión de Mínimos Cuadrados no constituye una solución aceptable al problema de la comparación de métodos cuando los errores de los métodos analíticos son constantes, aunque diferentes en el rango de concentraciones de interés. Un resultado similar se había observado en el caso de los errores analíticos constantes e iguales.[2] La causa de este mal desempeño podría encontrarse en la inclusión de errores sistemáticos en el estimado de la pendiente de la recta de comparación de métodos, como se desprende de comparar la raíz del error cuadrado medio con el error real de la distribución de las pendientes, y el promedio de los valores del error de estimación de la pendiente que se calcula en cada vuelta del algoritmo de simulación: siempre se observó que el primer estadígrafo era superior en 1.5 - 2.0 veces que los otros dos. La Regresión de Mínimos Cuadrados también se destacó por una elevada frecuencia de rechazos de la hipótesis nula H_o : $\beta = 1$, lo que desaconseja su empleo como solución del problema de comparación de métodos.

Tampoco la Regresión de Passing y Bablok fue una solución satisfactoria del problema de comparación de métodos, al devolver estimados sesgados (positivamente) de la pendiente de la recta de comparación y una frecuencia elevada de rechazos de la hipótesis nula H_o : $\beta = 1$. No fue un objetivo del presente estudio investigar las causas del pobre desempeño de un proceder estadístico-matemático

Figura 3. Caso de la Albúmina: Resultados obtenidos en una iteración del ensayo de simulación. Línea continua (——): Línea de identidad Y = X. Recuadro. Error-en-la-Respuesta vs. Concentración-del-Analito. Línea continua inferior: Y = 0.70 (Valor-diana para el método 1). Línea discontinua (-------): Intervalo de confianza al 99% propio de la recta de regresión Error-en-la-Respuesta vs. Concentración del analito para el método 1 (□). Línea continua superior: Y = 1.05 (Valor-diana para el método 2). Línea continua (——): Intervalo de confianza al 99% propio de la recta de regresión Error-en-la-Respuesta vs. Concentración del analito para el método 2 (◊).



particular. En lo que concierne a la Regresión de Passing y Bablok, este proceder no devuelve valores del error de estimación de la pendiente, siendo como es (por definición) un proceder no-paramétrico. Sólo cabe especular que este proceder sea sensible a las diferencias que existan entre los errores analíticos de los métodos analíticos en comparación.

Se ha señalado a la Regresión de Deming como la solución ideal para el caso de los errores analíticos constantes pero diferentes, habida cuenta de que la fórmula de cálculo de la pendiente de la recta de comparación incorpora el cociente de los errores analíticos: la suma de los cuadrados de los residuales se minimiza en una distancia ortogonal a la recta de comparación de métodos cuando este cociente es igual a la unidad (lo que ocurre cuando los errores analíticos son constantes e iguales), o en un ángulo que depende del cociente de los errores analíticos cuando éstos son diferentes entre sí. En este estudio se pudo constatar que la Regresión de Deming se caracterizó por devolver estimados insesgados de la pendiente de la recta de comparación de métodos, lo que satisface la premisa enunciada anteriormente. En aquellos casos en los que la Regresión de Deming falló en devolver estimados insesgados de la pendiente, las diferencias fueron tan pequeñas (del orden del 0.5 – 1.0%) para denotarlas como significativas analítica-mente. Sin embargo, cuando se estudió el rendimiento de la Regresión de Deming mediante el factor *f* de rechazos de la hipótesis nula $H_o : \beta = 1$, se comprobó que el comportamiento de la Regresión de Deming fue en muchas ocasiones inferior al nominal (que se había fijado en un 95%). No hay una explicación plausible para ello, porque el presente estudio no pretendió ahondar en las causas

Tabla 1. Estimados de las pendientes de los procederes (P1 - P5) 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
P1	30	0.9419*	0.9389*	0.9874*
	50	0.9369*	0.9804*	0.9833*
	100	0.9442*	0.9848*	0.9840*
P2	30	1.0336*	0.9980	1.0120*
	50	1.0329*	1.0340*	1.0091*
	100	1.0410*	1.0367*	1.0099*
P3	30	1.0009	0.9900*	1.0038*
	50	0.9977	1.0005	0.9986
	100	1.0037	1.0042*	0.9998
P4	30	1.0321*	0.9935*	1.0127*
	50	1.0307*	1.0285*	1.0079*
	100	1.0388*	1.0319*	1.0092*
P5	30	0.9990	0.9969	1.0026
	50	0.9960	1.0002	0.9986
	100	1.0037	1.0041*	0.9995

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

del mal desempeño de los procederes bajo escrutinio. Aunque en la literatura internacional no existen estudios exhaustivos sobre el rendimiento de los diferentes procederes empleados como solución del problema de comparación de métodos, las evidencias reunidas de las publicaciones hechas sobre este tema, unidas a los resultados presentados en este estudio, apuntan a que en realidad el rendimiento de la Regresión de Deming en casos de errores analíticos constantes pero diferentes está realmente entre un 90 – 95%.

Tabla 2. Errores de estimación de las pendientes de los procederes (P1 - P5) 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.

Proceder	Tamaño Muestral	Analito								
		Sodio			Albúmina			Glucosa		
		Promedio	RECM	ES(β)	Promedio	RECM	ES(β)	Promedio	RECM	ES(β)
P1	30	0.0796	0.1000	0.0814	0.0624	0.0885	0.0642	0.0413	0.0416	0.0397
	50	0.0621	0.0867	0.0596	0.0449	0.0473	0.0431	0.0318	0.0346	0.0304
	100	0.0438	0.0707	0.0435	0.0311	0.0363	0.0330	0.0225	0.0281	0.0232
P2	30		0.0947	0.0885		0.0726	0.0726		0.0444	0.0428
	50		0.0752	0.0676		0.0580	0.0469		0.0355	0.0343
	100		0.0635	0.0484		0.0513	0.0359		0.0268	0.0249
P3	30	0.0872	0.0903	0.0903	0.0676	0.0709	0.0702	0.0438	0.0441	0.0439
	50	0.0669	0.0671	0.0671	0.0470	0.0447	0.0447	0.0328	0.0325	0.0324
	100	0.0468	0.0474	0.0473	0.0320	0.0342	0.0339	0.0229	0.0241	0.0241
P4	30	0.0897	0.0942	0.0885	0.0679	0.0706	0.0703	0.0441	0.0457	0.0439
	50	0.0689	0.0732	0.0665	0.0482	0.0527	0.0443	0.0331	0.0327	0.0337
	100	0.0483	0.0594	0.0450	0.0329	0.0462	0.0335	0.0231	0.0255	0.0238
P5	30	0.0872	0.0867	0.0867	0.0681	0.0701	0.0700	0.0437	0.0407	0.0406
	50	0.0668	0.0656	0.0655	0.0470	0.0442	0.0442	0.0328	0.0314	0.0313
	100	0.0468	0.0468	0.0467	0.0320	0.0339	0.0337	0.0229	0.0235	0.0235

Se ha divulgado una implementación de la Regresión de Deming en la que el coeficiente λ se construye a partir de las varianzas de las correspondientes series de valores obtenidas con los métodos analíticos en comparación. Se cree que esta implementación pueda sustituir eficientemente a la implementación clásica de la Regresión de Deming (en la que el coeficiente λ se estima a partir de las varianzas de determinaciones duplicadas hechas con cada uno de los métodos en comparación) y convertirse en una solución universal del problema de comparación de métodos.

El presente estudio concluye que la implementación de la Regresión de Deming a partir de las varianzas de las series de valores debe abandonarse como solución del problema de comparación de métodos en escenarios como el que nos ocupa, por cuanto devuelve pendientes con sesgos iguales o mayores del 3%, como promedio, y porque la frecuencia de rechazos de la hipótesis nula $H_o : \beta = 1$ es intolerablemente elevada.

Tabla 3. Factor de rechazos. Se presenta la frecuencia de rechazos de la hipótesis nula $H_o : \beta = 1$ observada con cada proceder, 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
P1	30	2.16	3.60	0.76
	50	3.52	1.36	1.72
	100	5.16	1.88	2.08
P2	30	1.20	1.24	0.48
	50	1.12	1.76	1.16
	100	2.48	4.24	1.76
P3	30	1.40	1.60	1.08
	50	1.20	1.16	1.08
	100	1.12	1.36	1.08
P4	30	1.36	1.52	1.08
	50	1.12	1.36	1.00
	100	1.60	3.32	1.56
P5	30	1.28	1.28	0.72
	50	1.04	1.12	1.00
	100	1.00	1.32	1.00

Según las evidencias aportadas por el presente estudio, y el de autores precedentes, el correcto desempeño de la Regresión de Deming depende de una correcta especificación del coeficiente λ.[5] El coeficiente λ puede derivarse del ensayo replicado de las muestras por cada método en comparación; los resultados de ensayos de imprecisión del método analítico particular durante la etapa de validación; el ensayo replicado de una muestra clínica fresca (situada en la vecindad del centro de gravedad del intervalo de referencia) por ambos métodos; o de valores preestablecidos que se avanzan basados en un conocimiento previo del desempeño de los dos métodos analíticos, como se propuso recientemente.[5] En el artículo reseñado, el autor evaluó el rendimiento de la Regresión de Deming asumiendo números enteros como valores preestablecidos del coeficiente λ, en ausencia de información exacta sobre este estadígrafo.[1-2] Esta estrategia se justificaba porque, aún con un coeficiente λ mal especificado, su rendimiento era menos malo que el de la Regresión de Mínimos Cuadrados. Sin embargo, esta implementación de la Regresión de Deming no pudo satisfacer los requisitos del proceso de evaluación,[5] aunque se recomendó su empleo, en vez de la Regresión de Mínimos Cuadrados.

A pesar del pobre desempeño de la Regresión de Mínimos Cuadrados documentado en el presente estudio, se ha intentado rescatar su utilidad como solución del problema de comparación de métodos.[6] En este artículo los autores reportaron los resultados de la aplicación de varios procederes de regresión lineal (Regresión de Mínimos Cuadrados, Regresión de Deming, Regresión de Passing y Bablok) a los valores obtenidos de la comparación de un método de rutina con otro de referencia.

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 $H_o : \beta = 1$. Para más detalles: Consulte la Sección MATERIAL y MÉTODO de este trabajo.

Proceder	Tamaño Muestral	Analito		
		Sodio	Albúmina	Glucosa
P1	30	Inadecuada	Inadecuada	Dudosa
	50	Inadecuada	Inadecuada	Inadecuada
	100	Inadecuada	Inadecuada	Inadecuada
P2	30	Inadecuada	Inadecuada	Dudosa
	50	Inadecuada	Inadecuada	Inadecuada
	100	Inadecuada	Inadecuada	Inadecuada
P3	30	Dudosa	Inadecuada	Dudosa
	50	Dudosa	Dudosa	Adecuada
	100	Dudosa	Inadecuada	Adecuada
P4	30	Inadecuada	Inadecuada	Dudosa
	50	Inadecuada	Inadecuada	Inadecuada
	100	Inadecuada	Inadecuada	Dudosa
P5	30	Dudosa	Dudosa	Adecuada
	50	Adecuada	Dudosa	Adecuada
	100	Adecuada	Inadecuada	Adecuada

Los autores concluyeron que la Regresión de Mínimos Cuadrados devolvió resultados satisfactorios, la Regresión de Deming no mejoró sustancialmente los estimados de la pendiente y el intercepto, y la Regresión de Passing y Bablok reportó valores discordantes, y que, por lo tanto, la calidad del resultado dependía del error analítico, expresado como el cociente (Error Residual de la Regresión/Rango de Datos), que remeda el coeficiente de variación de la media de las determinaciones replicadas. Sin embargo, un examen más detenido del artículo permite deducir la verdadera personalidad del estudio reseñado: por definición, el problema de la comparación de un método de rutina vs. un método de referencia deja de ser tal para convertirse en uno de calibración, por cuanto las determinaciones hechas con el método de referencia están esencialmente libres de error (como corresponde a su condición como tal). En este contexto, la Regresión de Mínimos Cuadrados es la opción natural, y cabe esperar que devuelva los mejores resultados, como así lo reportan los autores, por lo que sus resultados no invalidan las conclusiones de este estudio.

El pobre rendimiento de la Regresión de Passing y Bablok puede anticiparse en base a los resultados del estudio presente: cabe esperar (por definición) que el error analítico del método de referencia sea mucho menor que el del método de rutina. En estas condiciones, el método de Passing y Bablok no resulta una solución óptima. En lo que concierne a la Regresión de Deming, su empleo puede ser contraproducente, por cuanto $\lambda = \sigma_y^2 / \sigma_x^2$ puede hacerse muy grande a medida que el denominador se reduzca, e inclusive definirse sólo en el infinito.

En este trabajo y otro anterior[2] se han presentado los resultados de la evaluación del rendimiento de varios procederes de regresión lineal mediante técnicas de simulación. Puede que la realidad que enfrente el analista sea más rica y compleja que los escenarios simulados.

CONCLUSIONES

En el caso de los errores analíticos constantes pero diferentes, la Regresión de Deming, con el coeficiente λ correctamente construido a partir de las varianzas de determinaciones replicadas hechas con cada uno de los métodos analíticos en comparación, es la única solución razonable al problema de la comparación de métodos. Hay que tener en cuenta que el rendimiento real de este proceder puede estar entre un 90-95%. Otros procederes deben desecharse por cuanto devuelven estimados sesgados de la pendiente de la recta de comparación de métodos, y/o porque exhiben una elevada frecuencia de rechazos de la hipótesis nula $H_o : \beta = 1$.

ADDENDUM

Una solución efectiva del problema de la comparación de métodos transita, forzosamente, por un conocimiento íntimo del error de estimación de la concentración del analito según el método empleado en la determinación. Resulta llamativo que las características del error de estimación afecten profundamente el desempeño de la solución estadístico-matemática que se aplique, pero ello es solo una evidencia tangible de que desviaciones incluso pequeñas de los principios que gobiernan el escenario propio de la comparación de métodos pueden influir desproporcionadamente sobre las características operacionales del proceder propuesto como solución del problema objeto de discusión, en particular, aquel que establece la ausencia de error en la determinación del analito, y que solo es posible si el método que ocupa la abscisa del eje de coordenadas se tiene como "definitivo". En el contexto actual, sin embargo, y dado los costos derivados del uso de tales métodos "definitivos", es poco probable que tal precepto pueda ser satisfecho, lo que obligaría entonces a una cuidadosa selección del proceder estadístico-matemático para la resolución del problema de comparación de métodos.

En este artículo, y el precedente, se han considerado las situaciones en las que el error de estimación de la concentración del analito es constante en todo el rango de concentraciones ensayadas. En trabajos posteriores pudiera explorarse el desempeño de las diferentes soluciones del problema de la comparación de métodos cuando el error de estimación del analito es proporcional, esto es, la magnitud de tal error varía según la concentración del analito, como sería el caso de los métodos inmunoenzimáticos.

SUMMARY

We discuss in this article the performance of 4 solutions to the methods comparison problem: Ordinary Least Squares Regression (P1), Passing-Bablok Regression (P2), Deming Regression with the λ coefficient estimated from the variances of replicate measurements (P3) and the Deming Regression with the λ coefficient estimated from the variances of each serie of observations (P4), when the corresponding analytical errors can be assumed to be constant throughout the analytical range of interest, but different. The performance of the Deming Regression with preset values of the λ coefficient: 2.25 (the case of Sodium), 4 (the case of Albumin), and 2.25 (the case of Glucose) was also discussed (P5). The theoretical model, the simulated analytical scenarios, the statistical-mathematical simulation algorithm and the quality specifications were previously published. The Ordinary Least Squares Regression and the Passing-Bablok Regression returned biased slope estimates and resulted in a high rejection frequency rate of the null hypothesis $H_o : \beta = 1$, and therefore, were not satisfactory solutions to the methods *comparison problem. Regarding the Ordinary Least Squares Regression, the slope estimation error was distorted by a systematic component. The poor performance of the Passing-Bablok could not be explained on the basis of the gathered evidences in this study, though it can be hypothesized that this procedure is rather sensible to differences between the analytical errors of the methods under comparison. The Deming Regression with the λ coefficient estimated from the variances of each serie of observations (P4) was neither a satisfactory solution to the methods comparison problem, when also returning biased slope estimates. The remaining versions of the Deming Regression (preset values of the λ coefficient, and λ coefficient estimated from the variances of replicate measurements, respectively) returned unbiased slope estimates, but at the cost of an increased rejection rate of the null hypothesis H_o : β = 1. It might be possible that the real level of accuracy of these versions of the Deming Regression lies between 90 - 95%. It is concluded that when the analytical errors of the methods under comparison are constant and different, the Deming Regression with a properly estimated λ coefficient is the only solution to the methods comparison problem.* **Ramos Salazar R, Delgado Ramos A, Martínez Canalejo H, Santana Porbén S**. *Linear regression procedures as solutions of the methods comparison problem. II. Constant but different analytical errors. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20(2):338-50. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hollis S. Analysis of method comparison studies. Ann Clin Biochem 1996;33:1-4.
2. 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. Contacto Químico (Michoacán) 2007;2(6):21-3. Reimpreso en: RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20:152-67.
3. Martínez Canalejo H, Santana Porbén S. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana: 1990.
4. Linnet K. Estimation of the linear relationship between the measurement of two methods with proportional error. Stat Med 1990;9:1463-73.
5. Linnet K. Performance of Deming regression analysis in case of misspecified analytical error ratio in method comparison studies. Clin Chem 1998; 44:1024-31.
6. Stöckl D, DeWitte K, Thienpont LM. Validity of linear regression in method comparison studies: limited by the statistical method or the quality of the analytical input data? Clin Chem 1998; 44:2340-6.