

# Modelo de Regresión Lineal Simple: Una solución para estimar el error sistemático de analitos de interés infectológico

 17 min.



La competencia de los profesionales del Laboratorio clínico se fortaleció con la nueva herramienta de análisis y de control del proceso analítico, así mismo permitió adquirir mayor seguridad en la confiabilidad de los resultados que se entregan diariamente. En el siguiente trabajo profesionales del Servicio de Hemoterapia del Hospital de Agudos Dr. Enrique Tornu nos presentan un modelo de regresión lineal simple que permite estimar el error sistemático de analitos de interés infectológico. Esto ayudará a los laboratorios de Análisis Clínicos asegurar la calidad de los resultados y monitorear variaciones que se traducen en errores con el fin de aplicar preventivas y correctivas.



Rocculi, M. T. G (1);  
Arcuri, A. M (2);  
Zerdiew, A. B (1);  
Rosell, S (2).

1 División Laboratorio  
2 Servicio de Hemoterapia

Hospital de Agudos Dr. Enrique Tornu.  
Combatiente de Malvinas 3002 - CP: 1478  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires -  
Argentina.



## Introducción

El control de calidad del Laboratorio de Análisis Clínicos es parte del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en Salud, y nos

permite monitorear variaciones que se traducen en errores con el fin de aplicar acciones preventivas o correctivas.

Los factores de variación de una medición son los errores pre-analítico, analíticos y la Variabilidad Biológica, siendo los errores analíticos los resultantes del aporte del Error Sistemático (exactitud o inexactitud o veracidad o BIAS) y del Error Aleatorio (precisión o imprecisión o error azaroso)

EA= Error Aleatorio + Error Sistemático

Cuando trabajos con ensayos de interés infectológico, (hepatitis virales, VIH, CMV etc.) la situación se circunscribe al cálculo del Error Aleatorio según  $1,65 \times CV\%$ , donde 1,65 es un factor de cobertura ( $\kappa$ ) que representa el 95% de nivel de confianza estadística y CV% es el coeficiente de variación entre ensayo porcentual.

Como podemos observar han desaparecido el Error Pre-analítico, la Variabilidad Biológica y el Error Sistemático. El error pre-analítico normalmente no se puede conocer aunque si minimizar, estandarizando los procedimientos previos al procesamiento de las muestras. Respecto a la Variabilidad Biológica, cuando medimos analitos de interés infectológico, carece de significado puesto que la presencia de un agente infeccioso no es una situación homeostática.

Finalmente nos queda por dilucidar si en estas circunstancias podemos estimar el Error Sistemático. Por lo pronto este error representa el desvío o alejamiento que tienen los datos del valor verdadero. Es

característico del sistema de medida y está siempre presente en todos los resultados. En los ensayos de interés infectológico no existen patrones de valor conocido y el resultado del Control de Calidad Externo (CCE) es un dato puntual dentro del mes. En otras palabras, cuando deseamos estimar el error sistemático solo podemos comprobar groseramente si hay desvíos o tendencias en nuestras mediciones al comparar nuestro dato de CCE con el promedio de los laboratorios que comparten la misma metodología y que figura en la carta de control.

## Materiales y métodos

Entre el 2012-2015 se procesaron tres tandas del CCE del ProgBA de Control de Calidad del CEMIC (XXVII, XXVIII y XXIX) por quimioluminiscencia (QMIA) en un equipo i Architect SR1000- Abbott para: HIV (método combo), HBsAg, HBV core, HCV, Sífilis TP, Chagas-QMIA, HTLV I y II e IGG para Toxo, CMV y HAV.

Con el programa SPSS 15.0 se realizó la estadística descriptiva (medias, medianas, desvíos) y la analítica (Student's t-Test, test diferencias de medias HGA-CCE, modelo de regresión lineal simple: ecuación de la recta, R y R<sup>2</sup>, residuos). Así mismo se realizaron los gráficos de dispersión y de Box Plot usando como población de referencia el grupo par del CCE porque se asumió que sus datos eran estadísticamente los más probables.

## Resultados

Se obtuvo un total de 748 datos de las Cartas del CCE con los que se realizó el análisis estadístico descriptivo. Ver Tabla 1.



Tabla 1: media, mediana y desvió estándar (SD) calculados a partir de los datos obtenidos de la carta de control externo del ProgBA de Control de Calidad del CEMIC (Tandas XXVII, XXVIII, XXIX) para los siguientes analitos procesados por QMIA: HIV, HBsAg: antígeno de superficie, HBV core: anticuerpos IgG anti core, HCV: anticuerpos totales para HCV, Toxo G: anticuerpos IgG para Toxoplasmosis, CMV G: anticuerpos IgG para Citomegalovirus, HAV G: anticuerpos IgG para HAV, Sifilis TP: Anticuerpos totales contra *Treponema Palidum*, Chagas QMIA anticuerpos totales para diagnóstico de Chagas, HTLV I y II: anticuerpos contra HTLV I y HTLV II

	HIV		HBsAg		HBV CORE		HCV		Toxo G	
n	41	41	41	41	41	41	41	41	42	42
media	152,37	181,51	31,93	34,94	7,39	7,00	7,30	7,01	7,91	7,50
mediana	93,54	88,80	0,11	0,04	9,14	9,11	6,99	6,88	4,85	4,33
SD	233,71	226,46	63,14	62,80	4,53	4,17	5,71	5,35	9,73	9,00
	CMV G		HAV G		ANTI Sifilis		CHAGAS		HTLV	
n	42	42	43	43	43	43	21	21	19	19
media	138,98	149,21	14,61	12,75	10,88	11,38	7,73	7,31	11,19	10,65
mediana	150,40	157,40	14,40	13,66	0,40	0,35	8,54	8,11	0,61	0,55
SD	55,60	58,55	5,78	3,43	15,53	15,49	5,01	4,82	23,78	22,75

**Nota:** La primera columna de cada analito es el valor de S/CO obtenido por nuestro laboratorio y la segunda corresponde al grupo de referencia del CCE.

La tabla 2 resume la estadística analítica.

Así mismo se confeccionaron los

correspondientes gráficos de dispersión.

La aplicación del modelo confirmó que 9 de 10 ensayos se ajustaban a una regresión lineal simple. Salvo para HAV IGG, los valores de  $R^2$  y R estuvieron comprendidos entre 1 y 0,91 y la diferencia de medias contuvo al cero. En el caso del HAV IGG los datos tienden a estar por encima de los de referencia (diferencia de medias 1,86; p-valor 0,07).

Las curvas de regresión lineal simple pueden verse a continuación:

La dispersión de los CV% para cada metódica se puede ver en los Box Plot que figuran a continuación.

El análisis de los supuestos de los residuos (linealidad, homocedasticidad, normalidad e independencia de errores) reafirmo que el HAV IGG no cumplía los supuestos.

*Mucho más que resultados*

Responsabilidad profesional

Confiabilidad y calidad

Responsabilidad social

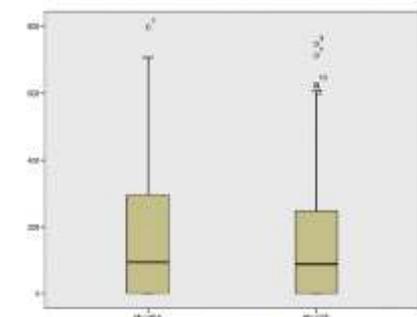
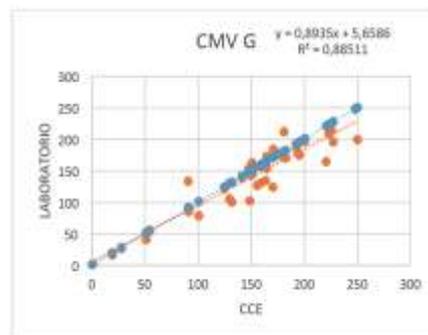
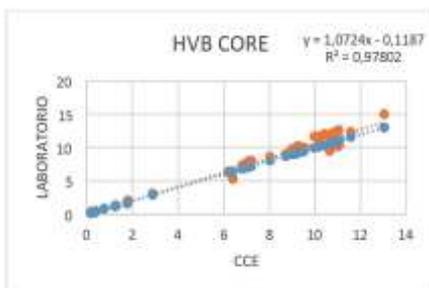
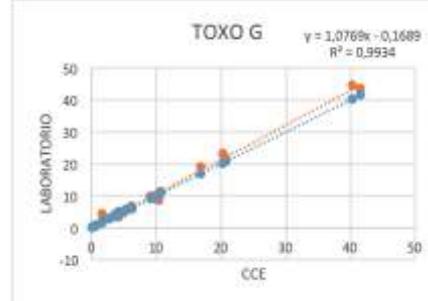
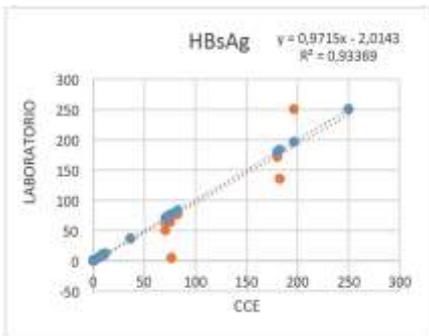
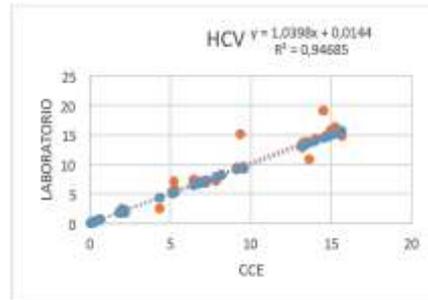
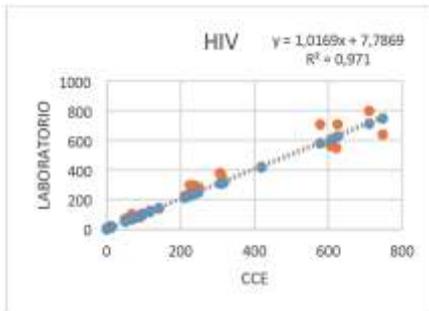
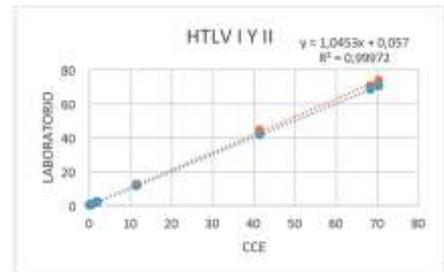
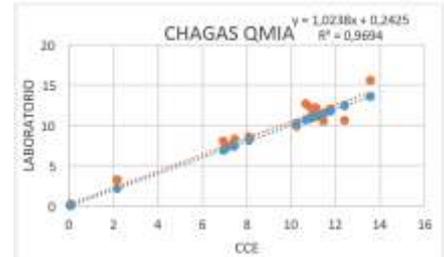
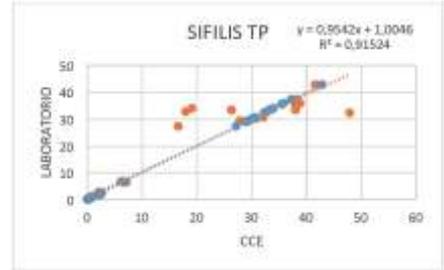
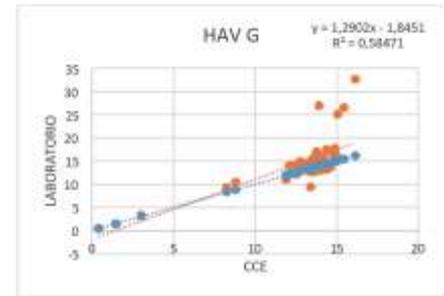
Puntualidad y Compromiso





Tabla 2:  $\Delta$  de media: test para diferencia de medias de muestras independiente, R: coeficiente de Pearson, R2: coeficiente de determinación; ecuación de la recta, anova de pendiente igual a cero, y supuestos de los residuos. Finalmente se consignó el valor absoluto de Bias. Nota: el número de datos de cada ensayo se reparte: mitad de nuestro laboratorio y mitad del CCE. Las discrepancias de “n” son debidas a que algunos analitos fueron incluidos en el programa a distintos tiempos del intervalo.

ANALITO	n	$\Delta$ de medias (sig)	R	R2	ecuacion	Anova pendiente =0	supuestos de los residuos	Bias
HIV	81	0,56	0,99	0,99	$y = 1,0169x + 7,7869$	$p < 0,01$	cumple	7,78
HBsAg	81	0,6	0,97	0,98	$y = 0,9715x - 2,0143$	$p < 0,01$	cumple	-2,01
Anti-HBc	81	0,66	0,99	0,99	$y = 1,0724x - 0,1187$	$p < 0,01$	cumple	-0,11
HCV	81	0,74	0,97	0,98	$y = 1,0398x + 0,0144$	$p < 0,01$	cumple	0,01
Toxo-IGG	84	0,84	1	0,99	$y = 1,0769x - 0,1689$	$p < 0,01$	cumple	-0,17
CMV-IGG	84	0,96	0,94	0,97	$y = 0,8935x + 5,6586$	$p < 0,01$	cumple	5,66
HAV-IGG	86	0,07	0,76	0,58	$y = 1,2902x - 1,8451$	$p > 0,05$	No cumple	NO VALIDO
Sifilis-TP	86	0,65	0,96	0,98	$y = 0,9542x + 1,0046$	$p < 0,01$	cumple	1
Chagas	42	0,92	0,98	0,99	$y = 1,0238x + 0,2425$	$p < 0,01$	cumple	0,24
HTLV	38	0,88	1	0,99	$y = 1,0453x + 0,057$	$p < 0,01$	cumple	0,6



HIV



## PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

Nuestro laboratorio integral está al servicio del profesional, brindando resultados confiables y asesoramiento en su interpretación, facilitando información precisa para colaborar en el diagnóstico, seguimiento y prevención de las enfermedades.

Nuestro compromiso: brindar un servicio personalizado a través de un equipo de especialistas, cumplir con los más exigentes estándares de calidad, y garantizar confiabilidad y exactitud en los resultados.

/ Biología Molecular    / Hematología y Hemostasia    / Microbiología    / Endocrinología  
/ Citometría de Flujo    / Inmunoserología    / Química Clínica    / Virología



Consultar alcance en  
[www.oaa.org.ar](http://www.oaa.org.ar)



**STAMBOULIAN**  
LABORATORIO

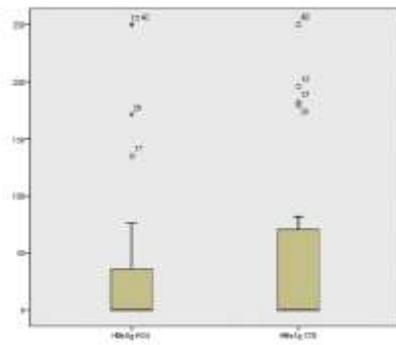
PLANTA DE LABORATORIO  
Av. Scalabrini Ortiz 676

DPTO. COMERCIAL  
4858-7061 al 63  
[laboratorio@stamboulian.com.ar](mailto:laboratorio@stamboulian.com.ar)

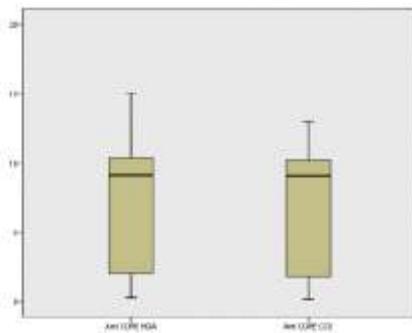
Centro de Atención Telefónica  
5411 4515-3000

[www.stamboulian.com.ar](http://www.stamboulian.com.ar)

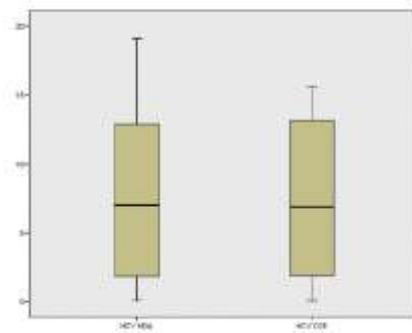
**STAMBOULIAN**  
SERVICIOS DE SALUD



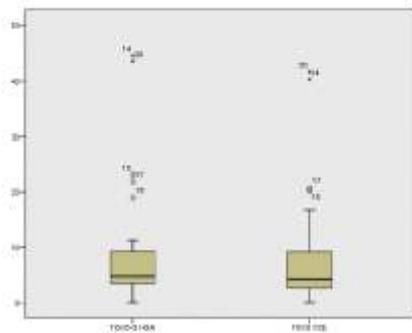
HBsAg



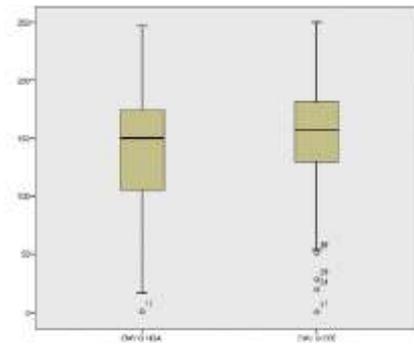
HBV CORE



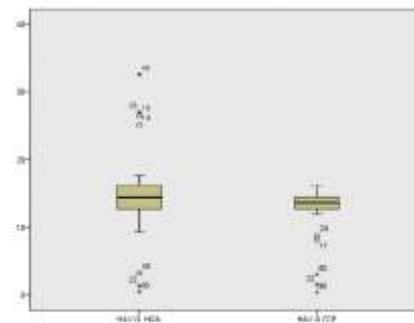
HCV



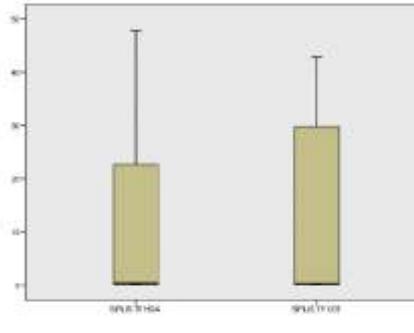
TOXO G



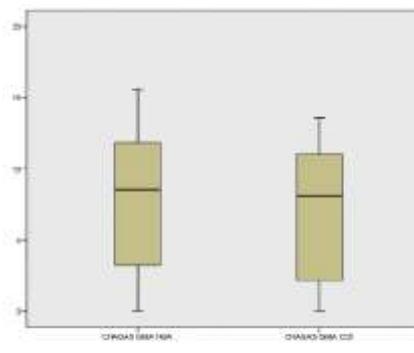
CMV G



HAV G



SIFILIS TP

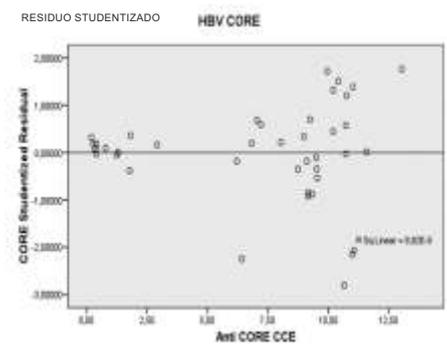
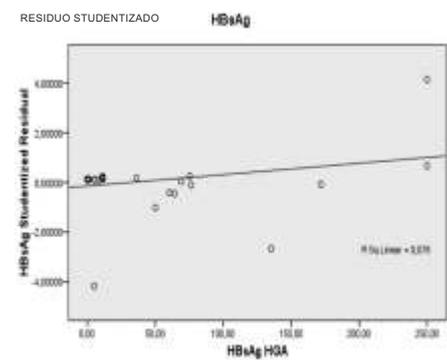
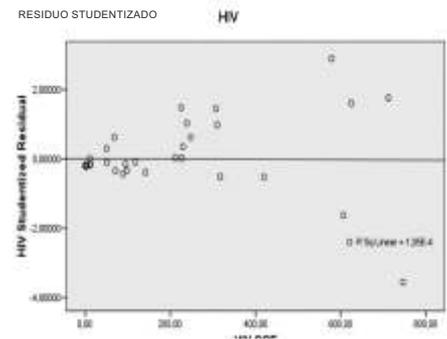


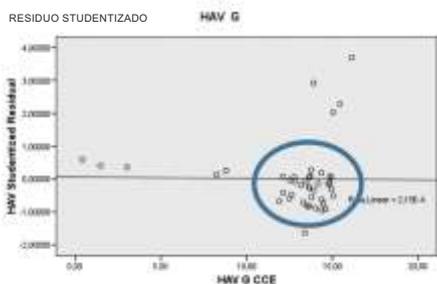
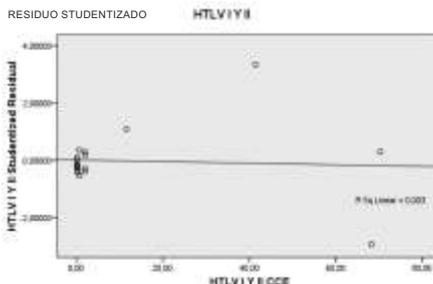
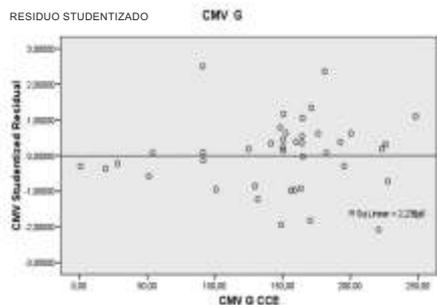
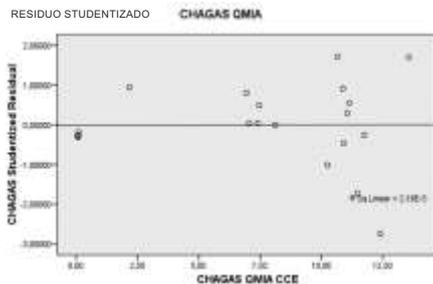
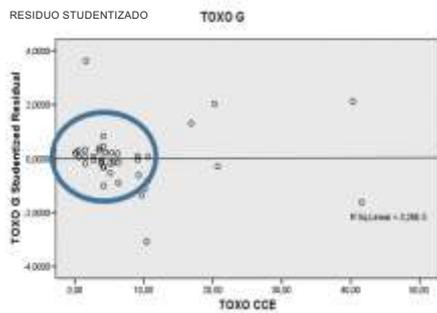
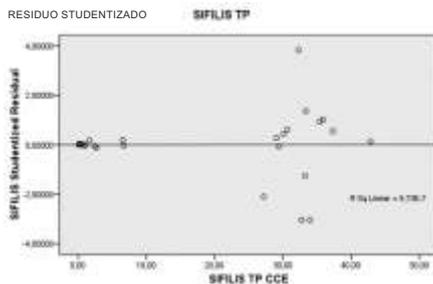
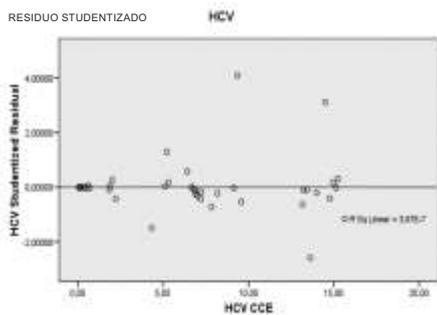
CHAGAS



HTLV I Y II

A continuación se muestran los gráficos de dispersión de los residuos.





Todos los residuos tuvieron valores absolutos < 0,01 (incluyendo el HAV IGG), el promedio fue de - 0,00129 (IC95% -0,0067 a 0,0041) y el test de Kolmogorov-Smirnov confirmó la Normalidad.

**Discusión**

La Organización Internacional de Normalización (ISO) define error de laboratorio [clínico] como el fracaso de una

acción planificada, que no se cumple como estaba previsto, o el uso de un plan equivocado para la consecución de un propósito, que ocurre en cualquier parte del proceso del laboratorio [clínico], desde la petición de las determinaciones hasta la emisión de los resultados correspondientes y su adecuada interpretación y acciones consecuentes. Todo laboratorio [clínico], a través de su participación en programas de CCE y del uso diario de controles internos, consta con dos herramientas para mantener la calidad analítica y minimizar los errores.

Actualmente los laboratorios clínicos están implantando sistemas de gestión que incluyen las no conformidades. Por ejemplo, la norma UNE-EN ISO 15189:2007 obliga a confeccionar un protocolo de actuación frente a estas. Son herramientas que facilitan la identificación y solución de errores al normalizar los procesos.

Enfocándonos en el CCE, es importante que se documente e investigue las causas de anomalías o no conformidades a fin de poder aplicar medidas preventivas o correctivas.

Así mismo, la armonización de métodos de laboratorio se fundamenta en los materiales y métodos de referencia, el empleo de materiales conmutables, métodos de rutina armonizados y finalmente el conocimiento del Error Sistemático.

En el caso de los ensayos automatizados de interés infectológico es imposible determinar el error sistemático o BIAS puesto que no existen gold standards o patrones de referencia para virus o parásitos. En este tipo de métodos, el CCE es la única herramienta para que el laboratorio advierta

**DIAGNOS MED S.R.L.** 

Conesa 859 (C1426AQR) CABA  
 Tel. 011 4552-2929 (Rot.) - Fax 011 4551-5296  
 info@diagnosmed.com - www.diagnosmed.com

**EUROIMMUN** 

www.euroimmun.com

- Neurología
- Endocrinología
- Gastroenterología
- Reumatología

**DIAZYME** 

www.diazyme.com

- Kits Automatizables
- Acidos Biliares (Registro en tramite)
- 5' Nucleotidasa (Registro en tramite)
- ADA

 **ZenTech**

www.zentech.com

- Kits Screening Neonatal
- MSUD (Registro en Tramite)
- Otros: Biotinidasa, G-6-PD, Fibrosis Quisítica

 **Ansh Labs.** www.anshlabs.com

- Hormona Anti Mulleriana Elisa - IGF-I, IGF-11,IGFBP3, IGFBP5
- Inhibina B Elisa - Nueva Hormona Mulleriana Papel de Filtro

 **Molecular MD**

www.molecularmd.com

- BCR/ABL

tendencias o desvió.

A partir del 2011 nuestro servicio hizo un cambio de plataforma que le permitió disponer de una metodología de QMIA de última generación. En una primera etapa se verificaron las especificaciones del fabricante para 15 analitos, confirmándose un óptimo desempeño tanto al mes como a los seis meses de trabajo (CV% menor a 10).

La eficiencia expresada como porcentaje de analitos aceptado por tandas también fue óptima, XXVII: 100%, XXVIII: 99% y XXIX: 100%, pero llamó la atención que a pesar de que algunos ensayos eran "aceptados", caían con cierta frecuencia por fuera de los percentiles 25-75 (Rango intercuartílico). Esto revelaba un alejamiento del comportamiento promedio de aquellos laboratorios con los que compartimos metodología.

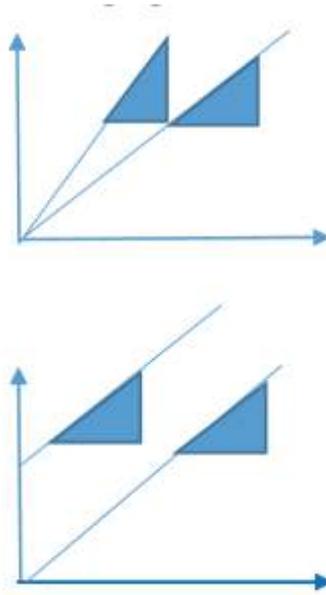
Cuando estudiamos la viabilidad del Modelo de Regresión Lineal Simple (MRLS) para detectar "tendencia" o errores sistemáticos, puesto que la imprecisión era acotada y constante, se comprobó, salvo para el HAV G, que el modelo era viable, que todos los ensayos tenían asociaciones positivas, y la correlación a lo largo de tres años era muy buena ( $0,90 < R < 1$ ).

En el caso del HAV IgG, el 42% de la variabilidad de los datos no era explicada por el modelo y la asociación no era óptima ( $R < 0,90$ ). El no cumplimiento de los supuestos para los residuos terminó por descartar este método de aproximación al Bias.

Respecto al test de diferencia de medias se vio que nuestros datos pertenecían a la población de referencia y por lo tanto eran conmutables.

Si nos enfocamos ahora en el tipo de error sistemático, debemos recordar que existe una clasificación en proporcionales o constantes.

Los errores sistemáticos proporcionales son los que independientemente de la ordenada al origen, la pendiente es mayor o menor a 1.



Los errores sistemáticos constantes son los que la pendiente es igual 1.

El promedio de las pendientes dio 1,01 (IC95% 0,96-1,06), por lo tanto podemos afirmar que predominan los errores sistemáticos constantes.

Las ordenadas al origen, que no tuvieron distribución normal como las pendientes y por lo tanto no son promediables, representan el Bias en valor absoluto.

Así podemos finalmente afirmar que tienen Bias positivos VIH, HCV, CMV G, Sífilis TP, Chagas y HTLV; y Bias negativos HBsAg, HBV core, y Toxo G, respecto al grupo de referencia.

#### Conclusiones:

1.-El MRLS demostró ser una herramienta estadística útil cuando es imposible calcular el Bias%.

2.-Los analitos estudiados pueden clasificarse en:

a.-Los que cumplen con el modelo de regresión lineal simple

b.-Los que no cumplen el modelo de regresión lineal simple.

3.-Durante tres años 9/10 analitos se ajustaron al modelo, con asociación positiva y excelente correlación ( $0,90 < R < 1$ ).

4.-El MRLS permitió visualizar el

alejamiento de la recta de referencia.

5.- La curva estimada y el Box Plot, junto al cálculo de  $R^2$  y  $R$  nos permite objetivar los desvíos tomando el CCE como población de referencia

6.-Estos alejamientos reflejan errores sistemáticos cuando consideramos las medianas del CCE como los valores más probables.

7.-El hecho que la diferencia de medias respecto al grupo de referencia contenga al cero, indica que los datos son conmutables porque pertenecen todos a una misma población

8.-Dentro de los desvíos pueden reconocerse errores sistemáticos constantes positivo: VIH, HCV, CMV IGG, Sífilis TP, Chagas, y HTLV I y II; y error sistemático constante negativo: HBsAg, Anti-HBc y la Toxo IGG HCV.

9.-El HAV IgG quedó excluido de la aplicación de este modelo.

10- La combinación de la imprecisión (Control de Calidad Interno) y las curvas de regresión lineal simple (CCE) permite establecer objetivos de mejora en el desempeño de QMIA

**Nota:** el presente trabajo contó con la constancia de Aceptación del Comité de Docencia e Investigación y Ética en Investigación de acuerdo a la Ley 3301/09 de la CABA



#### Bibliografía

- Modelo de regresión lineal simple. <http://www.uv.es/uriel/material/Morelisi.pdf>
- Capítulo 9. Regresión lineal simple. <http://www4.ujaen.es/~dmontoro/Metodos/Tema%209.pdf>.
- Control estadístico del proceso (SPC) M.C. ppt. Rolando del Toro Wals.
- Bioestadística, aplicación del control de calidad. Pedro Cortez Alfaro. <http://es.slideshare.net/GOPPASUDD/aplicacion-est-cc-udd2012>
- Validación de Métodos Cuantitativos en el Laboratorio Clínico "Ejemplos Prácticos" pdf Gabriel Alejandro Migliarino 7 de Junio del 2010.
- Proyecto de planificación pdf. Gabriel Alejandro Migliarino.
- User verification of performance for precision and trueness; Approved Guideline-second edition. Vol 25, Number 17. EP 15-A2.
- Cambio de plataforma analítica en el sector de Virología y su impacto en el error analítico Rocculi. M. T.G; Arcuri, A.; Zerdiew Ana.2012.
- Anexo 1 IT ProgBA01 V8 Especificidad: Inmunoanálisis.
- Informe final de la ronda XXVI del Programa de Control de Calidad Externo del CEMIC.
- Proyecto de "Gold Standardization". <http://latinoamerica.abbott.diagnostics.com/servicios/gold.asp>
- ¿Cuándo puedo comparar un mismo test realizado en diferentes laboratorios? Conceptos de trazabilidad y armonización en el laboratorio clínico Ana María Guzmán D, Sandra Solari G. Rev Méd Chile 2009; 137: 713-715.
- Traceability, Reference Systems and Result Comparability Mauro Panteghini Centre for Metrological Traceability in Laboratory Medicine (CIRME), University of Milan, 20157 Milano, Italy.
- International Organization of Standardization. Medical Laboratories — Reduction of error through risk management and continual improvement. ISO/TS 22367. Geneva: ISO; 2008.
- Asociación Española de Normalización y Certificación. Laboratorios clínicos Requisitos particulares para la calidad y la competencia. UNE-EN ISO 15189:2007. Madrid: AENOR; 2007.



# Eritrosedimentación Automatizada

Método Westergren



VES<sup>TM</sup>MATIC  
CUBE



- Utiliza el tubo primario del Hemograma (EDTA)
- Sin manipulación ni consumo de la muestra
- Sin mantenimiento por parte del usuario
- Sin generación de desechos biológicos
- Máxima seguridad del operador
- Conectable al LIS
- 60, 95 o 190 muestras por hora



Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar