

# Aplicación del análisis de regresión de Passing-Bablok en la estimación del error sistemático del procedimiento de medida en enzimología clínica

► Luz Elizabeth Cáceres<sup>1</sup>, María Fernanda Bustos<sup>2</sup>, Viviana Mónica Yapur<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Bioquímica. (ORCID: 0009-0006-5093-3126)

<sup>2</sup> Bioquímica. (ORCID: 0009-0000-2135-819X)

<sup>3</sup> Bioquímica. (ORCID: 0009-0005-7258-808X)

Área Gastroenterología y Enzimología Clínica. Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Universidad de Buenos Aires, Argentina.

\* Autora para correspondencia

## Resumen

El objetivo del trabajo fue aplicar la regresión de Passing-Bablok y estimar el error sistemático (ES) en dos niveles de actividad enzimática. Se utilizó el Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) y el control de calidad BioRad Unity Next Peer QC. Para alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), gamma-glutamyltransferasa (GGT), creatina quinasa (CK) y amilasa (AMI) el ES para el nivel 1 fue: 0,4; 1,8; 1,6; 2,6; -2,4; -0,3 y para el nivel 2: 3,3; 14; 13,4; 18,5; -8,3; 10,7 a partir de las ecuaciones de regresión ( $r \geq 0,93$ ;  $p < 0,0001$ ). Se analizaron los IC95% para la ordenada al origen y la pendiente y se concluyó que el componente del ES fue constante y proporcional para CK y AMI. En cambio, para las otras enzimas fue proporcional. Este método podría ser el de elección porque permite estimar y conocer la composición del ES.

**Palabras clave:** Passing-Bablok; Error sistemático; Desempeño analítico; Regresión lineal; Enzimas; ALT; AST; Aminotransferasas; ALP; Fosfatasa alcalina; GGT; Gamma glutamiltransferasa; CK; Creatina quinasa; Amilasa

*Application of Passing-Bablok regression analysis in estimation of systematic error of the measurement procedure in clinical enzymology*

## Abstract

The objective of this study was to apply Passing-Bablok regression and estimate the systematic error (SE) at two levels of enzyme activity. The External Quality Assessment Program (EQAP) and BioRad Unity Next Peer QC were used. For alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT), creatine kinase (CK), and amylase (AMI), the ES for level 1 were: 0.4; 1.8; 1.6; 2.6; -2.4; -0.3, and for level 2: 3.3; 14; 13.4; 18.5; -8.3; 10.7, based on the regression equations ( $r \geq 0.93$ ;  $p < 0.0001$ ). The 95% CIs for the intercept and slope were analysed, and it was concluded that the SE component was constant and proportional for CK and AMI. However, it was proportional for the other enzymes. This method could be the preferred method because it allows estimating and determining the SE composition.

**Keywords:** Passing-Bablok; Systematic error; Analytical performance; Linear regression; Enzymes; ALT; AST; Aminotransferases; ALP; Alkaline phosphatase; GGT; Gamma-glutamyltransferase; CK; Creatinase; Amylase

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

## Aplicação da análise de regressão de Passing-Bablok na estimativa do erro sistemático do procedimento de medição em enzimologia clínica

### Resumo

O objetivo do trabalho foi aplicar a regressão Passing-Bablok e estimar o erro sistemático (ES) em dois níveis de atividade enzimática. Foram utilizados o Programa de Avaliação Externa de Qualidade (PEEC) e o controle de qualidade BioRad Unity Next Peer QC. Para alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP), gama-glutamilttransferase (GGT), creatina quinase (CK) e amilase (AMI) o ES para o nível 1 foi: 0,4; 1,8; 1,6; 2,6; -2,4; -0,3 e para o nível 2: 3,3; 14; 13,4; 18,5; -8,3; 10,7 das equações de regressão ( $r \geq 0,93$ ;  $p < 0,0001$ ). Os IC95% foram analisados para a ordenada na origem e o declive e a conclusão é que o componente ES foi constante e proporcional para CK e IAM. Entretanto, para as demais enzimas foi proporcional. Este método pode ser o de escolha porque permite estimar e conhecer a composição do SE.

**Palavras-chave:** *Passing-Bablok; Erro sistemático; Desempenho analítico; Regressão linear; Enzimas; ALT; AST; Aminotransferases; ALP; Fosfatase alcalina; GGT; Gama-glutamilttransferase; CK; Creatina quinase; Amilase*

## Introducción

En bioquímica clínica, el conocimiento del desempeño de las metodologías analíticas se considera primordial con la intención de asegurar la calidad en el laboratorio clínico. Se ha estudiado que se necesita establecer el requisito de calidad analítica y realizar la validación de las prestaciones analíticas del procedimiento de medida (exactitud: incertidumbre de medida, precisión, veracidad: error sistemático (ES) y trazabilidad metrológica, interferencias, límite de detección, límite de dilución, etc.) con la finalidad de conocer los errores inherentes a la metodología: el error aleatorio y el error sistemático (ES) (1). Este último se representa por el sesgo y, aplicado en enzimología clínica, se refiere a la diferencia entre el valor medio de un número infinito de mediciones de la actividad enzimática en la muestra y el valor de referencia (2). Se estima comúnmente por medio del control de calidad externo a partir del cálculo de la media cuadrática del error relativo porcentual (ES%) (3). En este último caso, se obtiene el valor absoluto del error mediante el cual no se puede diferenciar si la desviación es positiva o negativa (4) (5) (6).

No obstante, se han descrito otros procedimientos de estimación del ES que se han empleado en la comparación de métodos analíticos cuantitativos. En éstos, el modelo a seguir consiste en la comparación entre los resultados de las muestras que provienen del método que se va a comparar y del método de referencia (7). En relación a las metodologías disponibles, se halla el análisis de regresión lineal de Passing-Bablok que fue desarrollado en 1983 por Heinrich Passing y Wolfgang Bablok, alternativamente al método de regresión lineal de cuadrados mínimos. Se lo considera un modelo de análisis de regresión no paramétrico, que prescinde del requerimiento de distribución normal del conjunto de datos y de los errores de medición, por lo cual se reduce la influencia

de los valores atípicos (*outliers*) y le proporciona gran robustez (8) (9). Asimismo, se ha visto que mediante su uso se puede describir la composición del ES a través del conocimiento de las rectas de regresión y de las pruebas de hipótesis que involucran a los valores numéricos de la pendiente (b) y de la ordenada al origen (a) con sus intervalos de confianza (IC95%). Por consiguiente, se pueden identificar dos tipos de errores: constante y proporcional. En el primero, la diferencia no varía a lo largo del rango de medición y en el segundo se modifica según la concentración del analito. Para su utilización se debe cumplir con el requisito de relación lineal del conjunto de datos. Por esta razón, previamente es imprescindible efectuar el estudio de la linealidad (10) (11) (12).

El propósito del presente trabajo consistió en aplicar, interpretar y evaluar el uso del modelo de análisis de regresión lineal de Passing-Bablok e innovar en la estimación del ES de métodos de determinación de actividad enzimática.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y de corte transversal.

Se utilizaron los datos provenientes del Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) y del control de calidad interno (CCI= BioRad Unity Next Peer QC) con dos niveles de actividad para cada enzima durante el período comprendido entre mayo de 2023 y abril de 2024. Se utilizaron los métodos recomendados por la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) (13) para la determinación de la actividad enzimática de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), gamma-glutamilttransferasa (GGT), creatina

quinasa (CK), amilasa (AMI) y lactato deshidrogenasa (LD). Se usó el autoanizador Cobas 6000 c501 Roche.

Se aplicó el análisis de regresión lineal de Passing-Bablok y se obtuvo la siguiente ecuación:  $y=a+bx$ , donde:  $b$  es la pendiente,  $a$  es la ordenada en el origen,  $x$  es la variable independiente que contiene los valores medios del grupo par del PEEC e  $y$  es la variable dependiente que contiene los valores informados por el laboratorio al PEEC.

Se evaluó el grado de linealidad del conjunto de datos para cada una de las enzimas.

Se calculó el ES a partir de la ecuación de la recta de regresión como  $ES = y_c - x_c$ , donde:  $y_c$  es el valor estimado para el CCI que se obtiene al reemplazar en la ecuación de la recta de regresión la  $x$  por el valor del CCI y  $x_c$  es el valor de control de CCI.

Se halló el ES% al relacionar el valor del ES absoluto con el valor del CCI respectivo ( $ES\% = ES/x_c * 100$ ).

Se realizó el cálculo para cada uno de los dos niveles del CCI (valor medio 1 y 2).

### Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico MedCalc version 22.026 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Se usaron los tests de Spearman y de Cusum para evaluar la linealidad, con un nivel de significación alfa de 0,05 ( $p<0,05$ ).

Se obtuvo el IC95% para los valores de  $b$  y  $a$ .

## Resultados

El coeficiente de correlación de Spearman ( $r$ ) fue mayor o igual a 0,93 ( $p<0,0001$ ) y se obtuvo un valor de  $p>0,05$  para la prueba de Cusum (Tabla I). Se estimó el ES para los niveles 1 y 2 del CCI (Tabla II) y se obtuvieron las rectas de regresión para cada una de las enzimas con sus respectivos IC95% (Fig. 1).

## Discusión y Conclusiones

Se empleó el método de regresión lineal no paramétrico de Passing-Bablok que incluyó el análisis y la resolución de las pruebas de hipótesis. Si bien este método se considera robusto y sin limitaciones frente a otros, como la regresión lineal paramétrica de cuadrados mínimos y el de Deming (14), se debe destacar que para aplicarlo se necesita cumplir con el requisito de tendencia lineal entre los pares de datos.

De modo que en este trabajo se efectuó la verificación de la misma por medio de los gráficos de dispersión, del análisis del  $ry$  y de la evaluación del test de Cusum. Los datos experimentales que se obtuvieron han demostrado que la misma no se debe al azar ( $p<0,05$ ).

Tabla I. Resultados de la regresión lineal de Passing-Bablok para cada enzima

Enzima	Ordenada al origen		Pendiente		Ecuación de la recta $y = a + b * x$	Prueba de Cusum	Coeficiente de correlación	
	a	IC95%	b	IC95%			r (IC95%)	p
ALT	-0,696	-2,290 - 0,124	1,041	1,026 - 1,071	$y = -0,696 + 1,041 * x$	Sin desviación significativa ( $p=0,86$ )	0,993 (0,974-0,998)	<0,0001
AST	-1,251	-5,729 - 0,583	1,070	1,036 - 1,144	$y = -1,251 + 1,070 * x$	Sin desviación significativa ( $p=1,00$ )	0,984 (0,943-0,996)	<0,0001
ALP	-2,548	-7,426 - 0,404	1,037	1,010 - 1,073	$y = -2,548 + 1,037 * x$	Sin desviación significativa ( $p=1,00$ )	0,968 (0,888-0,991)	<0,0001
CK	-4,242	-11,952 - -1,125	1,053	1,028 - 1,111	$y = -4,242 + 1,053 * x$	Sin desviación significativa ( $p=1,00$ )	0,944 (0,808-0,985)	<0,0001
GGT	1,281	-0,884 - 3,249	0,930	0,889 - 0,976	$y = 1,281 + 0,930 * x$	Sin desviación significativa ( $p=0,86$ )	0,974 (0,906-0,993)	<0,0001
AMI	-3,343	-8,586 - 0,812	1,039	1,012 - 1,091	$y = -3,343 + 1,039 * x$	Sin desviación significativa ( $p=1,00$ )	0,930 (0,764-0,981)	<0,0001
LD	-4,123	-11,329 - 5,050	1,061	0,998 - 1,120	$y = -4,123 + 1,061 * x$	Sin desviación significativa ( $p=0,86$ )	0,970 (0,894-0,992)	<0,0001

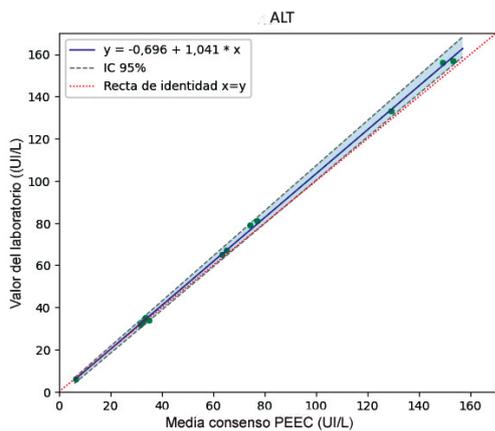
ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ALP: fosfatasa alcalina; CK: creatina quinasa; GGT:  $\gamma$ -glutamyltransferasa; AMI: amilasa; LD: lactato deshidrogenasa; a: ordenada al origen; b: pendiente; r: coeficiente de correlación; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla II.** Resultados del cálculo del error sistemático (absoluto y relativo) por interpolación del control de calidad interno (niveles 1 y 2) en la ecuación de la recta de regresión

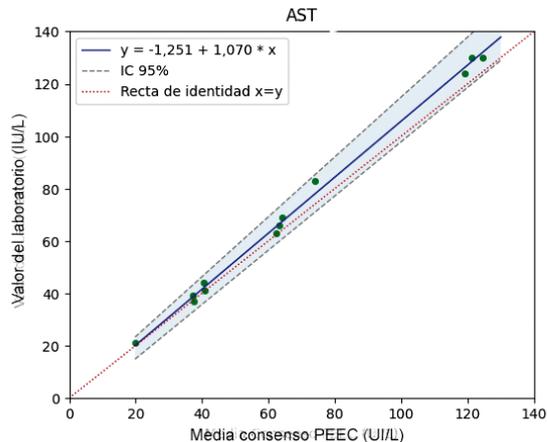
Enzima	Ecuación de la recta	Nivel 1				Nivel 2			
		CCI (UI/L)	CCle (UI/L)	ES absoluto (UI/L)	ES relativo (%)	CCI (UI/L)	CCle (UI/L)	ES absoluto (UI/L)	ES relativo (%)
ALT	$y = -0,696 + 1,041 * x$	26,6	26,995	0,395	1,5	97,6	100,906	3,306	3,4
AST	$y = -1,251 + 1,070 * x$	43,6	45,401	1,801	4,1	218	232,009	14,009	6,4
ALP	$y = -2,548 + 1,037 * x$	112	113,596	1,596	1,4	430	443,362	13,362	3,1
CK	$y = -4,242 + 1,053 * x$	129	131,595	2,595	2,0	429	447,495	18,495	4,3
GGT	$y = 1,281 + 0,930 * x$	53	50,571	-2,429	-4,6	137	128,691	-8,309	-6,1
AMI	$y = -3,343 + 1,039 * x$	77,6	77,283	-0,317	-0,4	360	370,697	10,697	3,0
LD	$y = -4,123 + 1,061 * x$	173	179,430	6,430	3,7	389	408,606	19,606	5,0

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ALP: fosfatasa alcalina; CK: creatina quinasa; GGT:  $\gamma$ -glutamilttransferasa; AMI: amilasa; LD: lactato deshidrogenasa; CCI: control de calidad interno; CCle: valor estimado del control de calidad interno; ES: error sistemático.

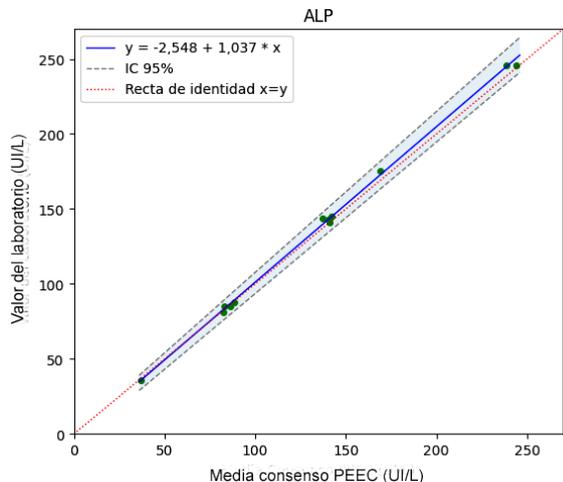
A) Alanina aminotransferasa



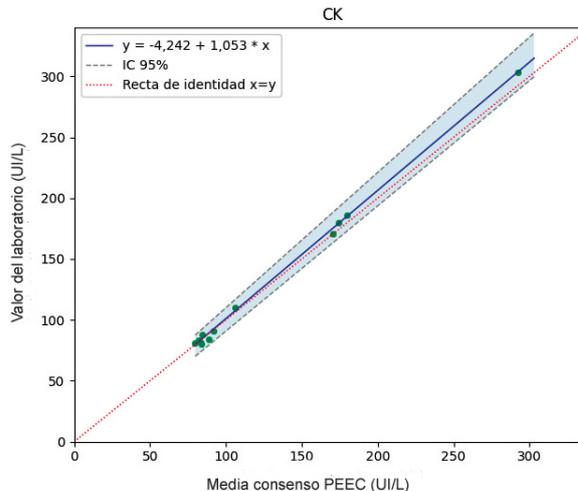
B) Aspartato aminotransferasa

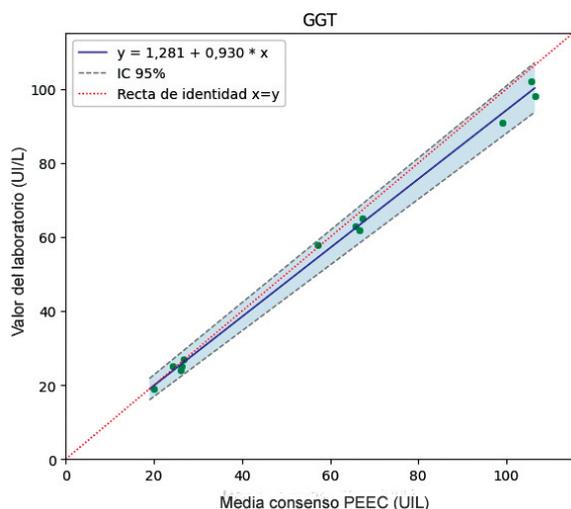


C) Fosfatasa alcalina

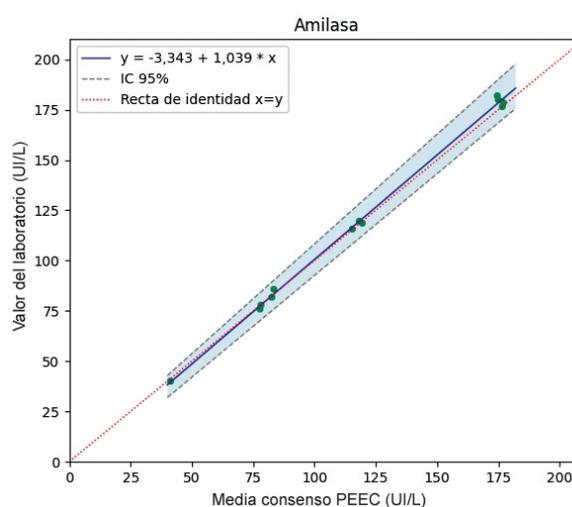


D) Creatina quinasa



E)  $\gamma$ -glutamyltransferasa

F) Amilasa



G) Lactato deshidrogenasa

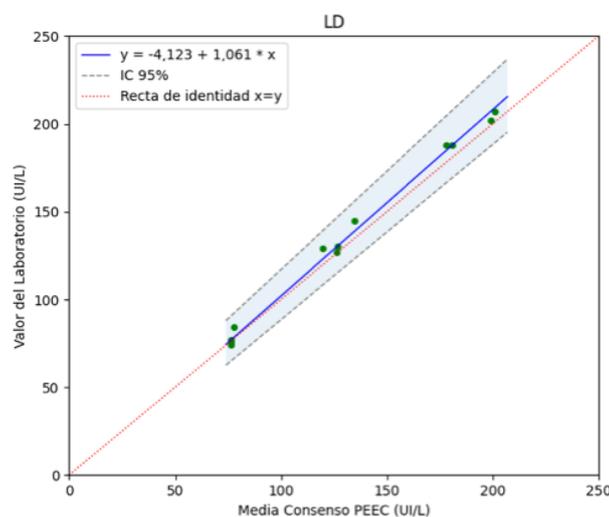


Figura 1. Representación gráfica de la dispersión de los pares de datos para las enzimas en estudio

Se muestran los datos experimentales (puntos verdes) junto a su recta de regresión (línea sólida azul), el intervalo de confianza para la recta de regresión (línea discontinua gris) y la línea de identidad ( $y=x$ , línea punteada roja).

De acuerdo con el enunciado de la prueba de hipótesis  $\alpha=0$ : si el IC95% de  $a$  incluye el cero, se podría inferir que no existe diferencia significativa entre éste y su valor  $y$ , por lo tanto, se podría considerar la carencia del error constante. Mientras que si se considerase la prueba de hipótesis  $\beta=1$ : si el IC95% de  $b$  incluye el valor uno, se podría deducir que no existe diferencia significativa entre éste y su valor; por lo cual, podría suponerse la ausencia del error proporcional.

De este modo se interpretaron los resultados expuestos en la Tabla I conforme a lo comentado en el párrafo anterior y se observó que para CK y AMI, el ES se constituyó por los componentes constante y proporcional, ya que el IC95% de  $a$  no incluyó al valor cero y el de  $b$  no

incluyó al valor uno. En cambio, para ALT, AST, ALP y GGT se analizó que el ES resultó solo del componente proporcional debido a que el IC95% de  $a$  incluyó al valor cero y el de  $b$  no incluyó al valor uno.

En el caso particular de LD se observó que el IC95% de  $a$  incluyó al valor cero y el de  $b$  incluyó al valor uno. En principio, se podría asumir que no existió diferencia significativa entre el valor estimado de  $a$  y el valor cero y el de  $b$  y el valor uno. Por lo tanto, la ecuación de regresión se podría reducir a  $y=x$ . En consecuencia, el ES podría considerarse despreciable.

Por otro lado, la estimación del ES requirió de la información proveniente del CCI y del PEEC. Para el cálculo del ES se decidió utilizar la media de los niveles 1

y 2 del CCI. Sin embargo, el criterio de elección podría ser otro, y por ejemplo, se podrían tomar los valores cercanos a los de decisión médica (15).

En la Tabla II se aprecia que el ES para el nivel 2 fue mayor que el del nivel 1 para todas las enzimas y además se verificó por medio de las representaciones gráficas (Fig. 1, A - G) en los que se notó que a medida que se incrementaron los valores de actividad enzimática, las rectas de regresión se alejaron respecto de la recta de identidad ( $y=x$ ) y se amplificó el IC95%. Del mismo modo, se observó que LD presentó el error más alto para ambos niveles de actividad.

En conclusión, la regresión lineal de Passing-Bablok es una metodología sencilla y de fácil implementación que ofrece la ventaja de poder estimar el ES en cada uno de los puntos del intervalo de linealidad de la metodología, permite visualizar los pares de datos, analizar la variación del ES, conocer su composición y contribuir a determinar su origen. Por lo tanto, se podría aplicar en el laboratorio de enzimología clínica conjuntamente con otros métodos de estimación.

## Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

## Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

## Correspondencia

Bioq. VIVIANA MÓNICA YAPUR  
Área Gastroenterología y Enzimología Clínica. Departamento de Bioquímica Clínica. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. (C1120AAR) Av. Córdoba 2351. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
Correo electrónico: vmyapur@ffyb.uba.ar

## Referencias bibliográficas

- Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalias Reverter F, Esteve Poblador S, Izquierdo Álvarez S, *et al.* Validación analítica de los procedimientos de medida del laboratorio clínico. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comité Científico Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos. Documentos de la SEQC 2013. Disponible en: <https://www.cem.es/sites/default/files/vim-cem-2012web.pdf> (fecha de acceso: 13 de marzo de 2025).
- Vocabulario Internacional de Metrología: Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados (VIM). JCGM 200:2012. 3ª Ed.; 2012. Disponible en: <https://www.cem.es/sites/default/files/vim-cem-2012web.pdf> (fecha de acceso: 13 de marzo de 2025).
- Ercan Ş. Comparación de la métrica sigma calculada con tres métodos de estimación del sesgo en 33 magnitudes químicas y 26 de inmunoensayo. *Adv Lab Med* 2023 Aug 28; 4 (3): 246-57.
- Mendoza D. Evaluación del desempeño analítico del control de calidad interno en química clínica de un hospital público [Tesis de grado, Instituto Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Arturo Jauretche]; 2020.
- Westgard J. What about bias? Disponible en: <https://westgard.com/lessons/quality-management/what-about-bias.html#PT> (fecha de acceso: 13 de marzo de 2025).
- Perich Alsina C, Álvarez Ríos A, Blázquez R, Calafell Clar R, Cobo del Hoyo M, Cuadrado Cenxual M, *et al.* Aplicación práctica del control interno de la calidad en los procedimientos de medida cuantitativos. *Rev Lab Clin* 2014; 7 (1): 25-32.
- Clinical and Laboratory Standard Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples. 3rd CLSI guideline EPO9c. Wayne PA, EE.UU.: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2018.
- Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method transformation studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov; 26 (11): 783-790.
- Bilić-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochem Med (Zagreb)* 2011; 21 (1): 49-52.
- 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.
- Bablok W, Passing H. Application of statistical procedures in analytical instrument testing. *J Automat Chem* 1985; 7: 74-9.
- Nave F, Nave J. Técnicas estadísticas utilizadas en la comparación de métodos cuantitativos de medición. *Ciencia, Tecnología y Salud* 2023; 10 (1): 53-75.
- Measurands. International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results. (n.d.). Harmonization.net. Disponible en: <https://www.harmonization.net/measurands/> (fecha de acceso: 11 de marzo de 2025).
- Regresión de Deming. NCSS (2016) [https://www.ncss.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/Deming\\_Regression.pdf](https://www.ncss.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/Deming_Regression.pdf) (fecha de acceso: 9 de julio de 2016).
- Tran MTC, Hoang K, Greaves RF. Practical application of biological variation and sigma metrics quality models to evaluate 20 chemistry analytes on the Beckman Coulter AU680. *Clin Biochem* 2016; 49: 1259-66.

**Recibido: 15 de enero de 2025**  
**Aceptado: 17 de marzo de 2025**