

DIRECTRIZ PARA LA ESTIMACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN EN LABORATORIOS CLINICOS

Guidelines to the Estimations and Expression of Measurement
Uncertainty

Versión 02

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Comité técnico de Acreditación de laboratorios Clínicos 2024-02-28	Coordinador Responsable (e) de la Unidad Funcional de Gestión en Acreditación Coordinadora Responsable (e) de la Unidad Funcional Técnica de Acreditación	Directora de Acreditación

ÍNDICE

Nº	Título	Pág.
1	OBJETIVO	3
2	ALCANCE	3
3	DOCUMENTOS DE REFERENCIA	3
4	DEFINICIONES	4
5	INCERTIDUMBRE	6

Nº	ANEXOS	Pág.
1	ANEXO 1: ESTIMACIÓN DE INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN	19

1. OBJETIVO

La presente Directriz tiene por objeto establecer los criterios para la estimación y expresión de la incertidumbre de la medición. Es aplicable en laboratorios clínicos.

2. ALCANCE

Esta Directriz se aplica a los laboratorios clínicos acreditados o que soliciten la acreditación.

Nota: Quedan fuera del alcance de esta directiva los métodos cualitativos o semi-cuantitativos.

3. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Los documentos de referencia siguientes son indispensables para la aplicación de este documento. Para las referencias con fecha sólo se aplica la edición citada. Para las referencias sin fecha se aplica la última edición del documento de referencia (incluyendo cualquier modificación).

- ISO/IEC 17000 - Evaluación de la conformidad – Vocabulario y principios generales.
- VIM, Vocabulario internacional de términos fundamentales y generales de metrología, publicado por BIPM, IEC, IFCC, ISO, UIPAC, UIPAP y OIML.
- Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement - JCGM 100:2008 GUM 1995 with minor corrections-First edition September 2008.
- **Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement – JCGM GUM-6:2020 Part 6 : Developing and using measurement models (2020).**
- **Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement – JCGM GUM-1:2023 Part 1 : Introduction (2023).**
- **EURACHEM/CITAC Guía CG-4 – Cuantificación de la Incertidumbre en Medidas Analíticas – 3rd Edition (2012) Inglesa. 1ra Edición Española.**
- Uncertainty of Quantitative Determination Derived by cultivation of micro-organisms – Publication **J4/2003** Centre for Metrology and Accreditation – Helsinki- Finland (Seppo I. Niemelä)
- ISO/IEC 17043: **2023** Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para los ensayos de aptitud
- Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico, CENAM – EMA, **2017**.
- **ILAC-G26:11/2018, Guidance for the Implementation of a Medical Accreditation Scheme**
- CLSI EP 15 A3 User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline – Third Edition, September 2014.
- **International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC). ILAC-P10:2020 ILAC Policy on Metrological Traceability of Measurement Results.**
- Revision of the “Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations – Rili-BAEK”. J Lab Med 2015; 39(1): 26–69
- **C24: Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions, 4th Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).**

- **ISO/IEC 15194: 2009 In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in samples of biological origin -Requirements for certified reference**

(...)

- Measurement Uncertainty Revisited: Alternative Approaches to Uncertainty Evaluation. Technical Report No.1 March 2007. European Federation of National Associations of Measurement, Testing and Analytical Laboratories. (eurolab)

(...)

4. DEFINICIONES

Para los fines de esta Directriz se aplican los términos y definiciones pertinentes de la Norma ISO/IEC 17000 y del VIM (Vocabulario Internacional de Términos Fundamentales y Generales de Metrología).

Nota: En la Norma ISO 9000 se establecen las definiciones generales relativas a la calidad, mientras que la Norma ISO/IEC 17000 establece definiciones que se refieren específicamente a la certificación y a la acreditación de laboratorios. Cuando las definiciones de la Norma ISO 9000 sean diferentes, tienen preferencia las de la Norma ISO/IEC 17000 y las del VIM.

Incetidumbre: Parámetro asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían atribuirse razonablemente al mesurando. (Fuente: ISO/IEC GUM)

Mesurando: Magnitud particular, objeto de medición. (Fuente: ISO/IEC GUM)

Nota: También se conoce como mensurando

Incetidumbre estándar: Incetidumbre del resultado de medición expresada como una desviación estándar. (Fuente: ISO/IEC GUM)

Incetidumbre combinada: Incetidumbre estándar del resultado de una medición evaluada a través de la Ley de Propagación de la Incetidumbre

Esta ley combina apropiadamente las incetidumbres aportadas por las magnitudes que influyen sobre el resultado de la medición. (Fuente: ISO/IEC GUM)

Factor de cobertura: Factor numérico usado para multiplicar la incetidumbre combinada estándar con el propósito de obtener una incetidumbre expandida (típicamente se usan valores de 2 a 3.). (Fuente: ISO/IEC GUM)

Nota: El factor de cobertura está asociado a una distribución y un nivel particular de confianza. Por ejemplo, si una distribución es esencialmente normal el factor de cobertura $k=2$ corresponde a un nivel de confianza de aproximadamente 95%.

Incetidumbre expandida: Magnitud que define un intervalo en torno al resultado de una medición, tal que en dicho intervalo se espera encontrar una fracción suficientemente grande de la distribución de valores que podrían atribuirse razonablemente al mensurando. (Fuente: ISO/IEC GUM)

Notas:

1. La fracción puede considerarse como la probabilidad de cobertura o el nivel de confianza del intervalo.
2. Asociar un nivel específico de confianza con el intervalo definido por la incertidumbre expandida, requiere de suposiciones explícitas o implícitas que tomen en consideración la distribución de probabilidad caracterizada por el resultado de la medición y su incertidumbre estándar combinada. El nivel de confianza que puede atribuirse a este intervalo puede conocerse únicamente hasta el punto en el que puedan justificarse tales suposiciones.

Estimación de la Incertidumbre Tipo A: Método para evaluar la incertidumbre mediante el análisis estadístico de series de observaciones. (Fuente: ISO/IEC GUM)

Estimación de la Incertidumbre Tipo B: Método donde la incertidumbre es estimada por otros métodos distintos al análisis estadístico de series de observaciones.

Repetibilidad: Es el grado de concordancia entre los resultados de mediciones sucesivas obtenidas bajo condiciones de repetibilidad. Es decir, es la medida de la precisión en condiciones bajo las cuales se obtienen resultados independientes de una prueba con el mismo método, con los mismos accesorios de laboratorio, en el mismo laboratorio, por el mismo operador usando el mismo equipo en intervalos de tiempo cortos. (Fuente: NTP-ISO 3534-1)

Reproducibilidad: Es la precisión donde los resultados del ensayo son obtenidos con el mismo método sobre materiales de ensayo idénticos, en diferentes laboratorios con diferentes operadores usando equipos diferentes. (Fuente: NTP-ISO 5725-1)

Precisión: Es el grado de concordancia entre los resultados del ensayo obtenidos independientemente bajo condiciones estipuladas. (Fuente: NTP-ISO 5725-1)

Notas:

1. La precisión sólo depende de la distribución de los errores aleatorios y no se relaciona con el valor verdadero o el específico.
2. La medida de precisión se expresa usualmente en términos de la imprecisión y se calcula como una desviación estándar de los resultados del ensayo. Una menor precisión está reflejada por una mayor desviación estándar
3. “Los resultados del ensayo obtenidos independientemente” se refieren a los resultados obtenidos de manera que no han sido influenciados por cualquier resultado anterior en el mismo o similar objeto de ensayo. Las medidas cuantitativas de precisión dependen críticamente de las condiciones estipuladas. Las condiciones de repetibilidad y reproducibilidad son situaciones particulares en condiciones extremas.

Desviación estándar: (de una variable aleatoria, o de la distribución de probabilidad): Es la raíz cuadrada positiva de la varianza. (Fuente: NTP-ISO 3534-1)

Desviación estándar relativa (RSD ó W): Es la estimación de la desviación estándar de una población de “n” resultados de una muestra dividida por la media de esa muestra. A menudo se conoce como Coeficiente de Variación (CV).

Incertidumbre de la distribución de los microorganismos: Es la variación de los resultados de la medición debido a la distribución aleatoria (natural) de las partículas (los microorganismos) en una suspensión completamente homogénea

Sobre dispersión (en ensayos microbiológicos): Es la variación adicional a la incertidumbre de la distribución natural, causada por el procedimiento analítico y las influencias externas del medioambiente del laboratorio.

Calibración: Operación que, bajo condiciones especificadas, establece en una primera etapa, una relación entre los valores y sus incertidumbres de medición asociadas obtenidas a partir de los patrones de medición, y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas y, en una segunda etapa, utiliza esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medición a partir de una indicación (Fuente VIM definición 2.39)

Error de Medición: Valor medido de una magnitud menos un valor de referencia (Fuente VIM definición 2.16)

Procedimiento de Medición:

Descripción detallada de una medición conforme a uno o más principios de medición y a un método de medición dado, basado en un modelo de medición y que incluye los cálculos necesarios para obtener un resultado de medición. (Fuente VIM definición 2.6).

Nota 1 Un procedimiento de medición se documenta habitualmente con suficiente detalle para que un operador pueda realizar una medición.

Nota 2 Un procedimiento de medición puede incluir un enunciado referido a una incertidumbre de medición objetivo.

Nota 3 El procedimiento de medición a veces se denomina standard operating procedure (SOP) en inglés, o mode opératoire de mesure en francés.

Método de medición:

Descripción genérica de la secuencia lógica de operaciones utilizadas en una medición. (Fuente VIM definición 2.5)

Nota Los métodos de medición pueden clasificarse de varias maneras como:

- método de sustitución,
- método diferencial, y
- método de cero; o
- método directo, y
- método indirecto.

Precisión Intermedia:

Precisión de medición bajo un conjunto de condiciones de precisión intermedia. Condición de medición, dentro de un conjunto de condiciones que incluye el mismo procedimiento de medición, el mismo lugar y mediciones repetidas del mismo objeto u objetos similares durante un periodo amplio de tiempo, pero que puede incluir otras condiciones que involucren variaciones. (Fuente VIM definición 2.22, 2.23)

Nota 1 Las variaciones pueden comprender nuevas calibraciones, patrones, operadores y sistemas de medición.

Nota 2 Conviene que, en la medida de lo posible, una especificación sobre las condiciones indique qué condiciones cambiaron y cuáles no.

Nota 3 En química, el término “condición de precisión inter-serie” se utiliza algunas veces para referirse a este concepto.

Ensayo de aptitud – EA (PT, del inglés “proficiency testing”):

Evaluación del desempeño de los participantes con respecto a criterios previamente establecidos mediante comparaciones interlaboratorios

(Fuente ISO/IEC 17043:2023, 3.7)

Comparación interlaboratorios

Diseño, realización y evaluación de mediciones o ensayos sobre el mismo ítem o ítems similares por dos o más laboratorios de acuerdo con condiciones predeterminadas

(Fuente ISO/IEC 17043:2023, 3.4)

(...)

5. INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN

La incertidumbre se define como un parámetro que se asocia al resultado de una medición y que caracteriza la dispersión de valores que podrían, razonablemente, ser atribuidos al mensurando.

La estimación de la incertidumbre de medición de los resultados producidos por un sistema de medición de rutina es una parte esencial de la verificación de su desempeño. También puede proporcionar a los laboratorios una mejor comprensión del rendimiento y las limitaciones de sus métodos y, por lo tanto, identificar los pasos técnicos en los que la incertidumbre puede reducirse potencialmente.

La utilidad práctica de la incertidumbre de la medición es que, al tener la información a disposición de los médicos clínicos, los laboratorios pueden contribuir a una mejor interpretación de los resultados del paciente porque estos datos son esenciales para la comparación de los resultados con los límites de decisión clínica y con los resultados previos del paciente.

La incertidumbre es la medida de la calidad de la cadena de trazabilidad.

5.1 Condiciones generales para estimar la incertidumbre de la medición:

1. Se debe contar con un procedimiento documentado para la estimación de la incertidumbre de la medición donde se incluya los criterios para las revisiones periódicas. Además, deberá indicar como se calcula cada componente de la incertidumbre.
2. El Enfoque más apropiado para estimar la incertidumbre de la medición es el Top-Down (de arriba hacia abajo - o enfoque global), ya que la incertidumbre estándar combinada de la medición se estima directamente a partir de mediciones repetidas de muestras seleccionadas. Este enfoque es particularmente adecuado para sistemas de medición comúnmente encontrados en laboratorios clínicos de rutina. Sin embargo, cuando sea posible, es importante desarrollar un enfoque de estimación de incertidumbre Bottom Up (de bajo hacia arriba o enfoque por componentes) para comprender mejor las fuentes importantes de variación y su contribución a la incertidumbre combinada, para identificar oportunidades para su reducción o eliminación.

3. Para mensurandos determinados en diferentes matrices, y si existieran diferencias debido al efecto matriz; el laboratorio deberá estimar la incertidumbre de medida para las diferentes matrices.

Ejemplo: Glucosa (matrices) → Suero, LCR, orina.

4. La estimación de la incertidumbre de la medición deberá ser cuantificada para todos los métodos cuantitativos. No se requiere estimar incertidumbre para métodos cualitativos.

Además, se debe considerar:

- ✓ Que en la fase analítica se desarrolle el proceso completo de estimación de la incertidumbre.
- ✓ Que en las fases pre y post analítica se identifiquen los factores que puedan afectar la calidad de los resultados de análisis, pero estos no deberán incluirse en la estimación de la incertidumbre de la medición.

5. Para estimar la incertidumbre de la medición se debe incluir las siguientes etapas:

- ✓ Especificación del mensurando.
- ✓ Identificación de las fuentes de incertidumbre.
- ✓ Estimación de los componentes de incertidumbre en la fase analítica (diferentes modelos).
- ✓ Estimación de la incertidumbre típica combinada.
- ✓ Estimación de la incertidumbre expandida.

5.2 Procedimiento:

5.2.1 Definición del mensurando:

Se **debe describir del mensurando: el sistema biológico que contiene al analito (matriz), la identidad del analito, la cantidad, el método de análisis (descripción del principio) y su metodología, así como las unidades de la medición. El mensurando** debe ser identificado claramente **e incluir** la información que lo relacione a los parámetros **con los que está** asociado.

Ejemplo: **Suero-glucosa-concentración de sustancia**-colorimétrico (hexoquinasa, mg/dL)

Dónde:

<u>Sistema biológico/ Matriz:</u>	<u>Suero</u>
<u>Analito:</u>	Glucosa
<u>Cantidad (concentración de cantidad de sustancia)</u>	<u>Concentración de Glucosa en suero</u>
Método de análisis/ Principio:	Colorimétrico
Metodología:	Glucosa hexoquinasa
Unidades:	mg/dL

5.2.2 Identificación de las fuentes de incertidumbre

La mayoría de los laboratorios clínicos de rutina utilizan una combinación de sistemas de medición, algunos totalmente automatizados y otros, sistemas de medición menos automatizados. Ambos tipos de sistemas tienen múltiples fuentes de variación, algunas inherentes a los productos adquiridos y otras causadas por el personal de laboratorio al realizar los procedimientos. Todos ellos contribuyen de algún modo a la incertidumbre de la medición.

Los ejemplos de fuentes de incertidumbre de medición más relevantes:

- ✓ Muestreo y sub-muestreo
- ✓ Condiciones de almacenamiento
- ✓ Efectos inherentes a los equipos de medición
- ✓ Pureza de los reactivos
- ✓ Efectos de la matriz
- ✓ Efectos de cálculos
- ✓ Corrección del blanco
- ✓ Efectos inherentes al analista
- ✓ Efectos aleatorios
- ✓ Asignación de los valores a los calibradores, materiales de referencia, etc.
- ✓ **Falta de homogeneidad de la muestra**
- ✓ **Procedimientos de reconstitución de materiales liofilizados, por ejemplo: calibrador y reactivos**
- ✓ **Recalibraciones**
- ✓ **Fluctuaciones electromecánicas, mantenimientos, sustitución de piezas de los equipos de medición**
- ✓ **Inestabilidad de reactivos y/o calibradores**
- ✓ **Variabilidad lote a lote de reactivo y calibrador**
- ✓ **Fluctuaciones en el entorno del laboratorio**
- ✓ **Formulas de medición, por ejemplo, aproximaciones, suposiciones, valores inexactos de las constantes, redondeo de dígitos**
- ✓ **Otros.**

Se debe elaborar una lista con las fuentes de incertidumbre más relevantes para las fases pre-analítica, analítica y post-analítica. No es necesario preocuparse por la cuantificación de componentes individuales; el objetivo es ser totalmente claro sobre qué fuentes deberían considerarse.

El diagrama de causa y efecto que se describe en el Anexo es una forma muy práctica de listar las fuentes de incertidumbres, mostrando cómo se relacionan entre ellas e indicando su influencia sobre la incertidumbre del resultado. Esto ayuda además a evitar que se cuenten las fuentes por duplicado.

Se debe, identificar el punto técnico a partir del cual se estima la incertidumbre. Generalmente, este será el punto en el que los materiales de control de calidad interno ingresan al proceso de medición. Si un procedimiento requiere un paso de preparación de la muestra previo a la medición y los materiales de control también se someten a este paso, el laboratorio debe demostrar que las muestras humanas y el control de calidad interno se comportan de manera similar. Si el control de calidad interno no se somete a tal paso o se somete al paso previo de preparación de la muestra previa a la medición, pero se comporta de manera diferente a las muestras humanas, el laboratorio debe diseñar un estudio para estimar la incertidumbre típica asociada con el proceso de preparación de la muestra y combinarlo con la incertidumbre del paso de medición.

Importante:

La ISO 20914 en el requisito 5.1 señala que la incertidumbre de medida solo considera las incertidumbres que surgen de fuentes dentro de los límites técnicos de un sistema de medición y asume que:

-Las incertidumbres debidas a los pasos preanalíticos y postanalíticos se minimizan mediante la estandarización de procesos.

-Las muestras humanas son típicas y no tienen factores inusuales específicos de la muestra que afecten procedimientos de medición.

(...)

5.2.3 Estimación de los componentes de incertidumbre en la fase analítica.

En la práctica es habitual considerar como fuentes de incertidumbres en la fase analítica a las asociadas con los elementos del desempeño del método tales como imprecisión (componente asociado al error aleatorio) y sesgo (componente asociado al error sistemático).

Tanto el componente aleatorio como sistemático son considerados como incertidumbres típicas estimadas en el valor evaluado del mensurando y se les representa como:

$u(R_w)$: Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión (error aleatorio) del mensurando.

$u(bias)$: Componente de incertidumbre asociado al sesgo (error sistemático) del mensurando.

Según la información con la que cuente el laboratorio para estimar la incertidumbre, se puede optar por los siguientes modelos (según directriz para la estimación y expresión de la incertidumbre de la medición en laboratorios clínicos – DA-acr-19D):

- ✓ MODELO 1: Estimación de la incertidumbre empleando material de referencia y datos del control de calidad interno.
- ✓ MODELO 2: Estimación de la incertidumbre empleando datos del control de calidad interno y control de calidad externo.
- ✓ MODELO 3: Estimación de la incertidumbre empleando datos de la participación en esquemas interlaboratorio.

I. MODELO 1: Estimación de la incertidumbre empleando material de referencia y datos del control de calidad interno.

Se considera el componente de incertidumbre asociada al sesgo la información proveniente del material de referencia (MR) ya sea del calibrador, material de referencia certificado o material de referencia, y el componente de incertidumbre asociada a la imprecisión a través de los datos del control de calidad interno obtenidos en un periodo largo bajo condiciones de precisión intermedia.

1. Para estimar el componente asociado al sesgo ($u(bias)$):

- ✓ Se requiere un mínimo de 10 mediciones duplicadas del MR (las réplicas deben ser en condiciones de repetibilidad).
- ✓ Se emplea la siguiente fórmula:

$$u(bias) = \sqrt{(bias)^2 + \left(\frac{S_{bias}}{\sqrt{n}}\right)^2 + u(Cref)^2}$$

Donde:

- u(bias): Componente de incertidumbre asociado al sesgo (componente sistemático).
Bias: Diferencia obtenida entre la media de las réplicas menos el valor asignado al MR
S_{bias}: Desvío estándar de las réplicas del MR.
n: Número de réplicas del MR
u(Cref): Incertidumbre estándar asociado al MR con trazabilidad a un método de referencia.
(El valor de u(Cref) se obtiene del certificado del MR).

2. Para estimar el componente asociado a la imprecisión (uR_w):

- ✓ Se debe contar con un mínimo de 180 mediciones del control de calidad interno (CCI) por cada nivel evaluado, en un periodo de por lo menos 6 meses (para incluir la mayor cantidad de fuentes de variación como pueden ser: diferentes analistas, lotes de reactivos, calibraciones, etc).
- ✓ Se recomienda realizar el análisis de valores aberrantes pero tener cuidado porque la subestimación de la incertidumbre puede surgir por una excesiva eliminación de valores atípicos o un recorte excesivo del conjunto de datos.
- ✓ El riesgo de sobreestimación y subestimación de la incertidumbre se puede minimizar dividiendo la serie de resultados del CCI en momentos de cambios importantes como por ejemplo: materiales de control, reactivos, mantenimientos preventivos u otras condiciones de medición y luego se realiza la combinación de las estimaciones hechas para cada uno de los grupos. Cualquier recorte del conjunto de datos debe ser cuidadosamente justificado.
- ✓ Para el componente asociado a la imprecisión se requiere información de los CV% del CCI de al menos 2 niveles del material de control en diferentes concentraciones (ideal que representen niveles de decisión médica).

Se pueden presentar los siguientes casos:

- a. Si el método presenta un desempeño adecuado en el rango de medición analítica; es decir, cuando cumpla con los criterios de alguna meta de calidad analítica válida, y además presente coeficientes de variación acumulados que sean iguales (a lo largo de las concentraciones evaluadas); para obtener la imprecisión del método (uR_w) se puede utilizar el CV% acumulado de cada nivel evaluado aplicando la siguiente fórmula:

$$uR_w = \frac{CV_1\% + CV_2\%}{n}$$

Donde:

- uR_w : Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión (componente aleatorio).
 $CV_1\%$, $CV_2\%$: CV% acumulado de cada nivel evaluado de los últimos 6 meses.
n: Número de niveles evaluados.

Nota: Para emplear la fórmula se requiere que ambos niveles tengan la misma cantidad de datos del CCI.

- b. Si continuamente se cambia el lote de reactivos, el lote del material de control o se realiza un cambio importante en el sistema de medición y eso afecta los valores obtenidos en el CCI; no se debe usar el CV% acumulado. Se puede dividir los datos del CCI para agruparlos según cada cambio importante y luego se combinan.

En estos casos para obtener la imprecisión del método (uR_w), se recomienda emplear el CV_{pooled} mediante la siguiente fórmula:

$$uR_w = CV_{pooled} = \sqrt{\frac{(n_1-1)CV_1^2 + (n_2-1)CV_2^2 + \dots + (n_k-1)CV_k^2}{n_1 + n_2 + \dots + n_k - k}}$$

Donde:

- uR_w : Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión (componente aleatorio).
 $CV_1\%$ y $CV_2\%, \dots$: $CV\%$ para cada grupo formado (periodo mínimo de 6 meses).
 n_1, n_2, n_3, \dots : Número de datos obtenidos en cada grupo (número de datos para cada $CV\%$).
 k : Número total de grupos (número total de $CV\%$).

- c. Si el método presenta un desempeño con alta variación en las diferentes concentraciones evaluadas, en estos casos es necesario estimar el componente asociado a la imprecisión para cada nivel evaluado. Algunas guías recomiendan emplear el $CV\%$ acumulado para cada nivel de decisión por un tiempo mínimo de 1 año para poder incluir la mayor cantidad de fuentes aleatorias y poder estimar la imprecisión global del procedimiento dentro del laboratorio. (NordTest TR537 Ed. 3.1, 2012).
 Para este caso se puede considerar:

$$uR_w = CV\% \text{ acumulado para cada nivel evaluado (aprox 1 año).}$$

- II. **MODELO 2:** Estimación de la incertidumbre empleando datos del control de calidad interno y control de calidad externo.

Se entiende por control externo a la participación en los ensayos de aptitud (EQA, PT o PEEC). La información del control externo debe ser obtenida como mínimo en 3 evaluaciones, aunque es recomendable utilizar de 5 a más evaluaciones como mínimo en 5 evaluaciones (consecutivas o simultáneas), debiendo obtener como mínimo el 80% de aceptación para el mensurando de interés, además considerar la participación en por lo menos 2 evaluaciones con diferente nivel de concentración.

1. Para estimar el componente asociado al sesgo ($u(\text{bias})$):

Es necesario conocer los componentes de incertidumbre asociados a la participación del laboratorio en los ensayos de aptitud, así como la incertidumbre asociada al valor asignado del ensayo de aptitud (media robusta del grupo de consenso).
 Para ello se emplea la siguiente fórmula:

$$u(\text{Bias}) = \sqrt{RMS_{EM}^2 + RMS_{u(\text{Cref})}^2}$$

Donde:

- $u(\text{bias})$: Componente de incertidumbre asociado al sesgo (componente sistemático).
 RMS_{EM} : Media cuadrática asociada a los errores de medida del laboratorio para cada evaluación.
 $RMS_{u(Cref)}$: Media cuadrática asociada a la incertidumbre del valor asignado del ensayo de aptitud (considerar la media robusta del grupo de consenso para cada evaluación).

Para calcular el RMS_{EM} se emplea la fórmula:

$$RMS_{EM} = \sqrt{\frac{\sum EM^2}{n}}$$

Donde:

- EM: Error de medida, calculado como la diferencia entre el valor reportado por el laboratorio menos el valor asignado del ensayo de aptitud (considerar la media robusta del grupo de consenso para cada evaluación).
n: Número total de evaluaciones.
(Mínimo 5 evaluaciones consecutivas o simultáneas, como mínimo 80% de aceptación para el mensurando de interés y por lo menos participación en 2 evaluaciones con diferente nivel de concentración).

Para calcular el $RMS_{u(Cref)}$ se emplea la fórmula:

$$RMS_{u(Cref)} = \sqrt{\frac{\sum u(Cref)^2}{n}}$$

Donde:

- $u(Cref)$: Incertidumbre estándar asociado al valor asignado del ensayo de aptitud (considerar la media robusta del grupo de consenso para cada evaluación).
n: Número total de evaluaciones.

Para calcular el $u(Cref)$ se emplea la fórmula:

$$u(Cref) = 1.25 \times \frac{CV_{grupo}}{\sqrt{n_{grupo}}}$$

Donde:

- CV_{grupo} : Coeficiente de variación asignado al grupo de consenso.
 n_{grupo} : Número de laboratorios participantes.
1,25: Factor que representa la razón de la desviación estándar de la mediana a la desviación estándar de la media aritmética, para muestras grandes ($p > 10$) a partir de una distribución normal.

1. Para estimar el componente asociado a la imprecisión (u_{R_w}):

Se puede considerar cualquiera de las formas mencionadas anteriormente para estimar el componente asociado a la imprecisión según el MODELO 1.

III. MODELO 3: Estimación de la incertidumbre empleando datos de la participación en esquemas interlaboratorio.

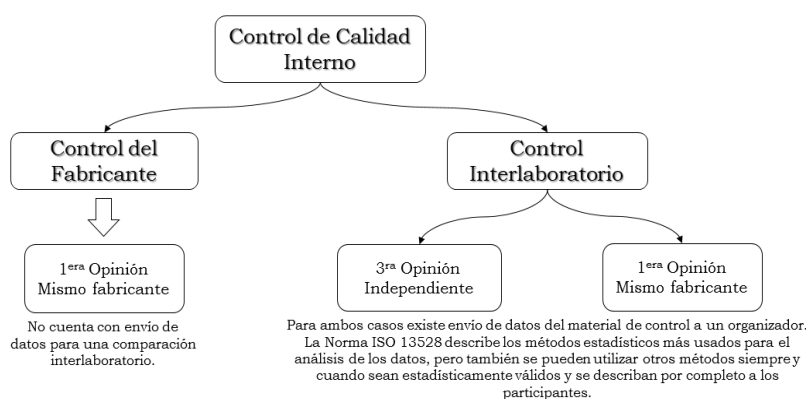
La NTP-ISO 15189:2023, en **el requisito 7.3.7.2** señala que el laboratorio debería considerar el uso de materiales de control de la calidad de tercera parte, **ya sea como una alternativa, o en adición al material de control** suministrado por el fabricante del reactivo o del instrumento.

Los controles interlaboratorio independientes pueden ser procesados como si fuesen controles internos; es decir todos los días, para obtener información de los componentes asociados al error aleatorio y sistemático.

Importante:

Este modelo se considera como la mejor opción, ya que del mismo material de control se puede estimar el componente asociado a la imprecisión y al sesgo, evitando tener fuentes otras de incertidumbres asociadas a la matriz cuando se trabaja con materiales de control de diferente procedencia o fabricación para la estimación del componente aleatorio y sistemático.

Para ser considerado un esquema interlaboratorio, el organizador debe contar con algún programa estadístico para el análisis de los datos informados, generalmente el análisis estadístico se apoya en la norma ISO 13528:2022 que emplea estadística robusta.



1. Para estimar el componente asociado al sesgo ($u_{(bias)}$):

Es necesario conocer los componentes de incertidumbre asociados a la participación del laboratorio en el esquema interlaboratorio así como la incertidumbre asociada al valor asignado del esquema interlaboratorio (media robusta del grupo de consenso).

Para ello se emplea la siguiente fórmula:

$$u_{(Bias)} = \sqrt{RMS_{bias}^2 + RMS_{u(Cref)}^2}$$

Donde:

$u(\text{bias})$: Componente de incertidumbre asociado al sesgo (componente sistemático).

RMS_{bias} : Media cuadrática asociada a los bias mensuales del laboratorio.

$RMS_{u(\text{Cref})}$: Media cuadrática asociada a la incertidumbre del valor asignado (Considerar la media robusta mensual del grupo de consenso).

Para calcular el RMS_{bias} se emplea la fórmula:

$$RMS_{EM} = \sqrt{\frac{\sum EM^2}{n}}$$

Donde:

Bias: Es el sesgo, calculado como la diferencia entre la media mensual del laboratorio y el valor asignado (considerar la media robusta mensual del grupo de consenso).

n: Número de meses de evaluación.

Para calcular el $RMS_{u(\text{Cref})}$ se emplea la fórmula:

$$RMS_{u(\text{Cref})} = \sqrt{\frac{\sum u(\text{Cref})^2}{n}}$$

Donde:

$u(\text{Cref})$: Incertidumbre estándar asociado al valor asignado (considerar la media robusta mensual del grupo de consenso).

n: Número de meses de evaluación.

Para calcular el $u(\text{Cref})$ se emplea la fórmula:

$$u(\text{Cref}) = 1.25 \times \frac{CV_{\text{grupo}}}{\sqrt{n_{\text{grupo}}}}$$

Donde:

CV_{grupo} : Coeficiente de variación mensual asignado al grupo de consenso.

n_{grupo} : Número de laboratorios participantes en cada mes.

1.25: Factor que representa la razón de la desviación estándar de la mediana a la desviación estándar de la media aritmética, para muestras grandes ($p > 10$) de una distribución normal.

2. Para estimar el componente asociado a la imprecisión (u_{R_w}):

Se puede considerar cualquiera de las formas mencionadas anteriormente para estimar el componente asociado a la imprecisión según el MODELO 1.

CASOS ESPECIALES:

Estimación de incertidumbre de medición para procedimientos recién implementados:

El procesamiento del CCI generalmente comprende mediciones de material de control de al menos dos concentraciones diferentes. Si sólo se obtiene una medición de cada concentración del material de control en cada corrida analítica, entonces la incertidumbre combinada (u_c) para cada material es solo el SD estimado a partir de todos los resultados para ese material. Pero si hay más de una medición de cada concentración del material de control en cada corrida analítica (como sucede en una verificación de métodos para precisión y veracidad); entonces la u_c debe incluir los componentes tanto intra-corrida como entre-corridas. Las magnitudes de estos componentes de incertidumbre se pueden estimar utilizando el análisis de varianza basado en técnicas de ANOVA como lo menciona la guía de la CLSI EP29-A "Expresión de incertidumbre de medición en medicina de laboratorio". Por lo tanto, para procedimientos nuevos o recién implementados, se puede optar por estimar la incertidumbre de la medición empleando los datos obtenidos en los estudios de la verificación de la precisión y estimación del sesgo. (Ver Anexo: 2: 1-2)

5.2.4 Estimación de la incertidumbre típica combinada (u_c):

Una vez obtenidos los componentes asociados a la imprecisión y al sesgo según sea el modelo empleado, se requiere propagar (combinar) las incertidumbres de las variables obtenidas.

La u_c , viene a estar dada por la raíz cuadrada positiva de cada uno de sus componentes, según la fórmula:

$$u_c = \sqrt{u(R_w)^2 + (u(bias))^2}$$

Donde:

- u_c : Incertidumbre típica combinada del mensurando.
 uR_w : Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión (componente aleatorio).
 $u(bias)$: Componente de incertidumbre asociado al sesgo (componente sistemático).

5.2.5 Estimación de la incertidumbre expandida (U):

Cuando la u_c es obtenida a través de una gran cantidad de mediciones, entonces el factor de cobertura "k" es necesario para lograr un nivel definido de confianza.

En la práctica metrológica es común informar la incertidumbre expandida con un intervalo adecuado de confianza. Generalmente se informa a un 95% de confianza; donde $k = 2$.

Para obtener la incertidumbre expandida se aplica la fórmula:

$$U = k \cdot u_c$$

Donde:

- U: Incertidumbre expandida del mensurando.
 u_c : Incertidumbre típica combinada del mensurando.
k: Factor de cobertura a un 95% de confianza ($k = 2$).

Cifras significativas:

El valor numérico de una medida (x); su incertidumbre estándar, $u_c(x)$; o su incertidumbre expandida $U(x)$, no debe darse con un número excesivo de dígitos. Por lo general, es suficiente citar $u_c(x)$ y $U(x)$, como máximo, dos dígitos significativos. Al informar los resultados finales, generalmente es mejor redondear las incertidumbres al dígito más cercano. El valor de medición debe ser consistente con su incertidumbre.

Por ejemplo: Si $x = 48.261$ mg con $U(x) = 1.2$ mg, x debe redondearse a 48.3 mg. Si $U(x) = 1$ mg, x debe redondearse a 48 mg.

Algunas recomendaciones para el reporte de la incertidumbre de la medición:

En muchas ocasiones las magnitudes de los componentes de la incertidumbre varían con la concentración del analito. En estos casos, lo importante es tener en cuenta los cambios en la incertidumbre combinada con la concentración del analito. Algunas aproximaciones incluyen:

- ✓ Restringir el procedimiento especificado o la estimación de la incertidumbre a un rango pequeño de concentraciones de analito.
- ✓ Informar la incertidumbre en unidades de medida o como un porcentaje de la medición.
- ✓ Calcular explícitamente o recalculando la incertidumbre para un resultado dado.

5.3 Criterios de Aceptabilidad:

Para los fabricantes de reactivos e instrumentos y otros proveedores de sistemas de medición, estimar la magnitud de varias fuentes de incertidumbre de medición y cómo contribuyen a una incertidumbre admisible objetivo (target), puede ayudar a guiar el desarrollo de nuevos métodos de medición.

La evaluación general de la incertidumbre de la medición cumpliendo con criterios de aceptación es un aspecto esencial para demostrar que es adecuada para su uso previsto.

5.3.1 Incertidumbre Objetivo / target (U_{target}):

La incertidumbre objetivo puede estar dada como incertidumbre combinada objetivo (u_c^{tg}) o incertidumbre expandida objetivo (U_{target}).

Según las alternativas que propone la guía de la Eurachem / CITAC Guide "Configuración y uso de la incertidumbre del objetivo" para fuentes de incertidumbres objetivo son:

Usando información existente para establecer la incertidumbre objetivo	
Legislación o especificación de producto (documento de referencia)	
Incertidumbre objetivo definido	NO
Intervalo de cumplimiento definido	NO
Características de rendimiento de mediciones definidas	NO
Riesgos de decisión definido	NO
Criterio de evaluación de competencia o acuerdo	
Ensayos de aptitud (σ provisto por el proveedor del programa)	NO
Comparaciones interlaboratorio (reproducibilidad de medición)	SI

Para los laboratorios clínicos es aplicable el empleo de los resultados de los estudios en colaboración u otras comparaciones entre laboratorios para definir la incertidumbre objetivo.

Reproducibilidad de la medición: Si la reproducibilidad de la medición (s_R), se obtiene de un estudio de comparaciones interlaboratorio donde la concordancia entre los valores obtenidos es aceptable, s_R puede usarse fácilmente para establecer $u_{c^{tg}}$ ($u_{c^{tg}} = s_R$).

Por lo tanto, para obtener la incertidumbre expandida objetivo:

$$u_{c^{tg}} = s_R \rightarrow U_{target} = 2 \times s_R$$

En principio, la incertidumbre estimada debe ser menor que el valor para incertidumbre objetivo, pero si la incertidumbre objetivo no está definida en una regulación o especificación, se puede considerar una tolerancia adicional hasta el 30% para permitir la variabilidad del proceso de estimación de incertidumbre.

Por lo tanto, la incertidumbre expandida objetivo quedaría de la siguiente manera:

$$U_{target} = 2.6 \times s_R$$

Donde:

U_{target} : Incertidumbre expandida objetivo de la medición

s_R : Precisión en condiciones de reproducibilidad

2.6: Factor de cobertura con una adición del 30% de tolerancia para contemplar la variación del proceso.

Observación: s_R puede ser utilizado como:

CV_R : Coeficiente de variación en condiciones de reproducibilidad

DE_R : Desvío estándar en condiciones de reproducibilidad

ANEXO 1: ESTIMACIÓN DE INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN:

a. Definición del mensurando:

Ejemplo:

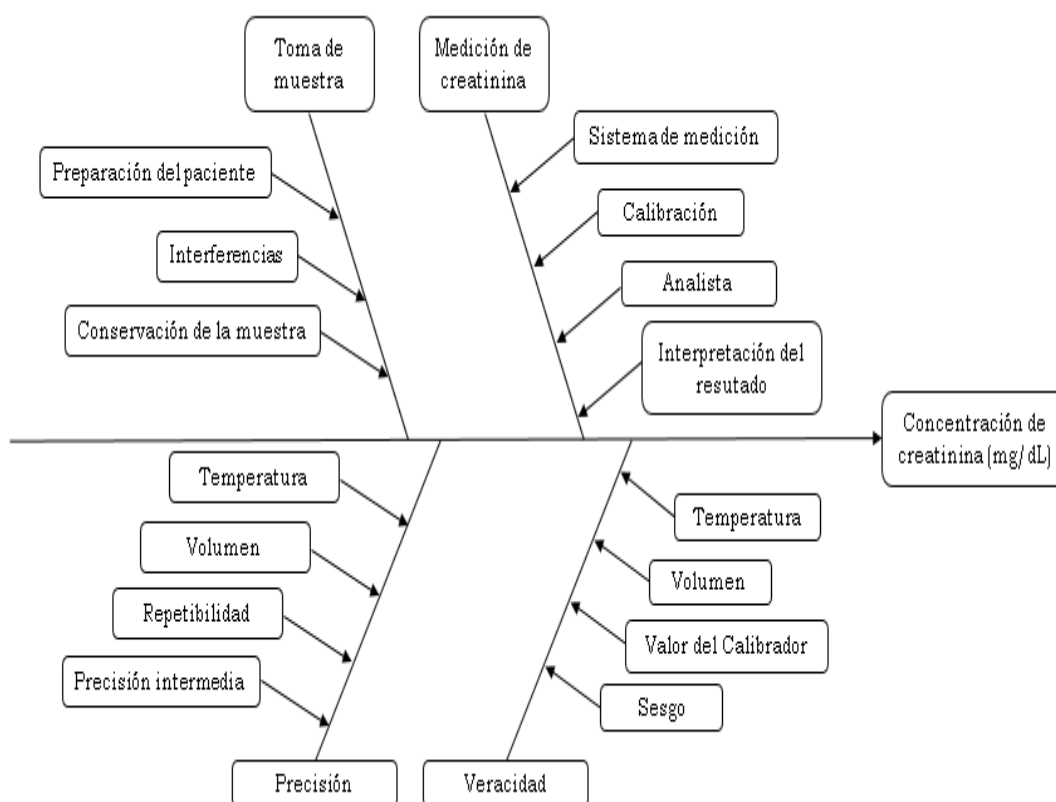
La concentración de creatinina en suero se mide mediante un método de tipo cinético a dos puntos, con reactivo que emplea picrato alcalino, la longitud de onda es a 670 nm, y se reporta en unidades mg/dL.

SUERO-creatinina-cinético (picroto alcalino, mg/dL)

Dónde:	<u>sistema biológico/Matriz:</u>	<u>Suero</u>
	<u>Identidad del analito:</u>	Creatinina
	Cantidad :	<u>Concentración de la cantidad de sustancia</u>
	Tipo de método:	Cinético a dos puntos
	Metodología:	Picroto alcalino
	Unidades:	mg/dL

b. Identificación de fuentes de incertidumbre:

Las fuentes de incertidumbre más representativas se mencionan en el siguiente diagrama:



c. Estimación de los componentes de incertidumbre en la fase analítica

MODELO 1: Estimación de la incertidumbre empleando material de referencia y datos del control de calidad interno.

Ejemplo: Definición del mensurando Srm-creatinina-cinético (picrato alcalino, mg/dL).

Para estimar la incertidumbre asociada al sesgo se emplea un material de referencia certificado (MRC), que tiene una concentración certificada de creatinina de 3,82 mg/dL, $\pm 0,0348$ mg/dL a un 95 % de confianza (k=2).

Se realizan 10 réplicas del MRC.

N° de réplica	Valor obtenido
1	3,78
2	3,77
3	3,80
4	3,76
5	3,78
6	3,79
7	3,78
8	3,80
9	3,79
10	3,77

El promedio de las réplicas es 3,78 mg/dL con una desviación estándar de 0,0132 mg/dL y un CV% de 0,348 %.

Componente de incertidumbre asociado al sesgo: u(bias)	
Paso	Desarrollo
1.- Convierta el intervalo de confianza en u(Cref)	La incertidumbre expandida es $\pm 0,0348$ mg/dL. Divida esto por 2 para convertirlo en incertidumbre estándar: $0,0348 / 2 = 0,0174$
2.- Convertir a incertidumbre relativa u(Cref) %	Se considera el valor del certificado (3.82 mg/dL) como el 100% $u(\text{cref}) \% = 100 (0,0174 / 3,82) = 0,46 \%$
3.- Cuantificar el sesgo del laboratorio	$\text{Bias} = 100 (3,78 - 3,82) / 3,82 = -1,05 \%$ $S_{\text{bias}} = 0,348 \%$ (CV% de las réplicas) $u(\text{cref}) = 0,46 \%$ (n = 10 réplicas)
4.- Combine los componentes asociados al sesgo: u(bias)	$u(\text{bias}) = \sqrt{(\text{bias})^2 + \left(\frac{S_{\text{bias}}}{\sqrt{n}}\right)^2 + u(\text{Cref})^2}$ $u(\text{bias}) = \sqrt{(-1,05)^2 + \left(\frac{0,348}{\sqrt{10}}\right)^2 + (0,46)^2} = 1,15\%$

Para estimar la incertidumbre asociada al error aleatorio se emplea material de control de calidad interno (CCI) en 2 concentraciones diferentes:

Nivel 1 con valor asignado = 1,6 mg/dL

Nivel 2 con valor asignado = 5,0 mg/dL

Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión: u_{R_w}	
Paso	Desarrollo
1.- Información de CV% acumulado del CCI para cada nivel evaluado.	El CV% fue obtenido con 180 datos para cada nivel de control en un periodo de 6 meses.
2.- Evalúe si el CV% en las concentraciones evaluadas son iguales.	CV% (Nivel 1) = 3,3% CV% (Nivel 2) = 3,3% CV% acumulados son iguales.
3.- Calcule el CV% acumulado promedio.	$u_{R_w} = \frac{3,3\% + 3,3\%}{2} \quad u_{R_w} = 3,3\%$
4.- Componente asociado a la imprecisión: u_{R_w} .	$u_{R_w} = 3,3\%$
Estimación de la Incertidumbre combinada (u_c)	
1.- Combine el componente aleatorio: u_{R_w} y sistemático: $u(bias)$.	$u_c = \sqrt{u(R_w)^2 + (u(bias))^2}$ $u_c = \sqrt{(3,3\%)^2 + (1,15\%)^2} = 3,49\%$
Estimación de la Incertidumbre expandida (U)	
1.- Estime la incertidumbre expandida a un 95% de confianza ($k = 2$).	$U = k \cdot u_c \quad U = 2 \cdot 3,49\%$ $U = 6,98\%$

MODELO 2: Estimación de la incertidumbre empleando datos del control de calidad interno y control de calidad externo.

Ejemplo: Definición del mensurando Srm-glucosa-colorimétrico (hexoquinasa, mg/dL).

Para estimar la incertidumbre asociada al sesgo se emplea la información de la participación en un Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) que cumple sustancialmente con los requisitos de la norma ISO 17043.

Características:

Ciclo de participación (PEEC): 14

Número de informes: 5

Aceptación en la participación: 100%

N° Informe	Valor informado (Laboratorio)	Media del grupo de consenso	CV% del grupo de consenso	N° Laboratorios participantes	Decisión de participación según criterios del proveedor
1	108	106,4	2,77	451	Aceptado
2	77,4	77,6	3,38	462	Aceptado
3	315	315	2,42	456	Aceptado
4	79,2	77,2	2,94	468	Aceptado
5	106,2	105,8	2,78	471	Aceptado
Aceptación en participación (%)					100%

Hallando $u(\text{cref})$:

$$u_{(\text{Cref})} = 1.25 \times \frac{CV_{\text{grupo}}}{\sqrt{n_{\text{grupo}}}}$$

Hallando $EM(\%)$:

$$EM_{\%} = \frac{\text{Valor}_{\text{lab.}} - \text{Media}_{\text{grupo}}}{\text{Media}_{\text{grupo}}} \times 100$$

N° Informe	Valor informado (Laboratorio)	Media del grupo de consenso	CV% del grupo de consenso	N° Laboratorios participantes	$u(\text{cref})$	EM%
1	108	106,4	2,77	451	0,1630	1,504
2	77,4	77,6	3,38	462	0,1966	-0,258
3	315	318	2,42	456	0,1417	-0,943
4	79,2	77,2	2,94	468	0,1699	2,591
5	106,2	105,8	2,78	471	0,1601	0,378

Hallando $RMS_{u(\text{Cref})}$:

$$RMS_{u(\text{Cref})} = \sqrt{\frac{\sum u_{(\text{Cref})}^2}{n}}$$

Hallando RMS_{EM} :

$$RMS_{EM} = \sqrt{\frac{\sum EM^2}{n}}$$

u(cref)	u(cref) ²
0,1630	0,027
0,1966	0,039
0,1417	0,020
0,1699	0,029
0,1601	0,026
$\sum u(cref)^2$	0,140
n° informes:	5
$RMS_{u(Cref)}$:	0,167

EM%	EM% ²
1,504	2,261
-0,258	0,066
-0,943	0,890
2,591	6,712
0,378	0,143
$\sum EM\%^2$	10,072
n° informes:	5
RMS_{EM} :	1.419

Componente de incertidumbre asociado al sesgo: u(bias)	
Paso	Desarrollo
1.- Combine los componentes asociados al error sistemático: u(bias)	$RMS_{u(cref)} = 0,167$ $RMS_{EM\%} = 1,419$ $u_{Bias\%} = \sqrt{(1,67\%)^2 + (1,419\%)^2} = 1,43\%$
Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión: uR _w	
Paso	Desarrollo
1.- Información de CV% acumulado del CCI para cada nivel evaluado.	El CV% fue obtenido con 400 datos para cada nivel de control en un periodo aprox. de 1 año.
2.- Evalúe si el CV% en las concentraciones evaluadas son iguales.	CV% (Nivel 1) = 3,2% CV% (Nivel 2) = 2,7% CV% acumulados son diferentes.
3.- Emplee el componente aleatorio: uR _w por separado para cada nivel evaluado.	CV% (Nivel 1) = 3,2% (información aprox. 1 año) Por lo tanto: uR _w (Nivel 1) = 3,2% CV% (Nivel 2) = 2,7% (información aprox. 1 año) Por lo tanto: uR _w (Nivel 2) = 2,7%
Estimación de la Incertidumbre combinada (u _c)	
1.- Combine el componente aleatorio: uR _w para cada nivel con el componente sistemático: u(bias)	$u_{c(Nivel 1)} = \sqrt{(3,2\%)^2 + (1,43\%)^2} = 3,5\%$ $u_{c(Nivel 2)} = \sqrt{(2,7\%)^2 + (1,43\%)^2} = 3,0\%$
Estimación de la Incertidumbre expandida (U)	
1.- Estime incertidumbre expandida para el primer nivel.	$U_{(Nivel 1)} = 2 * 3,5\%$ $U = 7,0\%$

2.- Estime incertidumbre expandida para el segundo nivel.	$U_{(Nivel\ 2)} = 2 * 3.0\%$ $U = 6,0\%$
-----------------------------------------------------------	------------------------------------------

Modelo 3: Estimación de la incertidumbre empleando datos de la participación en esquemas interlaboratorio.

Ejemplo: Definición del mensurando
Srm-colesterol total-colorimétrico (colesterol oxidasa/esterasa/peroxidasa, mg/dL).

Para estimar la incertidumbre asociada al sesgo se emplea la información de un esquema interlaboratorio, para 2 niveles de control durante un periodo de 6 meses de participación.

Mes de participación (Nivel 1)	Media del Laboratorio (mg/dL)	CV% del Laboratorio (Nivel 1)	N° datos mes Laboratorio (Nivel 1)	Media grupo de consenso (mg/dL)	CV% grupo consenso (Nivel 1)	N° Laboratorios grupo (Nivel 1)
1	233,2	2,4	31	235,9	2,7	28
2	233,6	2,6	30	235,9	2,6	26
3	235,6	2,3	31	235,9	2,7	27
4	234,0	2,3	30	235,9	2,8	27
5	233,6	2,4	29	235,9	2,8	28
6	235,5	2,5	30	235,9	2,8	28

Hallando u (cref):

$$u_{(Cref)} = 1.25 \times \frac{CV_{grupo}}{\sqrt{n_{grupo}}}$$

Hallando Bias o sesgo (%):

$$Bias_{\%} = \frac{Media_{lab.} - Media_{Grupo}}{Media_{Grupo}} \times 100$$

Mes de participación (Nivel 1)	Media del Laboratorio (mg/dL)	Media grupo de consenso (mg/dL)	CV% grupo de consenso (Nivel 1)	N° Laboratorios grupo (Nivel 1)	u(cref)	Bias%
1	233,2	235,9	2,7	28	0,6378	-1,145
2	233,6	235,9	2,6	26	0,6374	-0,975
3	235,6	235,9	2,7	27	0,6495	-0,127
4	234,0	235,9	2,8	27	0,6736	-0,805
5	233,6	235,9	2,8	28	0,6614	-0,975
5	235,5	235,9	2,8	28	0,6614	-0,170

Hallando $RMS_{u(Cref)}$:

$$RMS_{u(Cref)}^2 = \sqrt{\frac{\sum u(Cref)^2}{n}}$$

u(cref)	u(cref) ²
0,6378	0,407
0,6374	0,406
0,6495	0,422
0,6736	0,454
0,6614	0,438
0,6614	0,438
$\sum u(cref)^2$	2,126
Meses	6
$RMS_{u(cref)}^2$ =	0,595

Hallando RMS_{bias} :

$$RMS_{bias}^2 = \sqrt{\frac{\sum Bias^2}{n}}$$

Bias%	Bias% ²
-1,145	1,310
-0,975	0,951
-0,127	0,016
-0,805	0,649
-0,975	0,951
-0,170	0,029
$\sum Bias\%^2$	3,876
Meses	6
RMS_{bias}^2 =	0,804

Componente de incertidumbre asociado al sesgo: u(bias)	
Paso	Desarrollo
1.- Combine los componentes asociados al error sistemático: u(bias)	$RMS_{u(cref)} = 0,595$ $=$ $RMS_{sesgo\%} = 0,804$ $=$ $u_{Bias\%} = \sqrt{(0,595\%)^2 + (0,804\%)^2} = 1,0\%$
Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión: uR _w	
Paso	Desarrollo
1.- Información de CV% acumulado del CCI para cada nivel evaluado.	El CV% fue obtenido con 181 datos para cada nivel de control en un periodo aprox. de 6 meses.
2.- Evalúe si el CV% en las concentraciones evaluadas son iguales.	CV% (Nivel 1) = 2,4% CV% (Nivel 2) = 2,7% CV% acumulados son diferentes.
3.- Emplee el componente aleatorio: uR _w por separado para cada nivel evaluado.	CV% (Nivel 1) = 2,4% (aprox. 6 meses) Por lo tanto: uR _w (Nivel 1) = 2,4% CV% (Nivel 2) = 2,7% (aprox. 6 meses) Por lo tanto: uR _w (Nivel 2) = 2,7%
Estimación de la Incertidumbre combinada (u _c)	

1.- Combine el componente aleatorio: u_{Rw} para cada nivel con el componente sistemático: $u(\text{bias})$	$u_{c(Nivel 1)} = \sqrt{(2.4\%)^2 + (1.0\%)^2} = 2.6\%$ $u_{c(Nivel 2)} = \sqrt{(2.7\%)^2 + (1.0\%)^2} = 2.9\%$
Estimación de la Incertidumbre expandida (U)	
1.- Estime incertidumbre expandida para el primer nivel.	$U_{(Nivel 1)} = 2 * 2.6\%$ $U = 5,2\%$
2.- Estime incertidumbre expandida para el segundo nivel.	$U_{(Nivel 2)} = 2 * 2.9\%$ $U = 5,8\%$

CASOS ESPECIALES:

Estimación de incertidumbre de medición para procedimientos recién implementados:

Para procedimientos nuevos o recién implementados, se puede optar por estimar una incertidumbre inicial de la medición empleando los datos obtenidos en los estudios de la verificación de la precisión y estimación del sesgo.

Ejemplo: Definición del mensurando

Sangre-Hemoglobina-colorimétrico (Lauril Sulfato de sodio, g/dL).

Se realizan cinco mediciones repetidas (réplicas) en cinco días (Guía CLSI EP15-A3).

Material CCI (Nivel 3)	Mediciones				
	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
Replicado 1	12,3	12,2	12,3	12,4	12,2
Replicado 2	12,4	12,3	12,4	12,3	12,3
Replicado 3	12,5	12,3	12,3	12,5	12,3
Replicado 4	12,3	12,4	12,6	12,4	12,4
Replicado 5	12,4	12,3	12,4	12,3	12,3

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Corrida 1	5	61.9	12,38	0,007
Corrida 2	5	61.5	12,3	0,005
Corrida 3	5	62	12,4	0,015
Corrida 4	5	61.9	12,38	0,007
Corrida 5	5	61.5	12,3	0,005

Se emplea el análisis de ANOVA con un factor.

ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA)

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados (SS)	Grados de libertad (df)	Promedio de los cuadrados (MS)	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre corridas	0,0464	4	0,0116	1,49	0,24	2,87
Dentro de corridas	0,156	20	0,0078			
Total	0,2024	24				

Nota: Para el desarrollo del ejemplo se seguirá en paralelo la nomenclatura que emplea la CLSI.

El promedio de los cuadrados (MS1) entre corridas es $MS_{btw} = 0,0116$.

El promedio de los cuadrados (MS2) dentro de las corridas es $MS_{wth} = 0,0078$

El número de resultados "promedio" por corrida (n_0) = 5.

Componente de incertidumbre asociado al sesgo: $u(\text{bias})$	
Paso	Desarrollo
1.- Estimar incertidumbre asociada a la media $u(x)$ para el Nivel 3	$u_{(x)} = \sqrt{\frac{MS_{btw}}{n_{total}}} = \sqrt{\frac{0,0116}{25}} = 0,022 \text{ g/dL}$
Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión: uR_w	
Paso	Desarrollo
1.- Estimar el componente de la varianza dentro de las corridas (V_w), Nivel 3	$V_w = 0,0078$ (Varianza de repetibilidad)
2.- Estimar el componente de la varianza pura entre corridas (V_B), Nivel 3	Si: $MS1 \leq MS2$; entonces $V_B = 0$ Caso contrario: $V_B = (MS1-MS2)/n_0$ $V_B = (0,0116-0,0078)/5 = 0,00076$
3.- Estimar el componente asociado a la imprecisión intralaboratorio (S_{WL}), para el Nivel 3	$S_{WL} = \sqrt{V_w + V_B}$ $S_{WL} = \sqrt{0,0078 + 0,00076} = 0,09 \text{ g/dL}$
Estimación de la Incertidumbre combinada (u_c)	
1.- Combine componente aleatorio y sistemático (Nivel 3)	$u_{c(Nivel\ 3)} = \sqrt{(0,09)^2 + (0,022)^2} = 0,09 \text{ g/dL}$
Estimación de la Incertidumbre expandida (U)	
1.- Estime incertidumbre expandida unidades (g/dL).	$U_{(Nivel\ 3)} = 2 * 0,09$ $U = 0,18 \text{ g/dL}$

2.- Estime incertidumbre expandida en (%).	Media (25 réplicas) = 12,35 g/dL $U_{(Nivel\ 3)} = (0,18/12,35)*100 = 1,46\ %$
--------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

Obtención de Incertidumbre Objetivo / target (U_{target}):

Se pueden obtener metas para incertidumbre a través de la participación en esquemas interlaboratorio o programas de evaluación externa de la calidad (PEEC) obteniendo los CV% promedios ponderados ($CV_{PP}\%$) para un periodo específico de participación.

a. Utilizando esquemas interlaboratorio:

En el ejemplo del modelo 3 para la Colesterol total teníamos la siguiente información.

Mes de participación (Nivel 1)	Media del Laboratorio (mg/dL)	CV% del Laboratorio (Nivel 1)	N° datos mes Laboratorio (Nivel 1)	Media grupo de consenso (mg/dL)	CV% grupo consenso (Nivel 1)	N° Laboratorios grupo (Nivel 1)
1	233,2	2,4	31	235,9	2,7	28
2	233,6	2,6	30	235,9	2,6	26
3	235,6	2,3	31	235,9	2,7	27
4	234,0	2,3	30	235,9	2,8	27
5	233,6	2,4	29	235,9	2,8	28
6	235,5	2,5	30	235,9	2,8	28

Se estima el $CV_{PP}\%$ del periodo de participación: $CV_{PP} = \frac{\sum CVg * Ng}{\sum Ng}$

CV% grupo de consenso (Nivel 1)	N° Laboratorios grupo (Nivel 1)	CV% * N° Lab
2,7	28	75,6
2,6	26	67,6
2,7	27	72,9
2,8	27	75,6
2,8	28	78,4
2,8	28	78,4
Sumatoria:	164	448,5
$CV_{PP}\%$	2,73	

La incertidumbre objetivo para el colesterol total se estima: $U_{target} = 2,6 \times s_R$

Por lo tanto: $U_{target} = 2,6 \times 2,73\ % = 7,1\ %$

Criterio de Aceptación:

La incertidumbre objetivo obtenida con el esquema interlaboratorio se estima para cada uno de los niveles evaluados. Para este ejemplo sólo se estimó incertidumbre objetivo para el nivel 1.

Por ejemplo: Del modelo 3, se compara la incertidumbre obtenida por el laboratorio (colesterol total Nivel 1) con la incertidumbre objetivo:

Incertidumbre obtenida	Incertidumbre objetivo	Decisión
5,2%	7,1%	Aceptado

b. Utilizando PEEC:

En el ejemplo del modelo 2 para la Glucosa teníamos la siguiente información.

N° Informe	Valor informado (Laboratorio)	Media del grupo de consenso	CV% del grupo de consenso	N° Laboratorios participantes
1	108	106,4	2,77	451
2	77,4	77,6	3,38	462
3	315	315	2,42	456
4	79,2	77,2	2,94	468
5	106,2	105,8	2,78	471

Se estima el CV_{PP}% del periodo de participación: $CV_{PP} = \frac{\sum CVg * Ng}{\sum Ng}$

CV% del grupo de consenso	N° Laboratorios participantes	CV% * N° Lab
2,77	451	1249,27
3,38	462	1561,56
2,42	456	1103,52
2,94	468	1375,92
2,78	471	1309,38
Sumatoria:	2308	6599,65
CV _{PP} %	2,86	

La incertidumbre objetivo para la glucosa se estima: $U_{target} = 2,6 \times s_R$

Por lo tanto: $U_{target} = 2,6 \times 2,86 \% = 7,4 \%$

Criterio de Aceptación:

La incertidumbre objetivo estimada con PEEC se compara para todos los niveles evaluados.

Por ejemplo: Del modelo 2, se compara la incertidumbre obtenida por el laboratorio (glucosa) con la incertidumbre objetivo:

	Incertidumbre obtenida	Incertidumbre objetivo	Decisión
Glucosa (Nivel 1):	7,0%	7,4%	Aceptado
Glucosa (Nivel 2):	6,0%	7,4%	Aceptado

Nota: El símbolo (...) significa la eliminación de un párrafo respecto a la versión anterior