

# **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 01

<b>Elaborado por:</b>  <b>Comité técnico de Acreditación de laboratorios Clínicos</b>  <b>2021-10-28</b>	<b>Revisado por:</b>  <b>Antony Saldaña Huerta</b> Coordinador Responsable (e) de la Unidad Funcional de Gestión en Acreditación  <b>Alexandra Centeno Romero</b> Coordinadora Responsable de la Unidad Funcional Técnica de Acreditación	<b>Aprobado por:</b>  <b>Alejandra Rodríguez Alegría</b> Directora de Acreditación
--	---	---



INACAL  
Instituto Nacional  
de Calidad  
Acreditación

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

Código: DA-acr-19D  
Versión: 01  
Página : 2 de 30

**ÍNDICE**

<b>Nº</b>	<b>Título</b>	<b>Pág.</b>
1	OBJETIVO	3
2	ALCANCE	3
3	DOCUMENTOS DE REFERENCIA	3
4	DEFINICIONES	4
5	<b><u>INCERTIDUMBRE</u></b>	6

<b>Nº</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>Pág.</b>
1	<b><u>ANEXO 1: ESTIMACIÓN DE INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN</u></b>	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.
- EURACHEM/CITAC Guide -Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement – Second Edition 2012.
- Uncertainty of Quantitative Determination Derived by cultivation of micro organisms – Publication J3/2003 Centre for Metrology and Accreditation – Helsinki- Finland (Seppo I. Niemelä)
- NTP ISO/IEC 17043: 2012 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, 2008.
- ILAC-G26:07/2012, Guidance for the Implementation of a Medical Laboratory Accreditation System
- CLSI EP 15 A3 User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline – Third Edition, September 2014.
- International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC). ILAC-P10:2002 ILAC Policy on Traceability of Measurement Results.
- National Association of Testing Authorities (NATA). Technical Note #33 - Guidelines for estimating and reporting measurement uncertainty of chemical test results. Australia; 2006.
- 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-A3: Control Estadístico de Calidad para Procedimientos de Medida Cuantitativos: Principios y Definiciones; Directriz Aprobada. 2006 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).
- EP 29-A: Expression of Measurement Uncertainty in Laboratory Medicine; Approved guideline. 2012. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

- BS ISO/TS 25680: Medical Laboratories – Calculation and expression of measurement uncertainty. British Standards Institute (BSI), 2013.
- 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)
- Basics of estimating measurement uncertainty, White GH; Clin Biochem Rev 2008;29:S53-S60

#### 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 micro-organismos:** 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 17043:2010, 3.7)

**Comparación interlaboratorios**

Organización, 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 17043:2010, 3.4)

**Programas de Evaluación Externa de la Calidad – PEEC (EQA, del inglés “External quality assessment”):**

Los programas EQA ofrecen una variedad de programas de comparaciones interlaboratorios basados en el modelo tradicional de ensayos de aptitud, pero con una aplicación más amplia. Muchos programas EQA se diseñan para valorar el volumen de trabajo del laboratorio y no sólo de los procesos de ensayo. La mayor parte de los programas EQA son programas continuos que incluyen un seguimiento a largo plazo del desempeño de un laboratorio.  
(Fuente ISO/IEC 17043:2010, A.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 Especificación del mensurando:

Se describe que es lo que se va a medir, incluyendo el procedimiento utilizado para la determinación de su valor. Debe ser identificado claramente y con la información que lo relacione a los parámetros que este asociado.

Ejemplo: Srm-glucosa-colimétrico (hexoquinasa, mg/dL)

Dónde:

Matriz (suero):

Análisis:

Método de análisis/ Principio:

Metodología:

Unidades:

Srm

Glucosa

Colorimétrico

Glucosa hexoquinasa

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.**
- ✓ **Otras fuentes.**

**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.**

**Importante:**

**La NTP-ISO 15189:2014, en el requisito 5.5.1.4 señala en una de sus notas que los componentes de la incertidumbre pertinentes son aquellos asociados al proceso de medición (fase analítica); es decir, comienza con la presentación de la muestra al proceso de medición y termina con la obtención del valor medido. Por lo tanto,**

**sólo se debe considerar las fuentes inherentes a la fase analítica para la estimación de la incertidumbre de medida.**

### **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.

**1. 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 ( $u(R_w)$ ):**

- ✓ 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  $CV_2\%$ , ...: 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:

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

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(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:

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

Donde:

u(bias): Componente de incertidumbre asociado al sesgo (componente sistemático).  
RMS<sub>EM</sub>: Media cuadrática asociada a los errores de medida del laboratorio para cada evaluación.  
RMS<sub>u(Cref)</sub>: 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<sub>EM</sub> 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:**

- $CV_{grupo}$ :** Coefficiente 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.**

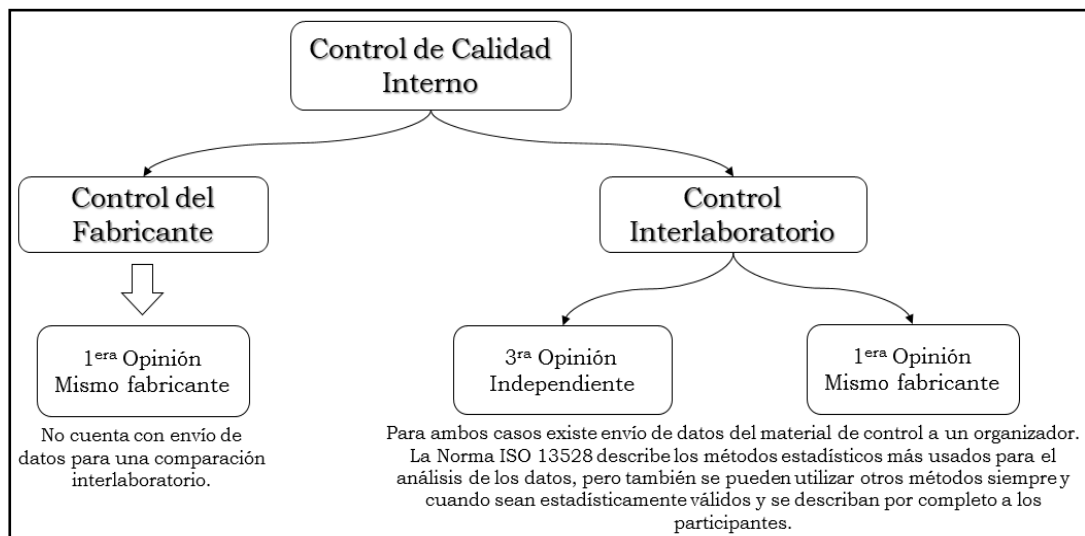
**La NTP-ISO 15189:2014, en el requisito 5.6.2.2 señala en una de sus notas que el laboratorio debería considerar el uso de materiales de control de la calidad de tercera parte independiente, ya sea en lugar de, o además de, los materiales de control suministrados por el fabricante del reactivo o del 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 13528:2015 que emplea estadística robusta.**



**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 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.**

**$RMS_{u(Cref)}$ : 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  $RMS_{u(Cref)}$  se emplea la fórmula:

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

Donde:

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

n: Número de meses de evaluación.

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

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

Donde:

$CV_{grupo}$ : Coefficiente 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 análisis. En estos casos, lo importante es tener en cuenta los cambios en la incertidumbre combinada con la concentración del análisis. Algunas aproximaciones incluyen:

- ✓ Restringir el procedimiento especificado o la estimación de la incertidumbre a un rango pequeño de concentraciones de análisis.
- ✓ 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:

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

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:

$$u_c^{tg} = s_R \quad \rightarrow \quad U_{target} = 2 \times s_R$$



INACAL  
Instituto Nacional  
de Calidad  
Acreditación

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

Código: DA-acr-19D  
Versión: 01  
Página : 18 de 30

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:

$CV_R$ : Coficiente 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.**

**Srm-creatinina-cinético (picroto alcalino, mg/dL)**

**Dónde:**

**Matriz (suero): Srm**

**Análisis: Creatinina**

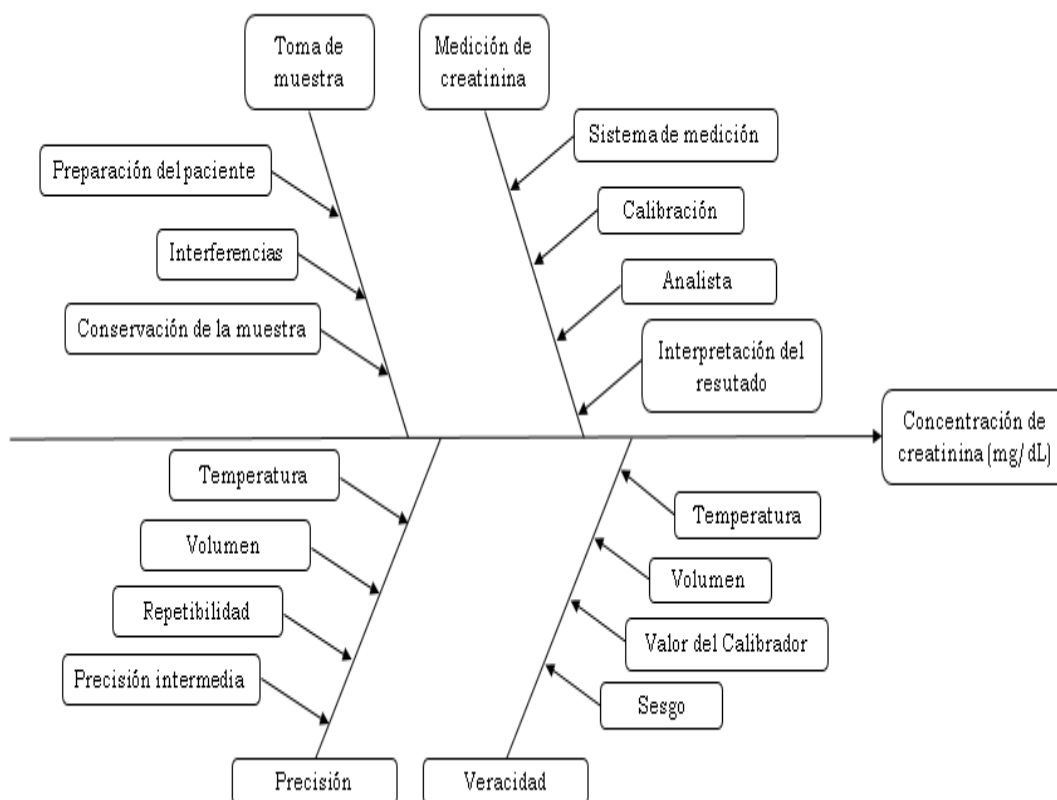
**Tipo de método: Cinético a dos puntos**

**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, ± 0,0348 mg/dL a un 95 % de confianza (k=2).**

**Se realizan 10 réplicas del MRC.**

<u>Nº de réplica</u>	<u>Valor obtenido</u>
<u>1</u>	<u>3,78</u>
<u>2</u>	<u>3,77</u>
<u>3</u>	<u>3,80</u>
<u>4</u>	<u>3,76</u>
<u>5</u>	<u>3,78</u>
<u>6</u>	<u>3,79</u>
<u>7</u>	<u>3,78</u>
<u>8</u>	<u>3,80</u>
<u>9</u>	<u>3,79</u>
<u>10</u>	<u>3,77</u>

**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 %.**

<b><u>Componente de incertidumbre asociado al sesgo: u(bias)</u></b>	
<b><u>Paso</u></b>	<b><u>Desarrollo</u></b>
<b><u>1.- Convierta el intervalo de confianza en u(Cref)</u></b>	<b><u>La incertidumbre expandida es ± 0,0348 mg/dL. Divida esto por 2 para convertirlo en incertidumbre estándar: 0,0348 / 2 = 0,0174</u></b>
<b><u>2.- Convertir a incertidumbre relativa u(Cref) %</u></b>	<b><u>Se considera el valor del certificado (3.82 mg/dL) como el 100%</u> <b><u>u (cref) % = 100 (0,0174 / 3,82) = 0,46 %</u></b></b>
<b><u>3.- Cuantificar el sesgo del laboratorio</u></b>	<b><u>Bias = 100 (3,78 – 3,82) / 3,82 = -1,05 %</u></b> <b><u>S<sub>bias</sub> = 0,348 % (CV% de las réplicas)</u></b> <b><u>u(cref) = 0,46 % (n = 10 réplicas)</u></b>
<b><u>4.- Combine los componentes asociados al sesgo: u(bias)</u></b>	$u(bias) = \sqrt{(bias)^2 + \left(\frac{S_{bias}}{\sqrt{n}}\right)^2 + u(Cref)^2}$ $u(bias) = \sqrt{(-1.05)^2 + \left(\frac{0.348}{\sqrt{10}}\right)^2 + (0.46)^2} = 1.15\%$



**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**

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

**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%**

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

**Hallando  $u_{(cref)}$ :**

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

**Hallando  $EM(\%)$ :**

$$EM_{\%} = \frac{Valor_{lab.} - Media_{grupo}}{Media_{grupo}} \times 100$$

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

**Hallando  $RMS_{u(Cref)}$ :**

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

**Hallando  $RMS_{EM}$ :**

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



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

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

<u><math>EM\%</math></u>	<u><math>EM\%^2</math></u>
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
$n^\circ$ informes:	5
$RMS_{EM}$ :	1,419

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

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.

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

Hallando u (cref):

Hallando Bias o sesgo (%):

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

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

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



**Hallando  $RMS_{u(Cref)}$ :**

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

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

**Hallando  $RMS_{bias}$ :**

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

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

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

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

**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**

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

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

<b><u>Material CCI (Nivel 3)</u></b>	<b><u>Mediciones</u></b>				
	<b><u>Corrida 1</u></b>	<b><u>Corrida 2</u></b>	<b><u>Corrida 3</u></b>	<b><u>Corrida 4</u></b>	<b><u>Corrida 5</u></b>
<b><u>Replicado 1</u></b>	<b><u>12,3</u></b>	<b><u>12,2</u></b>	<b><u>12,3</u></b>	<b><u>12,4</u></b>	<b><u>12,2</u></b>
<b><u>Replicado 2</u></b>	<b><u>12,4</u></b>	<b><u>12,3</u></b>	<b><u>12,4</u></b>	<b><u>12,3</u></b>	<b><u>12,3</u></b>
<b><u>Replicado 3</u></b>	<b><u>12,5</u></b>	<b><u>12,3</u></b>	<b><u>12,3</u></b>	<b><u>12,5</u></b>	<b><u>12,3</u></b>
<b><u>Replicado 4</u></b>	<b><u>12,3</u></b>	<b><u>12,4</u></b>	<b><u>12,6</u></b>	<b><u>12,4</u></b>	<b><u>12,4</u></b>
<b><u>Replicado 5</u></b>	<b><u>12,4</u></b>	<b><u>12,3</u></b>	<b><u>12,4</u></b>	<b><u>12,3</u></b>	<b><u>12,3</u></b>

**RESUMEN**

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

Se emplea el análisis de ANOVA con un factor.

**ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA)**

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

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.

<b><u>Componente de incertidumbre asociado al sesgo: <math>u(\text{bias})</math></u></b>	
<b><u>Paso</u></b>	<b><u>Desarrollo</u></b>
<b><u>1.- Estimar incertidumbre asociada a la media <math>u(x)</math> para el Nivel 3</u></b>	$u_{(x)} = \sqrt{\frac{MS_{btw}}{n_{total}}} = \sqrt{\frac{0,0116}{25}} = 0,022 \text{ g/dL}$
<b><u>Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión: <math>uR_w</math></u></b>	
<b><u>Paso</u></b>	<b><u>Desarrollo</u></b>
<b><u>1.- Estimar el componente de la varianza dentro de las corridas (<math>V_w</math>), Nivel 3</u></b>	<b><u><math>V_w = 0,0078</math></u></b> <b><u>(Varianza de repetibilidad)</u></b>
<b><u>2.- Estimar el componente de la varianza pura entre corridas (<math>V_B</math>), Nivel 3</u></b>	<b><u>Si: <math>MS1 \leq MS2</math>; entonces <math>V_B = 0</math></u></b> <b><u>Caso contrario: <math>V_B = (MS1-MS2)/n_0</math></u></b> <b><u><math>V_B = (0,0116-0,0078)/5 = 0,00076</math></u></b>
<b><u>3.- Estimar el componente asociado a la imprecisión intralaboratorio (<math>S_{wL}</math>), para el Nivel 3</u></b>	$S_{wL} = \sqrt{V_w + V_B}$ $S_{wL} = \sqrt{0,0078 + 0,00076} = 0,09 \text{ g/dL}$



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

<b>Estimación de la Incertidumbre combinada (<math>u_c</math>)</b>	
<b>1.- Combine componente aleatorio y sistemático (Nivel 3)</b>	$u_{c(Nivel\ 3)} = \sqrt{(0,09)^2 + (0,022)^2} = 0,09\text{ g/dL}$
	-
	-
	-
<b>Estimación de la Incertidumbre expandida (U)</b>	
<b>1.- Estime incertidumbre expandida unidades (g/dL).</b>	$U_{(Nivel\ 3)} = 2 * 0,09$ $U = 0,18\text{ g/dL}$
<b>2.- Estime incertidumbre expandida en (%).</b>	$Media\ (25\text{ réplicas}) = 12,35\text{ g/dL}$ $U_{(Nivel\ 3)} = (0,18/12,35)*100 = 1,46\%$

**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.

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

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

<u>CV% grupo de consenso (Nivel 1)</u>	<u>N° Laboratorios grupo (Nivel 1)</u>	<u>CV% * N° Lab</u>
<u>2,7</u>	<u>28</u>	<u>75,6</u>
<u>2,6</u>	<u>26</u>	<u>67,6</u>
<u>2,7</u>	<u>27</u>	<u>72,9</u>
<u>2,8</u>	<u>27</u>	<u>75,6</u>

<u>2,8</u>	<u>28</u>	<u>78,4</u>
<u>2,8</u>	<u>28</u>	<u>78,4</u>
<b>Sumatoria:</b>	<b>164</b>	<b>448,5</b>
<b>CV<sub>PP</sub>%</b>	<b>2,73</b>	

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:

<u>Incertidumbre obtenida</u>	<u>Incertidumbre objetivo</u>	<u>Decisión</u>
<u>5,2%</u>	<u>7,1%</u>	<u>Aceptado</u>

b. Utilizando PEEC:

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

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

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

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

**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:**

	<b><u>Incertidumbre obtenida</u></b>	<b><u>Incertidumbre objetivo</u></b>	<b><u>Decisión</u></b>
<b><u>Glucosa (Nivel 1):</u></b>	<b><u>7,0%</u></b>	<b><u>7,4%</u></b>	<b><u>Aceptado</u></b>
<b><u>Glucosa (Nivel 2):</u></b>	<b><u>6,0%</u></b>	<b><u>7,4%</u></b>	<b><u>Aceptado</u></b>

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